

# Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

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

**С.В. Туркина**, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, [turkina.vlg@gmail.com](mailto:turkina.vlg@gmail.com)

**Ю.Е. Лопушкова**, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, [yulija.89@bk.ru](mailto:yulija.89@bk.ru)

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

## Резюме

**Введение.** Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) все чаще встречаются в клинической практике врача. Коморбидность ХСН и ХОБЛ способствует высокой смертности таких пациентов. Терапия, которая назначается пациентам с ХСН и ХОБЛ, не всегда может оказывать положительное влияние на состояние сосудов. В связи с этим исследователи стали обращать внимание на препараты, которые благоприятно действуют на сосуды, не ухудшая при этом течение ХСН и ХОБЛ. Одним из таких препаратов является мельдоний.

**Цель исследования** – изучить влияние мельдония в составе комплексной терапии на жесткость магистральных артерий и микроциркуляцию у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В открытое рандомизированное исследование было включено 60 пациентов в возрасте 45–70 лет с ХСН II А стадии II–III функционального класса (клинические рекомендации РКО, ОССН, 2020) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD, 2021) вне обострения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – основная (n = 30) с ХСН и ХОБЛ – принимала в составе комплексной терапии мельдоний в дозировке 1000 мг/сут, 2-я группа – контрольная (n = 30) – находилась на терапии ХСН и ХОБЛ только базисными препаратами. Период наблюдения – 12 нед.

**Результаты.** После 12-недельной терапии с включением мельдония в комплексное лечение пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечено снижение ригидности магистральных артерий, улучшение регуляции и показателей микроциркуляции, увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа микроциркуляции.

**Выводы.** Установлено достоверное благоприятное действие комплексной терапии с включением мельдония на состояние магистральных артерий и микроциркуляцию у больных ХСН и ХОБЛ, что позволяет рекомендовать применение мельдония у такой категории пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, жесткость сосудов, микроциркуляция, мельдоний

**Для цитирования:** Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2022;16(16):–. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-->

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

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

**Svetlana V. Turkina**, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, [turkina.vlg@gmail.com](mailto:turkina.vlg@gmail.com)

**Yulia E. Lopushkova**, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, [yulija.89@bk.ru](mailto:yulija.89@bk.ru)

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

## Abstract

**Introduction.** Patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are increasingly found in the clinical practice. The comorbidity of CHF and COPD promotes high mortality in such patients. Therapy that is prescribed to patients with CHF and COPD may not always have a positive effect on the condition of blood vessels. In this regard, researchers began to pay attention to drugs that have a beneficial effect on blood vessels, without worsening the course of CHF and COPD, one of which is meldonium.

**The purpose of the study.** To study the effect of meldonium as part of complex therapy on arterial stiffness and microcirculation in patients with CHF and COPD.

**Materials and methods.** The open randomized study included 60 patients with CHF IIA stage, II-III functional class (clinical recommendations of RKO, OSSF 2020) and COPD of the I–III degree of airflow restriction (classification GOLD 2021) without exacerbation. The patients were divided into 2 groups: the 1<sup>st</sup> group – the main group (n = 30) with CHF and COPD, which was prescribed meldonium as part of complex therapy at a dosage of 1000 mg/day, the 2<sup>nd</sup> group – the control group (n = 30) was on therapy only with basic drugs of CHF and COPD. The observation period is 12 weeks.

**Results.** As a result of 12 weeks of therapy with the inclusion of meldonium in the complex therapy of patients with CHF and COPD, a decrease in the stiffness of the main arteries, an improvement in the regulation and parameters of microcirculation, an increase in the frequency of occurrence of the normocirculatory type of microcirculation were noted.

**Conclusions.** A significant useful effect of complex therapy with the inclusion of meldonium on the condition of arterial stiffness and microcirculation in patients with CHF and COPD has been established, which makes it possible to recommend the use of meldonium in this category of patients.

**Keywords:** chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, arterial stiffness, microcirculation, meldonium

**For citation:** Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):-. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17->.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) все чаще встречаются в клинической практике врача. Количество больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ с каждым годом увеличивается, что обуславливает высокую смертность этой категории коморбидных пациентов [1, 2].

По мнению ряда авторов, тяжелое клиническое состояние таких коморбидных пациентов и высокая смертность связаны с нарушениями функционирования сосудистого русла [3–8]. Как при ХСН, так и при ХОБЛ происходят изменения как в крупных сосудах, так и на уровне микроциркуляторного звена.

При ХСН и ХОБЛ повышение артериальной ригидности может быть представлено как системное проявление этих заболеваний и может выступать как один из механизмов взаимоотношения при этой коморбидности [9, 10]. При этом увеличение жесткости магистральных артерий с увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) > 10 м/с по магистральным артериям является независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений [11–13].

Изменения жесткости магистральных артерий приводят к нарушению соотношения между состоянием гладких мышц артериол, а также работы пре- и посткапиллярных сфинктеров микроциркуляторного русла. Сочетаясь с органическими нарушениями сосудистой стенки, подобные изменения приводят к расстройству микрогемодинамики в виде нарушения проницаемости капиллярной стенки. Наряду с изменениями микрогемодинамики, происходит нарушение трофики органов и тканей, нарастает гипоксия, накапливаются недоокисленные метаболиты [14].

Наличие сопутствующей ХОБЛ у пациента приводит к выделению в кровотоки большого количества провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8 и т.д.), что способствует развитию бронхиальной обструкции,

гиперсекреции слизи, гипоксемии и прогрессированию дыхательной недостаточности, что усугубляет течение ХСН [15].

По мнению ряда авторов, в основе нарушений макросудистого русла и микроциркуляторного звена лежит эндотелиальная дисфункция, которая начинает формироваться еще до выраженных клинических проявлений [14, 16–21].

Терапия, назначаемая пациентам с ХСН и сопутствующей ХОБЛ, не всегда может оказывать положительное влияние на состояние сосудов. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -блокаторы, составляющие базисную терапию пациентов с ХСН ишемического генеза, в ряде случаев могут ухудшить течение ХОБЛ: увеличивается одышка, повышается риск развития кашля, учащаются приступы бронхообструкции. В свою очередь, использование  $\beta_2$ -агонистов и глюкокортикоидов – препаратов, назначаемых при ХОБЛ, – также может неблагоприятно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии, повышая риск развития аритмий, артериальной гипертензии [17]. Встает вопрос о назначении лекарственных средств, которые могли бы нивелировать сосудистые события, не ухудшая течение как ХСН, так и ХОБЛ.

Одним из таких препаратов является мельдоний (оригинальный препарат Милдронат®, «Гриндекс», Латвия). Мельдоний – цитопротектор, антигипоксикант, антиоксидант, обеспечивает защиту и энергосбережение клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мельдоний хорошо зарекомендовал себя в лечении пациентов с ХСН, сопутствующей ишемической болезни сердца [22–27].

Полученные данные свидетельствуют о том, что мельдоний может действовать на уровне эндотелия сосудов, приводя к улучшению гемодинамики, уменьшению вазоспазма у пациентов с ХСН [28]. Однако данных об изучении действия мельдония на жесткость сосудистой стенки и микроциркуляцию (МКЦ) у пациентов с ХСН и ХОБЛ в доступной нам литературе мы не нашли, что послужило целью нашего исследования.

**Цель исследования** – изучить влияние мельдония в составе комплексной терапии на жесткость магистральных артерий и МКЦ у больных ХСН и ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое рандомизированное исследование было включено 60 пациентов в возрасте 45–70 лет с ХСН II А стадии II–III функционального класса (клинические рекомендации Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности, 2020) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ), 2021) вне обострения. У всех пациентов в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда давностью от 1 года до 5 лет. Исследование было одобрено региональным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета, протокол № 193-2014.

Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – основная (n = 30 пациентов) с ХСН и ХОБЛ – получала в составе комплексной терапии мельдоний (Милдронат®, «Гриндекс», Латвия) в дозировке 1000 мг/сут, 2-я группа – контрольная (n = 30 пациентов) – находилась только на терапии базисными препаратами ХСН и ХОБЛ. Пациенты находились под наблюдением в течение 12 нед. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*. Пациенты были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, степени тяжести ХСН и ХОБЛ, а также по дозам принимаемых препаратов от ХСН (эналаприл 5,0–20 мг, бисопролол 5–10 мг, торасемид 2,5–10 мг, спиронолактон 25–50 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг) и ХОБЛ (олодатерола гидрохлорид / тиотропия бромид (2,5/2,5 мкг/сут) или тиотропия бромид (0,0225 мг/сут).

В начале исследования и через 12 нед. терапии изучали жесткость сосудов с помощью расчета СРПВ по сосудам эластического (Сэ) и мышечного (См) типа. Для оценки ригидности магистральных артерий использовали сфигмографическую приставку АПК «Поли-Спектр-8/Е». Учитывался процент частоты встречаемости пациентов с показателем СРПВ Сэ и СРПВ См > 10 м/с. Эндотелий-зависимую вазодилатацию оценивали с помощью анализа изменений СРПВ См на фоне пробы с реактивной гиперемией. Нормой считалось снижение СРПВ См после окклюзионной пробы не менее 20% от исходного. Парадоксальной реакцией считалось увеличение СРПВ См после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин, в сравнении с СРПВ См в состоянии покоя [29, 30].

Состояние МКЦ изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (Россия). Оценивали регуляцию микрокровотока и показатели МКЦ с учетом общепринятых рекомендаций [31, 32].

При анализе регуляции микрокровотока учитывались следующие показатели: процент частоты встречаемости показателя МКЦ и резервного кровотока крови (РКК) в пределах нормы, процент устойчивости регуляции микрокровотока, процент активности микрокровотока в пределах нормы, проценты активности эндотелиального компонента в регуляции МКЦ (снижение активности, пределы нормы, повышение активности), проценты актив-

• **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

• **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

| Параметры                 | 1-я группа (основная) | 2-я группа (контрольная) | p      |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------|--------|
| Количество пациентов, n   | 30                    | 30                       | > 0,05 |
| Женщины, n (%)            | 7 (23,4%)             | 4 (18,3%)                | > 0,05 |
| Мужчины, n (%)            | 23 (76,6%)            | 26 (86,7%)               | > 0,05 |
| Возраст, лет              | 63,5 [61,0; 68,0]     | 65,0 [62,0; 67,0]        | > 0,05 |
| АГ, %                     | 100                   | 100                      | > 0,05 |
| САД, мм рт. ст.           | 130 [120; 140]        | 130 [120; 140]           | > 0,05 |
| ДАД, мм рт. ст.           | 80 [75; 80]           | 80 [75; 80]              | > 0,05 |
| ЧСС, уд/мин               | 64,5 [60; 72]         | 70,0 [63; 73]            | > 0,05 |
| Длительность ХСН, лет     | 2 [2; 3]              | 2 [2; 3]                 | > 0,05 |
| Длительность ХОБЛ, лет    | 6 [4; 9]              | 5 [4; 8]                 | > 0,05 |
| ФК ХСН                    | 2,5 [2; 3]            | 2 [2; 3]                 | > 0,05 |
| ИКЧ, пачка/лет            | 30,0 [15; 40]         | 30,0 [15; 40]            | > 0,05 |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % | 65 [57; 69]           | 66,5 [62; 69]            | > 0,05 |
| ОФВ <sub>1</sub> , %      | 48,5 [37,0; 60,0]     | 54,0 [41,0; 68,0]        | > 0,05 |

*Примечание.* АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ИКЧ – индекс курящего человека; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – индекс Тиффно, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ности нейрогенного компонента в регуляции МКЦ (снижение активности, пределы нормы, повышение активности), процент частоты встречаемости нормального венозного оттока и потребления кислорода тканями в пределах нормы, проценты частоты встречаемости нарушений регуляции МКЦ при проведении дыхательной пробы (снижение и повышение активности, отсутствие изменений).

Изучали следующие параметры МКЦ: коэффициент вариации (K<sub>v</sub>), среднюю величину перфузии в микроциркуляторном русле на исследуемом участке за определенный промежуток времени (M), оценивали вклад нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), эндотелиального (Аэ) и дыхательного (Ад) компонентов тонуса микрососудов [31, 32].

Для анализа ритмических компонентов нейрогенных, миогенных, эндотелиальных, дыхательного ритма использовали соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к среднеквадратическому отклонению (СКО): Ан/СКО, Ам/СКО, Аэ/СКО, Ад/СКО, что позволяло исключить действие нестандартных условий проведения исследований ввиду того, что средняя модуляция кровотока (СКО) и увеличение или уменьшение амплитуды происходит однонаправлено [32]. Для оценки резервных возможностей МКЦ с анализом РКК проводили окклюзионную пробу. Артериоловеноулярный рефлекс характеризовали при помощи проведения дыхательной пробы (индекс дыхательной пробы – ИДП). Эндотелиаль-

- **Таблица 2.** Показатели эластичности магистральных артерий включенных пациентов на фоне терапии (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])
- **Table 2.** Indicators of elasticity of the main arteries of the included patients on the background of therapy (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

| Параметры                 | 1-я группа (основная) |                    | Δ %    | 2-я группа (контрольная) |                     | Δ %  |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|--------|--------------------------|---------------------|------|
|                           | Исходно               | Через 12 недель    |        | Исходно                  | Через 12 недель     |      |
| СРПВ Сэ, м/с              | 8,8<br>[8,2; 11,4]    | 8,4*<br>[7,7; 9,4] | -4,5   | 10,1<br>[9,2; 11,0]      | 10,0<br>[9,1; 10,9] | -0,9 |
| СРПВ См, м/с              | 9,8<br>[8,2; 11,4]    | 8,5*<br>[7,1; 9,1] | -13,2# | 9,4<br>[8,7; 10,7]       | 9,3<br>[8,6; 10,6]  | -1,0 |
| См/Сэ, у.е.               | 0,95<br>[0,9; 1,1]    | 0,96<br>[0,8; 1,1] | 1,0    | 0,91<br>[0,8; 0,9]       | 0,90<br>[0,8; 0,9]  | -1,0 |
| Парадоксальные реакции, % | 16,6                  | 13,3               | -3,3   | 23,3                     | 23,3                | 0    |
| СРПВ Сэ > 10 м/с, %       | 43,3                  | 20,0*              | -23,3# | 53,3                     | 50,0                | -3,3 |
| СРПВ См > 10 м/с, %       | 46,6                  | 10,0*              | -36,6# | 33,3                     | 33,3                | 0    |

*Примечание.* СРПВ Сэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, СРПВ См – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа.  
\* Достоверные различия на фоне лечения внутри групп. # Достоверные различия на фоне лечения между группами.

ная функция микрососудистого русла анализировалась с помощью показателя, характеризующего эндотелий-зависимую вазодилатацию, расчетного эндотелий-зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ). ЭЗКТ зависит от уровня среднего артериального давления, среднего уровня перфузии, СКО и амплитуды эндотелиальных колебаний. На основании показателя МКЦ на исходной ЛДФ-грамме и РКК при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип МКЦ. Были выделены типы МКЦ: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический [31].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>], где Me – медиана, [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] – 25-й и 75-й процентили соответственно. Для оценки качественных показателей использовался точный метод Фишера. Сравнение данных двух независимых выборок по количественному показателю изучали с помощью критерия Манна – Уитни, при анализе результатов до и после лечения в каждой группе использовался критерий Уилкоксона. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечена положительная динамика со стороны эластичности магистральных артерий у больных ХСН и ХОБЛ, принимавших мельдоний в дополнение к базисной терапии. СРПВ Сэ снизилась на 4,5%, СРПВ См – на 13,2% через 12 нед. лечения;  $p < 0,05$  (табл. 2). В группе пациентов, принимавших препараты только базисной терапии ХСН и ХОБЛ, СРПВ Сэ снизился на 0,9%, а СРПВ См – на 1,0%. Разница между группами по показателю СРПВ См статистически значима.

Количество парадоксальных реакций при проведении окклюзионной пробы у пациентов основной группы уменьшилось, однако значения не достигли критериев достоверности. В группе контроля количество парадоксальных реакций не изменилось.

Обращает на себя внимание, что через 12 нед. терапии в основной группе пациентов статистически значимо снизился процент частоты встречаемости СРПВ Сэ > 10 м/с (с 43,3 до 20,0%) и СРПВ См > 10 м/с (с 46,6 до 10,0%). В группе контроля значимых изменений не отмечено (СРПВ Сэ 53,3% исходно против 50,0% после лечения, СРПВ См – 33,3% до и после лечения). Разница между группами по показателям СРПВ > 10 м/с достоверна (табл. 2).

Снижение ригидности магистральных артерий привело к благоприятным изменениям и в микроциркуляторном звене, так как сосудистый тонус является одним из пассивных факторов, влияющих на МКЦ [32, 33].

При оценке влияния мельдония в составе 12-недельной комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ на регуляцию микроциркуляторного кровотока и параметры МКЦ установлен благоприятный эффект в виде достоверного прироста процента частоты встречаемости показателя РКК в пределах нормы в основной группе пациентов. Процент РКК в пределах нормы увеличился через 12 нед. терапии на 53,3% (16,7% исходно против 70% на фоне терапии), в сравнении с группой контроля, где прирост процента РКК в пределах нормы не достиг критериев значимости и увеличился только на 2,3% (34,3% исходно против 36,6% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Кроме того, выявлено достоверное увеличение показателя МКЦ – РКК в группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, – на 13,5%, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами, где показатель РКК увеличился на 0,1%;  $p > 0,005$ . Разница между группами статистически значима.

Частота встречаемости сниженной активности эндотелиального компонента при оценке регуляции МКЦ в группе пациентов, принимавших в течение 12 нед. мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ, уменьшилась с 42,1 до 26,7% ( $\Delta$  % – 15,4%), тогда как в группе базисной терапии – на 2,9% (29,5% исходно против 26,6% через 12 нед.,  $p > 0,05$ ). Разница между

группами по конечным точкам достоверна. На этом фоне в основной группе пациентов отмечалось достоверное снижение показателя ЭЗКТ на 30,2%, в сравнении с группой контроля, где ЭЗКТ увеличился на 6,5% ( $p > 0,05$ ). Разница между группами статистически значима. При этом у пациентов 1-й группы отмечалось увеличение показателя Аэ/СКО на 27,2%, в сравнении со 2-й группой, где показатель Аэ/СКО снизился на 7,6% ( $p > 0,05$ ). Разница между группами достоверна.

Установлено достоверное снижение показателей МКЦ: Ад на 6,4% и ИДП на 47,3% в основной группе пациентов, в сравнении с группой контроля, где Ад увеличился на 3,3% ( $p > 0,005$ ), а ИДП повысился на 23,8% ( $p > 0,005$ ). По параметру ИДП разница между группами статистически значима.

Также при оценке регуляции МКЦ выявлено статистически значимое снижение процента нарушений венозного оттока на 27,0% (87,0% исходно против 60,0% на фоне терапии) в основной группе пациентов, в сравнении с группой контроля, где значения не достигли критериев достоверности, и прирост составил 0,6% (29,4% исходно против 30,0% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Обращает на себя внимание, что при анализе регуляции МКЦ в основной группе пациентов через 12 нед. терапии отмечалось улучшение потребления кислорода тканями (29,0% исходно против 30% на фоне терапии), в отличие от группы контроля, где через 12 нед. потребление кислорода тканями снизилось (32,4% исходно против 20% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима.

При анализе типов МКЦ выявлено статистически значимое уменьшение патологических типов МКЦ (спастический и гиперемический типы) и достоверное увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа на 26,7% в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ, принимавших мельдоний в течение 12 нед. в составе комбинированной терапии (40,0% исходно против 66,7% на фоне терапии). Отмеченные изменения обусловлены статистически значимым снижением процента встречаемости гиперемического типа МКЦ. В группе контроля достоверных изменений не наблюдалось, частота встречаемости нормоциркуляторного типа увеличилась на 6,6% от исходного (50,0% исходно против 56,6% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Данные представлены в *табл. 3*.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного нами исследования по оценке влияния 12-недельного приема мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ на состояние магистральных артерий и МКЦ-русла было отмечено достоверное снижение СРПВ Сэ и СРПВ См, в сравнении с пациентами, которые продолжали прием базисных препаратов при данных заболеваниях. Отмеченный эффект клинически значим для пациентов как с ХСН, так и с ХОБЛ. Известно, что повышенная жесткость магистральных артерий приводит к увеличению сосудистого тонуса, повышению артериального давления, увеличению нагрузки на сердце, фиброзу миокарда, гипертрофии левого желудочка и прогрессированию ХСН [34–36].

В свою очередь, увеличение жесткости сосудов при ХОБЛ также способствует увеличению нагрузки на сердце, развитию диастолической и систолической дисфункции. Чем больше жесткость магистральных артерий при ХОБЛ, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них [3, 37–40].

Отмеченный нами в ходе проведенного исследования эффект мельдония на жесткость сосудистой стенки, возможно, обусловлен присущим препарату благоприятным действием на эндотелиальную выстилку сосудистого русла [28, 41–43].

Мельдоний способствует обратимому ингибированию  $\gamma$ -бутиробетаина (ГББ) – последнего фермента в цепочке биосинтеза карнитина, участвующего в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии клеток для образования аденозинтрифосфата, в том числе эндотелиальных. Снижение карнитина способствует резкому росту уровня ГББ. Родство строения ГББ и ацетилхолина опосредует активацию ацетилхолиновых рецепторов при повышении ГББ в плазме, в том числе в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов с последующей индукцией биосинтеза оксида азота, который способствует вазодилатации сосудистого русла и, возможно, снижению ригидности магистральных артерий [24, 28, 42, 44]. Обращает на себя внимание статистически значимое снижение СРПВ См в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, чего не наблюдалось в группе пациентов, получавших только базисную терапию. Разница между группами в нашем исследовании была статистически значима. Вероятно,

- **Таблица 3.** Типы микроциркуляции на фоне терапии (Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ])
- **Table 3.** Types of MCC on the background of therapy (Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ])

| Тип микроциркуляции   | 1-я группа (основная) |                 | $\Delta$ % | 2-я группа (контрольная) |                 | $\Delta$ % |
|-----------------------|-----------------------|-----------------|------------|--------------------------|-----------------|------------|
|                       | Исходно               | Через 12 недель |            | Исходно                  | Через 12 недель |            |
| Гиперемический, %     | 43,4                  | 23,3*           | -20,1#     | 26,7                     | 23,4            | -3,3       |
| Спастический, %       | 16,6                  | 10,0            | -6,6       | 23,3                     | 20,0            | -3,3       |
| Патологические, %     | 60,0                  | 33,3*           | -26,7#     | 50,0                     | 43,4            | -6,6       |
| Нормоциркуляторный, % | 40,0                  | 66,7*           | 26,7#      | 50,0                     | 56,6            | 6,6        |

\* Достоверные различия на фоне лечения внутри групп. # Достоверные различия на фоне лечения между группами.

данный эффект связан именно с тем, что сосуды мышечного типа могут изменять свой тонус в зависимости от факторов регуляции, одним из которых является эндотелиальный компонент [45]. Возможно, благоприятное действие мельдония на эндотелий сосудов мышечного типа способствовало снижению ригидности сосудов, а это, в свою очередь, привело к уменьшению частоты встречаемости СРПВ Сэ и СРПВ См > 10 м/с, известного как фактор сердечно-сосудистого риска [11–13].

Можно предположить, что благоприятный эффект мельдония на состояние магистральных артерий и МКЦ в первую очередь обусловлен улучшением функционирования эндотелиальной выстилки сосудов за счет увеличения выделения в кровотоке оксида азота, являющегося ключевым регулятором микрососудистого кровотока и снижения эндотелина 1 [28, 41–43]. В нашем исследовании данный эффект подтверждался достоверным уменьшением частоты встречаемости процента сниженного эндотелиального компонента регуляции МКЦ, а также статистически значимым уменьшением показателя ЭЗКТ и увеличением параметра Аэ/СКО, что может свидетельствовать об уменьшении спазма артериол [46].

Также в основной группе пациентов выявлено закономерное статистически значимое повышение РКК и достоверное увеличение частоты встречаемости процента РКК в пределах нормы при анализе регуляции МКЦ. Подобный благоприятный эффект мельдония свидетельствует об увеличении уровня перфузии, снижении застоя крови в венах, улучшении эффективности микрокровоотока, повышении резервных возможностей кровотока [32, 33, 47]. При этом в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний, отмечалось достоверное снижение показателей Ад и ИДП, что свидетельствует о снижении респираторной флуктуации, улучшении оттока крови из микроциркуляторного звена и уменьшении венозного застоя [48].

Кроме того, отмечался достоверный прирост частоты встречаемости нормальных показателей венозного оттока. Уменьшение венозного застоя, вероятно, влечет за собой снижение гипоксии органов и тканей. Помимо этого, положительная динамика показателя РКК в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, свидетельствует об улучшении перфузии тканей, что также способствует уменьшению выраженности гипоксии. Данный эффект подтверждался в нашем исследовании и достоверным приростом процента потребления кислорода тканями.

За счет нормализации регуляции микрокровоотока и улучшения показателей МКЦ в основной группе пациентов достоверно увеличилась частота встречаемости нормоциркуляторного типа МКЦ, и статистически значимо реже встречались патологические типы, что является клинически значимым эффектом у такой категории пациентов. Обращает на себя внимание достоверное снижение частоты встречаемости гиперемического типа МКЦ на фоне терапии больных ХСН и ХОБЛ с включением мельдония. Известно, что гиперемический тип МКЦ включает в себя сниженные показатели перфузии МКЦ и досто-

верно высокие значения Ад и ИДП, что приводит к застою крови в микроциркуляторном русле и нарушению венозного оттока крови из МКЦ. Возникая на фоне воспалительных явлений в сосудах (а ХСН и ХОБЛ являются классическими хроническими воспалительными заболеваниями, проявляющимися на уровне сосудов), гиперемический тип МКЦ включает в себя изменения сосудистой стенки в виде воспалительной инфильтрации интимы сосудов, гиперплазии эндотелия, сужения просвета сосудов, при этом нарушается артериоло-венулярное функционирование микроциркуляторного русла [11, 31, 49–53]. Возможно, статистически значимое снижение частоты встречаемости патологического гиперемического типа МКЦ обусловлено именно благоприятным действием мельдония на эндотелиальную функцию сосудов. Выделение оксида азота эндотелием сосудов при приеме мельдония у больных ХСН и ХОБЛ, вероятно, провоцирует приток противовоспалительных клеток, улучшается МКЦ, восстанавливается РКК. Благоприятные изменения в эндотелии артериол способствуют снижению их ригидности, в особенности в сосудах мышечного типа. За счет снижения ригидности артериол (пассивного фактора, влияющего на МКЦ) уменьшаются респираторные флуктуации в виде снижения ИДП и Ад, что приводит к уменьшению венозного застоя, улучшению оттока крови из микроциркуляторного русла и улучшению потребления кислорода тканями.

В настоящее время признано, что патофизиология сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в основном обусловлена нарушением МКЦ миокарда [6], являясь важными целями лечения. Более того, новая парадигма сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у коморбидных пациентов предусматривает сопутствующие заболевания как факторы, которые вызывают дисфункцию и ремоделирование миокарда посредством коронарного микрососудистого эндотелиального воспаления [6]. Хроническое воспаление при ХОБЛ является как преморбидным признаком ХСН с сохраненной фракцией выброса [54], так и фактором смертности от нее [55]. Поэтому полученные нами данные о положительном влиянии 12-недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии больных ХСН и ХОБЛ на регуляцию микрокровоотока и показатели МКЦ имеют важное клиническое значение для этой категории коморбидных пациентов.

Клиническое значение коррекции нарушений МКЦ мельдонием при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ выражается в возможности улучшения клинического течения ХСН, улучшении функции внешнего дыхания, повышении качества жизни пациентов как с ХОБЛ, так и с ХСН, как это было показано ранее [22, 28, 41, 56, 57].

Кроме того, благоприятный эффект мельдония на состояние магистральных сосудов и МКЦ у этой категории коморбидных пациентов может быть опосредован его антиоксидантными эффектами. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса [58, 59], сводя

к минимуму образование пероксинитритов, которые ухудшают эндотелиальную дисфункцию [60]. Мельдоний может нивелировать последствия нежелательного накопления жирных кислот в клетке (что приводит к формированию эффекта липотоксичности), снижая маркеры апоптоза и некроза и повышая антиоксидантную защиту [61], являясь наднозологическим препаратом [62] в борьбе с липотоксичностью [63].

Таким образом, использование мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ открывает новые возможности для дополнительного положительного влияния на состояние макро- и микросудистого русла, благоприятно воздействуя на клиническое состояние этой категории коморбидных пациентов.

## Выводы

1. У пациентов с ХСН и ХОБЛ, получавших мельдоний в дозе 1000 мг/сут в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ, отмечалось достоверное снижение СРПВ по сосудам эластического и мышечного типа. Выявлена статистически значимая разница по снижению СРПВ См, достоверно уменьшалась частота встречаемости

СРПВ > 10 м/с, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами при ХСН и ХОБЛ.

- У больных ХСН и ХОБЛ, получавших в составе комплексной терапии мельдоний 1000 мг/сут, выявлено достоверное улучшение регуляции и показателей микрокровотока, свидетельствующие об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции сосудов, нормализации РКК, улучшении оттока крови из венозного звена и снижении нарушений венозного оттока; увеличение потребления кислорода тканями, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами.
- У пациентов с ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа МКЦ за счет статистически значимого снижения патологического гиперемического типа МКЦ, в сравнении с группой пациентов, принимавших только базисную терапию.

Поступила / Received 15.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2022

Принята в печать / Accepted 30.08.2022



## Список литературы / References

- Малыгин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В., Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Бойцов С.А. и др. *Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью: национальные клинические рекомендации*. М.; 2018. 61 с. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ%20и%20ХОСН%20рекомендации%20проект.pdf>. Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V., Arutyunov G.P., Babak S.L., Boitsov S.A. et al. *Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: national clinical guidelines*. Moscow; 2018. 61 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ%20и%20ХОСН%20рекомендации%20проект.pdf>.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. *Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение*. *Кардиология*. 2018;58(65):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. *Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment*. *Kardiologiya*. 2018;58(65):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Roeder M., Sievi N.A., Kohlbrenner D., Clarenbach CF, Kohler M. Arterial Stiffness Increases Over Time in Relation to Lung Diffusion Capacity: A Longitudinal Observation Study in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:177–187. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234882>.
- Vaes A.W., Spruit M.A., Van Keer K., Barbosa-Breda J., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. et al. Structural analysis of retinal blood vessels in patients with COPD during a pulmonary rehabilitation program. *Sci Rep*. 2020;10(1):31. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56997-5>.
- Tuder R.M., Cool C.D. Pulmonary Arteries and Microcirculation in COPD With Pulmonary Hypertension: Bystander or Culprit? *Chest*. 2019;156(1):4–6. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.100>.
- Miličić D., Jakuš N., Fabijanović D. Microcirculation and Heart Failure. *Curr Pharm Des*. 2018;24(25):2954–2959. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180625143232>.
- Gutterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O., Durand M.J., Freed J.K., Ait-Aissa K., Beyer A.M. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res*. 2016;118(1):157–172. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305364>.
- Hueper K., Vogel-Clausen J., Parikh M.A., Austin J.H., Bluemke D.A., Carr J. et al. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):570–580. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-21200C>.
- Драпкина О.М., Дадаева В.А. Жесткость сосудистой стенки при хронической сердечной недостаточности. *Клиницист*. 2013;7(3-4):27–33. Режим доступа: <https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/7/0>.
- Drapkina O.M., Dadaeva V.A. Arterial stiffness in chronic heart failure. *Klinitsist*. 2013;7(3-4):27–33. (In Russ.) Available at: <https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/7/0>.
- Crim C., Brook R., Anderson J., Kilbride S. Pulse wave velocity (PWV) in patients with moderate COPD and cardiovascular risk: The effect of an inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonist/corticosteroid (SUMMIT). *Eur Resp J*. 2016;48:0A3312. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA3312>.
- Almagro P., Acosta E., Navarro A., Murillo M.F., Valdivielso S., de la Sierra A. Study of arterial stiffness in patients with an acute coronary event and chronic obstructive pulmonary disease confirmed by spirometry. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019;219(5):251–255. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.08.007>.
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милыгин В.А., Олейников В.Э. и др. *Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике*. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(2):4–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>.
- Laurent S., Marais L., Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):669–679. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.039>.
- Тепляков А.Т., Калужин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д. и др. *Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):162–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>. Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Rachkovsky M.I., Bepalova I.D. et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2017;16(1):162–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>.
- Даниленко С.А., Ландышев Ю.С. Микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;9(1):38–41. Режим доступа: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/589/484>. Danilenko S.A., Landyshev Yu.S. Microhemocirculatory disorders in bronchial mucosa in patients with COPD. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;1(33):38–41. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/589/484>.
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.В. (ред.). *Терапевтические аспекты кардиологической практики*. М.: Российское кардиологическое общество; 2020. Т. 1, 212 с. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/documents/Book\\_02\\_noprint.pdf](https://scardio.ru/content/documents/Book_02_noprint.pdf). Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.V. (eds). *Therapeutic aspects of cardiology practice*. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2020. Vol. 1, 212 p. (In Russ.) Available at: [https://scardio.ru/content/documents/Book\\_02\\_noprint.pdf](https://scardio.ru/content/documents/Book_02_noprint.pdf).

17. Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? *PMЖ*. 2018;10(1):36–39. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Serdechno-sosudistaya\\_patologiya\\_ubolnyh\\_hronicheskoy\\_obstruktivnoy\\_boleznyu\\_legkih\\_kak\\_my\\_lechim](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Serdechno-sosudistaya_patologiya_ubolnyh_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih_kak_my_lechim).
- Ovcharenko S.I. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat it? *RMJ*. 2018;10(1):36–39. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Serdechno-sosudistaya\\_patologiya\\_ubolnyh\\_hronicheskoy\\_obstruktivnoy\\_boleznyu\\_legkih\\_kak\\_my\\_lechim](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Serdechno-sosudistaya_patologiya_ubolnyh_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih_kak_my_lechim).
18. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248:97–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>.
19. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30<sup>th</sup> anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22–96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>.
20. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S. et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):357–418. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011833>.
21. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;(4):11–15. Режим доступа: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/168>.
- Akhmineeva A.K., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P. Pathogenetic features of endothelial dysfunction at respiratory-cardiac comorbidity. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(4):11–15. (In Russ.) Available at: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/168>.
22. Dzerve V. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial “MILSS I”. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>.
23. Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме. *Ліки України*. 2012;(1):48–53. Режим доступа: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
- Belovol A.N., Knyazkova I.I. Therapeutic potential of meldonium in acute coronary syndrome. *Faces of Ukraine*. 2012;(1):48–53. (In Russ.) Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
24. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021;(14):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(14):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
25. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль рFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):54–59. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Role of pFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
26. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология*. 2017;57(4):58–63. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Effektivnost-kratkosrochnoi-terapii-meldoniem-u-bolnyh-s-hronicheskoi-serdechnoi-nedostatochnostu-ishemicheskoi-etologii-i-saharnym-diabetom-2-go-tip.html>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Shilina N.N. Efficiency of short-term therapy with meldonium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya*. 2017;57(4):58–63. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Effektivnost-kratkosrochnoi-terapii-meldoniem-u-bolnyh-s-hronicheskoi-serdechnoi-nedostatochnostu-ishemicheskoi-etologii-i-saharnym-diabetom-2-go-tip.html>.
27. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Фабрицкая С.В., Поletaeva Л.В. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека*. 2017;(6):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Possibilities of medical correction of secondary mitochondrial dysfunction in patients with coronary heart disease and comorbid pathology. *Farmateka*. 2017;(6):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
28. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. *Милдронат в кардиологии. Обзор исследований*. Рига: Гриндекс; 2013. 76 с. Режим доступа: <https://white-medicine.com/files/pubfiles/zlmf45e9.pdf>.
- Dzerve V.Ya., Kalvinsh I.Ya. *Mildronat in cardiology. Research review*. Riga: Grindeks; 2013. 76 p. (In Russ.) Available at: <https://white-medicine.com/files/pubfiles/zlmf45e9.pdf>.
29. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*. 2005;6(1):16–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25330913>.
- Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L., Ivanenko V.V., Lopatin Yu.M. Pulse wave propagation velocity in the assessment of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2005;6(1):16–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25330913>.
30. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М., Илюхина М.В., Иваненко В.В., Атаманчук Н.М., Калганова Е.Л. и др. Метод определения эндотелий-зависимой вазодилатации артерий путем оценки изменений скорости распространения пульсовой волны на фоне реактивной гиперемии. Патент RU 2265391, МПК А61В 5/02. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2265391>.
- Ilyukhin O.V., Lopatin Yu.M., Ilyukhina M.V., Ivanenko V.V., Atamanchuk N.M., Kalganova E.L. et al. Method for determining endothelium-dependent vasodilation of arteries by assessing changes in the pulse wave propagation velocity against the background of reactive hyperemia. Patent RU 2265391, IPC A61B 5/02. (In Russ.) Available at: <https://www.freepatent.ru/patents/2265391>.
31. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. (ред.). *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*. М.: Медицина; 2005. 256 с.
- Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation*. Moscow: Meditsina; 2005. 256 p. (In Russ.)
32. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. *Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови*. М.; 2012. 32 с. Режим доступа: <http://angiologia.ru/specialist/cathedra/recommendations/2012/001.pdf>.
- Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. (eds.). *Laser Doppler flowmetry in the assessment of the state and disorders of blood microcirculation*. Moscow; 2005. 32 p. (In Russ.) Available at: <http://angiologia.ru/specialist/cathedra/recommendations/2012/001.pdf>.
33. Терехин С.С., Тихомирова И.А. Оценка микроциркуляции у лиц с разным уровнем резерва кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии и витальной биомикроскопии. *Ярославский педагогический вестник (Естественные науки)*. 2012;3(3):140–144. Режим доступа: [http://vestnik.yspu.org/releases/2012\\_3e/25.pdf](http://vestnik.yspu.org/releases/2012_3e/25.pdf).
- Terekhin S.S., Tikhomirova I.A. Method of Laser Doppler Flowmetry and Vital Biomicroscopy to Estimate Microcirculation in Persons with Different Blood Flow Reserve. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin (Natural Sciences)*. 2012;3(3):140–144. (In Russ.) Available at: [http://vestnik.yspu.org/releases/2012\\_3e/25.pdf](http://vestnik.yspu.org/releases/2012_3e/25.pdf).
34. Feola M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review. *J Geriatr Cardiol*. 2012;18(2):135–140. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.02.004>.
35. Feola M., Testa M., Ferreri C., Rosso G., Rossi A., Ruocco G. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients in Comparison with Healthy Subjects and Patients with Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med*. 2019;8(10):1721. <https://doi.org/10.3390/jcm8101721>.
36. Takagi K., Ishihara S., Kenji N., Iha H., Kobayashi N., Ito Y. et al. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study. *J Cardiol*. 2020;76(2):171–176. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.02.013>.
37. Almagro P., Boixeda R., Díez-Manglano J., Gómez-Antúnez M., López-García F., Recio J. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:755–764. <https://doi.org/10.2147/COPD.S238214>.
38. Szucs B., Szucs C., Petrekanits M., Varga J.T. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4329. <https://doi.org/10.3390/ijms20184329>.
39. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2012;(9):38–42.
- Karoli, G.R. Dolishnyaya, A.P. Rebrov. Arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;(9):38–42. (In Russ.)
40. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ. *Пульмонология*. 2011;(4):109–117. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/367/364>.
- Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in COPD patients. *Pulmonologiya*. 2011;(4):109–117. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/367/364>.
41. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косивцова М.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2022;(6):13–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Kosivtsova M.A. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(6):13–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.
42. Хейло Т.С., Данилгородская Ю.А., Назаренко Г.Б., Мартынов А.И. Оценка влияния 6-недельной терапии мельдонием (Милдронат®) на показатели бульбарной капилляроскопии у пациентки с хронической ишемической болезнью сердца и головного мозга. *Терапия*. 2020;(3):105–110. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>.
- Keylo T.S., Danilgorodskaya Yu.A., Nazarenko G.B. Estimation of the influence of 6 week therapy by meldonium (Mildronate®) at bulbar capillaroscopy indexes in chronic ischemic heart and brain disease female patient. *Therapy*. 2020;(3):105–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>.

43. Туркина С.В., Стаценко М.Е. Метаболическая кардиопротекция мeldonием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечащий врач*. 2012;(7):62–65. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/07/15435475>.  
Turkina S.V., Statsenko M.E. Metabolic cardiac protection with Meldonium under ischemic heart disease: results and prospects. *Lechaschi Vrach*. 2012;(7):62–65. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/07/15435475>.
44. Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Скотников А.С., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Эффективность применения мeldonия у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2017;(12):118–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>.  
Gorokhovskaya G.N., Yun V.L., Skotnikov A.S., Martynov A.I., Maychuk E.Yu. Effectiveness of meldonium in chronic heart failure patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(12):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>.
45. Куликов В.П. Основы сосудистой гемодинамики. Лекция (тезисы). *Алтайский медицинский институт последипломного образования*. Режим доступа: <https://amipdo.ru/uploads/L20122017-1.pdf>.  
Kulikov V.P. Fundamentals of vascular hemodynamics. Lecture (abstracts). *Altai Medical Institute of Postgraduate Education*. (In Russ.) Available at: <https://amipdo.ru/uploads/L20122017-1.pdf>.
46. Лобов Г.И., Гурков А.С. Регуляция микроциркуляторного кровотока в кисти у пациентов с радиоцефалической артериовенозной фистулой для гемодиализа. *Вестник науки Сибири*. 2014;(14):291–296. Режим доступа: <http://sjs2.tpu.ru/journal/article/view/1139>.  
Lobov G.I., Gurkov A.S. Regulation of microcirculatory blood flow in the hand in patients with radiocephalic arteriovenous fistula for hemodialysis. *Siberian Journal of Science*. 2014;(14):291–296. (In Russ.) Available at: <http://sjs2.tpu.ru/journal/article/view/1139>.
47. Клинкова А.С., Каменская О.В., Булатецкая Л.М., Левичева Е.Н., Карпенко А.А., Зейдлиц Г.А. Резервные возможности периферического микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(5):34–38. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2012/5/031996-6385201257>.  
Klinkova A.S., Kamenskaia O.V., Bulatetskaya L.M., Levicheva E.N., Karpenko A.A., Zeydlits G.A. Reserve possibilities of peripheral microcirculatory blood flow in patients with chronic lower limb ischemia. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2012;5(5):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2012/5/031996-6385201257>.
48. Осяжкова А.О., Бубнов А.Ю., Тихомирова И.А. Оценка резервных возможностей системы микроциркуляции в условиях гипоксии. *Ярославский педагогический вестник (Естественные науки)*. 2011;2(3):99–105. Режим доступа: [http://vestnik.yvspu.org/releases/2011\\_2e/21.pdf](http://vestnik.yvspu.org/releases/2011_2e/21.pdf).  
Oslyakova A.O., Bubnov A.Yu., Tikhomirova I.A. Assessment of the reserve capabilities of the microcirculation system in hypoxia. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin (Natural Sciences)*. 2011;2(3):99–105. (In Russ.) Available at: [http://vestnik.yvspu.org/releases/2011\\_2e/21.pdf](http://vestnik.yvspu.org/releases/2011_2e/21.pdf).
49. Долганова Т.И., Шудло Н.А., Шихалева Н.Г., Костин В.В. Морфофизиологические характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018;17(4):24–32. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>.  
Dolganova T.I., Shchudlo N.A., Shihaleva N.G., Kostin V.V. Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren's contracture. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2018;17(4):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>.
50. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В. Изучение жесткости магистральных артерий и уровня С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2019;1(27):107–111. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>.  
Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V. Study of arterial stiffness and C-reactive protein level in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2019;1(27):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>.
51. De Miguel Díez J., Chancafe Morgan J., Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305–312. <https://doi.org/10.2147/COPD.S31236>.
52. Phillips D.B., Steinback C.D., Collins S.E., Fuhr D.P., Bryan T.L., Wong E.Y.L. et al. The carotid chemoreceptor contributes to the elevated arterial stiffness and vasoconstrictor outflow in chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol*. 2018;596(15):3233–3244. <https://doi.org/10.1113/JP275762>.
53. Vivodtzev I., Tamisier R., Bague J.P., Borel J.C., Levy P., Pépin J.L. Arterial stiffness in COPD. *Chest*. 2014;145(4):861–875. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1809>.
54. Lam C.S., Lyass A., Kraigher-Krainer E., Massaro J.M., Lee D.S., Ho J.E. et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011;124(1):24–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203>.
55. Ather S., Chan W., Bozkurt B., Aguilar D., Ramasubbu K., Zachariah A.A. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998–1005. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>.
56. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. *Терапия*. 2020;40(6):139–149. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>.  
Shishkova V.N., Martynov A.I. Modern possibilities of therapy for metabolic cardiomyopathy and heart failure. *Therapy*. 2020;40(6):139–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>.
57. Верткин А.Л., Кебина А.Л., Сычева А.С., Царегородцев С.В. Эффективность применения мeldonия в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Лечащий врач*. 2019;(2):11. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/677/667>.  
Vertkin A.L., Kebina A.L., Sycheva A.S., Tsaregorodtsev S.V. Efficiency of meldonium application in complex treatment of patients with chronic heart failure decompensation. *Lechaschi Vrach*. 2019;(2):11. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/677/667>.
58. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Лусов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал*. 2009;(1):31–37. Режим доступа: <https://russjcardiolelpub.ru/jour/article/view/1318>.  
Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Lusov V.A. Antioxidant effect of meldonate in patients after coronary revascularisation. *Russian Journal of Cardiology*. 2009;(1):31–37. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiolelpub.ru/jour/article/view/1318>.
59. Михин В.П., Тюриков П.Ю. Противоишемическая и антиоксидантная активность мeldonия у больных ИБС со стабильной стенокардией. *Медицинский совет*. 2016;(13):56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>.  
Mikhin V.P., Tyurikov P.Yu. Anti-ischemic and antioxidant activity of meldonium in IHD patients with stable angina. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(13):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>.
60. Hsieh H.J., Liu C.A., Huang B., Tseng A.H., Wang D.L. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *J Biomed Sci*. 2014;21(1):3. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-3>.
61. Đurašević S., Stojković M., Sopta J., Pavlović S., Borković-Mitić S., Ivanović A. et al. The effects of meldonium on the acute ischemia/reperfusion liver injury in rats. *Sci Rep*. 2021;11(1):1305. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80011-y>.
62. Недогода С.В. Мeldonий как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95278>.  
Nedogoda S.V. Meldonium as a supranosological drug. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95278>.
63. Todorović Z., Đurašević S., Stojković M., Grigorov I., Pavlović S., Jasnjić N. et al. Lipidomics Provides New Insight into Pathogenesis and Therapeutic Targets of the Ischemia-Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2798. <https://doi.org/10.3390/ijms22062798>.

### Информация об авторах:

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

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

**Лопушкова Юлия Евгеньевна**, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; [yulija.89@bk.ru](mailto:yulija.89@bk.ru)

### Information about the authors:

**Mikhail E. Statsenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; [mestatsenko@rambler.ru](mailto:mestatsenko@rambler.ru)

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

**Yulia E. Lopushkova**, Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; [yulija.89@bk.ru](mailto:yulija.89@bk.ru)

Милдронат