

АНОТАЦІЯ

Чобану Я.В. Особливості поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

Поєднаний перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є серйозним викликом медицини сьогодення, який призводить до суттєвого зниження якості життя, збільшення частоти загострень обох нозологій і госпіталізацій, зростання соціально-економічних збитків, а тому, вимагає глибокого розуміння його патогенетичних особливостей (системного запалення, ендотеліальної дисфункції, гіпоксемії, ремоделювання серця, оксидантного стресу) та розробки оптимальних стратегій діагностики та лікування.

Дисертаційна робота розглядає клініко-патогенетичні особливості поєднаного перебігу ІХС та ХОЗЛ з фокусуванням на запальних та протизапальних механізмах, ендотеліальній дисфункції та можливому пошуку варіантів їхньої корекції.

Поширеність ХОЗЛ в Україні за даними офіційної статистики складає 2969,1 на 100 тис. дорослого населення, тобто 2,9 %. Але за даними наукових досліджень показник значно вищий – в середньому від 8 до 22 % осіб старше 40 років хворіють на ХОЗЛ [21, 24]. Світові дослідження також демонструють вищі показники поширеності даної патології – на рівні 10 % серед осіб старше 40 років та різке зростання поширеності (до 20 %) серед осіб віком понад 70 років [71, 257].

Поєднання ІХС та ХОЗЛ в пацієнтів старших вікових груп стає особливою проблемою через вікові зміни в кардіореспіраторному апараті (ішемічні порушення та артеріальна гіпоксемія призводить до тканинної

гіпоксемії, формування легеневої артеріальної гіпертензії, ремоделювання міокарда з подальшим розвитком легеневої та серцевої недостатності), які сприяють розвитку даних захворювань. Недостатня діагностика ХОЗЛ у пацієнтів з попередньо існуючим ІХС є частим явищем в клінічній практиці лікарів внутрішньої медицини. Ця ситуація обумовлена рядом чинників: схожі симптоми обох захворювань (задишка, зниження працездатності, погіршення толерантності до фізичних навантажень), що можуть не асоціюватися з виникненням нового нозологічного стану, а також фокусування уваги пацієнтів та медичних фахівців на лікуванні серцевих та метаболічних проблем, обходячи увагою стан легень. Проблема несвоєчасної діагностики ХОЗЛ на фоні попередньо існуючих захворювань серцево-судинної системи в загальній популяції залишається невирішеною як в Україні, так і в світі.

В дисертаційній роботі містяться результати теоретичного аналізу і практичного вирішення вищезгаданої проблеми, а саме підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів, які страждають від поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ. Це досягнуто завдяки вивченню клінічних та патогенетичних особливостей цього дуєту захворювань через призму запальних та протизапальних механізмів та їх впливу на ендотеліальну дисфункцію, а також впровадження мельдонію для додаткового використання у складі комплексної стандартної терапії ІХС та ХОЗЛ.

Головною метою нашого дослідження було підвищення ефективності діагностики ХОЗЛ у пацієнтів, які страждають від ІХС. Це досягалось шляхом клініко-функціонального обстеження показників функції серцево-судинної системи, дихальної системи та параметрів якості життя. Дослідження спрямовувалося на підвищення ефективності діагностики та корекцію відхилень функціонального стану легень, серця та ендотелію судин, а також на оцінку системної запальної відповіді у пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС, в залежності від рівня сиртуїну-1.

Для досягнення поставленої мети використовували наступні методи дослідження: загальноклінічне обстеження із визначенням основних

показників серцево-судинної та дихальної систем, анкетування пацієнтів для оцінки симптомів ХОЗЛ: за модифікованою шкалою тяжкості задишки медичної дослідницької ради (mMRC) та тестом з оцінки ХОЗЛ (т САТ), визначення параметрів якості життя (ЯЖ) за міжнародним опитувальником St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Також використовували інструментальні методи: спірографію – для визначення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), ехокардіографію (ЕхоКГ) – з метою вивчення структурно-функціонального стану серця; імуноферментні та біохімічні дослідження. Отримані результати аналізували загально прийнятими статистичними методами.

В період ремісії у хворих на ХОЗЛ з супутнім ІХС та без нього зберігається ряд типових для захворювань органів дихання скарг, основними з яких були: задишка; кашель; відчуття ригідності і скутості у грудній клітці; погана толерантність до фізичних навантажень; порушення сну.

У пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ першочергово змінюється характер і інтенсивність задишки: вона набуває змішаного характеру, відмічають частіші епізоди погіршення задишки у нічний час, що призводить до порушення якості сну і нічного відпочинку пацієнтів. Третина пацієнтів із поєднанням нозологій виявляли у себе ознаки бендопное, що може слугувати клінічною ознакою даного стану. Також, у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювань відзначались стійкіші і суттєвіші явища дихальної недостатності, що виявляються при первинному огляді.

При розвитку і прогресуванні ХОЗЛ у пацієнтів з попередньо існуючим ІХС факт посилення задишки набуває об'єктивного підтвердження (збільшення показника mMRC на 39,0 % порівняно з даними хворих на ХОЗЛ і в 2,5 рази - порівняно з результатами в групі ІХС); частіше виявляються і інтенсивніше проявляють себе скутість грудної клітки (на 50% порівняно з групою ХОЗЛ, ($p < 0,05$) та в 3 рази порівняно з групою ІХС ($p < 0,05$)), порушення сну (на 40% порівняно з групою ХОЗЛ, ($p < 0,05$) та в 3 рази порівняно з групою ІХС ($p < 0,05$)), обмеження переносимості фізичних

навантажень, які призводять у підсумку до достовірного і суттєвішого порушення якості життя хворих (зростання індексу SGRQ в блоці опитування “активність” на 19,0%, “вплив” на 26,4%, “симптоми” на 8,3%, загальний рахунок - 20,3%). Це може бути пов'язане з синергічним ефектом обох захворювань, коли взаємодія різних ланок патогенезу призводить до загострення клінічних проявів та погіршення якості життя пацієнтів.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ характерні певні особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурної перебудови міокарда. Пацієнти із поєднанням ІХС та ХОЗЛ мають зміни правих відділів серця, що відрізняють їх від пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, ізольованим перебігом ІХС та групою контролю, а саме достовірно більший розмір ПШ ($p < 0,05$) та ПП ($p < 0,05$). Наведені дані підтверджують формування синдрому взаємного обтяження ІХС та ХОЗЛ за умови їх поєднаного перебігу та з подальшим розвитком легеневого серця.

У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХКС відмічалися ознаки клінічно значимого підвищення активності низькоінтенсивного системного запального процесу, що проявляється зростанням на 65,0% рівня hsCRP порівняно з групою ІХС та 85,0% порівняно з групою ХОЗЛ і може сприяти швидшій прогресії у них атеросклерозу, дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції.

Як за ХОЗЛ, так і за ІХС виявляється підвищення рівня у крові хворих eNOS/NOS3 (на 91% і в 2 рази відповідно) порівняно зі здоровими особами того ж віку і статі, при цьому більша тривалість захворювання як за ХОЗЛ, так і за ІХС асоціюється зі збільшенням рівня eNOS/NOS3 в крові. Це явище може розглядатися як спроба адаптації до зміненої реактивності ендотелію з компенсаторною гіперпродукцією ензима для подолання проявів ендотеліальної дисфункції. По мірі прогресування ХОЗЛ від клінічної групи А до Е рівень eNOS/NOS3 зростає на 28,3%, що може свідчити про не вичерпані до кінця відновлювальні резерви навіть на важких стадіях захворювання.

Коморбідне поєднання ІХС та ХОЗЛ характеризується суттєвішим порушенням функцій ендотелію, компенсувати які виключно за рахунок eNOS/NOS3 не вдається. Концентрація даного ензиму в крові є вищою на 79,1% за показники здорових людей, але меншою за показники при ХОЗЛ та ІХС.

У хворих на ІХС, ХОЗЛ та їх поєднання відзначали на 46,4% , 57,4% і 81,6% відповідні нижчий рівень сиртуїну-1 порівняно з контрольною групою. Найбільший його вміст у крові властивий для хворих на ІХС: він був на 20,6% вищим порівняно з результатом хворих на ХОЗЛ та перевищував на 65,5% вміст сиртуїну-1 у крові пацієнтів з поєднаною патологією. Вміст сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ та ІХС зменшується на 16,5% і на 14,5% та 30,2% відповідно при ІХС по мірі збільшення тривалості захворювання, а також його прогресування зі збільшенням ступеня важкості.

Наукова новизна отриманих результатів. Поглиблено наукові дані стосовно клінічного перебігу поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ. Вперше досліджено контингент, у якого ХОЗЛ розвивається на фоні попередньо існуючої ІХС, та обидва захворювання перебігають на фоні проживання хворих в екологічно сприятливому регіоні. Показано, що за цих умов однією з ранніх ознак розвитку ХОЗЛ на фоні попередньо існуючої ІХС є частіші і інтенсивніші скарги на задишку, прояви бендопное, стійкіші і суттєвіші явища дихальної недостатності, порушення сну, зменшення енергії і якості життя в цілому.

Встановлено, що пацієнтам з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ притаманні більш виражені структурно-функціональні зміни серця (вищі значення розмірів ПШ ($p < 0,05$), ПП ($p < 0,05$), ЛП ($p < 0,05$)). Доповнено наукові дані про те, що у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС спостерігаються найбільш виражені ознаки системного запалення. Вперше показано, що при комор бідності ІХС та ХОЗЛ відмічається нижчий рівень сиртуїну-1 порівняно зі здоровими індивідами та пацієнтами з ізольованим перебігом ХОЗЛ та ІХС.

Виявлено тренд до зменшення концентрації сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ з розвитком легеневих ускладнень - пневмосклерозу та емфіземи. Вперше доведено, що вміст сиртуїну-1 чіткіше, ніж інші досліджені маркери, реагує на поступове погіршення стану хворих, і може розглядатися як чутливий маркер прогресування ХОЗЛ.

На підставі аналізу клінічно-лабораторних даних обґрунтовано доцільність додаткового призначення мельдонію до стандартної терапії хворим з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ, що сприяє зниженню частоти і вираженості скарг, зменшенню вираженості клінічних проявів ХОЗЛ, а також підвищенню якості життя пацієнтів, покращенню показників ФЗД, незначному покращенню структурно-функціональних параметрів серця. Вперше підтверджено сеностатичні властивості мельдонію: призначення його у складі комплексної терапії хворих на ХОЗЛ та ІХС сприяє корекції порушень ліпідного спектру крові, ендотеліальна дисфункція, зменшенню вираженості системного запалення, підвищення рівня сиртуїну-1. Відмітили сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 та рівнем hsCRP, тригліцидами і віком, в свою чергу сильний позитивний кореляційний - з ОФВ₁, ЖЄЛ, ОФВ₁/ЖЄЛ та активністю eNOS/NOS3.

Практичне значення одержаних результатів.

Рекомендовано приймати до уваги вираженість явищ дихальної недостатності, оцінку наявності бендопное і використовувати опитувальники mMRC, т САТ та Святого Георгія для оцінки симптомів ХОЗЛ у пацієнтів, які мають ХКС вік понад 40 років та фактори ризику розвитку ХОЗЛ, що надає можливість лікарям вирішити проблему гіподіагностики ХОЗЛ у пацієнтів з ІХС через подібність клінічних симптомів.

Доцільно також визначати рівень SIRT1 хворих за поєданого перебігу ХОЗЛ та ІХС, як маркер тяжкості та фактор прогнозування перебігу захворювання - оскільки він є чутливим показником, вміст якого у крові достовірно корелює з рядом основних параметрів функції зовнішнього

дихання, розмірами правого передсердя та шлуночка, показниками ендотеліальної дисфункції.

При поєднаному перебігу ХОЗЛ та ІХС рекомендовано додавання стандартної терапії хворих мельдоній у дозі 500 мг двічі на добу з метою зменшення симптомів захворювання, покращення показників ФЗД, структурно-функціональних параметрів серця, функціонального стану ендотелію, системного запалення, нормалізації показників ліпідного профілю крові, а також підвищення рівня SIRT1 в крові.

Хворим з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ рекомендовано до базисної терапії додати мельдоній у дозі 500 мг двічі на добу для зменшення клінічних проявів захворювання, покращення показників ФЗД, коригування ендотеліальної дисфункції і низькоінтенсивного системного запалення, а також підвищення рівня сиртуїну-1.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, біомаркери, сиртуїн-1, метаболічна терапія, якість життя, запалення, гемодинаміка, ендотеліальна дисфункція, мельдоній.

ANNOTATION

Chobanu Y.V. The Features of a Comorbid Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease: Inflammatory and Anti-Inflammatory Mechanisms, Nitric Oxide Metabolism and Their Drug Correction. – Qualifying Scientific Work as a Manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) on specialty 222 – Medicine (22 Health Care). – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

A comorbid course of ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious challenge of modern medicine. It results in a considerable decrease in the quality of life, increase of exacerbations of both diseases and hospitalization, and greater social-economical loss. The issue requires deep understanding of pathological features (systemic inflammation, endothelial dysfunction, hypoxemia, heart remodeling, oxidative stress) and development of optimal strategies of diagnostics and treatment.

The thesis studies clinical-pathogenic features of a comorbid course of IHD and COPD focusing on inflammatory and anti-inflammatory mechanisms, endothelial dysfunction and possible search of variants to correct them.

According to official statistics, occurrence of COPD in Ukraine is 2969,1 per 100 000 of adult population, that is, 2,9 %. Meanwhile, according to the scientific studies, this index is much higher – on an average from 8 to 22 % of individuals over 40 suffer from COPD [21, 24]. The world researches demonstrate higher indices of this pathology as well – about 10 % among individuals over 40 and sharp increase of its occurrence (up to 20 %) among individuals over 70 years of age [71, 257].

Comorbidity of IHD and COPD among the patients of older age groups becomes a special problem due to age changes in the cardiovascular and respiratory apparatus. They include ischemic disorders and arterial hypoxemia resulting in tissue hypoxemia, formation of pulmonary arterial hypertension, myocardial remodeling followed by further development of pulmonary and heart failure, which promote advance of these diseases. Inadequate diagnostics of COPD in patients with

underlying IHD is a frequent phenomenon in clinical practice of internal medicine practitioners. The situation is stipulated by a number of factors including similar signs of both diseases such as shortness of breath, decrease in working capacity, deteriorated tolerance to physical exercises. The symptoms may be not associated with occurrence of a new nosological condition. Patients and medical workers focus their attention on the treatment of heart and metabolic problems ignoring the condition of the lungs. The issue of untimely diagnostics of COPD with underlying diseases of the cardiovascular system in the general population remains unsolved both in Ukraine and worldwide.

The thesis presents the results of theoretical analysis and practical solution of the problem that is, increasing the effectiveness of diagnostics and treatment of patients suffering from IHD and COPD. It is achieved due to investigation of clinical and pathogenic features of these diseases through the prism of inflammatory and anti-inflammatory mechanisms and their effect on the endothelial dysfunction, and administration of MELDONIUM as an additional drug in the comprehensive standard therapy of IHD and COPD.

The main purpose of our research was increasing the effectiveness of diagnostics of COPD in patients suffering from IHD. The clinical-functional examination of the parameters of the cardiovascular, respiratory functions and the quality of life was performed. The research was targeted to increasing the effectiveness of diagnostics and corrections of disorders in the functional state of the lungs, heart and vascular endothelium, assessment of systemic inflammatory response in patients with COPD and IHD depending on sirtuin-1 level.

To achieve the goal the following methods of examination were used: general clinical examination with determination of the major parameters of the cardiovascular and respiratory systems. Patient questionnaires to evaluate COPD symptoms according to the modified Medical Research Council (mMRC) scale of dyspnea index and COPD Assessment Test (CAT), determination of the parameters of the quality of life using the international St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) were used. The following instrumental methods were applied: spirometry

– to determine pulmonary function test (PFT), echocardiography (EchoCG) – to examine structural-functional state of the heart. Immuno-enzymatic and biochemical studies were made. The results obtained were analyzed by means of the common statistical methods.

During remission, COPD patients with comorbid IHD and without it present a number of complaints typical for the respiratory organs. The main complaints were dyspnea, cough, rigidity and stiffness in the chest, poor tolerance to physical exercises, and sleep disorders.

Patients with a comorbid course of IHD and COPD, primarily present changes in the nature and intensity of dyspnea. It becomes of a mixed character and the episodes of night dyspnea become more frequent. It results in disturbances of sleep quality and night rest of patients. A third of patients with a comorbid course of the diseases presented the signs of bendopnea that can be considered as a clinical sign of the condition. At the same time, primary examination found more stable and prominent signs of respiratory failure in patients with a comorbid course of the diseases.

With the development and advance of COPD in patients with underlying ischemic heart disease, the fact of increased shortness of breath is objectively confirmed. mMRC index 39,0 % increases in comparison with the values of COPD patients. It increases 2,5 times compared to the results obtained in IHD group. Stiffness in the chest becomes more intensive and frequent (50% increases in comparison with COPD group, ($p < 0,05$); and 3 times as much compared to IHD group ($p < 0,05$)). Sleep disorders 40% increase compared to COPD group ($p < 0,05$) and 3 times as much compared to IHD group ($p < 0,05$)). The tolerance to physical exercises is restricted resulting in reliable and more significant disturbances in the quality of life of the patients. SGRQ index in the questionnaire block “activity” 19,0% increases, in the block “effect” – 26,4, “symptoms” – 8,3%, total score – 20,3%). It can be associated with a synergistic effect of both diseases when correlation of various pathogenic links leads to exacerbation of clinical manifestation and deterioration of the quality of life of patients.

The patients with a comorbid course of IHD and COPD present certain specific features of the intracardiac hemodynamics and structural rebuilding of the myocardium. The patients with a comorbid course of IHD and COPD have changes in the right portion of the heart – larger right ventricle ($p < 0,05$) and larger right atrium ($p < 0,05$). This fact distinguishes them from the patients with isolated COPD, isolated IHD and the control group. The given data confirm the formation of mutual aggravation syndrome of IHD and COPD in case they have a comorbid course followed by further development of cor pulmonale.

The patients with COPD and comorbid IHD present the signs of a considerable increase in the activity of low intensity systemic inflammatory process. It is manifested by 65,0% increase of hsCRP level compared to IHD group, and 85,0% increase in comparison with COPD group respectively. It can promote quicker advance of atherosclerosis, dyslipidemia and endothelial dysfunction.

An increased level of eNOS/NOS3 is found in the blood of patients both with COPD and IHD (91% and twice as much respectively) in comparison with healthy individuals of the same age and gender. At the same time, longer duration of the disease is associated with the increase of eNOS/NOS3 in the blood with both COPD and IHD. This phenomenon can be considered as an attempt to adjust to the altered reactivity of the endothelium with compensatory hyperproduction of the enzyme in order to overcome the signs of endothelial dysfunction. As COPD progresses from the clinical group A to E group the level of eNOS/NOS3 28,3% increases. It can be indicative of renewable reserves not completely exhausted even with severe stages of the disease.

Comorbid association of IHD and COPD is characterized by more significant functional endothelial disorders that cannot be compensated at the expense of eNOS/NOS3 exclusively. The concentration of this enzyme in the blood is 79,1% higher than that of healthy individuals, but it is lower than those with COPD and IHD.

Sirtuin-1 level 46,4% ,57,4% and 81,6% decreased as compared with the control group was found in patients with IHD, COPD and those with a comorbid

course of the diseases respectively. IHD patients have its highest content in the blood. It was 20,6% higher than that of COPD patients, and 65,5% higher than the content of sirtuin-1 in the blood of patients with comorbid pathology. The content of sirtuin-1 in the blood of patients with COPD and IHD 16,5% and 14,5% decreases, and it 30,2% decreases with IHD as the disease progresses or the degree of severity increases.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data on the clinical course of the combined course of IHD and COPD have been deepened. For the first time, the contingent in which COPD develops against the background of pre-existing coronary artery disease, and both diseases progress against the background of living in an ecologically favourable region, was investigated. It is shown that under these conditions, one of the early signs of the development of COPD against the background of pre-existing coronary artery disease is more frequent and more intense complaints of shortness of breath, manifestations of bendopnea, more persistent and significant phenomena of respiratory failure, sleep disturbances, a decrease in energy and quality of life in general.

It was established that patients with a combined course of coronary artery disease and COPD have more pronounced structural and functional changes of the heart (larger right ventricle ($p < 0,05$), right atrium ($p < 0,05$), and left atrium ($p < 0,05$)). The existing scientific data are extended with the findings that the most pronounced signs of systemic inflammation are found in patients with a comorbid course of COPD and IHD. For the first time, it has been demonstrated that in patients with the comorbidity of IHD and COPD, there is a lower level of sirtuin-1 compared to healthy individuals and patients with isolated courses of COPD and IHD. For the first time, it was shown that the comorbidity of COPD and COPD has a lower level of sirtuin-1 compared to healthy individuals and patients with isolated COPD and IHD.

It has been proven that the combination of IHD and COPD Is characterized by a more significant disruption of endothelial functions, which cannot be compensated only by eNOS/NOS3 regulation. The concentration of the enzyme in

the blood is higher than that of healthy individuals but lower than the parameters with COPD and IHD.

A trend towards a decrease of sirtuin-1 concentration in the blood of patients with COPD was found followed by the development of pulmonary complications including pneumosclerosis and emphysema. It was proved for the first time that the content of sirtuin-1 reacts to the gradual deterioration of the condition of patients more clearly than other investigated markers, and can be considered as a sensitive marker of COPD progression.

Based on the analysis of clinical and laboratory findings we substantiated the necessity of additional administration of MELDONIUM in the standard therapy indicated for the patients with comorbid course of IHD and COPD. It promoted decreased frequency of complaints, reduced manifestation of COPD clinical signs, better quality of life of patients, improved PFT parameters, and insignificant improvement of the structural and functional parameters of the heart. The senostatic properties of MELDONIUM are confirmed. Its additional administration to the comprehensive therapy promotes correction of disorders in the blood lipid spectrum, endothelial dysfunction, decreased systemic inflammation, and increased sirtuin-1 levels. A strong inverse correlation was noted between the level of SIRT1 and the level of hsCRP, triglycerides and age, in turn, a strong positive correlation – with FEV₁, FVC, FEV₁/FVC and eNOS/NOS3 activity.

Practical significance of the obtained results. According to our observations, the coverage of COPD treatment is insufficient at the post-hospital stage: already one month after discharge from the therapeutic department, only 40,0% of those to whom it is indicated continue the systematic use of basic therapy.

It is recommended to assess the presence of bendopnea, episodes of nocturnal dyspnea; the use of questionnaires to assess COPD symptoms and quality of life in patients with IHD over 40 years of age and risk factors for the development of COPD, which allows doctors to solve the problem of underdiagnosis of COPD in patients with IHD due to the similarity of clinical symptoms.

It is appropriate to determine the level of sirtuin-1 in the blood as a marker of severity and a criterion for predicting the course of diseases, and to assess the level of endothelial synthase in the blood as a marker of ED in patients with a combined course of IHD and COPD.

Patients with a combined course of COPD and IHD are recommended to add MELDONIUM at a dose of 500 mg twice a day to the basic therapy to reduce the clinical manifestations of the disease, improve PFTs indicators, correct ED and low-intensity systemic inflammation, as well as increase the level of sirtuin-1.

Key words: coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, biomarkers, sirtuin-1, metabolic therapy, quality of life, inflammation, hemodynamics, endothelial dysfunction, MELDONIUM.