

Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких при коморбидной артериальной гипертензии

И.В.Козлова¹✉, А.Ю.Рябова¹, М.А.Осадчук², Л.И.Дворецкий², Т.Г.Шаповалова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Целью работы явился анализ эффективности и безопасности комплексной терапии с включением фиксированных комбинаций пролонгированных бронхолитических препаратов (ФКПБ) у пациентов с коморбидными обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) III–IV спирометрического класса (СК) и артериальной гипертензии (АГ). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 232$) с обострением ХОБЛ III–IV СК. В соответствии с положениями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) ХОБЛ III СК (GOLD III) диагностирована у 174 (75%), IV (GOLD IV) – у 58 (25%) больных. У 22 (12,6%) пациентов группы GOLD III отмечены признаки среднетяжелого обострения, у 152 (87,4%) – тяжелого обострения, в группе GOLD IV – у 5 (8,5%) и 53 (91,5%) соответственно. С учетом наличия АГ и характера терапии пациенты были разделены на 4 группы: в 1-ю ($n = 50$) вошли лица с обострением ХОБЛ III–IV СК без АГ; во 2-ю ($n = 56$) – с коморбидностью ХОБЛ и АГ; в 3-ю ($n = 64$) – с обострением ХОБЛ без АГ, дополнительно к стандартной терапии с 3-го дня госпитализации получавшие ФКПБ; в 4-ю ($n = 62$) – с коморбидностью обострения ХОБЛ III–IV СК и АГ, получавшие ФКПБ дополнительно к стандартной терапии, начиная с 3-го дня госпитализации. При обследовании клиническими и инструментальными методами оценивались динамика клинической картины, индекс одышки по модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*), насыщение гемоглобина кислородом (SaO_2), проводилась спирометрия, изучались вариабельность сердечного ритма (ВСР), частота и характер аритмии, уровни систолического и диастолического артериального давления (АД). **Результаты.** У пациентов с обострением ХОБЛ III–IV СК выявлено симпатикотоническое нарушение вегетативного баланса. При коморбидности ХОБЛ и АГ отмечено нарастание изменений ВСР, что свидетельствовало о дополнительном негативном влиянии коморбидной АГ на изучаемые показатели. Усугубление симпатикотонии могло являться триггером учащения эктопических нарушений ритма, в т. ч. желудочковых экстрасистол высоких градаций. В группах с сопутствующей АГ нарушения ритма отмечались чаще ($p < 0,05$). При включении ФКПБ в комплексную терапию обострения ХОБЛ III–IV СК существенно улучшилось состояние пациентов – уменьшился индекс одышки по шкале mMRS, увеличились показатели SaO_2 и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($p < 0,05$), быстрее достигнуто клиническое улучшение ХОБЛ, сократились сроки госпитализации. В результате быстрого и эффективного купирования обострения ХОБЛ у обследованных уменьшалось влияние патогенных факторов на сердечно-сосудистую систему. При добавлении ФКПБ как при изолированной ХОБЛ, так и при коморбидной АГ не отмечено отрицательного влияния на ВСР, усугубления нарушений ритма и дестабилизации АД. **Заключение.** Продемонстрировано, что при коморбидной АГ при включении ФКПБ в комплексную терапию обострения ХОБЛ III–IV СК, положительные клинические эффекты, проявляющиеся уменьшением одышки, улучшением функций внешнего дыхания, уменьшением тканевой гипоксии, возможные нежелательные явления, полностью нивелировались.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких III–IV спирометрических классов, артериальная гипертензия, фиксированные комбинации пролонгированных бронхолитических препаратов, вариабельность сердечного ритма, аритмии, индекс одышки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование работы отсутствовало.

Для цитирования: Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А., Дворецкий Л.И., Шаповалова Т.Г. Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких при коморбидной артериальной гипертензии. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 439–445. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-439-445

Approaches to the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension

Irina V. Kozlova¹✉, Anna Yu. Ryabova¹, Mikhail A. Osadchuk², Leonid I. Dvoretzkiy², Tatyana G. Shapovalova¹

¹ V.I.Razumovsky Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Bolshaya Sadovaya 137, Saratov, 410000, Russia

² I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Aim. Analysis of the efficacy and safety of complex therapy including fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators (FCLB) in comorbid patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of the spirometry grades III – IV and hypertension. **Methods.** A total of 232 patients with an exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV were examined. 174 (75%) patients were diagnosed with the third grade (GOLD III), 58 (25%) – with the fourth spirometry grade (GOLD IV). In the GOLD III group, a moderate exacerbation was diagnosed in 22 (12.6%), severe – in 152 (87.4%). In the GOLD IV group, a moderate exacerbation was diagnosed in 5 (8.5%), severe – in 53 (91.5%),

respectively. The patients were divided into 4 groups. Group 1 included 50 patients with an exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV without hypertension; Group 2 – 56 patients with an exacerbation of COPD and concomitant hypertension; Group 3 – 64 patients with an exacerbation of COPD without hypertension, who received FCLB in addition to standard therapy from the 3rd day of hospitalization; Group 4 – 62 patients with an exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV and concomitant hypertension who received FCLB in addition to standard therapy from the 3rd day of hospitalization. The examination included clinical and instrumental methods: the changes in the clinical signs and symptoms, the dyspnea index (according to the mMRS scale), the saturation of hemoglobin with oxygen (SaO₂), spirometry, heart rate variability, the frequency and nature of arrhythmias, and systolic and diastolic blood pressure (BP). **Results.** A sympathicotonic disorder of the autonomic balance was revealed in patients with exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV. This tendency intensified in the patients with concomitant hypertension, which indicated an additional negative effect of comorbid hypertension on the studied parameters. Aggravation of sympathicotonia could be a trigger for an increase in ectopic rhythm disturbances, including high-grade ventricular extrasystoles. In the groups with concomitant hypertension, rhythm disturbances were more frequent ($p < 0.05$). The inclusion of FCLB in the complex therapy of exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV made it possible to improve the condition of patients significantly: to reduce the dyspnea index on the mMRS scale, increase SaO₂ and FEV₁ ($p < 0.05$), achieve clinical improvement in COPD faster and shorten the hospitalization period. As a result of the rapid and effective relief of exacerbation of COPD, the influence of pathogenic factors on the cardiovascular system in the examined patients decreased. The addition of FCLB to the treatment COPD with and without comorbid hypertension did not have a negative effect on heart rate variability, did not aggravate rhythm disturbances, and did not destabilize the BP. **Conclusion.** The positive clinical effects of the inclusion of FCLB in the complex therapy of exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV in patients with comorbid hypertension led to a decrease in shortness of breath, an improvement in respiratory functions, a decrease in tissue hypoxia and eliminated possible adverse events of this group of drugs.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease of the spirometry grades III – IV, hypertension, fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators, heart rate variability, arrhythmias, dyspnea index.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. There was no funding for the study.

For citation: Kozlova I.V., Ryabova A.Yu., Osadchuk M.A., Dvoretzkiy L.I., Shapovalova T.G. Approaches to the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 439–445 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-439-445

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная медико-социальная проблема [1]. Большинство пациентов с ХОБЛ коморбидны. Отмечается наиболее частое сочетание ХОБЛ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в первую очередь – артериальной гипертензией (АГ) [1, 2]. Указанная коморбидность с взаимнымотягощением респираторного и сосудистого заболеваний во многом обусловлена универсальными факторами риска – возраст, курение [1, 3–5]. При ХОБЛ поддерживается системное воспаление, при котором усугубляется развитие АГ и атеросклероза [1, 3, 4]. Гипоксия, нарушения микроциркуляции при ХОБЛ, наряду с хроническим системным воспалением становятся независимыми факторами риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, в т. ч. АГ [1, 4, 5].

Поддерживающей терапией ХОБЛ остаются бронхолитические препараты, при приеме которых улучшаются не только вентиляционная функция, но и общее состояние пациентов, включая уменьшение респираторных симптомов, повышается переносимость физической нагрузки вследствие снижения гиперинфляции легких [1]. Вместе с тем бронхолитические препараты могут не только оказывать влияние на вегетативную регуляцию сердца, но и индуцировать нарушения ритма, усугубляя существующие кардиальные проблемы [4–7]. В последние годы при ХОБЛ широко применяются фиксированные комбинации пролонгированных бронхолитических препаратов (ФКПБ) [1], однако их эффективность и безопасность в комплексной терапии обострения ХОБЛ у пациентов при сопутствующей АГ изучены недостаточно [6, 7]. В соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* –

GOLD, 2019), при обострении ХОБЛ необходимо максимально раннее назначение пролонгированных бронхолитических препаратов, в т. ч. ФКПБ [1]. В то же время в инструкции к ФКПБ среди побочных действий указана возможность дестабилизации артериального давления (АД)^{1, 2}, при этом АГ не является противопоказанием к назначению препаратов этой группы^{1, 2}. Известно, что при назначении ФКПБ может усиливаться симпатикотония, что создает риски жизнеугрожающих аритмий [6, 7]. Для оценки автономной регуляции сердца широко используется анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) [8, 9], результаты которого отражают совокупное влияние симпатического и парасимпатического тонуса на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и имеют значимую прогностическую ценность в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности [9].

Опубликованные клинические рекомендации по коморбидности ХОБЛ и АГ не содержат сведений о тактике назначения ФКПБ коморбидным пациентам при обострении ХОБЛ [10], в связи с чем представляется целесообразным оценить эффективность и безопасность комплексной терапии с включением ФКПБ у коморбидных пациентов с обострением ХОБЛ.

Целью работы явился анализ эффективности и безопасности комплексной терапии с включением ФКПБ у коморбидных пациентов с обострением ХОБЛ и АГ.

Материал и методы

Обследованы пациенты мужского (75 %) и женского пола ($n = 232$; средний возраст – $56,1 \pm 6,2$ года; длительность ХОБЛ – $5,2 \pm 1,8$ года, АГ – $7,5 \pm 2,8$ года) с обострением ХОБЛ III–IV спирометрических клас-

¹ РЛС. Олодатерол + Тиотропия бромид. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6688.htm [Дата обращения: 22.06.21].

² РЛС. Гликопиррония бромид + Индакатерол. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6707.htm [Дата обращения: 22.06.21].

сов (СК), получавшие лечение в пульмонологическом отделении Государственного учреждения здравоохранения «Саратовская городская клиническая больница № 8» (2013–2018). Выполнено открытое проспективное исследование в периоде обострения и при стабилизации состояния пациентов с ХОБЛ.

Критерии включения:

- возраст 44–60 лет;
- изолированная ХОБЛ III–IV СК;
- сочетание ХОБЛ III–IV СК с АГ II стадии.

У 118 (100 %) пациентов с АГ диагностирована гипертрофия левого желудочка [11]. В соответствии с функциональными критериями, до развития настоящего обострения у 174 (75 %) больных диагностирована ХОБЛ III (GOLD III), у 58 (25 %) – IV СК (GOLD IV) [1]. Высокий риск обострений в соответствии с критериями GOLD отмечен у 131 (75,3 %) пациента с тяжелыми и у 48 (82,8 %) – с крайне тяжелыми функциональными нарушениями [1]. При оценке степени тяжести обострения ХОБЛ использованы критерии GOLD [1]. Признаки среднетяжелого обострения диагностированы у 22 (12,6 %) больных группы GOLD III, тяжелого – у 152 (87,4 %), в группе GOLD IV – у 5 (8,5 %) и 53 (91,5 %) соответственно.

Критерии исключения:

- бронхиальная астма;
- туберкулез;
- декомпенсация хронического легочного сердца;
- ишемическая болезнь сердца;
- кардиомиопатии;
- пороки сердца;
- симптоматическая АГ;
- клинически выраженные формы хронической сердечной недостаточности (III–IV функционального класса по классификации сердечной недостаточности НьюЙоркской кардиологической ассоциации (*New York Heart Association* – NYHA) [12];
- заболевания щитовидной железы;
- сахарный диабет;
- заболевания почек, желудочно-кишечного тракта и печени в периоде обострения.

Клиническими признаками стабилизации состояния пациентов считались уменьшение выраженности одышки (частота дыхательных движений < 20 в минуту; индекс одышки по модифицированной шкале одышки (*modified Medical Research Council* – mMRS) ≤ 2 баллов), стабильное значение сатурации кислородом (SaO_2) ≥ 92 % в течение не менее чем 24 ч, уменьшение выраженности бронхообструктивного синдрома (физикально, а также по увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) на ≥ 100 мл), ЧСС < 90 в минуту (по данным электрокардиографа – ЭКГ), что во многом соответствовало рекомендуемым критериям выписки из стационара [1].

Существенных различий изменений ВСП у пациентов ХОБЛ III и IV СК не выявлено, что позволило объединить их в одну группу. С учетом коморбидной АГ и особенностей терапии пациенты разделены на 4 группы: 1-ю ($n = 50$) составили лица с обострением ХОБЛ III–IV СК без АГ; 2-ю ($n = 56$) – с комор-

бидностью ХОБЛ и АГ; 3-ю ($n = 64$) – с обострением ХОБЛ без АГ, дополнительно к стандартной терапии с 3-го дня госпитализации получавшие ФКПБ; 4-ю ($n = 62$) – с коморбидностью обострения ХОБЛ III–IV СК и АГ, получавшие ФКПБ дополнительно к стандартной терапии с 3-го дня госпитализации.

При комплексном обследовании использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы. Показатели ОФВ_1 и SaO_2 определялись при помощи спирометра *MIR Spirobank-II* (Германия) в динамике – в период обострения (1-е сутки после поступления пациента в стационар) и перед выпиской (в фазе стихающего обострения).

У пациентов с обострением ХОБЛ III–IV СК ввиду декомпенсации хронической дыхательной недостаточности трудно разграничить роль гипоксемии и негативные эффекты лекарственной терапии в потенцировании нарушений ритма и дестабилизации АД [1, 5, 6], в связи с чем суточное холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось однократно перед выпиской по 1–3 модифицированным грудным отведениям при помощи аппарата «Кардиотехника-07» (Россия) [8]. Анализировались ЧСС, циркадный индекс ЧСС, наличие нарушений ритма и проводимости, диспозиций сегмента ST. При оценке суточной ВСП проводились временной и спектральный анализ с определением следующих показателей:

- SDNN – стандартное отклонение величин интервалов $R-R$ за весь рассматриваемый период;
- pNN50 – процент последовательных интервалов $R-R$, различающихся более чем на 50 мс;
- rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов $R-R$;
- LF – мощность низкочастотного компонента спектра (колебания в диапазоне 0,04–0,15 Гц);
- HF – мощность высокочастотного компонента спектра (колебания в диапазоне 0,15–0,4 Гц);
- LF / HF – коэффициент симпатовагального баланса, отражающий процентное соотношение низко- и высокочастотных колебаний [8].

Контроль АД проводился при помощи механического тонометра с фонендоскопом LD-71A (*Little Doctor International* (S) Pte Ltd, Сингапур). ЭКГ – при помощи электрокардиографа *Fukuda Cardi Max FX-8322R* (Япония).

Пациенты получали стандартную терапию обострения ХОБЛ, включавшую кислородотерапию через носовые канюли со скоростью 1–2 л / мин для поддержания SaO_2 90–92 %, небулизированные бронхолитические препараты короткого действия (фенотерол + ипратропия бромид 2 мл 2 раза в сутки), небулизированные формы ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонид 1 мг 2 раза в сутки), системные глюкокортикостероиды (преднизолон 30–40 мг перорально в течение 5–7 дней) и муколитический препарат (амброксол 30 мг 3 раза в сутки). При признаках инфекционного обострения ХОБЛ дополнительно эмпирически назначались антибактериальные препараты. У 65 больных диагностирован 1-й тип обострения по классификации *Anthonisen* (усиление

одышки, увеличение объема и степени гнойности мокроты), у 142 – 2-й тип (наличие 2 из 3 перечисленных признаков) [1]. Препаратом выбора явился амоксицилина клавуланат 1 000 + 200 мг 3 раза в сутки парентерально или 875 + 125 мг перорально дважды в сутки [1]. По поводу коморбидной АГ пациенты получали комбинированную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл 10–20 мг в сутки) и антагонистами кальция (амлодипин 5–10 мг в сутки), при этом достигнуты целевые показатели АД. Дополнительно к стандартной терапии больные с обострением ХОБЛ III–IV СК, у 126 из которых отмечена коморбидность с АГ, с 3-го дня госпитализации получали ФКПБ (олодатерол / тiotропия бромид 2,5 / 2,5 мкг по 2 ингаляции в сутки) [8]. При включении в терапию ФКПБ рандомизация по группам проводилась методом случайной выборки. В группах больных с изолированной ХОБЛ и коморбидных пациентов, получавших стандартную терапию, а также при комплексной терапии с добавлением ФКПБ выполнялся сравнительный анализ проявлений респираторных нарушений, ВСП и нарушений ритма, динамики АД.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось с соблюдением этических норм Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors – WAME*). От всех обследованных получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Протокол 03.03.13 одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием статистических программ *Microsoft Excel 2000* с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m), критерия Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p), коэффициента парной корреляции (r).

Результаты

У пациентов, получавших ФКПБ, по сравнению с получавшими только стандартную терапию перед выпиской из стационара (период стабилизации) клинически отмечались уменьшение одышки с лучшими показателями по mMRC, физикально – выраженность бронхообструктивного синдрома, увеличение $ОФВ_1$ и повышение уровня SaO_2 (табл. 1).

Продолжительность госпитализации в 1-й и 3-й группах составила $10,3 \pm 0,2$ и $8,4 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$), во 2-й и 4-й – $11,2 \pm 0,2$ и $9,3 \pm 0,1$ дня соответственно ($p < 0,05$).

В табл. 2 приведены результаты сравнительного анализа ВСП и АД при разных вариантах терапии.

В группах с изолированной ХОБЛ III–IV СК выявлено снижение циркадного индекса ЧСС. У пациентов 2-й и 4-й групп наличие коморбидной АГ способствовало значимому изменению этого показателя ($p < 0,05$). В 1-й и 3-й группах выявлена средней силы отрицательная корреляция $ОФВ_1$ и коэффициента симпатовагального баланса (LF / HF) ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Во 2-й и 4-й группах отрицательная корреляция LF / HF с $ОФВ_1$ была более значимой ($r = -0,71$; $p < 0,05$). У больных 2-й и 4-й групп показатели АД при ежедневном двухразовом измерении находились в целевом диапазоне.

В табл. 3 приведены результаты анализа нарушений ритма.

У всех пациентов, включенных в исследование, отмечалась экстрасистолия. Во 2-й и 4-й группах с коморбидной АГ отмечена более высокая частота наджелудочковой экстрасистолии, чем при изолированной ХОБЛ ($p < 0,05$). По результатам качественного анализа желудочковой экстрасистолии по *Lown–Wolff* [8] выявлено, что при коморбидности желудочковая экстрасистолия высоких градаций отмечалась чаще – в 71 % случаев при сопутствующей АГ и в 43 % случаев – при отсутствии АГ. Выявлены отрицательные корреляции частоты аритмии и $ОФВ_1$ как при изолированной ХОБЛ (r_1), так и при комор-

Таблица 1

Динамика клинико-инструментальных параметров у пациентов с изолированной хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией на фоне различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Table 1

Clinical and instrumental parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without concomitant hypertension against various therapy options ($M \pm m$)

Параметр	Группа							
	1-я		2-я		3-я		4-я	
	n = 50		n = 56		n = 64		n = 62	
	обострение	стабилизация	обострение	стабилизация	обострение	стабилизация	обострение	стабилизация
mMRC	3,2 ± 0,8	1,8 ± 0,7	3,4 ± 0,7	1,9 ± 0,3	3,3 ± 0,5	1,2 ± 0,2*	3,6 ± 0,4	1,5 ± 0,3*
$ОФВ_1$, мл	1 050,1 ± 47,4	1 110,3 ± 14,8	1 059,9 ± 55,2	1 120,0 ± 22,9	1 040,2 ± 15,4	1 249,5 ± 13,0*	1 069,7 ± 25,1	1 190,2 ± 11,0*
SaO_2 , %	91,3 ± 0,3	93,4 ± 0,1	90,5 ± 0,4	92,2 ± 0,2	90,8 ± 0,4	96,1 ± 0,2**	90,1 ± 0,5	94,9 ± 0,1***

Примечание: mMRC (*modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; * – различие между I и II периодами достоверно ($p < 0,05$); ** – различие в группах больных, не получающих фиксированные комбинации пролонгированных бронхолитических препаратов и получающих таковые, достоверно ($p < 0,05$).

Note: *, the difference between I and II periods is significant ($p < 0.05$); **, the difference in the groups with and without fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators is statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2
Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с изолированной хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией на фоне различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Table 2
Heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without concomitant hypertension against various therapy options ($M \pm m$)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
	n = 50	n = 56	n = 64	n = 62
ЦИ	1,23 ± 0,01	1,05 ± 0,01*	1,22 ± 0,02	1,08 ± 0,01**
pNN50, %	6,75 ± 0,07	3,69 ± 0,01*	7,00 ± 0,06	4,00 ± 0,02**
rMSSD, мс	16,87 ± 0,95	11,01 ± 0,36*	16,50 ± 0,57	11,14 ± 0,18**
LF / HF	2,41 ± 0,12	6,79 ± 0,02*	2,10 ± 0,08	7,07 ± 0,01**
САД, мм рт. ст.	118,2 ± 1,3	122,5 ± 6,1	118,0 ± 4,1	120,2 ± 3,6
ДАД, мм рт. ст.	71,2 ± 2,5	73,3 ± 1,8	72,0 ± 3,7	73,1 ± 2,3

Примечание: ЦИ – циркадный индекс частоты сердечных сокращений; pNN50 – процент последовательных интервалов R–R, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R–R; LF – мощность низкочастотного компонента спектра (колебания в диапазоне 0,04–0,15 Гц); HF – мощность высокочастотного компонента спектра (колебания в диапазоне 0,15–0,4 Гц); LF / HF – коэффициент симпатовагального баланса, отражающий процентное соотношение низко- и высокочастотных колебаний; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; * – различие в 1-й и 2-й группах достоверно ($p < 0,05$); ** – различие в 3-й и 4-й группах достоверно ($p < 0,05$).

Note: *, the differences in the 1st and 2nd groups are significant ($p < 0.05$); **, the differences in the 3rd and 4th groups are significant ($p < 0.05$).

Таблица 3
Характер и частота нарушений ритма при изолированной хронической обструктивной болезни легких и сопутствующей артериальной гипертензии на фоне различных вариантов терапии

Table 3
The nature and frequency of rhythm disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without concomitant hypertension against various therapy options

Нарушение	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
	n = 50	n = 56	n = 64	n = 62
Суправентрикулярная экстрасистолия	10,00 ± 4,09	280,17 ± 71,33*	26,67 ± 7,22	168,88 ± 50,60**
Желудочковая экстрасистолия	25,25 ± 9,96	90,25 ± 17,72*	43,34 ± 11,40	110,17 ± 10,79**

Примечание: * – различие в 1-й и 2-й группах достоверно ($p < 0,05$); ** – различие в 3-й и 4-й группах достоверно ($p < 0,05$).

Note: *, the differences in the 1st and 2nd groups are significant ($p < 0.05$); **, the differences in the 3rd and 4th groups are significant ($p < 0.05$).

бидности с АГ (r_2): $r_1 = -0,32$ ($p < 0,05$); $r_2 = -0,46$ ($p < 0,05$).

По результатам исследования выявлено симпатикотоническое нарушение вегетативного баланса у пациентов с обострением ХОБЛ III–IV СК. При коморбидности ХОБЛ и АГ эта тенденция усиливалась, что свидетельствовало о дополнительном негативном влиянии коморбидной АГ на изучаемые показатели [8, 9]. В группах с сопутствующей АГ нарушения ритма, в т. ч. экстрасистолия высоких градаций, выявлялись значимо чаще ($p < 0,05$). Очевидно, что усугубление симпатикотонии могло служить триггером для учащения эктопических нарушений ритма, в т. ч. желудочковых экстрасистол высоких градаций [8, 9].

Обсуждение

По данным систематического обзора и сетевого мета-анализа опубликованных исследований с использованием специализированного реестра *Cochrane Airways* (<https://ClinicalTrials.gov>) подтвержден приемлемый

профиль безопасности ФКПБ в популяции больных ХОБЛ III–IV СК [13]. Поскольку традиционно пациенты с ХОБЛ и ССП не включаются в подобные исследования [14], полученные результаты невозможно экстраполировать на пациентов с коморбидными ХОБЛ и АГ [14]. Известно, что при применении ФКПБ в период обострения у коморбидных пациентов с ХОБЛ может увеличиться риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений [15]. Опубликованные клинические рекомендации по коморбидности ХОБЛ и АГ не содержат сведений о тактике назначения, методах оценки эффективности и безопасности применения ФКПБ при обострении ХОБЛ и ХОБЛ, коморбидной с АГ [11]. Указанные обстоятельства стали предпосылкой настоящей работы.

При комплексной терапии обострения ХОБЛ III–IV СК с включением ФКПБ состояние пациентов существенно улучшилось – удалось быстрее достичь клинического улучшения ХОБЛ, снизился индекс одышки по mMRS, увеличились показатели SaO₂ и ОФВ₁ ($p < 0,05$), сократились сроки госпитализации.

В результате быстрого и эффективного купирования обострения ХОБЛ у больных, получающих ФКПБ, уменьшалось влияние патогенных факторов (легочная гиперинфляция, нарушения газообмена, системное воспаление, оксидативный стресс) [1, 2] на сердечно-сосудистую систему.

Таким образом, при добавлении ФКПБ к комплексной терапии обострения как при изолированной ХОБЛ, так и при коморбидной АГ не установлено не только отрицательного влияния на ВСР, но и усугубления нарушений ритма и дестабилизации АД, что позволяет использовать указанную схему лечения у коморбидных пациентов.

Заключение

При включении ФКПБ в комплексную терапию обострения ХОБЛ III–IV СК при коморбидной АГ положительные клинические эффекты, проявляющиеся уменьшением одышки, улучшением функций внешнего дыхания и тканевой гипоксии, полностью нивелировали возможные нежелательные явления, которые отмечаются при применении препаратов данной группы.

Литература

1. Sing D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
2. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
3. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
4. Рябова А.Ю., Козлова И.В., Агапов В.В., Землянская О.В. Коморбидные пациенты и реваскуляризация коронарных артерий: нерешенные вопросы. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; (5): 197. DOI: 10.17513/spno.27995.
5. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473.
6. Agabiti N., Corbo G.M. COPD and bronchodilators: should the heart pay the bill for the lung? *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700370. DOI: 10.1183/13993003.00370-2017.
7. Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1602245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2016.
8. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 19 (2): 6–71. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/Rek_Holter_2013.pdf
9. Ernst G. Heart-rate variability-more than heart beats? *Front. Public Health.* 2017; 5: 240. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00240.
10. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии.* 2020; 17 (3): 7–34. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294.
11. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Непогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос-*

сийский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

12. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018; 58 (Прил. 6): 8–164.
13. Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (12): CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.
14. Corrao S., Brunori G., Lupo U., Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): 160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016.
15. Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Inhaled therapies and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (6): 737–750. DOI: 10.1080/14656566.2019.1570133.

Поступила: 27.06.20
Принята к печати: 20.11.20

References

1. Sing D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
2. Russian Respiratory Society. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Clinical Guidelines]. 2018. Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf (in Russian).
3. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
4. Ryabova A.Yu., Kozlova I.V., Agapov V.V., Zemlyanskaya O.V. [Comorbid patients and revascularization of coronary arteries: frozen questions]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; (5): 197. DOI: 10.17513/spno.27995 (in Russian).
5. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473.
6. Agabiti N., Corbo G.M. COPD and bronchodilators: should the heart pay the bill for the lung? *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700370. DOI: 10.1183/13993003.00370-2017.
7. Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1602245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2016.
8. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O. et al. [National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2014; 19 (2): 6–71. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Rek_Holter_2013.pdf (in Russian).
9. Ernst G. Heart-rate variability-more than heart beats? *Front. Public Health.* 2017; 5: 240. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00240.
10. Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatiello L.G. et al. [Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Sistemnye gipertenzii.* 2020; 17 (3): 7–34. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294 (in Russian).
11. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nepogoda S.V. et al. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2020; 25 (3): 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).
12. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. 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 (Suppl. 6): 8–164 (in Russian).
13. Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive

- pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (12): CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.
14. Corrao S., Brunori G., Lupo U., Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): 160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016.
15. Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Inhaled therapies and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (6): 737–750. DOI: 10.1080/14656566.2019.1570133.

Received: June 27, 2020

Accepted for publication: November 20, 2020

Информация об авторах / Author Information

Козлова Ирина Вадимовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 66-97-00; e-mail: kozlova@inbox.ru (Author ID: 7102626490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>)

Irina V. Kozlova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, V.I.Razumovsky Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 66-97-00; e-mail: kozlova@inbox.ru (Author ID: 7102626490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>)

Рябова Анна Юрьевна – д. м. н., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 66-97-00; e-mail: anna917@bk.ru (Author ID: 6507491120, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1469-0367>)

Anna Yu. Ryabova, Doctor of Medicine, Professor of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, V.I.Razumovsky Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 66-97-00; e-mail: anna917@bk.ru (Author ID: 6507491120, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1469-0367>)

Осадчук Михаил Алексеевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-05-53; e-mail:

osadchuk.mikhail@yandex.ru (Author ID: 6701741609, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>)

Mikhail A. Osadchuk, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Outpatient Therapy, Faculty of Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-05-53; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru (Author ID: 6701741609, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>)

Дворецкий Леонид Иванович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-05-53; e-mail: Dvoretzki@mail.ru (Author ID: 6602499653, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of hospital therapy No.2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-05-53; e-mail: Dvoretzki@mail.ru (Author ID: 6602499653, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>)

Шаповалова Татьяна Германовна – д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 66-97-00; e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com (Author ID: 6603614978, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6186-6746>)

Tatyana G. Shapovalova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, V.I.Razumovsky Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 66-97-00; e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com (Author ID: 6603614978, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6186-6746>)

Участие авторов

Рябова А.Ю., Шаповалова Т.Г. – сбор и обработка материала
Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А. – написание текста
Козлова И.В., Дворецкий Л.И. – редактирование

Все авторы внесли существенный вклад при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи, прочитали и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Ryabova A.Yu., Kozlova I.V. – collection and processing of the material
Kozlova I.V., Ryabova A.Yu., Osadchuk M.A. – writing the text
Kozlova I.V., Dvoretzkiy L.I. – editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.