

Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности

Б.И. ГЕЛЬЦЕР^{1,2}, И.Г. КУРПАТОВ¹, В.Н. КОТЕЛЬНИКОВ¹, Ю.В. ЗАЯЦ²

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России, Владивосток, Россия

Аннотация

В обзоре представлены данные литературы по проблеме коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Рассмотрены основные аспекты их патофизиологических взаимосвязей и значение для клинической практики. В настоящее время ЦВЗ, так же как и ХОБЛ, остаются доминирующей причиной смертности среди взрослого населения и связаны с большими экономическими потерями для государства. Частота выявления хронической ишемии головного мозга у больных ХОБЛ почти в 3 раза выше, чем в общей популяции. При ХОБЛ в 1,2 раза возрастает заболеваемость ишемическим инсультом, в 1,3 раза – геморрагическим инсультом и в 1,46 раза — субарахноидальными кровоизлияниями. Ключевое значение в развитии респираторной и цереброваскулярной коморбидности принадлежит хроническому системному воспалению, тканевой гипоксии, окислительному стрессу и другим типовым патологическим процессам, продукты которых (провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, С-реактивный белок, некоторые нейротрофины и др.) увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, оказывают повреждающее действие на клетки центральной нервной системы и ускоряют атерогенез в пре- и интрацеребральных артериях. С развитием эндотелиальной дисфункции нарушается ауторегуляция мозгового кровообращения. Системные проявления ХОБЛ тесно ассоциированы с различными вариантами структурно-функциональных изменений головного мозга: 46% белого вещества подвергается микроструктурной перестройке, уменьшается объем серого вещества, отмечается высокая распространенность церебральных микрокровоизлияний и нейродинамических нарушений. У больных ХОБЛ формируется венозная энцефалопатия, возниконовению которой способствуют повышение внутригрудного давления и застой в системе верхней полой вены. Клинически это проявляется неврологической симптоматикой, выраженность которой зависит от степени тяжести ХОБЛ. Увеличивается частота когнитивных нарушений, а также тревоги, депрессии и панических расстройств. При ХОБЛ тяжелого течения диагностируются различные неврологические синдромы: астеновегетативный, пирамидный, вестибуло-мозжечковый, псевдобульбарный, амиостатический, невралгический и др. Их выраженность зависит от тяжести гипоксии и гиперкапнии. Несмотря на большую значимость данной проблемы, многие патофизиологические и клинические аспекты коморбидности ХОБЛ и ЦВЗ остаются до конца не выясненными. Понимание их роли открывает перспективы для рациональной фармакотерапии.

Ключевые слова: обзор, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярные заболевания, коморбидность.

Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity

B.I. GELTSER^{1,2}, I.G. KURPATOV¹, V.N. KOTELNIKOV¹, Yu.V. ZAYATS²

¹Pacific state medical university, Vladivostok, Russia;

²Far Eastern federal university, Vladivostok, Russia

Literature data of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cerebrovascular diseases (CVD) comorbidity are represented in this review. Key aspects of this interaction and its importance for clinical medicine have been considered. CVD and COPD are the main mortality factors in adults, which contribute to great economic wastes. The incidence of chronic cerebral ischemia for COPD patients is almost three times as high as for general population. The incidence of ischemic stroke for COPD patients is 1,2 times higher than in general population. For hemorrhagic stroke and subarachnoid haemorrhages, this figures are 1,3 and 1,46 respectively. Chronic systemic inflammation, tissue hypoxia and oxidative stress play the crucial role in respiratory and cerebrovascular comorbidity. Metabolites of these processes (especially proinflammatory cytokines, reactive oxygen species, C-reactive protein and some neurotrophins) increase the permeability of blood-brain barrier, destroy brain cells and activate atherogenesis in pre- and intracerebral arteries. Endothelial dysfunction affects autoregulation of cerebral circulation. Systemic symptoms of COPD are closely associated with different structural-functional disorders of the brain such as reduction in white matter integrity, grey matter volume reduction and cerebral microbleeds. Also, venous encephalopathy is developed as a result of intrathoracic pressure elevation and stasis in superior vena cava system. These processes result in neurological symptomatology. The intensity of symptoms depends on COPD severity. The occurrence of cognitive impairment, psychic tension, depression, panic disorders also increases. However COPD and CVD comorbidity is an important problem of modern medicine, pathophysiologic mechanisms and clinic aspects of this problem remain unresolved. Understanding of their role opens perspectives for rational pharmacotherapy.

Keywords: overview, cerebrovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity.

АТ II – ангиотензин II
АТБ – атеросклеротические бляшки
ИИ – ишемический инсульт
ИЛ – интерлейкины
МРТ – магниторезонансная томография
ОР – относительный риск

ОФV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
СРБ – С-реактивный белок
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСВ – хроническое системное воспаление

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦНС – центральная нервная система
BDNF – нейротрофический фактор головного мозга
Lp-PLA2 – липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2
NO – оксид азота

NFkB – ядерный фактор каппа В
TGF-β – трансформирующий фактор роста-β
TNFR1, TNFR2 – рецепторы фактора некроза опухоли
VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современной медицины, что обусловлено прежде всего высокой распространенностью и большими экономическими потерями для государства [1]. ХОБЛ продолжает удерживать четвертое место среди причин смертности взрослого населения [2], а показатели заболеваемости ежегодно увеличиваются [3]. Внутригоспитальная летальность при обострении тяжелой формы этого заболевания достигает 29% [4].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – наиболее распространенная группа патологических состояний в неврологической практике. Они являются ведущей причиной экстренной госпитализации и длительной инвалидизации. В настоящее время ЦВЗ, так же как и ХОБЛ, остаются доминирующей причиной смертности взрослого населения [5].

В последние годы коморбидность относят к одной из важнейших проблем терапевтической практики. Ее всестороннее изучение осуществляется с помощью эпидемиологических, генетических, иммунологических, клинико-функциональных и других методов для выяснения общепатологических закономерностей «неслучайного» сочетания ряда болезней – синтропии [6]. Результаты исследований сосудистой коморбидности при ХОБЛ широко представлены в научной литературе [7]. Большинство из них посвящено различным патофизиологическим и клиническим аспектам сочетания ХОБЛ с кардиальной патологией и артериальной гипертензией [8]. Вместе с тем имеется лишь ограниченное число работ, в которых рассматриваются патогенетические взаимосвязи ХОБЛ и различных клинических вариантов ЦВЗ [9]. В частности, установлено, что снижение легочных функций тесно связано с увеличением летальности при ишемическом инсульте (ИИ) [10], а также с ростом бессимптомных цереброваскулярных нарушений даже среди лиц, которые никогда не курили [11]. Выявлена обратная линейная зависимость между заболеваемостью ИИ и показателями объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) [12]. Показано, что у больных ХОБЛ по сравнению с общей популяцией в 1,3 раза возрастает заболеваемость геморрагическим инсультом, в 1,2 раза – ИИ и в 1,46 раза – субарахноидальными кровоизлияниями [13]. Кроме того, частота выявления хронической ишемии головного мозга у пациентов с ХОБЛ почти в 3 раза выше, чем у лиц без данной патологии (20 и 7,4% соответственно). Доказано, что дисциркуляторные нарушения в церебральном бассейне развиваются уже на ранних стадиях ХОБЛ [14]. По мере прогрессирования болезни происходит ремоделирование сосудистой системы мозга, увеличивается ее жесткость, снижается скорость кровотока в экстра- и интрацеребральных артериях и эффективность механизмов ауторегуляции мозгового крово-

обращения [15]. Установлено, что гемодинамические сдвиги в церебральном бассейне тесно взаимосвязаны с выраженностью бронхиальной обструкции, артериальной гипоксемии, гиперкапнии и ухудшающимися реологическими свойствами крови [16]. Неврологическая симптоматика при данных нарушениях не ограничивается только когнитивными расстройствами и проявляется различными патологическими синдромами поражения центральной нервной системы (ЦНС), выраженность которых зависит от тяжести ХОБЛ [17].

Большое значение в развитии внелегочных, в том числе и цереброваскулярных, проявлений ХОБЛ придается хроническому системному воспалению (ХСВ). Продуцируемый при этом спектр провоспалительных цитокинов приводит к повреждению и гибели нейронов, а также глиальных элементов [18]. У больных ХОБЛ чаще, чем в общей популяции, формируются структурные изменения белого вещества головного мозга, уменьшается объем серого вещества и развиваются церебральные микрокровоизлияния [19]. Эти изменения способствуют развитию неврологического дефицита и психосоматических расстройств [20]. У больных ХОБЛ в патогенезе цереброваскулярной коморбидности, помимо ХСВ, большое значение принадлежит ряду типовых патологических процессов, реализация которых связана с воздействием на молекулярно-клеточные мишени ЦНС тканевой гипоксии и продуктов окислительного стресса – облигатных проявлений прогрессирующей дыхательной недостаточности. Анализ данных литературы свидетельствует о недостаточном объеме информации по различным аспектам респираторной и цереброваскулярной синтропии, что диктует необходимость углубленного изучения данной проблемы.

Роль системных проявлений ХОБЛ в развитии цереброваскулярной патологии

ХСВ – типовой патологический процесс, характеризующийся патогенетически взаимосвязанными феноменами: микротромбообразованием, стресс-реакцией нейроэндокринной системы, органной дисфункцией, повреждением эндотелиоцитов, а также дисбалансом иммунной системы [21]. При ХОБЛ данный процесс сопровождается повышением плазменных концентраций большинства провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-22 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), которые играют важную роль в регуляции нейроиммунных взаимодействий, участвуя в процессах межклеточной коммуникации в качестве нейромодуляторов, оказывающих прямое влияние на клетки ЦНС [22]. Их уровень у пациентов с ХОБЛ имеет тесную корреляцию с тяжестью заболевания и достигает максимальных значений в период его обострения [23]. Кроме того, цитокины способны опосредованно регулировать различные физиологические процессы, в том числе и воздействовать

Сведения об авторах:

Гельцер Борис Израилевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, советник ректора по науке и инновациям Тихоокеанского государственного медицинского университета; директор департамента фундаментальной и клинической медицины школы биомедицины Дальневосточного федерального университета

Курпатов Илья Геннадьевич – аспирант института нормальной и патологической физиологии

Заяц Юлия Витальевна – аспирант школы биомедицины

Контактная информация:

Котельников Владимир Николаевич – д.м.н., проф. учебного военного центра, e-mail: vkotelnikov@hotmail.com; тел.: 8(423)245-17-83

на респираторную функцию. Большое количество рецепторов ИЛ-1 β и ФНО- α находится в ядре одиночного тракта, в области которого расположена дорсальная респираторная группа нейронов дыхательного центра. Повышение как системного, так и церебрального уровня ИЛ-1 β вызывает увеличение центральной инспираторной активности, а также силы сокращений дыхательных мышц. В основе респираторных эффектов ИЛ-1 β лежит активация циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, приводящая к усилению продукции ряда простагландинов, в особенности простагландина E2 [24]. Увеличение выработки провоспалительных цитокинов у пациентов с ХОБЛ оказывает негативное влияние на систему внешнего дыхания, проявляющееся в ухудшении вентиляторного ответа на гиперкапнию [25]. ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α считают ответственными за развитие воспалительного ответа на воздействие гипоксии, в то время как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и ИЛ-10 обладают нейропротективными свойствами [26]. Большое значение в развитии ЦВЗ имеют различные изоформы ИЛ-1. В неповрежденном мозге данный цитокин не экспрессируется, однако его продукция резко возрастает под влиянием различных повреждающих факторов, в том числе гипоксии. Причем более высокий уровень ИЛ-1 β ассоциирован с тяжелыми поражениями ЦНС [18].

Показано, что у пациентов с установленными посредством магниторезонансной томографии (МРТ) признаками поражения мелких сосудов головного мозга нарастает уровень маркеров воспаления [27]. Из всех провоспалительных цитокинов ведущая роль в развитии ишемических повреждений головного мозга принадлежит ФНО- α . В эксперименте доказано, что, воздействуя на рецепторы фактора некроза опухоли (TNFR1, TNFR2), данный цитокин способен увеличивать проницаемость сосудов головного мозга, нарушая работу гематоэнцефалического барьера [28]. Более того, высокая плотность TNFR2 ассоциирована с развитием церебральных микрокровоизлияний, развитие которых, в свою очередь, способствует увеличению активности ФНО- α , образуя порочный круг [27].

Провоспалительные цитокины также вовлечены в воспалительный каскад атерогенеза. Важная роль в этом процессе принадлежит С-реактивному белку (СРБ). Он способствует миграции моноцитов в зоны сосудистого воспаления, стимулирует образование в них ксантомных («пенистых») клеток и участвует в процессах дестабилизации атеросклеротических бляшек (АТБ) [29]. Связываясь с модифицированными липопротеидами низкой плотности и накапливаясь в местах атеросклеротического поражения артерий, СРБ может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов и макрофагов. Кроме того, СРБ усиливает продукцию свободных радикалов «пенистыми клетками» и макрофагами, выработку тканевого фактора моноцитами, а также вызывает экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия. Поддерживая активность ХСВ, СРБ является одновременно и вторичным триггером воспалительного процесса в АТБ [30].

У пациентов с ХОБЛ вне зависимости от стажа курения табака увеличиваются плазменные концентрации некоторых воспалительных окислительных ферментов, например, миелопероксидазы. Подобно ФНО- α , избыток миелопероксидазы способен приводить также к развитию церебральных микрокровоизлияний и вызывать дисфункцию гематоэнцефалического барьера [27]. Данный фермент начинает синтезироваться нейтрофилами в первые 3 дня после ишемического поражения ЦНС, достигая пика своей концентрации через 1 нед после повреждения. Еще одним ве-

ществом, играющим важную роль в патогенезе поражений ЦНС, является липопротеид-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2), продукция которой увеличивается также и у больных ХОБЛ. Повышение концентрации этого фермента считается информативным маркером ишемии головного мозга, что подтверждается данными МРТ [31]. Высокий уровень Lp-PLA2 всегда наблюдается у пациентов с множественными церебральными микрокровоизлияниями, а также при ишемических и геморрагических инсультах, что подтверждает его универсальную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [32].

Помимо ХСВ, к ведущим механизмам цереброваскулярных нарушений относят окислительный стресс. При ХОБЛ основным механизмом его влияния на структуры мозга является активация фермента NADPH-оксидазы 2 (Nox2) [33]. При этом вырабатывается супероксид-радикал, под действием которого происходит инактивация оксида азота (NO), выделяемого эндотелием церебральных сосудов. В результате данной реакции снижается биодоступность последнего и нейтрализуются его вазодилатирующие, антиагрегантные, антипролиферативные и противовоспалительные свойства [34]. При развитии окислительного стресса активируется процесс воспаления в стенке сосудов, индуцируя продукцию цитокинов посредством активации ядерного фактора каппа В (NF κ B), что в свою очередь увеличивает выработку активных форм кислорода [35]. Все это создает порочный круг, который приводит к усилению сосудистой дисфункции [36].

При ХОБЛ развивается эндотелиальная дисфункция сосудов церебрального и магистрального бассейнов, характеризующаяся достоверным преобладанием констрикторной активности артерий. При этом нарушается регуляция циркуляторного гомеостаза, что выражается в чрезмерном сокращении дилатационных резервов церебральных артерий на фоне асимметричного роста каротидной констрикции. Имеет место парадоксальная вазомоторная реакция сосудистого эндотелия каротидных артерий на ацетилхолин [37]. У больных ХОБЛ в период обострений отмечается выраженное повышение плазменной концентрации эндотелина-1. Причем его концентрация находилась в обратной зависимости от показателя ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и в прямой – с уровнем насыщения кислородом крови [38]. Эндотелин-1 играет важнейшую роль в механизмах развития цереброваскулярной патологии. Так, его концентрация в плазме крови значительно повышается у пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта [39]. Кроме того, высокий уровень эндотелина-1 в крови признают независимым фактором риска развития ЦВЗ, таких как геморрагический инсульт и субарахноидальные кровоизлияния [40].

Другим важным системным проявлением ХОБЛ является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом происходит повышение продукции многих эндогенных вазоконстрикторов, в том числе и ангиотензина II (АТ II). Последнему придают большое значение в развитии ЦВЗ, прежде всего ИИ. К основным механизмам повышения ригидности сосудистой стенки относят увеличение экспрессии АТ₁-рецепторов, а также изменение соотношения NO-синтаз. Данные факторы определяют повышенную чувствительность мозга к ишемии и высокий риск ИИ [41].

Большое значение в развитии ХОБЛ придают фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF). Данное вещество обладает мощными эндотелий-протективными и ангиогенными свойствами, а также тормозит апоптоз клеток эндотелия [42]. При ХОБЛ отмечается одновременное повыше-

ние плазменных концентраций СРБ и VEGF, что указывает на вклад последнего в развитие ХСВ [43]. Уровень VEGF также достоверно возрастает у больных с ЦВЗ [44].

Определенное значение в патогенезе ХОБЛ принадлежит нейротрофинам – веществам, играющим важную роль в процессах нейропластичности, в частности нейротрофическому фактору головного мозга (BDNF). Данный нейротрофин является одним из самых чувствительных диагностических маркеров воспаления [45], а также мощным предиктором снижения ОФВ₁ при ХОБЛ [46]. Повышение уровня BDNF приводит к развитию гиперреактивности дыхательных путей, появлению кашля, а также к увеличению числа гладких миоцитов в бронхах [47]. Вместе с TGF- β_1 данный нейротрофин играет ведущую роль в развитии пневмофиброза и эмфиземы легких у пациентов с ХОБЛ [48]. Кроме того, в отличие от бронхиальной астмы при ХОБЛ происходит повышение уровня BDNF и TGF- β_1 в плазме крови [46]. BDNF обладает антиапоптотическим эффектом и начинает синтезироваться в очаге воспаления уже через сутки после ишемического повреждения мозга в ответ на действие классических провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 β [49]. В эксперименте доказано, что интраназальное введение BDNF способно снизить продукцию ФНО- α и увеличить выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [50]. Для восстановления функций ЦНС после ишемических повреждений требуется высокий уровень BDNF. Следовательно, данный нейротрофин можно использовать как диагностический маркер восстановления функций ЦНС при острых формах цереброваскулярной патологии. Кроме того, повышение концентрации BDNF в плазме крови коррелирует со снижением тревоги и улучшением когнитивных функций [51].

Таким образом, ХСВ, окислительный стресс, артериальная гипоксемия, эндотелиальная дисфункция и другие системные проявления ХОБЛ в определенной мере связаны с развитием цереброваскулярных поражений. Тем более, что уже на ранних стадиях ХОБЛ создаются условия для метаболических нарушений в различных структурах ЦНС [52].

Структурно-функциональные изменения головного мозга при ХОБЛ

ХОБЛ относят к мультисистемным заболеваниям, одним из проявлений которого является поражение ЦНС. Установлено, что около 46% белого вещества головного мозга при ХОБЛ имеет признаки микроструктурных изменений, что, в свою очередь, является диагностическим маркером цереброваскулярной патологии [53]. Доказано, что важную роль в нарушении микроструктурной целостности белого вещества играет курение табака [54]. Вместе с тем поражение головного мозга при ХОБЛ нельзя полностью объяснить результатом воздействия табачного дыма. Показано, что более выраженные изменения в белом веществе ассоциированы в первую очередь со снижением легочных объемов, в том числе у некурящих пациентов [55]. Имеются данные, что высокий уровень СРБ в плазме крови является независимым предиктором структурных поражений белого вещества [56].

По данным воксель-базированной морфометрии у больных ХОБЛ имеет место уменьшение объема серого вещества головного мозга и большинства подкорковых ядер, что находится в отрицательной корреляционной взаимосвязи с парциальным давлением кислорода в периферической крови и в положительной – с длительностью основного заболевания [57]. Более того, обнаружена прямая зависимость между этими изменениями и индексом Генслера

[19]. Снижение объема таламуса при ХОБЛ было взаимосвязано с учащением дыхательных движений, а объема правой передней островковой доли – с развитием кардио-васкулярных осложнений при данной патологии [20]. Кроме того, у больных ХОБЛ поражение передней островковой доли тесно ассоциируется с нарушением сердечного ритма [58].

По сравнению с общей популяцией среди пациентов с ХОБЛ отмечается более высокая распространенность церебральных микрокровоизлияний [относительный риск (ОР) – 1,7], что коррелирует с выраженностью бронхо-обструктивного синдрома и наличием сопутствующей микроангиопатии. При ХОБЛ тяжелой степени риск микрокровоизлияний резко возрастает (ОР – 3,3). Причем на эти показатели не влияют пол, возраст, стаж курения табака и липидный профиль [59]. Следовательно, ХОБЛ является независимым фактором риска церебральных микрокровоизлияний. Кроме того, при данной патологии они чаще локализуются в более глубоких структурах головного мозга, что связывают с широкой распространенностью среди этой группы больных атеросклероза церебральных артерий и гипертонической ангиопатии. Доказано, что тяжесть поражения головного мозга существенно возрастает у больных ХОБЛ с частыми обострениями [60]. Церебральные микрокровоизлияния чаще выявляются у больных ХОБЛ, бросивших курить, чем у курильщиков без обструктивных поражений дыхательных путей. Эти данные указывают на то, что курение табака – не единственный механизм цереброваскулярной коморбидности при ХОБЛ [59].

По данным патоморфологических исследований, у больных ХОБЛ в 40,2% случаев выявляется хроническая ишемия головного мозга на фоне мультифокального атеросклероза [61]. В другом аналогичном исследовании наиболее частым вариантом коморбидности у мужчин было сочетание ХОБЛ и хронических форм ЦВЗ [62], что подчеркивает актуальность проблемы респираторной и цереброваскулярной коморбидности [63]. Большое значение в патогенезе ЦВЗ придается процессам дестабилизации АТБ. При толщине фиброзной покрышки менее 65 мкм и увеличении объема липидного ядра более чем на 30% происходит разрыв бляшки и развитие атеротромботического ИИ [64]. Кроме того, у больных ХОБЛ толщина комплекса интима-медиа имеет обратную корреляцию с уровнем ОФВ₁ [65].

При ХОБЛ наблюдаются разнонаправленные нарушения рефлекторной возбудимости спинальных и супраспинальных отделов мозга. Наиболее выраженные нейродинамические нарушения имеют место при ХОБЛ средней и тяжелой степени: гиперрефлексия диагностируется у 72,3% больных, а гипорефлексия – у 13,7%. При нарастающей дыхательной недостаточности у этих пациентов отмечается замедление центрального времени проведения по эфферентным путям, что свидетельствует о нарушении функционального состояния кортикоспинального тракта. Показано также, что дисфункция спинальных и супраспинальных отделов мозга тесно взаимосвязана со степенью выраженности бронхиальной обструкции и слабостью дыхательной мускулатуры [66].

Клинические аспекты коморбидности ХОБЛ и ЦВЗ

ХСВ, тканевая гипоксия, окислительный стресс и деградация внеклеточного матрикса являются ключевыми механизмами сердечно-сосудистой коморбидности при ХОБЛ [36]. Эти механизмы лежат в основе изменений центральной гемодинамики в процессе прогрессирования

ХОБЛ. Нарастающая по мере утяжеления заболевания гиподинамия миокарда со снижением сердечного выброса способствует гипоперфузии мозга. Церебральный кровоток замедляется, в том числе и за счет повышения сосудистого сопротивления интракраниальных артерий, что указывает на нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения [15]. В этих условиях формируется так называемая циркуляторно-гипоксическая или венозная энцефалопатия. Ее возникновению способствуют повышение внутригрудного давления, застой в системе верхней полой вены, а также нарушение функционального состояния дыхательного центра. В результате затруднения венозного оттока из тканей головного мозга развивается его интерстициальный отек и метаболические изменения в нейронах, сопряженные в свою очередь с развитием хронической ишемии мозга и формированием структурной патологии [53]. Венозная энцефалопатия клинически проявляется различными неврологическими синдромами: ангиодистоническим, астеновегетативным, гипертензивным, и др. Примечательно, что данные изменения наиболее заметны на поздних стадиях ХОБЛ, когда у пациентов развивается тяжелая дыхательная недостаточность, слабость респираторной мускулатуры и артериальная гипоксемия [67].

Важная роль в развитии когнитивного дефицита при ХОБЛ принадлежит дисциркуляторным нарушениям церебральной гемодинамики [68], а также патофизиологическим последствиям нарушенной легочной вентиляции – артериальной гипоксемии и гиперкапнии [69]. В ряде работ когнитивные нарушения рассматривают в качестве предиктора инвалидизации и смертности данных больных [67]. Выраженность когнитивных расстройств тесно коррелирует с показателем сатурации крови кислородом. Эти изменения диагностируются у 27% лиц при умеренной гипоксемии и у 62% – при тяжелой [70]. При снижении уровня сатурации крови ниже 88% частота когнитивных нарушений у пациентов с ХОБЛ увеличивалась в 2,42 раза [71]. Ключевым механизмом развития когнитивных дисфункций считают повреждение нейронов, вызванное тканевой гипоксией, которая, помимо прямого действия на структуры головного мозга, влияет на синтез ряда нейромедиаторов, например ацетилхолина [72]. Важную роль в возникновении когнитивных нарушений играет ХСВ. Так, высокий уровень СРБ, а также ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α тесно ассоциирован со снижением когнитивных функций [55].

Помимо когнитивных нарушений, у больных ХОБЛ почти в 3 раза чаще, чем в общей популяции, диагностируют де-

прессию и тревогу [73]. Причем вероятность их развития существенно выше у курящих по сравнению с некурящими. Также у пациентов с ХОБЛ в 3–5 раз чаще выявляют панические тревожные расстройства [74]. У больных с психическими расстройствами в анамнезе риск развития обострений ХОБЛ выше на 70%. При ХОБЛ тревога ассоциируется с большей выраженностью респираторных симптомов, снижением качества жизни больных и трудоспособности, повышением частоты госпитализаций вследствие обострений [75]. Более того, выраженность одышки тесно связана с ростом уровня тревоги и депрессии. Ограничение повседневной активности и трудоспособности, связанные с ХОБЛ, повышают риск депрессии в 3,6 раза [76].

На фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ формируются астеновегетативный, пирамидный, вестибуло-мозжечковый, неврастенический, псевдобульбарный и амиостатический синдромы. Тяжесть их проявлений зависит от стадии заболевания. Так, у 64% больных ХОБЛ III стадии выявляют нарушения координации движений, анизорефлексию и расширение рефлексогенных зон, у 22% – патологические кистевые знаки, а у 23% – повышение мышечного тонуса по пластическому типу. Неврологический дефицит у этих больных проявлялся в виде сочетания атактических, пирамидных и экстрапирамидных нарушений. Среди пациентов с ХОБЛ IV стадии, помимо вышеперечисленных проявлений, диагностировали признаки атактического синдрома, в 65% случаев наблюдались кистевые патологические знаки, такие как симптомы Россолимо и Жуковского, в 45% – явления анизорефлексии, в 31% – повышение мышечного тонуса [67]. Необходимо отметить, что структурно-функциональные изменения в ЦНС, индуцированные ХОБЛ, неизбежно отягощают ее клиническое течение за счет усиления диспноэ, снижения силы и выносливости дыхательной мускулатуры, меньшей приверженности больных к лечению, ухудшения качества их жизни и других факторов. Таким образом, замыкается порочный круг в патогенезе синдрома взаимного отягощения.

Наиболее тяжелыми формами респираторной и цереброваскулярной коморбидности являются сочетания ХОБЛ и различных вариантов инсульта, проявляющиеся значительными функционально-анатомическими ограничениями. По мнению авторов, эта проблема требует отдельного освещения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Doyle-Waters MM, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016; 20(1): 11-23. doi: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0472>.
- Shibata Y. Epidemiology of COPD: Why Is the Disease So Poorly Recognized? *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Springer Nature*. 2016: 17-28. doi: http://dx.doi.org/10.1007/978-981-10-0839-9_2.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://www.goldcopd.org> (accessed 30 Jul 2016).
- Srivastava K, Thakur D, Sharma S, Puneekar YS. Systematic review of humanistic and economic burden of symptomatic chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33: 467-488. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-015-0252-4>.
- Tang Z, Zhou T, Luo Y, Xie C, Huo D, Tao L et al. Risk Factors for Cerebrovascular Disease Mortality among the Elderly in Beijing: A Competing Risk Analysis. *Stover CM, editor. PLoS ONE. Public Library of Science (PLoS)*. 2014; 9(2): e87884. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087884>.
- Tzanakis N, Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Dove Medical Press Ltd*. 2015; 10(1): 95-109. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s54473>.
- Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular Comorbidity in COPD. *Chest Elsevier BV*. 2013; 144(4): 1163-1178. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2847>.
- Smith M, Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Dove Medical Press Ltd*. 2014; 9: 871-888. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s49621>.
- Bernardo I, Bozinovski S, Vlahos R. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities. *Pharmacology & Therapeutics Elsevier BV*. 2015; 155: 60-79. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.08.005>.

10. Kaźmierczak M, Ciebiada M, Pękala-Wojciechowska A, Pawłowski M, Nielepkowicz-Goździńska A, Antczak A. Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. *Heart, Lung and Circulation Elsevier BV*. 2015; 24(8): 817-823. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.019>.
11. Terzikhan N, Verhamme KMC, Hofman A, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology Springer Nature*. 2016; 31(8): 785-792. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-016-0132-z>.
12. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respiratory Medicine Elsevier BV*. 2015; 109(11): 1371-1380. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.07.014>.
13. Söderholm M, Inghammar M, Hedblad B, Eggesten A, Engström G. Incidence of stroke and stroke subtypes in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Epidemiology Springer Nature*. 2015; 31(2): 159-168. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-015-0113-7>.
14. Yildiz S, Kaya I, Cece H, Gencer M, Ziyilan Z, Yalcin F et al. Impact of COPD exacerbation on cerebral blood flow. *Clinical Imaging Elsevier BV*. 2012; 36(3): 185-190. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2011.08.021>
15. Ives SJ, Harris RA, Witman MAH, Fjeldstad AS, Garten RS, McDaniel J et al. Vascular Dysfunction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Redox Balance. *Hypertension Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2013; 63(3): 459-467. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02255>.
16. Квасникова Ю. В. Клинико-функциональные и психологические особенности у больных хронической обструктивной болезнью легких на разных стадиях формирования хронического легочного сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Санкт-Петербург; 2013. [Kvasnikova YV. Clinico-functional and psychological characteristics of COPD patients at different stages of chronic corpulmonal formation (dissertation). St. Petersburg; 2013. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.dlib.rsl.ru/loader/view/01005538199?get=pdf>
17. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, SuppliUlrik C, Brøndum E et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: A multicentre study in the Nordic countries. *Respiratory Medicine Elsevier BV*. 2006; 100(1): 87-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.04.003>.
18. Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E et al. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. Walter de Gruyter GmbH*. 2014; 25(2): 131-137. doi: <http://dx.doi.org/10.1515/jbcpp-2013-0121>.
19. Zhang H, Wang X, Lin J, Sun Y, Huang Y, Yang T et al. Grey and white matter abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *BMJ Open BMJ*. 2012; 2(2): e000844. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000844>.
20. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. *PLoS Medicine. Public Library of Science (PLoS)*. 2010; 7(3): e1000220. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000220>.
21. Urakova MA, Bryndina IG. Surfactant in the Water Balance of the Lungs after Intracerebral Hemorrhage in Conditions of Capsaicin Blockade of the Vagus Nerve. *Neuroscience and Behavioral Physiology. Springer Nature*. 2016; 46(6): 639-643. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11055-016-0290-1>.
22. Tarabay M, Elshazli R, Settin A. African vs. Caucasian and Asian difference for the association of interleukin-10 promoter polymorphisms with type 2 diabetes mellitus (a meta-analysis study). *Meta Gene Elsevier BV*. 2016; 9: 10-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2016.02.006>.
23. Guleria R, Arora S, Kumar G, Mohan A. Does Systemic Inflammation Effects Nutritional Status and Severity of COPD? *Chest Elsevier BV*. 2016; 150(4): 850A. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.950>.
24. Aleksandrova NP, Danilova GA, Aleksandrov VG. Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by interleukin-1β in rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology Elsevier BV*. 2015; 209: 85-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2014.12.006>.
25. Brough D, Galea J. The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease. *Journal of Inflammation Research Dove Medical Press Ltd*. 2013; 121: 121-128. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/jir.s35629>.
26. Elkind MSV. Impact of innate inflammation in population studies. *Annals of the New York Academy of Sciences Wiley-Blackwell*. 2010; 1207(1): 97-106. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05736.x>.
27. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasan RS, Benjamin EJ, Kase CS et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study. *Neurology Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2015; 84(8): 825-832. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001279>.
28. Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nature Reviews Drug Discovery Springer Nature*. 2010; 9(6): 482-493. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3030>.
29. Xie Z-K, Huang Q-P, Huang J, Xie Z-F. Association between the IL1B, IL1RN polymorphisms and COPD risk: A meta-analysis. *Scientific Reports Springer Nature*. 2014; 4: 6202. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/srep06202>.
30. Horita N, Kaneko T. Assessment of Inflammation in COPD: Are there any Biomarkers that can be used to Assess Pulmonary and Systemic Inflammation? *Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Springer Nature*. 2016; 135-158. doi: http://dx.doi.org/10.1007/978-981-10-0839-9_8.
31. Romero JR, Preis SR, Beiser AS, De Carli C, Lee DY, Viswanathan A et al. Lipoprotein Phospholipase A2 and Cerebral Microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2012; 43(11): 3091-3094. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.112.656744>.
32. Wright CB, Moon Y, Paik MC, Brown TR, Rabbani L, Yoshita M et al. Inflammatory Biomarkers of Vascular Risk as Correlates of Leukoarthritis. *Stroke. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2009; 40(11): 3466-3471. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.109.559567>.
33. Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery. Springer Nature*. 2011; 10(6): 453-471. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3403>.
34. Dayal S, Wilson KM, Motto DG, Miller FJ, Chauhan AK, Lentz SR. Hydrogen Peroxide Promotes Aging-Related Platelet Hyperactivation and Thrombosis. *Circulation Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2013; 127(12): 1308-1316. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.112.000966>.
35. Rahman I. Pharmacological antioxidant strategies as therapeutic interventions for COPD. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. Elsevier BV*. 2012; 1822(5): 714-728. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.11.004>.
36. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clinical Science. Portland Press Ltd*. 2016; 130(13): 1039-1050. doi: <http://dx.doi.org/10.1042/cs20160043>.
37. Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Котельников В. И., Агафонова И. Г., Лукьянов П. А. Эндотелиальная дисфункция церебральных и магистральных артерий при хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 144(6): 768-771. [Geltser BI, Brodskaya TA, Kotelnikov VN, Agafonova IG, Lukyanov PA. Endothelial dysfunction of cerebral and major arteries during chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Springer Nature*. 2007; 144(6): 768-771. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-007-0427-x>.
38. Raja SG, Raja SM. Treating pulmonary arterial hypertension: current treatments and future prospects. *Therapeutic Advances in Chronic Disease. SAGE Publications*. 2011; 2(6): 359-370. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/2040622311420773>
39. Mecca AP, Regenhardt RW, O'Connor TE, Joseph JP, Raizada MK, Katovich MJ et al. Cerebroprotection by angiotensin-(1-7) in endothelin-1-induced ischaemic stroke. *Experimental Physiology. Wiley-Blackwell*. 2011; 96(10): 1084-1096. doi: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058578>.
40. Novo G, Sansone A, Rizzo M, Guarneri FP, Pernice C, Novo S. High plasma levels of endothelin-1 enhance the predictive value of preclinical atherosclerosis for future cerebrovascular and cardiovascular

- events. *Journal of Cardiovascular Medicine. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2014; 15(9): 696-701. doi: <http://dx.doi.org/10.2459/jcm.0000000000000121>.
41. Nagai M, Terao S, Vital SA, Rodrigues SF, Yilmaz G, Granger D. Role of blood cell-associated angiotensin II type 1 receptors in the cerebral microvascular response to ischemic stroke during angiotensin-induced hypertension. *Experimental & Translational Stroke Medicine. Springer Nature*. 2011; 3(1): 15-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/2040-7378-3-15>.
 42. Shibuya M. VEGF-VEGFR Signals in Health and Disease. *Biomolecules & Therapeutics. The Korean Society of Applied Pharmacology*. 2014; 22(1): 1-9. doi: <http://dx.doi.org/10.4062/biomolther.2013.113>.
 43. Mat Z, Grensemann B, Yakin Y, Knobloch J, Koch A. Effect of lipoteichoic acid on IL-2 and IL-5 release from T lymphocytes in asthma and COPD. *International Immunopharmacology Elsevier BV*. 2012; 13(3): 284-291. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2012.04.005>.
 44. Yang J, Shi Q-D, Song T-B, Feng G-F, Zang W-J, Zong C-H et al. Vasoactive intestinal peptide increases VEGF expression to promote proliferation of brain vascular endothelial cells via the cAMP/PKA pathway after ischemic insult in vitro. *Peptides. Elsevier BV*. 2013; 42: 105-111. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.01.007>.
 45. Loza MJ, Watt R, Baribaud F, Barnathan ES, Rennard SI. Systemic inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research Springer Nature*. 2012; 13(1): 12-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-12>.
 46. Stoll P, Wuertemberger U, Bratke K, Zingler C, Virchow CJ, Lommatzsch M. Stage-dependent association of BDNF and TGF-beta1 with lung function in stable COPD. *Respiratory Research. Springer Nature*. 2012; 13(1): 116-126. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-116>.
 47. Aravamudan B, Thompson M, Pabelick C, Prakash YS. Brain-derived neurotrophic factor induces proliferation of human airway smooth muscle cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine Wiley-Blackwell*. 2012; 16(4): 812-823. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01356.x>.
 48. Araya J, Nishimura SL. Fibrogenic Reactions in Lung Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. Annual Reviews*. 2010; 5(1): 77-98. doi: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092217>.
 49. Chen AI et al. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury (Review). *Biomedical reports*. 2013; 1(2): 167-176. doi: <http://dx.doi.org/10.3892/br.2012.48>.
 50. Jiang Y, Wei N, Lu T, Zhu J, Xu G, Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience Elsevier BV*. 2011; 172: 398-405. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.054>.
 51. Острова И.В., Аврущенко А.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11(3): 45-53. [Ostrova IV, Avrushchenko MS. Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Increases the Resistance of Neurons to Death in the Postresuscitation Period. *General Reanimatology*. 2015; 11(3): 45-53. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>.
 52. Doney B, Hnizdo E, Syamlal G, Kullman G, Burchfiel C, Martin CJ et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Working Adults Aged 40 to 70 Years. *Journal of Occupational and Environmental Medicine. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2014; 56(10): 1088-1093. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/jom.0000000000000232>.
 53. Dodd JW, Chung AW, van den Broek MD, Barrick TR, Charlton RA, Jones PW. Brain Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine American Thoracic Society*. 2012; 186(3): 240-245. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201202-0355oc>.
 54. Gons RAR, van Norden AGW, de Laat KF, van Oudheusden LJB, van Uden IWM, Zwiers MP et al. Cigarette smoking is associated with reduced microstructural integrity of cerebral white matter. *Brain Oxford University Press (OUP)*. 2011; 134(7): 2116-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awr145>.
 55. Borson S. Modeling the impact of COPD on the brain. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Dove Medical Press Ltd*. 2008; 3(3): 429-434. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s2066>.
 56. Wersching H, Duning T, Lohmann H, Mohammadi S, Stehling C, Fobker M et al. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2010; 74(13): 1022-1029. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181d7b45b>.
 57. Zhang H, Wang X, Lin J, Sun Y, Huang Y, Yang T et al. Reduced Regional Gray Matter Volume in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Voxel-Based Morphometry Study. *American Journal of Neuroradiology American Society of Neuroradiology (ASNR)*. 2012; 34(2): 334-339. doi: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.a3235>.
 58. Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *Journal of the American Society of Hypertension Elsevier BV*. 2010; 4(4): 174-182. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2010.05.001>.
 59. Lahousse L, Vernooij MW, Darweesh SKL, Akoudad S, Loth DW, Joos GF et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cerebral Microbleeds. *The Rotterdam Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine American Thoracic Society*. 2013; 188(7): 783-788. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201303-0455oc>.
 60. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *The Lancet Neurology Elsevier BV*. 2009; 8(2): 165-174. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70013-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70013-4).
 61. Tea Vos. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015. 2015; 386: 743-800. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.751>.
 62. Петрик Е.А. Особенности полиморбидности у соматических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2011. [Petrik EA. Aspects of polymorbidity of medically ill patients (dissertation). Moscow; 2011. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.cito03.ru/avtoreferat/petrik.pdf>.
 63. Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Издательство «Эксмо»; 2016. [Vertkin AL. Comorbid patient. Guidance for practitioners. Moscow; 2016. (In Russ.)].
 64. Lahousse L, van den Bouwhuijsen QJA, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Witteman JCM et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lipid Core Carotid Artery Plaques in the Elderly. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine American Thoracic Society*. 2013; 187(1): 58-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201206-1046oc>.
 65. Chindhi S, Thakur S, Sarkar M, Negi P. Subclinical atherosclerotic vascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: Prospective hospital-based case control study. *LungIndia. Medknow*. 2015; 32(2): 137-141. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.152624>.
 66. Сайфутдинова З. Р. Клинико-нейрофизиологическое состояние нейромоторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2007. [Saifutdinova ZR. Clinico-neurophysiological state of neuromotor system in COPD patients (dissertation). Kazan; 2007. (In Russ.)]. Доступно по: <http://search.rsl.ru/ru/record/01003057650>.
 67. Колчева Ю. А. Энцефалопатия при хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2012. [Kolcheva YA. Encephalopathy in COPD (dissertation). St. Petersburg; 2012. (In Russ.)]. Доступно по: <http://search.rsl.ru/ru/record/01005049058>.
 68. Ogo H, Tsukamoto H, Hirasawa A, Hasegawa H, Hirose N, Hashimoto T. The effect of changes in cerebral blood flow on cognitive function during exercise. *Physiological Reports. Wiley-Blackwell*. 2014; 2(9): e12163–e12163. doi: <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.12163>.
 69. Dag E, Bulcun E, Turkel Y, Ekici A, Ekici M. Factors Influencing Cognitive Function in Subjects With COPD. *Respiratory Care. Daedalus Enterprises*. 2016; 61(8): 1044–1050. doi: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04403>.
 70. Roncero C, Campuzano A, Quintano J, Molina J, Pérez J, Miravittles M. Cognitive status among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Dove Medical Press Ltd*. 2016; 11: 543-551. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s100850>.

71. Thakur N, Blanc PD, Julian LJ et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease Dove Medical Press Ltd.* 2010; 7(5): 263-269. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s10684>.
72. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *European Respiratory Journal. European Respiratory Society (ERS)*. 2010; 35(4): 913-922. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00125109>. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-303645>.
73. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of Anxiety and Depression on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine American Thoracic Society*. 2012; 185(9): 918-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201105-0939pp>.
74. Coventry P, Panagioti M, Scott C, Blakemore A. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Dove Medical Press Ltd.* 2014; 9: 1289-1306. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s72073>.
75. Maurer JR. Prevention of panic attacks and panic disorder in COPD. *Yearbook of Pulmonary Disease Elsevier BV*. 2011; 2011: 43-44. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yydi.2010.11.033>.
76. Katz PP, Julian LJ, Omachi TA, Gregorich SE, Eisner MD, Yelin EH et al. The Impact of Disability on Depression Among Individuals With COPD. *Chest Elsevier BV*. 2010; 137(4): 838-845. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1939>

Поступила 07.03.2017