

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Полетаева Нина Борисовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И
НАРУШЕНИЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Теплякова Ольга Вячеславовна

Екатеринбург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с артериальной гипертензией. Социальная значимость проблемы.....	12
1.2. Современные представления о состоянии камер сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией	13
1.3. Церебральная гемодинамика у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией	18
1.4. Особенности психологических характеристик пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.....	20
1.5. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией	35
1.6. Диспансерное наблюдение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Дизайн исследования и характеристика исследованных пациентов.....	51
2.2 Клинические методы обследования пациентов.....	55
2.3. Лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов.....	55
2.4 Методы исследования психологических особенностей, качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией.....	59
2.5. Статистические методы обработки данных.....	59

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	61
3.1. Морфофункциональное состояние левых камер сердца в исследуемых группах.....	61
3.2. Морфофункциональное состояние правых камер сердца в исследуемых группах.....	66
3.3. Исследование факторов риска ремоделирования камер сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией.....	71
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВотоКА ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	82
4.1. Особенности церебрального кровотока по данным ультразвукового исследования у лиц с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией.....	82
4.2. Исследование клинических предикторов изменения показателей церебрального кровотока у лиц с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией.....	88
ГЛАВА 5. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И	

ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	93
5.1. Показатель тревожности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией	93
5.2. Показатель депрессии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией	96
5.3. Когнитивный статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией	99
5.4. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией.....	101
ОБСУЖДЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	168
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	171
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	174
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

По данным ВОЗ, на сегодняшний день хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдают порядка 65 млн человек в мире, артериальной гипертензией (АГ) - около 1,13 млрд. ХОБЛ является третьей причиной смертности в мире. Осложнения артериальной гипертензии уже сегодня в большинстве стран являются ведущими причинами гибели и инвалидизации населения. В связи с этим, чрезвычайно важным становится тот факт, что в 50 - 85% случаев ХОБЛ и АГ встречаются совместно и усугубляют течение друг друга [50, 314, 315]. Однако многие вопросы, касаемые совместного влияния этих нозологий, остаются неизученными.

Современная концепция ХОБЛ, как системного заболевания с экстрапульмональными проявлениями, предполагает вовлечение в процесс других органов и систем – в частности, сердца, сосудов, центральной нервной системы [40, 125, 132, 173].

В многочисленных исследованиях доказано, что как при изолированной ХОБЛ, так и при АГ имеют место эндотелиальная дисфункция [39, 173], различные варианты ремоделирования камер сердца и сосудов, повышение артериальной жесткости и изменение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) [1, 3, 60, 64, 135, 143, 259], и, по всей вероятности, совместное течение ХОБЛ и АГ не может не усугублять данные процессы и не влиять на состояние центральной гемодинамики. Однако сведения о ремоделировании камер сердца при сочетании двух нозологий немногочисленны и противоречивы.

Отдельным вопросом изучено состояние мозгового кровотока при АГ, описанное как «церебральная гипертоническая ангиопатия», в генезе которой находятся гипертрофические изменения мышечных клеток сосудистой стенки, гиперэластоз, миоэластофиброз с активной пролиферацией клеточных элементов соединительной ткани [132,134]. Исследованы проблемы нарушения мозговой

ауторегуляции при АГ в виде сдвига в сторону более высоких значений артериального давления (АД) [72].

Несколько меньше информации о мозговом кровотоке при ХОБЛ, за исключением данных о преобладании констриктивных свойств церебральных артерий [9, 99], приводящих к снижению кровотока уже на ранних стадиях ХОБЛ [42]. В отношении венозной системы головного мозга имеются единичные исследования, описывающие венозную дисфункцию у пациентов с 3-4 стадией ХОБЛ [69]. Сведений о церебральном кровотоке при сочетании двух патологий в настоящее время не представлено.

В ряде исследований показано, что нарушения центральной и церебральной гемодинамики при артериальной гипертензии постепенно приводят к появлению неврологических и психических расстройств, когнитивных нарушений [105, 107, 258], хронической энцефалопатии и деменции [104]. Уже на начальных стадиях ХОБЛ изменения в сосудах мозга приводят к снижению церебрального кровоснабжения. При ХОБЛ длительно существующая гипоперфузия и хроническая гипоксия вещества мозга «приводят к очаговой демиелинизации, гибели отдельных нейронов, что способствует дальнейшему прогрессированию дегенеративного поражения мозговой ткани» [9, 30, 99], которое, в свою очередь, также способно повлечь психопатологические расстройства [225, 264].

Учитывая тот факт, что ХОБЛ и АГ объединяет наличие одинаковых факторов риска (возраст, курение, наследственность), а также ряд общих механизмов патогенеза: оксидативный стресс, системное воспаление, нейро-гуморальная дисфункция [50], представляет научный интерес изучение вопроса состояния центральной гемодинамики, церебрального кровотока и психологических характеристик у пациентов при сочетании этих двух заболеваний.

Кроме того, принимая во внимание тот факт, что изменения в когнитивной и психологической сферах пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ способны влиять на работоспособность, повседневную активность, самообслуживание, заслуживает внимания и изучение качества жизни (КЖ) у этих лиц. Не менее

важной задачей является выявление предикторов кардиоцеребральных осложнений и изменения психологического статуса в целом у данной категории пациентов.

Цель исследования

Выявить особенности центральной и церебральной гемодинамики, психологического статуса у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией, с целью прогнозирования кардиоцеребральных осложнений.

Задачи исследования

1. На основании данных эхокардиографического исследования установить закономерности ремоделирования камер сердца у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией.
2. Выявить особенности церебральной гемодинамики на различных уровнях сосудистой системы головного мозга.
3. Установить взаимосвязь между показателями центральной гемодинамики, церебрального кровотока, психологическим статусом и качеством жизни.
4. Выделить основные клинические предикторы, ответственные за развитие кардиальных, церебральных осложнений.

Научная новизна

На основе комплексного ультразвукового обследования пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, выявлены особенности структурно-функционального состояния камер сердца и мозгового кровотока.

Впервые определены основные предикторы ремоделирования камер сердца и нарушений мозгового кровотока, а также психологического статуса у пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ.

Впервые проведена оценка психологического статуса и качества жизни у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ.

При сравнительном анализе результатов психометрического тестирования установлены основные различия в состоянии показателей психологического статуса у пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ.

Выявлены особенности влияния психологических и соматических факторов на качество жизни у пациентов ХОБЛ, ассоциированной с АГ.

Впервые на основании разностороннего комплексного обследования пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, установлено, что нарушения центральной гемодинамики и церебрального кровотока, а также изменения психологического статуса оказывают негативное влияние на качество жизни.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют с научных позиций обосновать и рекомендовать новые подходы к комплексному обследованию пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, с использованием методов ультразвукового исследования структурно-функционального состояния камер сердца и церебральной гемодинамики, оценки психологического статуса и качества жизни.

Внедрение результатов исследования позволит получить медицинский эффект за счет ранней диагностики структурно-функциональной перестройки камер сердца и мозгового кровотока, а также коррекции психосоматических соотношений при ХОБЛ и его коморбидной ассоциации с АГ, предотвратить развитие кардиocereбральных осложнений и нарушений психологического статуса, а также улучшить качество жизни пациентов с данной патологией.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой научное исследование, посвященное проблеме своевременной диагностики ремоделирования камер

сердца, изменениям церебрального кровотока, психологического статуса и качества жизни пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, установлению предикторов развития кардиальных, церебральных осложнений и нарушений психологического статуса у пациентов с ХОБЛ и в его ассоциации с АГ.

Гипотеза исследования: сочетание ХОБЛ и АГ, в сравнении с изолированной ХОБЛ, предполагает структурно-функциональные изменения камер сердца, церебрального сосудистого русла, нарушения когнитивной и аффективной сфер, а также качества жизни.

Поставленные в исследовании задачи были решены посредством использования эмпирических методов (наблюдение, измерение, описание) и универсальных методов научного познания (анализ, синтез, индукция, дедукция).

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, характеризуются формированием концентрических вариантов ремоделирования левого желудочка и эксцентрическим ремоделированием правого желудочка, сохраненной систолической функцией левого, при снижении систолической функции правого желудочка, диастолической дисфункцией обоих желудочков.
2. Пациентам с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, свойственны нарушение процессов церебральной сосудистой ауторегуляции, изменение интегральных показателей кровотока, развитие артериовенозной дисгемии.
3. У пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, выявлены взаимосвязи между структурно-функциональными характеристиками камер сердца и скоростными показателями церебрального кровотока, когнитивными нарушениями и уровнями тревожности, депрессии, газовым составом крови.
4. В качестве предикторов ремоделирования камер сердца, нарушений мозгового кровотока и психологического статуса у пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ установлена роль возраста пациента, индекса курильщика, ОФВ₁, индекса массы тела, сатурации крови кислородом.

Обоснование структуры диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объёмом 180 страниц компьютерного текста и состоит из введения, пяти глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 37 таблицами, 6 рисунками и 11 формулами. Список литературы содержит 390 публикаций, из них 107 отечественных авторов и 283 — зарубежных.

Степень достоверности и апробация работы

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на I съезде терапевтов Уральского Федерального Округа (г. Екатеринбург, 2012 г.), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2013 г.), IV Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (г. Тюмень, 2013 г.); II съезде врачей терапевтов Уральского федерального округа (г. Екатеринбург, 2014 г.); The 13th European Congress of Internal Medicine of the European Federation of Internal Medicine (EFIM) and the 82nd Annual Meeting of the Swiss Society of General Internal Medicine (SGIM) (Geneva, 2014); VI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (г. Тюмень, 2015 г.); 70 Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2015) (результаты работы отмечены дипломом лауреата конкурса молодых учёных), XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (г. Москва, 2019), Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (г. Москва, 2019), а также заседании кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Протокол № 2-2020/21 от 05.10.2020).

Достоверность полученных результатов обеспечивается анализом большого количества научных литературных источников по изучаемой проблеме, объемом проведенных исследований, использованием современных методов диагностики и статистического анализа. Полученные выводы научно обоснованы.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с артериальной гипертензией. Социальная значимость проблемы

По данным ВОЗ на сегодняшний день в мире насчитывается 251 млн случаев ХОБЛ. Смертность от ХОБЛ ежегодно составляет 3,17 млн случаев – это 5% от всех причин смертности и по прогнозам к 2030 году ХОБЛ выйдет среди них на 3 место [194, 292]. В РФ, по данным исследования GARD (Global alliance against chronic respiratory diseases), проведенного в 12 регионах страны, на 2014 год распространенность ХОБЛ в общей популяции составила 15,3%, у лиц с респираторными симптомами – 21,8% [172].

Не менее распространено сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией. По сведениям ряда авторов [182, 185, 285, 311] частота АГ при ХОБЛ варьирует от 49,6 до 85% и нарастает с увеличением возраста [50, 314].

АГ – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Однако и ХОБЛ является не менее сильной детерминантой кардиоваскулярной летальности. Так, например, уменьшение ОФВ₁ на 10% увеличивает общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28% [285], в период тяжелого обострения ХОБЛ в 6,6 раз увеличивается риск развития инсульта [169]. ХОБЛ в своем закономерном развитии, а также через свои пульмоногенные и сердечно-сосудистые осложнения наравне с АГ может приводить к неблагоприятным исходам, негативно влияя на уровни инвалидизации и смертности, повышая частоту госпитализаций и общие затраты системы здравоохранения и социального обеспечения. Сочетание этих двух нозологий еще больше увеличивает медико-социальную значимость проблемы.

1.2. Современные представления о состоянии камер сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Согласно современным данным ХОБЛ совместно с АГ встречаются у 28-85% пациентов [50, 314, 315] и являются одним из самых частых сочетаний в клинической практике. Материалы многочисленных исследований указывают на роль каждого из этих заболеваний в ремоделировании сердца и сосудов. В патогенезе ремоделирования и при ХОБЛ, и при АГ, помимо вклада специфических для каждой нозологии факторов (легочная гипертензия, гипоксия, повышение периферического сосудистого сопротивления), имеют место и общие, как правило, нейро-гуморальные механизмы: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), дисфункция эндотелия [39], системная воспалительная реакция с наличием общих маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α [385]), которые способны закономерно приводить к изменению состояния и правых, и левых камер сердца, различных сосудов большого и малого кругов кровообращения [40].

Наиболее известным исследованием сердца при АГ являются работы A. Ganau и R. Devereux (1992), описавших 4 типа морфофункциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ: нормальный тип, концентрическое ремоделирование, эксцентрическую гипертрофию и концентрическую гипертрофию. По мнению авторов, каждый из типов ремоделирования определяется рядом патогенетических механизмов и влияет на течение и прогноз заболевания [308]. На сегодняшний день это наиболее распространенная классификация.

Чуть позже варианты перестройки ЛЖ у лиц с АГ и нормальной массой миокарда ЛЖ изучали P. Verdecchia et al. (1994). Ими были выделены следующие типы геометрии:

- нормальная геометрия ЛЖ, когда относительная толщина (ОТ) межжелудочковой перегородки (МЖП) $(ОТМЖП = 2 \times ТМЖП / КДР)$, где КДР -

конечный диастолический размер ЛЖ) и относительная толщина задней стенки ЛЖ ($OTЗСЛЖ = 2 \times TЗСЛЖД / КДР$) менее 0,45 (1 тип);

- изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки, когда ОТМЖП больше 0,45, а ОТЗСЛЖ менее 0,45 (3 тип);

- изолированная гипертрофия задней стенки ЛЖ, когда ОТМЖП меньше 0,45, а ОТЗСЛЖ более 0,45 (4 тип);

- концентрическое ремоделирование ЛЖ, когда ОТМЖП и ОТЗСЛЖ более 0,45 (2 тип) [123].

А.В. Грачев и соавт. обнаружили 4 типа ремоделирования камер сердца у больных с артериальной гипертензией и гипертонической формой хронического гломерулонефрита: нормальную эхокардиографическую геометрию левого желудочка, изолированную гипертрофию межжелудочковой перегородки, концентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическую гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ), а также эксцентрическую ГЛЖ без дилатации и с дилатацией ЛЖ. Среди них концентрическое ремоделирование ЛЖ, изолированная гипертрофия МЖП, и концентрическая гипертрофия ЛЖ, по мнению исследователей, являлись наиболее благоприятными типами перестройки, поскольку были ассоциированы с тяжелыми нарушениями диастолической функции, ростом диастолического и систолического меридионального миокардиального стресса, перегрузкой левого предсердия, гипертрофией правого желудочка (ПЖ) [17].

Другая группа исследователей обратила внимание на изменения правых камер сердца при артериальной гипертензии. J. Sun et al. (1991) установили наличие ранней диастолической дисфункции (ДД) и гипертрофии ПЖ при гипертрофии ЛЖ и сохранной систолической функции ЛЖ у лиц с АГ [357].

C. Cuspidi et al. (2014) показали увеличение левого предсердия (ЛП) и гипертрофию правого желудочка при системной АГ наравне с гипертрофией и ДД ЛЖ [280]. M. Tadic (2017), изучив ремоделирование ПЖ у 256 гипертоников, также отметила гипертрофию ПЖ, ДД ПЖ, увеличение объема правого предсердия (ПП) наравне с типичными изменениями левых камер [303].

Среди отечественных ученых эхокардиографической оценкой ремоделирования сердца у больных АГ занимались Ю. В. Довгало (2000 г.), А. В. Чаплыгин (2001 г.), А. О. Конради (2005 г.), В. В. Мазур (2006), Н. Ю. Демидова (2008 г.) и др. [20, 22, 51, 54, 57, 100]. М. Б. Полтановой (2009) не только были подтверждены ранее доказанные структурные изменения, но и были выделены стадии ремоделирования ЛЖ:

- 1 стадия - нарушение диастолической функции ЛЖ;
- 2 стадия - формирование «эллипсоидной» конфигурации ЛЖ;
- 3 стадия - формирование вариантов ремоделирования ЛЖ по A. Ganaou [76].

В. В. Мазур было установлено, что при АГ наблюдается ремоделирование ПЖ в виде увеличения объема, которое развивается одновременно с ремоделированием левых камер [57].

Не меньшее количество работ посвящено структурным изменениям сердца при ХОБЛ. Ремоделирование миокарда при ХОБЛ связывают прежде всего с легочной гипертензией (ЛГ). ЛГ развивается в ответ на альвеолярную гипоксию, которая оказывает прямое сосудосуживающее действие на легочные артерии, вызывая деполяризацию гладкомышечных клеток, а также приводит к повышению уровней лейкотриенов, гистамина, серотонина, ангиотензина-II и катехоламинов, обладающих вазоконстрикторным эффектом [311]. Немалая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции: системное воспаление и хроническая гипоксемия приводят к повреждению внутренней выстилки сосудов, в результате чего нарушается выработка эндогенных релаксирующих факторов - простациклина (PGI₂), простагландина E₂ (PGE₂) и окиси азота (NO) [264, 276]. Также свой вклад в развитие ЛГ могут вносить гиперкапния и ацидоз, способствующие увеличению сердечного выброса [276].

В свою очередь, легочная гипертензия, согласно современным представлениям, увеличивает постнагрузку правого желудочка, приводит к его гипертрофии и дилатации.

Однако в последнее время, появились сведения о том, что для ХОБЛ характерно нарушение диастолической функции ПЖ наравне с гипертрофией и

дилатацией даже в отсутствие легочной гипертензии [15, 342]. Ряд авторов объясняют это наличием аддитивных механизмов повышенной постнагрузки, таких как гиперинфляция легких, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция, которые могут оказывать непосредственное прямое негативное влияние на правый желудочек [342]. Имеются также данные, свидетельствующие в пользу участия в ремоделировании ПЖ таких универсальных факторов, как активация нейрогормональных систем, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммуновоспалительных сдвигов (ИЛ-6, эндотелин-1) [64]. Также отмечено, что при ХОБЛ имеет место поражение не только правых, но и левых камер.

По данным большинства авторов, пациентам с ХОБЛ присуща диастолическая дисфункция левого желудочка [112, 218], гипертрофия и дилатация ЛЖ [13, 282], а в некоторых исследованиях определен тип ремоделирования ЛЖ по A. Ganaui в виде эксцентрической гипертрофии [106].

Существует несколько гипотез, объясняющих этот феномен. По одной из них гипоксия может вызывать нарушения расслабления и сокращения желудочков в результате изменений метаболизма кардиомиоцитов [223, 338], а также активацию симпатической системы, приводя к гемодинамическому стрессу [286]. По другой версии, гипоксия участвует в ремоделировании легочных сосудов, приводит к увеличению их сопротивления, что в свою очередь отрицательно влияет на диастолическое наполнение ЛЖ.

Еще одна гипотеза утверждает, что перегрузка ПЖ давлением и объемом вследствие ЛГ приводит к смещению МЖП в сторону ЛЖ, изменяя ее геометрию («D-форма» ЛЖ). Кроме того, дилатация ПЖ предположительно увеличивает констриктивное действие перикарда, что приводит к снижению растяжимости и наполнения ЛЖ [150]. Этот механизм, по мнению авторов, объясняет сохранение нормальной фракции выброса (ФВ) ЛЖ, несмотря на нарушение фазы наполнения.

Дисфункцию ЛЖ также могут провоцировать гиперинфляция и эмфизема легких, вследствие которых положительное внутригрудное давление в конце выдоха уменьшает внутригрудной объем крови и желудочковую преднагрузку, что приводит к «гиповолемической диастоле» [222]. Объективно эта гипотеза подтверждается снижением конечных систолических и конечных диастолических объемов ЛЖ у пациентов с тяжелой эмфиземой, более низким сердечным индексом и более низким индексом ударного объема по сравнению с контрольной группой, которые улучшаются после редуцирующей операции на легких [204]. И, наконец, основным механизмом, признанным большинством исследователей и объясняющим гипертрофию ЛЖ при ХОБЛ, является повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таким образом, ремоделирование камер сердца при изолированных ХОБЛ и АГ широко изучено. Показано в различной степени вовлечение в процессы миокарда обеих камер. Однако практически неисследованным остается вопрос структурных внутрикардиальных изменений при сочетании этих двух нозологий. Нами были изучены работы О. В. Пилясовой (2008), С. В. Павлова (2013) и Е. В. Козлова (2016), Э. Г. Акрамовой (2016), в которых у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ наблюдались выраженная гипертрофия стенок ЛЖ, высокая частота гипертрофических (концентрических и эксцентрических) типов ремоделирования, выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ в сравнении с пациентами с АГ [1, 45, 71, 74]. В иностранных источниках подобная информация почти не представлена. Практически нет данных о состоянии камер сердца при ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в сравнении с изолированной ХОБЛ. А учитывая тот факт, что большинство пациентов с ХОБЛ погибают от сердечно-сосудистых осложнений, проблема исследования совместного влияния ХОБЛ и АГ на сердца остается актуальной.

1.3. Церебральная гемодинамика у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Не менее значимым и столь же малоизученным вопросом является состояние церебрального кровотока у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, по данным ультразвукового исследования. В то же время, исследователями широко освещено состояние мозгового кровообращения как при изолированной АГ, так и при изолированной ХОБЛ. На основании этих работ можно выделить ряд сходств и различий.

Наиболее частым наблюдением в сосудистом мозговом русле как при ХОБЛ, так и при АГ, является утолщение комплекса интима-медиа [10, 293] и повышение частоты встречаемости атеросклеротических бляшек в сравнении со здоровыми лицами [135]. Так частота атеросклеротических бляшек церебральных сосудов при АГ достигает не менее 32% [210], среди лиц с ХОБЛ - 43,4- 65,3% [355].

Ряд исследователей отмечают наличие эндотелиальной дисфункции на всех стадиях ХОБЛ [226], частота которой достигает не менее 54% [7]. Однако при АГ эндотелиальная дисфункция, по сведениям ряда авторов, встречается еще чаще и может варьировать от 67% [14] до 100% [7] против 58% у группы контроля. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудистой стенки и при АГ, и при ХОБЛ определяют наклонность церебральных сосудов к вазоконстрикции.

При изучении артериального мозгового кровотока установлено снижение линейных скоростей. Так Л.А. Белова с соавт. (2010) описывает снижение скорости кровотока в общей сонной (ОСА), внутренней сонной (ВСА), среднемозговой (СМА) артерий у лиц с гипертонической энцефалопатией. Этой же группой авторов отмечено повышение индексов пульсации и резистентности у пациентов с АГ в сравнении с группой контроля, что можно расценить, как косвенный признак изменения ауторегуляции при данной нозологии [8]. Похожие

результаты приводят И. М. Давидович и И. Г. Винокурова соавт. [15, 18], изучив кровотоки в ОСА, наружной сонной (НСА), ВСА, СМА, задней мозговой (ЗМА), позвоночной (ПА) артериях у молодых гипертоников, в том числе курящих, и показав снижение скоростей и повышение индексов резистентности в зависимости от степени АГ, стадии гипертонической болезни.

В свою очередь, И. В. Кунцевская с соавт. (2013) и Ю. А. Колчева (2011, 2013) отмечают достоверное снижение скорости кровотока по внутренней сонной, позвоночной, средней мозговой, задней мозговой артериям при прогрессировании стадии ХОБЛ [48, 49, 52]. Подобное изменение скоростей в СМА и ПА приводит и Н. В. Лоскутова (2011) у пациентов с ХОБЛ и ЛГ [56]. Аналогичные данные приводят и зарубежные авторы [163].

Кроме скоростных артериальных показателей Н.В. Лоскутовой (2011) с соавт. проводилось изучение индексов пульсации и резистентности при ХОБЛ и было также подтверждено увеличение их значений [56]. Кроме того, нарушения артериальной церебральной ауторегуляции были доказаны при проведении функциональных проб с задержкой дыхания у пациентов с ХОБЛ [48, 49] и АГ [333]. В этих исследованиях продемонстрирован низкий прирост артериального кровотока в сравнении со здоровыми лицами и наличие парадоксальной реакции артерий у больных ХОБЛ.

Справедливости ради отметим, что, по сведениям ряда зарубежных авторов, у пациентов с изолированной ХОБЛ [235], также как и у пациентов с изолированной АГ, наблюдается, напротив, увеличение скоростных потоков по ВСА в сравнении со здоровыми лицами [155], что противоречит вышеприведенным результатам отечественных работ и требует проведения дополнительных исследований.

Ряд исследователей занимались оценкой венозного кровотока у пациентов с изолированной АГ или ХОБЛ. Л. А. Белова с соавт. показала увеличение линейных скоростей по позвоночным венам (ПВ) при АГ [8], в то время как И. В. Кунцевская (2013) отметила аналогичные изменения при ХОБЛ, но в венах Розенталя (ВР) [52]. М. М. Одинак (2011) и Ю. А. Колчина (2013) доказали, что

кровоток по ВР и прямому синусу нарастает с прогрессированием стадии ХОБЛ, но его способность к саморегуляции при этом закономерно снижается [48, 49, 69]. И.М. Давидович (2015) показал при АГ 1 степени, 1 стадии повышение скоростей по внутренним яремным венам (ВЯВ) и снижение по венам Розенталя, в то время как при АГ 2 степени и 2 стадии по ВЯВ наблюдалось снижение скорости кровотока при повышении ее по венам Розенталя [18].

Пытаясь оценить церебральную гемодинамику комплексно, ряд ученых вычислили объемный мозговой кровоток как при ХОБЛ, так и при АГ. Несмотря на ряд сходств скоростных и индексных показателей в работах приведенных выше, исследования R. Albayrak (2006) [232] и S. Yildiz (2012) [261] показали, что для ХОБЛ характерно увеличение объемного кровотока, в то время как А. Б. Эшпулатов (2009) у пациентов с АГ продемонстрировал снижение объемного мозгового кровотока, в сравнении со здоровыми людьми, а Г. Г. Ефремушкин (2011) повышение этого показателя у пожилых с АГ [27, 28, 96].

Многообразие и противоречивость данных о состоянии церебрального кровотока при изолированных ХОБЛ и АГ, наличие множества сходств и различий при данных патологиях, не позволяют нам сделать однозначный вывод о кровотоке у лиц, страдающих ХОБЛ и АГ одновременно. Таким образом, изучение состояния церебральной гемодинамики при ХОБЛ, ассоциированной с АГ, является перспективным направлением внутренней медицины.

1.4. Особенности психологических характеристик пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией

На сегодняшний день и ХОБЛ, и АГ являются социально значимыми заболеваниями, поскольку сами по себе или через свои осложнения способны приводить к неблагоприятным исходам. Помимо прямого воздействия на физическое состояние индивидуума, оба заболевания могут вызывать нарушения психологической составляющей здоровья, влиять на эмоциональную сферу, когнитивные характеристики, качество жизни. Однако работ, посвященных

психоэмоциональному состоянию больных ХОБЛ, ассоциированной с АГ, крайне мало, несмотря на тот факт, что оно достаточно широко изучено при изолированной ХОБЛ или АГ.

Так изменения когнитивного статуса у больных АГ были выявлены достаточно давно и большинство исследований, посвященных изучению когнитивных функций при артериальной гипертензии, доказали наличие связи между повышенным АД и когнитивными нарушениями (КН).

Первые исследования, касаемые когнитивных нарушений при АГ, появились в 50-хх гг. XX века, когда N. S. Apter (1951) и R. M. Reitan (1954) опубликовали работы, в которых отметили у пациентов с высокой неконтролируемой АГ изменения когнитивной сферы, схожие с изменениями у лиц с поражением головного мозга. Такие пациенты демонстрировали неспособность к интеграции, организации, решению проблем, неспособность выполнять целенаправленные действия [132, 334].

В 1964 году W. Spieth наблюдал низкую скорость выполнения заданий у авиадиспетчеров и пилотов с АГ (N=17) коммерческой авиакомпании в сравнении с нормотензивными лицами (N=560). Исследование напрямую не касалось КН при АГ, и полученную разницу автор объяснил стрессом [353]. Однако результаты этого исследования в дальнейшем позволили другим ученым заключить, что существуют факторы – стресс, тревога, депрессия, психологические особенности личности, которые могут влиять на когнитивные функции у гипертензивных лиц [299, 304, 381, 382].

Другое исследование с участием 202 лиц в возрасте 60-69 лет провел F. Wilkie в 1971 году. Несмотря на ряд недостатков (небольшая выборка, не учитывались сердечно-сосудистые факторы риска, АГ определялось при диастолическом АД (ДАД) более 105 мм рт.ст., группу контроля составили лица с ДАД менее 95 мм рт. ст.), в работе была выявлена обратная связь ДАД с когнитивными нарушениями: лица с АГ за 10-ти летний период наблюдения показали снижение подвижности интеллекта по шкале Векслера (WAIS) -

нарушение визуально-пространственной организации и конструктивных способностей при ограничении во времени. Авторы выдвинули гипотезу, которая объясняла полученные результаты ишемией и гипоперфузией головного мозга [385].

В 1976 году В. О. Hagberg et al. [243] в исследовании 55 пациентов с пресенильной деменцией подтвердили наличие связи между уровнем церебрального кровотока в отдельных областях головного мозга и результатами психометрических тестов. Причем некоторые аномалии кровотока коррелировали с конкретными когнитивными функциями и напоминали когнитивные дефекты, обнаруженные при очаговых поражениях головного мозга в той же области. У пациентов только с нарушением памяти наблюдалось снижение кровотока в височных областях. Пациенты с более серьезными нарушениями когнитивных способностей, в том числе агнозией, имели сниженный кровоток в височно-теменно-затылочных областях. В этом же исследовании была выявлена обратная связь систолического АД (САД) и ДАД с когнитивными способностями у гипертензивных лиц и прямая с количеством баллов по шкале Векслера за 10-летний период наблюдения. В последующем, с развитием методов нейровизуализации, патология церебрального кровотока у лиц с АГ и когнитивной дисфункцией была неоднократно подтверждена многими авторами [158, 265, 280, 335].

Ряд следующих исследований показали, что связь между АГ и когнитивными функциями (КФ) наблюдается не только у пожилых, но и молодых людей [148], подростков и даже детей [275, 277], выявил нарушения КФ в виде снижения обучаемости, памяти, внимания, перцептивно-моторных способностей, снижение скорости психомоторных реакций, двигательных функций, зрительно-пространственную ориентацию, вербальные способности. Однако эти нарушения не носили клинически значимый характер, что было объяснено высокой компенсаторной способностью церебрального кровотока и головного мозга в целом.

Наличие связи САД, ДАД с когнитивными нарушениями с поправками на возраст и другие демографические факторы, гипертония-ассоциированные риски и коморбидность было подтверждено не только в кросс-секционных, но и в продольных наблюдениях.

Так в 1990 г М. Е. Farmer et al. [284] на основании результатов Фрамингемского исследования опубликовали данные, согласно которым между АД и КФ была выявлена отрицательная корреляция, но только у лиц, не получавших антигипертензивную терапию. В связи с чем ученый заключил, что КН при АГ связаны с низкой приверженностью к терапии.

Эти выводы были оспорены М. F. Elias, который использовал Фрамингемскую выборку, но в проспективном дизайне. Автор проанализировал данные по АД и КФ 1485 человек (18% из которых были гипертоники) в период 1950-1964 гг., когда количество лиц, получавших терапию было минимально, и сравнил с результатами этих же лиц в период 1976 - 1978 гг. (возраст участников на тот момент составил 55-89 лет). Лица, перенесшие инсульт, были исключены из исследования, была произведена корректировка выборки по возрасту, полу, профессии, образованию, уровню потребления алкоголя и курения. В результате была обнаружена отрицательная линейная связь между уровнем АГ и всеми применяемыми в исследовании тестами - тестом эпизодической вербальной памяти - немедленного воспроизведения, тестом эпизодической вербальной памяти - отсроченным воспроизведением, оперативной и визуальной памятью. В сравнении с нормотензивными лицами, нелеченные гипертоники демонстрировали более низкие показатели КФ (на 0,15 SD). Затем автор повторил анализ на меньшей выборке (1038 человек, 7,5% гипертоники), которая, как достоверно известно, не получала никакой антигипертензивной терапии за весь период наблюдения (1950 - 1978 гг.). И снова обнаружил обратную линейную связь между уровнями систолического, диастолического АД и когнитивными нарушениями. Кроме этого, было доказано, что возрастание диастолического АД на каждые 10 мм. рт. ст. взаимосвязано с ухудшением показателей когнитивных тестов (OR=1,13). При дальнейшем анализе гипертензивная когорта

продемонстрировала риск КН на 41-53% выше в тестах оперативной и визуальной памяти в сравнении с нормотониками [148].

Еще одним крупным продольным исследованием КН при АГ стало исследование азиатского населения гавайских островов, проведенное L. J. Launer et al.. В публикации 1995 года авторы сообщили, что с повышением САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивается вероятность развития умеренных когнитивных нарушений на 7% (95% ДИ от 3% до 11%) и тяжелых КН на 9% (95% ДИ от 3% до 16%) [358]. При этом уровень когнитивных функций не связан с уровнем ДАД. Но уже в 2000 г. те же авторы в исследовании сосудистой деменции у пожилых показали, что повышенный уровень как САД, так и ДАД в среднем возрасте может увеличить риск деменции в пожилом возрасте у мужчин, никогда не получавших антигипертензивные препараты. По их данным, у гипертоников, никогда не получавших антигипертензивную терапию (n=2111), отношение шансов риска деменции составило OR =3,8 (1,6 - 8,7) для ДАД в 90-94 мм рт. ст., и OR= 4,3 (1,7 - 10,8) для ДАД на 95 мм рт. ст. и более по сравнению с ДАД от 80 до 89 мм рт. ст. По сравнению с САД от 110 до 139 мм рт. ст., риск развития деменции был 4,8 (2,0 – 11,0) у пациентов с САД 160 мм рт. ст. и выше. Уровень артериального давления не был связан с риском слабоумия у мужчин, получавших антигипертензивную терапию [115].

Таким образом, доказав, что корреляции между АД и КН существуют, исследователи занялись поиском факторов, влияющих на когнитивные способности при АГ.

Одной из таких работ стала работа S. R. Waldstein (2005г.), основанная на результатах Балтиморского исследования старения. В ходе исследования (n=847, возраст 39-96 лет) была выявлена U- и J-образная связь между уровнями АД и результатами психометрических тестов (шкала Векслера для взрослых, калифорнийский тест вербального обучения и памяти, тест зрительной ретейции Бентона, бостонский тест называния, Trail Making Test оценки внимания и зрительного переключения задач, Letter Fluency and Category Fluency, тесты фонетической и симантической ассоциации). Худшие показатели КФ

демонстрировали пожилые лица, лица, не получавшие антигипертензивную терапию, лица с низким уровнем образования [304]. В Роттердамском исследовании была показана роль атеросклероза в развитии сосудистой деменции и болезни Альцгеймера у лиц с АГ [139].

В других исследованиях вклад в когнитивные нарушения (нарушения памяти, визуально-пространственной ориентации, языковых способностей, скорости обработки информации) у лиц с АГ вносила тяжесть АГ [252, 255], апноэ сна [275, 276], низкие дневные уровни САД (менее 130 мм. рт. ст.) на фоне антигипертензивной терапии [221], высокая артериальная жесткость [257], длительность АГ, депрессия после 60 лет [277].

Исследованием КН при АГ занимались и отечественные ученые. Ю.А. Старчина и соавт. выявили, что у порядка 74% больных с АГ наблюдаются признаки когнитивной дисфункции, однако, в отсутствие инсульта, они носят характер легких и умеренных. Этими же авторами была выявлена связь между наличием гипертрофии ЛЖ и когнитивными нарушениями [91, 92].

Близкие показатели приводит О. В. Еремина: по ее данным частота легких когнитивных нарушений при АГ составляет 68,0%, умеренных – 16,3% и тяжелых – 4,8%. Факторами риска развития когнитивных нарушений являются II и III стадия АГ, низкий уровень образования и наличие сопутствующей дислипидемии. Дополнительно укажем на тот факт, что этим же автором выявлена достоверная корреляция между степенью когнитивных расстройств и таким морфологическим маркером, как наличие гипертонической гипертрофии левого желудочка [24].

Характер когнитивных изменений при АГ изучался Н.Н. Яхно с соавт., которые продемонстрировали нарушение кратковременной памяти легкой или умеренной степени, связанных с дефектом воспроизведения информации на фоне нормального ее запоминания и хранения, нарушение способности к выполнению целенаправленных двигательных актов, в частности, конструктивного праксиса. Речь при отсутствии в анамнезе инсульта не страдает [28].

В то же время, по результатам исследований других авторов, при АГ может быть выявлено ухудшение нейродинамических показателей: способности к

концентрации внимания, речевой активности, скорости психомоторных реакций [107].

Сравнивая в ходе нейропсихологического тестирования лиц с АГ и без нее, часть ученых установила при АГ снижение усвоения и закрепления программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации, более низкий объем вербальной памяти и снижение параметров произвольного внимания [77]. Причем дефекты памяти, нарушения вербально-логического мышления, ошибки восприятия и неустойчивость внимания выявлялись уже на начальной стадии АГ и стадийно прогрессировали. В период от 5 до 10 лет от начала заболевания когнитивные нарушения представлялись слабовыраженными, что объясняется действием механизмов адаптации, в то время как максимально выраженными они становились при АГ длительностью более 10 лет [72, 77].

Патогенетические основы когнитивных нарушений при АГ также были хорошо изучены, и в настоящее время большинство авторов придерживается концепции «феномена корко-подкоркового разобщения» [31]. Согласно этой гипотезе, хроническая неконтролируемая АГ приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки, наиболее выраженным в сосудах микроциркуляторного русла, и гипоперфузии в зонах терминального кровообращения (глубинные отделы белого вещества головного мозга и базальные ганглии). В ходе длительной хронической ишемии формируется лейкоареоз, который патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоза и расширения периваскулярных пространств [72]. Развитие лейкоареоза, в свою очередь, вызывает разобщение связей между корой головного мозга (прежде всего лобных долей) и базальными ганглиями и возникновение когнитивной дисфункции у лиц с АГ.

Изучение когнитивных нарушений при ХОБЛ началось с исследования Н. Krop et al. (1973), которые у пациентов с ХОБЛ и гипоксией обнаружили изменения перцептивно-моторных и простых двигательных актов [273]. Два последующих больших мультицентровых исследования - Nocturnal Oxygen therapy Trial (NOTT) [298] и Intermittent Positive Pressure Breathing Trial (IPPB) [301], также продемонстрировали нарушения в перцептивно-двигательной сфере,

простых моторных, исполнительных функциях, а также в абстрагировании, вербальном и невербальном обучении, памяти у пациентов с ХОБЛ. У этой же категории лиц ряд других исследователей выявили снижение времени реакции [214], краткосрочной и долгосрочной памяти [167, 255], абстрактного мышления [302], комплексных визуально-двигательных процессов [178]. Специфическую картину когнитивного функционирования в виде дефицита вербальной памяти, связанную с нарушением, как кодировки, так и извлечения информации у пациентов с ХОБЛ обнаружил А. Incalzi [171, 191].

На ранних стадиях ХОБЛ далеко не все авторы в своих исследованиях наблюдали патологию когнитивной сферы. Так А. Fіx [178] в 1982 г. не выявил значительных нарушений способности к логическому мышлению, обобщению, абстрагированию, моторно-перцептивному взаимодействию, нарушений внимания, восприятия у 66 лиц с ХОБЛ без гипоксемии. В исследованиях Е. Kozora [179] et al. пациенты с ХОБЛ и легкой степенью гипоксемии также не выходили за рамки нормальных значений по показателям зрительного внимания, зрительной памяти, семантического восприятия (способности относить слова к смысловой категории). И лишь J. Liesker (2004) удалось показать снижение скорости обработки информации у гипоксемических ХОБЛ-пациентов в сравнении с группой контроля в 1,3 раза [183].

Получив различия в нейропсихологических тестах у лиц с ХОБЛ при наличии и отсутствии сопутствующей гипоксемии, исследователи предположили ее роль в качестве предиктора когнитивных нарушений. И действительно, дальнейшие наблюдения I. Grant et al. (1987), J. M. Lee (2000), N. Thakur (2010), Ю. А. Колчева (2013), Н. Qian (2014), X. H. Wen (2018) доказали, что уровень насыщения крови кислородом непосредственно связан с когнитивным дефицитом, который усугубляется с нарастанием тяжести гипоксемии [49, 195, 278, 298, 319, 325, 367].

Однако еще более значимым прогностическим параметром, в соответствии с результатами работ А. Incalzi (2003) и М. Klein et al. (2009, 2010), Н. Qian (2014), явилась концентрация углекислого газа в крови [180, 260, 325]. Так М. Klein

выявил зависимость снижения пространственного ориентирования, вербального и визуального запоминания, логического мышления, концентрации внимания не только от возраста пациентов, но и от содержания углекислого газа крови у больных с ХОБЛ [260]. Н. Qian (2014) также наблюдал корреляцию между количеством баллов по шкале MoCA и уровнем CO_2 крови [325].

Многие авторы, в попытке обнаружить взаимосвязь степени нарушений функции внешнего дыхания с когнитивными изменениями при ХОБЛ [176, 178, 179, 183, 298, 301, 370], пришли к выводам, что легочная функция не является предиктором когнитивной дисфункции, однако является маркером физической активности, которая, в свою очередь, в большей степени может быть связана с когнитивным статусом. Однако более поздние исследования показали, что такая связь существует [184, 216, 325]: F. Karakontaki (2013) выявил корреляцию между ОФВ_1 и нейропсихологическими тестами, определяющими способность к вождению у пациентов с ХОБЛ, Н. Qian (2014) и С. Roncero (2016) показали, что когнитивные способности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, измеренные с помощью MoCA и MMSE, снижаются с увеличением стадии по GOLD.

Другими предикторами снижения познания при ХОБЛ стали пожилой возраст [175, 325], длительность хронической дыхательной недостаточности, исходно низкая легочная функция [175], депрессия [171, 191], сопутствующие нарушения церебральной гемодинамики [48, 49].

По данным Р. Ranieri (2008) и N. Ambrosino (2002), С. Roncero (2016) негативное влияние на когнитивные функции оказывают обострения ХОБЛ, однако G. Kirkil (2007), сравнивая скорость обработки информации, память, внимание у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии с группой контроля, показал одинаково низкие результаты в сравнении с контролем [174, 184, 313, 362]. Это не позволило однозначно считать обострение предиктором снижения когниции. Спор не разрешило и исследование I. López-Torres 2017 года, где было показано, что в период обострения у лиц с ХОБЛ наблюдается

ухудшение познавательных функций, но в период ремиссии они могут возвращаться к исходному уровню [166].

Наравне с предикторами когнитивной дисфункции, ряд ученых выявили факторы, улучшающие познание у пациентов данной группы. К ним были отнесены аэробные физические нагрузки [108, 179, 236, 370], оксигенотерапия [154, 175, 194, 219, 259, 298].

Неоднократно предпринимались попытки изучить и личностные психологические качества пациентов как с АГ, так и с ХОБЛ. Однако единого подхода к исследованию этих характеристик не сложилось, потому сравнить результаты ранее проведенных поисков у больных с ХОБЛ и больных АГ невозможно. Представляется возможным лишь перечислить некоторые личностные свойства, присущие той или иной категории пациентов.

Так, у лиц с АГ и десинхронизацией суточного ритма АД Н. Г. Мунина отмечает высокий уровень алекситимии, эмоциональную лабильность, интравертированность, пессимистичность, тревожность, высокую внутреннюю конфликтность с внешнеобвинительным характером, выраженность которых увеличивается пропорционально степени АГ. По данным этого автора, длительно существующая АГ приводит к социальной дезадаптации и формированию эргопатически-анозогнозического типа отношения к болезни [61]. Е. В. Ахмерова (2015), сравнивая лиц с сахарным диабетом 2 типа и АГ, подчеркивает у последних преобладание внутренней тревоги за состояние здоровья, напряженность, тревожную мнительность. При этом уровень тревоги у лиц с АГ в 2 раза превышает уровень депрессии и коррелирует с кризовым течением АГ. Среди типов отношения к болезни у пациентов с АГ преобладает паранойяльный, часто встречаются сенситивный и неврастенический типы [6]. И. В. Дроздова, также как и другие авторы, подчеркивает эмоциональную неустойчивость пациентов с АГ, склонность усложнять проблемы, снижение уровня побуждений, настроения, активности, пессимизм, чрезмерную серьезность, неспособность испытывать удовольствие, затрудненность социальных контактов [23]. По ее данным, для мужчин с АГ характерны ипохондрический и неврастенический

типы отношения к заболеванию, для женщин - ипохондрический, эгоцентрический и анозогнозический.

Т.В.Фофанова с соавт. в своей работе пытается сравнить психологические качества пациентов с АГ в зависимости от уровня приверженности к терапии. Согласно представленным выводам, пациенты с высоким комплаенсом характеризуются выраженными уровнями тревоги, включая панические атаки и фобии, субклинической депрессией, нарушением процессов адаптации и гипернозогнозией на фоне короткого анамнеза АГ, кризового течения заболевания и наличия сопутствующей патологии (ИБС, сахарный диабет). В это же время пациенты с низким уровнем приверженности к лечению характеризуются тяжелыми аффективными расстройствами (депрессивные и маниакальные фазы биполярного аффективного расстройства и рекуррентные депрессии), патохарактерологического вариантами развития личности [98].

В отличие от исследований при АГ, работ, посвященных психологическому статусу у пациентов с ХОБЛ, значительно меньше, и в большинстве из них указывается на повышенную тревожность [5, 81, 314], наличие депрессии [81, 321], психологическое напряжение, подавленное настроение, низкую самооценку [321], алекситимию [42], сниженную интернальность [5] у данной категории больных. Однако, по мнению О. С. Ахмедовой, они не приводят к психосоциальной дезадаптации [5]. Выраженность нарушений психологического статуса у пациентов ХОБЛ находится в корреляционной зависимости от показателей церебральной, легочной и внутрисердечной гемодинамики, бронхиальной проходимости, газового состава крови [42].

Помимо выше описанных психологических нарушений, ряд авторов во главе с С. И. Овчаренко изучали у пациентов с ХОБЛ типы реагирования на болезнь (концепция А. Б. Смулевича), расстройства личности при каждом типе реагирования и предикторы дезадаптивного поведения пациентов с ХОБЛ. Согласно их данным, ведущими типами реагирования на болезнь являются – гипонозогнозия (52%), тревожный тип (невротическая ипохондрия) (32%), депрессия (9%). Гармонический тип реагирования встречается лишь у 7%

больных с ХОБЛ. Причем впервые описанная аберрантная ипохондрия (гипонозогнозия) при ХОБЛ выступает преобладающим типом реагирования (52%) и одновременно наименее благоприятным в отношении преверженности таких лиц к терапии. В качестве предикторов данного типа реагирования выступают низкий уровень образования, «более молодой» возраст, сохранная трудоспособность, злостное табакокурение и наличие профессиональных вредностей, небольшая длительность заболевания, бронхитический фенотип ХОБЛ, сердечно-сосудистые события в анамнезе [68, 79]. Кроме этого выявлено, что лица с гипонозогнозией страдают диссоциальными расстройствами личности (неспособность следовать морально этическим правилам поведения, извлекать уроки из негативного опыта, неспособность к систематическому труду, отсутствие социальных эмоций, симпатии, привязанности к родственникам), лица с тревогой – чаще истерическими (впечатлительность, склонность к драматизации, жажда признания, внушаемость, озабоченность внешним видом), с депрессией – гипертимными (гипертимия, энергичность, оптимизм, уверенность в себе).

Изучением типа отношения к болезни при ХОБЛ занимался также В. М. Усков, который отметил в качестве преобладающих - ипохондрический (33 %) и тревожный (26 %) типы, неврастенический (18%), депрессивный (14%), эргопатический и меланхолический типы отношения к болезни (по 13%). Паранойальный и эргопатический тип наблюдались редко (менее 8%). Однако часто встречались и комбинации: тревожно-неврастенический (12%), эгоцентрически-ипохондрический (4%), паранойально-депрессивный (9%), неврастенически-депрессивный (9%) при полном отсутствии больных с гармоническим типом реагирования [81].

Спектр психопатологических нарушений при ХОБЛ был описан Н. В. Обуховым и соавт. [67]. По их сведениям, пациентам с ХОБЛ присущи такие синдромы психических расстройств как астенический (77,1%), тревожный (44,8%), депрессивный (29,2%), ипохондрический (16,7%), психоорганический

(11,5%). Развитие психоорганического синдрома у больных с ХОБЛ было связано с наличием цереброваскулярного, интоксикационного и инфекционного фона.

Отдельно широким кругом исследователей затрагивался наиболее важный для качества жизни вопрос наличия аффективных нарушений при ХОБЛ и АГ. Подчеркнуто, что как при ХОБЛ, так и при АГ частота тревоги и депрессии очень высока. При АГ показатели колеблются в пределах 13-57% для тревожности [114, 137] и 4-48% для депрессии [82, 105, 137]. Особая значимость аффективных расстройств определяется их эффектом в отношении течения основного заболевания: тревога и депрессия повышают частоту сердечно-сосудистых осложнений при АГ [267], негативно связаны с приверженностью к терапии [212, 287], ухудшают качество жизни [206, 227, 337, 344, 345, 352], увеличивают смертность [209].

Существует несколько теорий, объясняющих возникновение тревожно-депрессивных расстройств при АГ. Согласно одной из них ведущим механизмом аффективных нарушений является гиперактивность симпатической нервной системы, что подтверждается лабораторно-инструментальными исследованиями [202, 336, 375]. Другая гипотеза объясняет тревогу и депрессию нарушением норадреналовых нейротрансмиттерных реакций ответа на внешние и внутренние раздражители [350]. И, наконец, сосудистая гипотеза предполагает, что в основе аффективных расстройств лежат ишемические изменения вещества головного мозга, связанные патологией сосудов, что подтверждается данными нейровизуализирующих методик [118].

Однако следует отметить разноплановое отношение исследователей к аффективным нарушениям при АГ. Так, ряд авторов не признает наличие депрессии при АГ [130], другие считают, что тревога и депрессия (наравне с хроническим стрессом) сами по себе являются факторами развития гипертензии [145, 317], а третьи подтверждают вторичное происхождение аффективных расстройств при АГ [206, 227, 228, 244]. В этом случае предикторами тревожно-депрессивных нарушений выступают низкий материальный статус, наличие

сопутствующих заболеваний, отсутствие медикаментозной терапии или низкая приверженность к ней, частые гипертонические кризы [5], аномальная вариабельность суточного ритма АД [236].

В то же время, у пациентов со стабильной ХОБЛ распространенность депрессии составляет от 13 до 46% [168, 383], тревожности - 2-50% [116, 168, 373]. Но при обострении данные показатели могут достигать 37-72% и 50-75% соответственно [75, 129]. Наличие аффективных расстройств снижает приверженность к лечению [205], повышает частоту обострений и госпитализаций [233], уровень инвалидизации у пациентов с ХОБЛ, ухудшает качество жизни пациентов [205], ухудшает прогноз [129] и приводит к более высокой смертности среди ХОБЛ-больных в сравнении с общей популяцией [145].

Имеются данные, что частота аффективных расстройств увеличивается через 5 лет от начала симптомов ХОБЛ и присутствуют у большинства лиц после 10-летнего анамнеза ХОБЛ [316].

Этиология аффективных расстройств при ХОБЛ является многофакторной. В исследовании ХОБЛ-популяции было показано, что большие уровни тревожности наблюдаются у лиц с более высоким уровнем образования [250], не состоящих в браке [254, 289], «более молодых» [254], чаще у женщин, нежели мужчин [385], у курящих, чем некурящих [320], с низким уровнем физической активности, с частыми обострениями ХОБЛ (более 2), большим индексом BODE (В - BMI, О - obstruction, D - dyspnoea, E - exercise tolerance), исходно более выраженной одышкой [8] и другими симптомами, высоким уровнем С-реактивного белка, гипоксемией, приемом большого числа лекарственных препаратов (7 и более) [389].

Значимым предиктором депрессии при ХОБЛ, по данным мета-анализа 2013 года, выступает инвалидизирующее влияние основного заболевания [145]. Также существует гипотеза, что в генезе депрессии имеет значение прием системных глюкокортикоидов [237].

Спорными остаются вопросы связи уровней тревоги и депрессии с уровнями бронхиальной обструкции. Так, ряд исследователей в своих работах обнаруживают корреляцию между $ОФВ_1$ и аффективными расстройствами [196, 207, 371], хотя более ранние исследования эту связь опровергали [203, 207, 305].

Механизмы возникновения аффективных расстройств при ХОБЛ остаются до конца не изучены. Тем не менее, предполагается, что ведущую роль в возникновении депрессии играют именно психосоциальные факторы (снижение мобильности, изменение социального статуса вследствие заболевания и т.п.) [130]. Хотя имеются и предположения о влиянии никотина и гипоксии на вещество головного мозга как через оксидативный стресс, так и посредством воздействия на эндотелий церебральных сосудов, а также нейромедиаторные системы. Это приводит как к когнитивным нарушениям, так и к депрессии [390].

Несколько теорий выдвинуто в отношении причин развития тревоги у пациентов с ХОБЛ. Гипервентиляционная теория основана на предположении, что пациенты с ХОБЛ, также, впрочем, как и с панической тревогой, могут иметь нарушение паттерна дыхания, приводящее к гипервентиляции. Следующая за этим гипокапния приводит к еще большему усугублению симптомов тревоги, формируя порочный круг. «Теория повышенной чувствительности к CO_2 » предполагает, что аномальная реакция хеморецепторов ствола мозга на диоксид углерода способна вызывать «ложную тревогу об удушении» [259], провоцируя приступы тревоги. «Когнитивная поведенческая гипотеза» связывает тревогу и страх у пациентов с ХОБЛ с неправильным толкованием ощущений, возникающих при диспное и гипервентиляции [293]. Из-за повышенного восприятия интерорецепторных сигналов (например, одышка или тахикардия), пациенты с тревожными расстройствами интерпретируют их как «более опасные».

Психологические характеристики пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в настоящий момент остаются практически неизученными. Лишь в единичных работах описываются изменения психологического статуса в виде психосоциального стресса, повышенной частоты тревоги, депрессии,

ипохондрических реакций у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в сравнении с пациентами с ХОБЛ [39, 53, 88]. Имеются данные о нарушении памяти, внимания и счета, восприятия и снижения ориентации в пространстве и времени у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ в сравнении со здоровыми лицами [36]. Однако тот факт, что у лиц с изолированными ХОБЛ и АГ психологические изменения играют немаловажное значение в прогнозе заболевания, качестве жизни, эффективности медико-социальной реабилитации, дает основание предполагать неменьшую роль этих характеристик у больных ХОБЛ, ассоциированной с АГ.

1.5. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией

Качество жизни - один из важных интегральных показателей оценки влияния болезни на общее состояние человека. КЖ «оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус» [59].

Для оценки качества жизни разработано большое количество опросников (анкет). Среди них выделяют специфические, применяемые при конкретных заболеваниях (например, Респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия (SGRQ), оценочный тест ХОБЛ (CAT), клинический опросник по хронической обструктивной болезни легких (CCQ), психологический опросник для кардиологических больных Bulpitt и Fletcher (Bulpitt and Fletcher Specific Questionnaire), Heart Patients Psychological Questionnaire при сердечно-сосудистых заболеваниях) и неспецифические (или общие), позволяющие оценить КЖ независимо от нозологии (например, краткая форма оценки здоровья (Medical Outcomes Study-Short Form (MOS-SF 36)), индекс качества жизни (Quality of Life Index), опросник оценки качества жизни Европейской группы изучения качества жизни (EuroQOL - EuroQOL Group) и проч..

Все опросники широко используются. Однако такое разнообразие анкет, с одной стороны, позволяет наиболее полно изучить КЖ при каждой конкретной нозологии, с другой стороны, затрудняет сравнение результатов исследований, если в них применялись различные инструменты. Особенно эта проблема актуальна при анализе результатов исследований КЖ у лиц с разными заболеваниями, где использовались специфические опросники.

Учитывая серьезность последствий как АГ, так и ХОБЛ на все составляющие здоровья индивида, изучение КЖ у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, представляется как никогда актуальным. Однако, на сегодняшний день, подобных работ крайне мало, в связи с чем нам представляется возможным привести результаты исследований, посвященных КЖ у лиц с изолированными ХОБЛ и АГ.

Достоверное снижение КЖ при АГ в сравнении с КЖ у здоровых (нормотензивных) лиц описано достаточно широко [119, 140, 171, 211, 248, 310, 316, 337, 369]. Однако в ряде работ показано, что при АГ КЖ остается далеко не самым низким в сравнении с КЖ у пациентов с другими нозологиями. Так J. Alonso et al. (2004), изучая КЖ при аллергии, артритах, гипертонии, тяжелой сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронических заболеваниях легких, сахарном диабете, и у пациентов без хронической патологии, а затем и T. Poljicanin (2010), изучая КЖ в сравнении у пациентов с сахарным диабетом, осложненной и неосложненной гипертонией, установили, что КЖ при АГ выше, чем у лиц с другими перечисленными заболеваниями [211, 248]. Этот факт ряд исследователей объясняют часто длительным бессимптомным течением АГ до момента возникновения поражения органов-мишеней или развития ассоциированных клинических состояний [250].

Большая часть последних исследований КЖ с применением опросника SF-36, а также ряд обзоров и мета-анализов [122, 250] показали, что при АГ могут страдать как психологический, так и физический компоненты КЖ с некоторой разницей в определенных доменах. В этих же работах были представлены факторы, оказывающие влияние на КЖ у больных АГ.

Так, J. Li [200] изучил КЖ у 530 гипертоников старше 60 лет и выявил такие предикторы его изменения, как возраст, уровень образования, семейное положение, материальный доход, уровни АД, ответственное отношение к здоровью, физическая активность. М. Kitaoka (2016 г.) исследовал более 686 лиц с гипертонией в возрасте 40-65 лет с помощью опросника SF-36 и показал более низкие уровни общего здоровья и жизненной активности у лица женского пола по сравнению с нормотензивными женщинами и гипертензивными мужчинами того же возраста [369]. М. Carvalho [329], исследовав КЖ у 246 индивидуумов с АГ и 87 здоровых лиц, выявила, что КЖ у пациентов при АГ снижено по сравнению с контрольной группой во всех доменах за исключением ролевого функционирования, связанного с эмоциональным состоянием, которое достоверно не отличалось в обеих группах (т.е. эмоциональный статус не влиял на повседневную деятельность больных). Значительное положительное влияние на КЖ оказывали мужской пол, возраст до 40 лет, высокий уровень доходов и образования, наличие семьи. Длительность терапии, количество применяемых антигипертензивных препаратов, наличие контроля АД или его отсутствие на КЖ не влияли.

R. Wang [246], исследовав 919 респондентов с изолированной АГ, с АГ и сопутствующей патологией и здоровых лиц, показал, что при АГ КЖ снижено, прежде всего, вследствие физических ограничений, в то время как психический компонент снижен в меньшей степени. КЖ при АГ у лиц с какой-либо сопутствующей патологией было ниже, нежели у пациентов без коморбидных заболеваний.

J. Gusmão (2009) на основе опросников SF-36 и Bulpitt and Fletcher Specific Questionnaire попытался оценить влияние контроля АД на КЖ 77 пациентов с АГ с учетом наличия и отсутствия осложнений заболеваний [241]. На первом этапе все участники регулярно посещали врача специализированной клиники, получали бесплатно необходимую антигипертензивную терапию. Через 12 месяцев у 70% пациентов, не имевших осложнений АГ, и 78 % пациентов с осложненным течением заболевания АД достигло целевых уровней. На этом этапе было

проведено первичное анкетирование пациентов с целью оценки КЖ. В течение последующих трех лет участники самостоятельно приобретали препараты, контролировали АД и посещали врача в государственной клинике. Результаты показали, что контроль АД за этот 3-х летний период снизился в группах до 49% и 50% соответственно. Однако, по данным опросника Vulpitt and Fletcher, достоверных различий КЖ между 1 и 2 этапом выявлено не было, тогда как по данным SF-36 более низкие показатели были выявлены среди лиц с осложненной АГ. Пациенты данной группы на втором этапе демонстрировали ухудшение показателей физической боли, жизнеспособности и психического здоровья. Авторы предположили, что осознание наличия болезни у лиц с осложненной АГ, повлияло на психологический компонент КЖ, а тот, в свою очередь, на все остальные домены. В группе без осложнений таких отличий не наблюдалось, на основании чего авторы заключили, что КЖ не связано с уровнем контроля АД, а определяется сопутствующими осложнениями гипертонии.

С. Б. Мамонова (2014) при исследовании 100 человек с гипертонической болезнью показала, что при гипертонической болезни наблюдается снижение показателей физического функционирования и интенсивности боли, пропорциональное степени АГ. Также было выявлено снижение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, которое в большей степени наблюдалось у женщин и лиц пенсионного возраста, а также у лиц с 3 степенью АГ. При этом показатели жизненной активности оставались высокими. Высоким оставалось социальное функционирование и психологический компонент качества жизни в целом. Было выявлено снижение показателя ролевого функционирования психического компонента у мужчин, а также у лиц трудоспособного возраста. В результате автор сделала вывод о том, что для женщин с гипертонической болезнью характерно ограничение физической активности, которое особенно выражено в пенсионном возрасте и при высокой степени АГ, а для мужчин и лиц трудоспособного возраста характерны преимущественно нарушения в эмоциональной сфере. При этом социальное функционирование не страдает ни у тех, ни у других [58].

А.Н. Сапожников (2006) сравнивая КЖ у женщин и мужчин больных АГ, показал, что при АГ характерно снижение баллов по таким шкалам, как «социальное функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «психическое здоровье», повышением реактивной тревожности. При этом определил, что важными факторами, негативно влияющими на КЖ у больных гипертонической болезнью, являются не только социодемографические показатели - пол, возраст, масса тела, но и степень АГ, суточный ритм АД и структурно-функциональные изменения миокарда [85].

Среди других факторов, снижающих КЖ при АГ, имеет значение тревога и депрессия (Р. М. Saboya (2010), исследовано 302 человека [346], D. Tsartsalis (2016) – исследовано 197 гипертоников [364]), а также информированность о наличии АГ, уровень образования, частота приема антигипертензивных средств, приверженность к терапии [295].

Авторы, использовавшие другие опросники КЖ, продемонстрировали не менее интересные результаты. N. W. Carris [155] исследовал качество жизни 2500 лиц с резистентной АГ (принимавших не менее 4 групп антигипертензивных средств и не достигших целевых уровней АД) против лиц с нерезистентной АГ и показал, что достоверно снижена физическая составляющая КЖ в обеих группах (опросники SF-12v2 и SF-6D), однако у резистентных в большей степени. Предикторами низкого физического функционирования являются возраст, женский пол, дефицит или избыток массы тела, количество и характер сопутствующей патологии.

D. M. Tavares [327] изучил КЖ у 1029 лиц пожилого возраста с АГ и получил результаты, согласно которым КЖ у лиц принимавших антигипертензивную терапию было достоверно выше, чем у лиц не приверженных антигипертензивной терапии, особенно в доменах физического, психологического и социального функционирования (опросник WHOQOL-BREF). В то время как исследование A. D. Adedapo [121] не показало преимущества контроля АГ для улучшения качества жизни лиц с АГ (n=713), которые имели

отличия в физических, психологических и общих областях качества жизни в сравнении с лицами без АГ.

В. В. Oza (2014) [245], опросив 269 пациентов с АГ с помощью WHOQOL-BREF и MINICHAL, продемонстрировали у них самые низкие баллы по шкале социального функционирования, в то время как показатель по домену физического функционирования оставался высоким. Возраст, продолжительность болезни, количество симптомов и сопутствующих заболеваний, уровень систолического давления и количество антигипертензивных препаратов показали статистически значимую отрицательную корреляцию с КЖ при АГ. Кроме того, более низкие показатели КЖ вновь продемонстрировали женщины.

Параллельно с этим исследованием, N. Т. На (2014) на основании того же опросника WHOQOL-BREF, в противоположность предыдущему автору, выявил самые высокие баллы КЖ у 275 человек с АГ в социальном домене, а самые низкие – в психологическом. Физическая активность и семейное положение были определены важными независимыми факторами, влияющими на все домены КЖ. Женский пол демонстрировал негативную связь с психологическим статусом, сопутствующая патология влияла на физический домен КЖ. Старший возраст был связан с более низкими показателями физического и психологического здоровья [326].

В попытке исследовать влияние наиболее распространенных коморбидных хронических заболеваний у 5736 пациентов с АГ на связанное со здоровьем качество жизни М. N. Lee (2012), используя опросник EuroQOL-5D (EQ-5D), установил, что КЖ у женщин с АГ и какой-либо коморбидной патологией остается ниже, чем у мужчин, за исключением мужчин с сопутствующими заболеваниями сердца и сосудов (ИБС, ЦВБ и пр.) [279].

Еще одной попыткой определить предикторы КЖ, стало исследование М. Theodorou (2011) 528 жителей Кипра с АГ старше 18 лет, где с помощью EuroQOL-5D (EQ-5D) автор опять же доказал, что наилучшее качество жизни из числа больных АГ присуще лицам мужского пола, а также лицам с высшим образованием, имеющим адекватную физическую активность, не

злоупотребляющим алкоголем, с сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE менее 5% [328].

Роль клинической симптоматики и поражения органов-мишеней в связи с КЖ изучала A. L. S. Soutello (2014) у 200 пациентов с АГ с помощью опросника Mini-Cuestionario of Calidad de Vida en la Hipertensión Arterial (MINICHAL). Статистически значимое ухудшение КЖ было выявлено у пациентов с АГ и гипертонической нефропатией, симптомами одышки, болью в грудной клетке, эпизодами пресинкопе, сердцебиением, головной болью в сравнении с пациентами без этих симптомов и состояний. Различий КЖ в зависимости от наличия/отсутствия ГЛЖ, ДДЛЖ, гипертензивной ретинопатии среди лиц с АГ выявлено не было [330].

В более позднем отечественном исследовании Е. В. Ахмерова (2015), используя Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile) для изучения КЖ у больных с АГ и СД 2 типа, тоже попыталась проследить взаимосвязи КЖ с гемодинамическими параметрами, а также маркерами функции эндотелия. По результатам работы автор заключила, что КЖ у лиц с АГ определяется толщиной стенок и индексом массы миокарда левого желудочка (что противоречит выводам A. L. S. Soutello [330]), выраженностью эндотелиальной дисфункции, показателями суточного профиля артериального давления, а также данными психологических тестов (Личностный Опросник Бехтеревского Института, шкала тревоги и депрессии) [6].

Таким образом, все приведенные работы демонстрируют, что в целом КЖ больных АГ снижено, на его составляющие в различной мере влияют социодемографические, клинические, гемодинамические и прочие параметры заболевания. Общеизвестными факторами, ухудшающими КЖ, являются женский пол, наличие сопутствующих заболеваний и осложнений, возраст, степень АГ, аффективные расстройства, суточный профиль АД. Ряд других факторов (например, длительность заболевания, терапия АГ, структурно-геометрические изменения миокарда) до сих пор остаются спорным и требуют дальнейшего изучения.

Не менее активно исследуется КЖ у пациентов с ХОБЛ. Наиболее крупномасштабными зарубежными исследованиями различных аспектов КЖ при ХОБЛ стали работы Р. Boros (2012, n=9310), М. Kanervisto (2010, n=4718), К. Naberan (2012, n=4574), N. Putcha (2013, n=41658), С. Janson (2013, n=11985) и др. [145, 186, 195, 205, 258]. Большинство из авторов сходится во мнении, что КЖ при ХОБЛ существенно снижено в сравнении не только со здоровыми лицами, но и с больными бронхиальной астмой, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, заболеваниями суставов [149, 171, 190, 199, 209, 262].

Одним из исследований КЖ при ХОБЛ стало многоцентровое кросс-секционное испанское исследование VICE, проведенное на 9405 пациентах с ХОБЛ с использованием анкеты SF-12, в ходе которого, было показано, что женщинам присуще более выраженное снижение КЖ, в сравнении с мужчинами, преимущественно за счет психологического компонента. Кроме того, в этой же работе КЖ ухудшалось с возрастом пациента, по мере утяжеления ХОБЛ, снижения ОФВ₁, усугубления одышки. При этом одышка, явилась более сильным предиктором, нежели ОФВ₁. Пациенты, не получавшие лечение, также демонстрировали низкое КЖ [251].

Роль ОФВ₁ и тяжести ХОБЛ во влиянии на КЖ в другом испанском исследовании с помощью того же опросника на выборке из 1786 больных подтвердил J. M. Rodríguez-González Moro (2009) [251]. Однако, в противоположность А. Martín, он показал, что КЖ у женщин действительно хуже, но, преимущественно, за счет физической составляющей [250].

В 2010 г. М. Kanervisto, изучая влияние ХОБЛ на КЖ 4718 жителей Финляндии, отметил наиболее низкие показатели КЖ у женщин с ХОБЛ. Однако этому наблюдению автор, как и его предшественники, не дал логического объяснения. Предикторами ухудшения физического функционирования при ХОБЛ в этой работе стали снижение физической активности, прогрессирующее со стадией заболевания, высокий ИМТ, возраст. Фактором низкого социального функционирования автор определил нерациональное использование свободного времени (отсутствие хобби) [198]. В дальнейшем К. Naberan (2012), сравнивая с

помощью опросников EQ-5D и Airways Questionnaire 20 (AQ20) КЖ 4574 мужчин и женщин старше 40 лет, страдающих ХОБЛ, пришел к выводам, что при более высоких показателях ОФВ₁, женщины имели низкие значения КЖ, более выраженные тревогу и депрессию. Автор попытался объяснить этот факт возможным наличием у женщин гиперреактивности бронхов (overlap-фенотипа ХОБЛ, который не всегда своевременно диагностируется). Предикторами низкого КЖ в исследовании в целом стали тяжесть ХОБЛ, выраженная одышка и симптомы заболевания (кашель, хрипы, наличие мокроты), а также высокий уровень депрессии [262].

В 2013 г. С. Janson, анализируя результаты обследования 11985 человек в рамках исследования BOLD (The Burden of Obstructive Lung Disease), заключил, что помимо тяжелой обструкции, одышки, женского пола и пожилого возраста, низкое КЖ при ХОБЛ определяется курением, низким уровнем образования, избыточным весом (ИМТ>30 кг/см²) или дефицитом массы тела (ИМТ<20 кг/м²), наличием сопутствующих заболеваний сердца, гипертонии, сахарного диабета, инсульта, психологических проблем [363]. Однако по его данным, в сравнении с работами других авторов [149], КЖ у лиц с ХОБЛ легкой степени (GOLD1) без сопутствующей патологии не отличается от здоровых лиц [364].

Одним из последних исследований стало исследование КЖ у 2734 ХОБЛ в Южной Корее с помощью опросника EuroQol-5D (EQ-5D), в ходе которого было выявлено, что КЖ при ХОБЛ достоверно снижено в сравнении с общей южнокорейской популяцией, но не различается на начальных стадиях (GOLD 1-2) и существенно снижается на 3-4. Наличие сопутствующей патологии (гипертония, сахарный диабет, сердечно-сосудистые катастрофы, онкология, депрессия, остеопороз) снижает КЖ в сравнении с ХОБЛ без патологии. При проведении регрессионного анализа было показано, что предикторами низкого КЖ являются женский пол, старший возраст, низкий уровень образования, доходов. Выше перечисленные сопутствующие заболевания (за исключением АГ и онкологии), по данным анализа, также явились предикторами низкого КЖ при ХОБЛ [275].

Исследования с меньшим числом участников показали несколько иные от вышеприведенных результаты. Так, например, S. Shavro (2012), исследуя индийскую популяцию с ХОБЛ в амбулаторных условиях (n=73), не обнаружил связи между КЖ, возрастом пациента, индексом курильщика (ИК), уровнем образования, сопутствующей патологией, профессиональными вредностями, однако подтвердил роль ОФВ₁, одышки и длительности заболевания [199]. М. Ahmed (2016) (n=124) описал аналогичные наблюдения в отношении пола, образования, ОФВ₁, а также установил роль избытка массы тела или ее дефицита, социоэкономического положения, возраста пациента, длительности ХОБЛ, выраженности одышки и других симптомов [109].

J. Milanowska [366], используя опросник Госпиталя Святого Георгия, изучила КЖ и предикторы среди 84 польских фермеров с ХОБЛ и пришла к выводу, что к факторам с негативным влиянием относятся: тяжесть заболевания, депрессивные и тревожные расстройства, переживание критической ситуации в предшествующем году, отсутствие поддержки со стороны семьи, малоподвижный образ жизни в период, предшествующий заболеванию, и низкий доход.

Ряд авторов, изучая сопутствующую патологию при ХОБЛ, выявили ее разнообразие и подтвердили негативное влияние на КЖ [187, 189, 190, 192, 351]. Так, A. D. Lopez (2014) определил, что КЖ ухудшается с увеличением числа коморбидных заболеваний [337], а работы P. Jones (2011) показали достоверные различия в КЖ между больными ХОБЛ с одним-двумя сопутствующими заболеваниями в сравнении с тремя патологиями и более [267].

В отношении исследований, посвященных изучению КЖ при ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (в том числе и гипертонией), следует отметить, что большинство работ позволило выявить негативную связь [187, 189, 190, 338]. Только J. Sundh не установил такой зависимости, что объяснил особенностью выборки (в исследование были включены пациенты с ХОБЛ GOLD 3 и 4, где, по-видимому, преобладали респираторные проблемы) [192].

В России значительный вклад в представления о КЖ при ХОБЛ внесло многоцентровое исследование ИКАР-ХОБЛ, проведенное в 10 регионах страны под руководством А. Г. Чучалина и при участии 705 пациентов с применением опросников Св. Георгия и SF-36. Результаты исследования показали существенное снижение качества жизни при ХОБЛ по сравнению со среднепопуляционными значениями, а также продемонстрировали связь между уровнем КЖ и тяжестью болезни. Причем различия в КЖ начинали проявляться у пациентов со средней тяжестью ХОБЛ и ухудшались по мере прогрессирования заболевания. Так, если у пациентов с ХОБЛ 2 стадии наблюдалось снижение только физического статуса, тогда как психосоциальный не отличался от среднепопуляционного, то на 3 стадии уже происходило дополнительное снижение показателей психосоциального функционирования, а при ХОБЛ 4 стадии (крайне тяжелой) было отмечено максимальное снижение показателей КЖ по всем шкалам, характеризующим как физический, так и психосоциальный статус. Пациенты же с легкой ХОБЛ, в сравнении с популяцией, существенных отличий по большинству шкал не имели. Другими независимыми факторами, влияющими на КЖ при ХОБЛ, в этом исследовании ИКАР стали пол, возраст, длительность курения и индекс курильщика [97].

Близкие по содержанию выводы были сделаны О. С. Марущак (2009) в исследовании 120 пациентов с ХОБЛ, где были использованы те же опросники. Было показано снижение КЖ у этих лиц, прогрессирующие с тяжестью заболевания и вовлечение психологической составляющей КЖ, начиная с 3-й стадии. В качестве предикторов КЖ автором были определены возраст, пол (в отличие от работ А. Martin, для женщин было характерно снижение физического статуса, в то время, как у мужчин - психоэмоционального), длительность ХОБЛ, ОФВ₁, выраженность одышки, а также наличие тревоги и депрессии [59]. Аналогичные результаты в отношении тяжести ХОБЛ и женского пола, как факторов низкого КЖ, продемонстрировал А. С. Шамин (2014) [103].

О. В. Ермаковская (2007) показала, что кроме длительности и тяжести ХОБЛ на КЖ существенно влияют стадия (обострение или ремиссия) и

ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания [25]. М. Ф. Киняйкин (2012) при исследовании 42 пациентов с ХОБЛ определил предиктором низкого КЖ по шкале САТ наличие гипоксемии [43].

А. А. Ермолаев (2004) попытался разграничить влияние выше приведенных факторов и пришел к выводам, что на физический компонент КЖ влияет уровень обструкции, на психосоциальный - выраженность клинической симптоматики, на общее здоровье оказывают влияние длительность болезни, наличие осложнений ХОБЛ или сопутствующая патология, уровень доходов, курение [24].

И. Н. Трофименко с соавт. (2011) в исследовании 73 лиц со средней тяжестью ХОБЛ удалось выявить взаимосвязь между фенотипом ХОБЛ и КЖ. По их наблюдениям, бронхитический вариант был ассоциирован с худшим качеством жизни в сравнении с эмфизематозным [95] (похожие результаты в 2015 г продемонстрировал J. Sundh [192], что авторы объяснили более высокой интенсивностью воспаления, являющегося патогенетическим механизмом ХОБЛ, и большей выраженностью респираторной симптоматики).

Попытка оценить КЖ при ХОБЛ во взаимосвязи с тяжестью бронхиальной обструкции, легочной гипертензии, ремоделирования миокарда и системного воспаления была предпринята А. А. Некрасовым и соавт. (2011). В ходе проведенных исследований было установлено снижение КЖ у лиц с ХОБЛ в сравнении с контролем, причем в большей степени физического компонента. На КЖ оказывали влияние темпы и выраженность ремоделирования сердца (дилатация камер, толщина стенки ПЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ), выраженность бронхообструкции, субклиническая дисфункция почек (уровень креатинина), иммуновоспалительные сдвиги (уровни α -ФНО) и наличие полицитемического синдрома. Легочная гипертензия не продемонстрировала достоверной корреляции с КЖ, однако ее косвенная роль во влиянии на ремоделирование миокарда не была полностью отвергнута [64].

В целом, исследователи сходятся во мнении, что для ХОБЛ характерно снижение КЖ, которое ухудшается по мере прогрессирования заболевания, с возрастом пациента, ростом числа сопутствующей патологии [53]. Неоспоримым

предиктором низкого КЖ является женский пол. Некоторые исследования также причисляют к предикторам КЖ при ХОБЛ результаты теста 6-ти минутной ходьбы [201], сатурацию O_2 в покое [111], семейное положение [207], частоту обострений ХОБЛ [190, 377] и госпитализаций [215], гиперинфляцию [218], качество сна [352], индекс BODE [128], легочную реабилитацию [235, 288, 323], прием некоторых медикаментов (тиотропия бромид, АЦЦ и пр.) [35, 38, 41, 95]. Спорной остается роль такого показателя как $ОФВ_1$: несмотря на все выше приведенные данные в отношении $ОФВ_1$, как фактора зачастую определяющего КЖ, не все исследователи находят достоверную корреляционную зависимость между ними.

Исходя из приведенной информации, можно заключить, что КЖ при АГ и ХОБЛ существенно снижено, а спектр предикторов его ухудшения широк. Это позволяет предположить суммацию эффектов того и другого заболевания на качество жизни лиц с обеими патологиями одновременно. Однако число исследований такого рода в отношении пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, крайне невелико.

На сегодняшний день из работ Е.Н. Смирновой (2017), Е.В. Козлова (2015) и О.В.Ермаковской (2007), Е. Н. Чичериной [25, 45-47, 89, 102] нам лишь известно, что сочетание ХОБЛ и АГ существенно снижает качество жизни пациентов за счет влияния на физическую и психосоциальную сферы одновременно, снижение качества жизни происходит с увеличением тяжести ХОБЛ, степени АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

У этой категории больных оно определяется выраженностью вентиляционных нарушений, «стажем болезни», уровнем образования и семейным положением [25, 45-47]. Качество жизни у пациентов с высоким комплаенсом ниже, что, вероятно, связано с более выраженными нарушениями легочной вентиляции и необходимостью постоянного приема лекарственных средств [45-47]. Отсутствие более подробных данных, касаемых как КЖ при ХОБЛ, ассоциированной с АГ в целом, так и характеризующих его социально-

демографических, клинических, лабораторно-инструментальных факторов, определяет необходимость дальнейших поисков в этом направлении.

1.6. Диспансерное наблюдение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией

Современная концепция здравоохранения РФ предусматривает своевременное предотвращение развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и их осложнений, как основной из ведущих причин смертности и инвалидизации. АГ и ХОБЛ одни из первых входят в этот перечень, и, согласно современной нормативно-правовой базе, пациенты с ХОБЛ и АГ должны подлежать пожизненному диспансерному наблюдению. При этом рекомендательно определен необходимый объем и перечень обследований для данных категорий больных [21].

Так, к примеру, пациентам с АГ 1-2 степени с поражением органов-мишеней, но без ассоциированных клинических состояний (АКС), показано:

- «ЭКГ в 12 отведениях с расчетом индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя не реже 1 раза в год;
- ЭхоКГ с определением ИММЛЖ и диастолической функции при взятии под диспансерное наблюдение, в последующем по показаниям, но не реже 1 раза в год при отсутствии достижения целевых значений АД и наличии признаков прогрессирования гипертрофии левого желудочка по данным расчета индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя;
- Дуплексное сканирование сонных артерий у мужчин старше 40 лет, женщин старше 50 лет при ИМТ > 30 кг/м² и более и общем холестерине > 5 ммоль/л и более при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раз в 2 года с целью определения толщины КИМ и наличия атеросклеротических бляшек (по возможности);
- УЗИ почек и дуплексное сканирование почечных артерий при наличии обоснованного подозрения на их патологию (по возможности);

- лодыжечно-плечевой индекс при наличии обоснованного подозрения на стеноз сосудов нижних конечностей (по возможности);
- консультация окулиста на предмет наличия кровоизлияний или экссудата на глазном дне, отека соска зрительного нерва при взятии под диспансерное наблюдение и по показаниям».

При АГ 1-3 степени, осложненной развитием ЦВБ, ИБС, ХБП показано:

- «ЭКГ в 12 отведениях с расчетом индекса Соколова-Лайона и корнелльского показателя не реже 2 раз в год;
- ЭхоКГ с определением ИММЛЖ и диастолической функции при взятии под диспансерное наблюдение, в последующем по показаниям, но не менее 1 раза в год при отсутствии достижения целевых значений АД и наличии признаков прогрессирования гипертрофии левого желудочка при расчете индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя;
- дуплексное сканирование сонных артерий у мужчин старше 40 лет, женщин старше 50 лет не реже 1 раза в 2 года с целью определения толщины КИМ и наличия атеросклеротических бляшек (по возможности);
- УЗИ почек при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям при наличии обоснованного подозрения на развитие или прогрессирование ХБП*
- дуплексное сканирование почечных артерий при наличии обоснованного подозрения на их патологию (по возможности);
- лодыжечно-плечевой индекс при наличии обоснованного подозрения на стеноз сосудов нижних конечностей (по возможности);
- дуплексное сканирование подвздошных и бедренных артерий при наличии обоснованного подозрения на их патологию (по возможности);
- консультация окулиста на предмет наличия кровоизлияний или экссудата на глазном дне, отека соска зрительного нерва при взятии под диспансерное наблюдение и по показаниям».

Таким образом, в план диспансерного наблюдения пациентов с АГ входят методы визуализации камер сердца и оценки сосудистого ремоделирования.

При этом, у лиц с ХОБЛ, напротив, несмотря на ранее описанные нарушения центральной и церебральной гемодинамики, в перечень диспансерных инструментальных исследований входят лишь исследования электрофизиологических параметров сердца и дыхательной функции:

- «ЭКГ;
- Спирометрия с исследованием обратимости бронхиальной обструкции;
- Пульсоксиметрия;
- Тест с 6-минутной ходьбой;
- Исследование СО в выдыхаемом воздухе, исследование NO в выдыхаемом воздухе».

Помимо диагностики ремоделирования сердечно-сосудистой системы, не входит в перечень диспансерных исследований как у больных ХОБЛ, так и АГ скрининг на нарушения психологического статуса. Хотя в зарубежных странах, в частности США, согласно рекомендациям USPSTF (The United States Preventive Services Task Force) исследование на депрессию лиц старше 18 лет признано обоснованным с позиций доказательной медицины.

В связи с вышесказанным, у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, важным направлением дальнейших научно-практических изысканий может стать разработка алгоритма диспансерного наблюдения таких пациентов с учетом структурно-функциональных изменений со стороны сосудистой системы и психологического статуса.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и характеристика групп пациентов

Настоящее исследование проводилось в период с 2011 по 2016 гг. на кафедре поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на базах МО «Новая больница», МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» и поликлинического отделения №2 МАУЗ «ЦГБ №3».

В соответствии с целью и поставленными задачами в исследование было включено 90 пациентов: 30 мужчин с достоверным диагнозом ХОБЛ и сопутствующей артериальной гипертензией, средний возраст которых составил 54 ± 2 года (группа исследования); 30 мужчин с диагнозом ХОБЛ, средний возраст которых $54,5 \pm 2,6$ года (группа сравнения), 30 здоровых некурящих добровольцев мужского пола были включены в группу контроля (средний возраст $54,4 \pm 2,8$ года).

Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, 2011). Включенные в исследование пациенты были клинически стабильны и получали базисную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями с учетом класса тяжести.

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2010). Пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию (блокаторы рецепторов ангиотензина I типа, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики), на фоне которой были достигнуты целевые уровни артериального давления.

Таким образом, критериями включения в группу исследования стали:

- Мужской пол

- Возраст от 40 до 60 лет
- ХОБЛ в стадии ремиссии
- Артериальная гипертензия
- Согласие на участие в исследовании

В исследование не включались лица, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма и проводимости, клапанными пороками сердца, хронической сердечной недостаточностью выше I ФК (NYHA), вторичными формами АГ, гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением церебральных сосудов, асимметрией кровотока по позвоночным артериям, сахарным диабетом, почечной и печеночной недостаточностью, другими заболеваниями легких, кроме ХОБЛ, анемией, психическими заболеваниями и ментальными расстройствами, затрудняющими контакт, лица, отказавшиеся от участия в исследовании.

Всем лицам перед включением в исследование проводилось общеклиническое обследование, в которое входили сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр с аускультацией легких, сердца, сосудов, тонометрия, измерение антропометрических показателей, оценка индекса массы тела по Кетле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$). Подробная характеристика групп представлена в таблице 1.

Проведено одномоментное кросс-секционное исследование в ходе которого всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование с заполнением стандартизованной карты пациента и анкетирование на оценку психологического статуса, когнитивных функций, качества жизни с целью определения клинико-психологического статуса.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол №5 от 24.06.2015 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Таблица 2.1 – Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа контроля n=30 (1)	ХОБЛ n=30 (2)	ХОБЛ+АГ n=30 (3)	Р 1-2	Р1-3	Р 2-3
Возраст, лет	54,4±2,8	54,5±2,6	54,0±2,6	2,73	1,41	1,5
ОФВ1,%	86±4	45±16	49±14	<0,0001	<0,0001	1,05
ФЖЕЛ,%	95±3	54±18	52±15	<0,0001	<0,0001	2,4
ОФВ1/ФЖЕЛ	78±3	55±13	57±12	<0,0001	<0,0001	2,16
Стадия ХОБЛ: I II III IV	-	2 (6,7%) 12 (40%) 15 (50%) 1 (3,3%)	2 (6,7%) 14 (46,6%) 13 (43,4%) 1 (3,3%)			0,914
Группа риска: А В С D	-	2 (6,7%) 12 (40%) 14 (46,6%) 2 (6,7%)	2 (6,7%) 14 (46,6%) 13 (43,4%) 1 (3,3%)			0,84
Длительность ХОБЛ	-	13,22±2,34	12,65±2,3	-	-	0,41
Количество обострений ХОБЛ за год: 0 1 2	-	23 (76,7%) 7 (23,3%) 0	25 (83,4%) 4 (13,3%) 1 (3,3%)	-	-	0,387
mMRC	-	1,6±0,9	1,6±0,85	-	-	0,5
SAT	-	13,1±6,6	13,2±6,8	-	-	0,97
Терапия ХОБЛ: - КДАХ - КДБА - ДДАХ - ДДБА+ИГКС	-	1 (3,3%) 1 (3,3%) 26 (86,7%) 2 (6,7%)	1 (3,3%) 1 (3,3%) 27 (90,1%) 1 (3,3%)	-	-	1,0
Индекс курильщика, пачка-лет	0,4±0,35	40,5±19,3	45,4±23,4	<0,0001	<0,0001	1,35
ИМТ, кг/м ²	23,7±2,7	23,6±2,7	23,5±2,7	2,61	2,4	2,94
ЧСС, уд/мин	70±9	75±12	76±10	0,30	0,18	2,52
Среднесуточное САД, мм.рт.ст	126,5±10,2	126,6±8,6	151,7±10,2	2,91	<0,0001	<0,0001
Среднесуточное ДАД, мм.рт.ст	80,8±10,2	78,3±7,7	87,9±8,4	0,96	0,45	0,0006

Продолжение таблицы 2.1

Параметр	Группа контроля n=30 (1)	ХОБЛ n=30 (2)	ХОБЛ+АГ n=30 (3)	Р 1-2	Р1-3	Р 2-3
Длительность АГ	-	-	10,85±2,37	-	-	-
Степень АГ: I II	-	-	4 (13,3%) 26 (86,7%)	-	-	-
Терапия АГ: БРА I АК АК+БРА I АК+Д БРА I+Д	-	-	4 (13,3%) 0 24 (80%) 0 2 (6,7%)	-	-	-
Газовый состав крови, чел. (%): - Не изменен ($pO_2 > 60$ мм рт ст; $pCO_2 < 45$ мм рт ст) - Только гипоксемия - Гипоксия+ гиперкапния	30 (100%) - -	20 (67%) 2 (7%) 8 (26%)	24(80%) 2 (7%) 4 (13%)	<0,0001	<0,0001	0,43
Образование, чел. (%): Вышее Среднее специальное	3 (10%) 27(90%)	2 (7%) 28 (93%)	3 (10%) 27 (90%)			
				0,64	1,0	0,64

Примечание: КДАХ – короткого действия антихолинергический препараты, КДБА- короткого действия бета-2-агонисты, ДДАХ – длительного действия антихолинергические препараты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды, АК – блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА I- блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа, Д – диуретик.

2.2. Клинические методы обследования пациентов

Клинические методы исследования, помимо сбора анамнеза, жалоб, физикального обследования с измерением ЧДД, ЧСС, АД, антропометрии, включали оценку одышки, уровня дыхательной недостаточности, индекса курильщика.

Уровень одышки оценивался по пятибалльной шкале Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire.

Степень дыхательной недостаточности определяли с помощью пульсоксиметрии после проведения теста 6-тиминутной ходьбы. Так, SpO₂ более 95% расценивалась, как отсутствие дыхательной недостаточности, SpO₂ 90–94% расценивалась как ДН-I степени; 75–89% – ДН-II степени и менее 75% – ДН-III степени.

Индекс курильщика рассчитывался по формуле: ИК, пачки/лет = количество выкуриваемых сигарет в день × стаж курения, годы / 20.

2.3. Лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, оценку кислотно-щелочного состояния капиллярной крови, проведенной с помощью анализатора ABL-5 "Radiometr", Дания.

Диагноз ХОБЛ подтверждался данными спирографии (спирограф Schiller sp-1, Швейцария), выполненной согласно Федеральным клиническим рекомендациям по использованию метода спирометрии (Российское респираторное общество, 2013 г.) при сниженном отношении ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7 после бронходилатационной пробы.

Диагноз АГ, а также достижение целевых уровней АД, подтверждались проведением суточного мониторинга АД (СМАД) согласно рекомендациям экспертов Европейского общества по изучению артериальной гипертонии (ESH 2013).

Эхокардиографическое исследование проводилось на стационарной диагностической ультразвуковой системе Vivid-7 (General Electric, США) датчиком с частотой излучения 3,5 МГц. Оценивались следующие структурно-геометрические параметры: толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ), рассчитанная по формуле:

$$\text{ОТСЛЖ} = 2 \times \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР} \quad (2.1),$$

где КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ,

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ;

индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), рассчитанный по формуле:

$$\begin{aligned} \text{ИММЛЖ} &= \text{ММЛЖ} / S_{\text{тела}} = \\ &= 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6 \text{ г} \quad (2.2), \end{aligned}$$

где ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ,

S – площадь поверхности тела, вычисленная по номограмме Дюбуа, толщина передней стенки ПЖ (ТПСПЖ), базальный размер (БР) ПЖ, срединный размер (СР) ПЖ, проксимальный диаметр выходного тракта (ПДРВОТ) по длинной и короткой оси ПЖ, площадь правого предсердия (ППП), индексы сферичности предсердий (ИСП), рассчитанные как отношение поперечного размера предсердия к продольному, индексы объема предсердий (ИОП), рассчитанные как отношение объема предсердия, к площади поверхности тела.

Также оценивали показатели систолической функции: конечно-диастолический и систолический объемы желудочков, индексированные к площади поверхности тела (КДОи, КСОи), конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС) ЛЖ, (дин/см²), рассчитывался по формуле R. Devereux:

$$\text{КСМС} = (0,98 \times (0,334 \times \text{КСР} \times \text{САД}) / \text{ТЗСЛЖ}_{\text{syst.}} \times (1 + \text{ТЗСЛЖ}_{\text{syst.}} / \text{КСР}) - 2) \times 10 \quad (2.3),$$

где КСР – конечно-систолический размер ЛЖ;

фракция выброса, двухмерная фракция изменения площади ПЖ (FAC), систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), индекс миокардиальной активности ПЖ:

$$\text{ИМА} = (\text{IVRT}_{\text{ПЖ}} + \text{IVCT}_{\text{ПЖ}}) / \text{ЕТ}_{\text{ПЖ}} \quad (2.4)$$

где $\text{IVRT}_{\text{ПЖ}}$ — время изоволюмического расслабления правого желудочка, мс,

$\text{IVCT}_{\text{ПЖ}}$ — время изоволюмического напряжения правого желудочка, мс,

ЕТ — время изгнания, мс;

скорость продольной систолической экскурсии базального сегмента передней стенки ПЖ (S') и показатели диастолической функции: пиковые скорости раннего (E) и позднего наполнения желудочков (A), их соотношение; время замедления потока ранне-диастолического наполнения желудочков (DT), пиковая скорость раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного атриовентрикулярных клапанов (E'), отношение E/E' .

Всем пациентам измеряли среднее давления в легочной артерии (СрДЛА) согласно формуле:

$$\text{СрДЛА} = 90 - (0,62 \times \text{АТ}) \quad (2.5),$$

где АТ — время ускорения систолического потока на клапане легочной артерии; легочное сосудистое сопротивление (PVR):

$$\text{PVR} = \text{VTI}_{\text{Ла}} / V \quad (2.6),$$

где V — скорость струи регургитации на трикуспидальном клапане,

$\text{VTI}_{\text{Ла}}$ — интеграл скорости систолического потока на клапане легочной артерии.

Согласно Рекомендациям по количественной оценке камер сердца с помощью метода эхокардиографии у взрослых Американского общества эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) (2015 г.) определялись типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия диагностировалась при $\text{ИММЛЖ} < 115 \text{ г/м}^2$ и $\text{ОТС} \leq 0,42$, концентрическое ремоделирование при $\text{ИММЛЖ} < 115 \text{ г/м}^2$ и $\text{ОТС} > 0,42$, концентрическая гипертрофия при $\text{ИММЛЖ} > 115 \text{ г/м}^2$ и $\text{ОТС} > 0,42$, эксцентрическая гипертрофия при $\text{ИММЛЖ} > 115 \text{ г/м}^2$ и $\text{ОТС} \leq 0,42$.

Типы нарушения диастолической функции ЛЖ диагностировались согласно рекомендациям ASE и EACVI (2016 г.) по оценке диастолической дисфункции ЛЖ, типы диастолической дисфункции ПЖ - согласно Рекомендациям ASE и EACVI по оценке правых камер сердца (2010 г.)

Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы головного мозга выполнялось с использованием алгоритма обследования церебрального артериального и венозного кровотока, предложенного Ю. М. Никитиным [44, 65, 66] ультразвуковыми датчиками с частотой 1 МГц для интракраниальных, 10 МГц - для экстракраниальных сосудов.

Оценивали толщину комплекса интима-медиа ОСА, диаметры ОСА и ВСА, позвоночных артерий, яремных вен, пиковую систолическую скорость (PSV см/с), конечную диастолическую скорость (EDV см/с), усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV см/с), пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI) артерий; усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV см/с) позвоночных (ПВ), яремных вен, вен Розенталя.

Для оценки церебральной перфузии рассчитывали следующие показатели: Цereбральное перфузионное давление (ЦПД) (Belfort M.A., 1999) [113]:

$$\text{ЦПД} = \text{TAV} / (\text{TAV} - \text{EDV}) \times (\text{АД}_{\text{ср}} - \text{ДАД}) \quad (2.7),$$

где АД_{ср} – среднее артериальное давление:

$$\text{АД}_{\text{ср}} = (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3 + \text{ДАД} \quad (2.8),$$

где САД – систолическое артериальное давление,

ДАД – диастолическое артериальное давление.

Гидродинамическое сопротивление (ГС) (Evans D.H., 1988) [339]:

$$\text{ГС} = \text{АД}_{\text{ср}} / \text{TAV} \quad (2.9)$$

Индекс церебрального кровотока (ИЦК) (Williams K.P., 1999) [387]:

$$\text{ИЦК} = \text{ЦПД} / \text{ГС} \quad (2.10)$$

Показатель внутричерепного давления (индекс Клингельхофера) (ВЧД) (Klingelhöfer J., 1988) [230]:

$$\text{ВЧД} = \text{RI} \times \text{АД}_{\text{ср}} / \text{TAV} \quad (2.11),$$

где RI – резистивный индекс средней мозговой артерии.

2.4. Методы исследования психологических особенностей, качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Для оценки психологического статуса участники заполняли опросник депрессии Бека (депрессивное расстройство легкой степени (субдепрессия) устанавливалось при сумме баллов 10-15, умеренной – 16-19, выраженной - 19-29, тяжелое - 30-63) (Приложение 1), шкалу тревоги Спилберга-Ханина (сумма баллов 0-30 указывала на низкий уровень тревоги, 31-44 – умеренный, 45 и выше - высокий) (Приложение 2). Для оценки когнитивного статуса пациенты были протестированы с помощью Монреальской Шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Наличие умеренных когнитивных нарушений диагностировалось при сумме баллов по шкале MoCA менее 26 (Приложение 3). Качество жизни оценивали при помощи опросника SF-36 (Приложение 4).

2.5. Статистические методы обработки данных

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Incorporation, США). Характер распределения значений переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Равенство дисперсий оценивали с помощью теста Левинэ.

Значимость различий в группах при нормальном распределении данных определялась посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При распределении отличном от нормального, значимость различий определяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для апостериорных сравнений показателей с нормальным распределением применяли критерий Тьюки, показателей с распределением отличным от нормального – Манна-Уитни.

Наличие взаимосвязей между показателями оценивалось с помощью коэффициентов корреляции Пирсона (R) и Спирмена (R_s).

При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Оценка достоверности распределения частот в группах проводилась с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для выявления влияния факторов, связанных с параметрами центральной и церебральной гемодинамики и определения уровня их значимости использовался метод множественной линейной регрессии.

За статистически значимое различие принято $p < 0,05$. Нормально распределенные данные представлены в виде $M \pm SD$, при распределении отличном от нормального - в виде Me (25%; 75%).

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

На следующем этапе исследования нами был проведен сравнительный анализ морфофункциональных показателей камер сердца, систолической и диастолической функций у лиц, страдающих ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, с аналогичными параметрами лиц из группы контроля, оценен вклад коморбидности, а также факторов риска в формирование особенностей центральной гемодинамики у данной категории больных в сравнении с пациентами с изолированной ХОБЛ.

3.1. Морфофункциональное состояние левых камер сердца в исследуемых группах

Анализ морфофункциональных показателей левых камер сердца у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, показал достоверное увеличение значений ТЗСЛЖ в сравнении с группой контроля (Таблица 3.1.1). При этом у пациентов с сочетанной патологией данный показатель оказался достоверно выше как в сравнении с контролем, так и с пациентами с изолированной ХОБЛ.

Толщина МЖП у лиц с ХОБЛ в сравнении с контролем сохраняла нормальные значения. Тогда как у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, она достоверно превышала значения в сравнении с контролем и пациентами с ХОБЛ.

Данный факт позволяет заключить, что при ХОБЛ имеет место «неравномерное» ремоделирование ЛЖ за счет гипертрофии свободной стенки при отсутствии таковой в области МЖП. Вероятно, такая особенность обусловлена тем, что МЖП является стенкой и правого, и левого желудочков одновременно, и ее ремоделирование определяет гемодинамика в каждом из отделов, тогда как задняя стенка непосредственно принадлежит ЛЖ, и ее гипертрофия может указывать на возросшую постнагрузку на левые камеры сердца. В противоположность пациентам с ХОБЛ, у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, наблюдалось формирование симметричной гипертрофии ЛЖ, обусловленной высокой постнагрузкой вследствие системной АГ.

Значения КДР в группе ХОБЛ в сравнении с контролем оставались в пределах нормальных величин, тогда как в группе ХОБЛ в ассоциации с АГ данный показатель оказался достоверно меньше, чем среди пациентов контрольной группы и изолированной ХОБЛ. Обращал на себя внимание и факт достоверно значимого роста такого показателя как ОТС ЛЖ у пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ, что в сочетании с достоверно большими, чем у пациентов с ХОБЛ значениями ИММЛЖ может свидетельствовать о том, что у пациентов с коморбидной патологией чаще будут формироваться концентрические варианты ремоделирования левых камер, чем среди пациентов с изолированной ХОБЛ.

Подтверждением этому могут служить у пациентов с коморбидной патологией и низкие значения ИСЛП, по-видимому, свидетельствующие о гипертрофии ЛП.

Следующим этапом нашего исследования, согласно классификации ASE и EACVI (2015), была рассчитана частота различных вариантов ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ (рис.1). В большинстве процентов случаев при ХОБЛ наблюдалась нормальная геометрия ЛЖ - 57% (17 человек), концентрическое ремоделирование регистрировалось более чем у трети пациентов - в 40% (12 человек), концентрическая гипертрофия - лишь в 3% случаев (1 человек). Тогда как у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, лишь в 17% случаев (5 человек) наблюдалась нормальная геометрия ЛЖ, в 56% (17

человек) – концентрическое ремоделирование, в 27% (8 человек) – концентрическая гипертрофия ($\chi^2=12,852$; $p=0,002$).

Таблица 3.1.1 – Структурно-геометрические показатели левых камер сердца (данные представлены в виде Mean±SD)

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3), n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ТЗСЛЖ, см	0,80±0,09	0,89±0,13	1,15±0,19	0,003	<0,001	<0,001
ТМЖП, см	0,87±0,08	0,91±0,15	1,07±0,15	0,22	<0,001	<0,001
ОТСЛЖ	0,34±0,04	0,39±0,05	0,49±0,07	<0,001	<0,001	<0,001
КДР, см	4,74±0,52	4,63±0,47	4,38±0,61	0,32	0,027	0,06
ИММЛЖ, г/м ²	70,33±17,10	76,80±19,50	93,62±21,42	0,20	<0,001	0,004
ИСЛП	0,64±0,08	0,61±0,10	0,59±0,07	0,15	0,03	0,52
ИО ЛП, мл/м ²	23,5±5,24	21,57±3,88	25,31±5,94	0,12	0,27	0,01

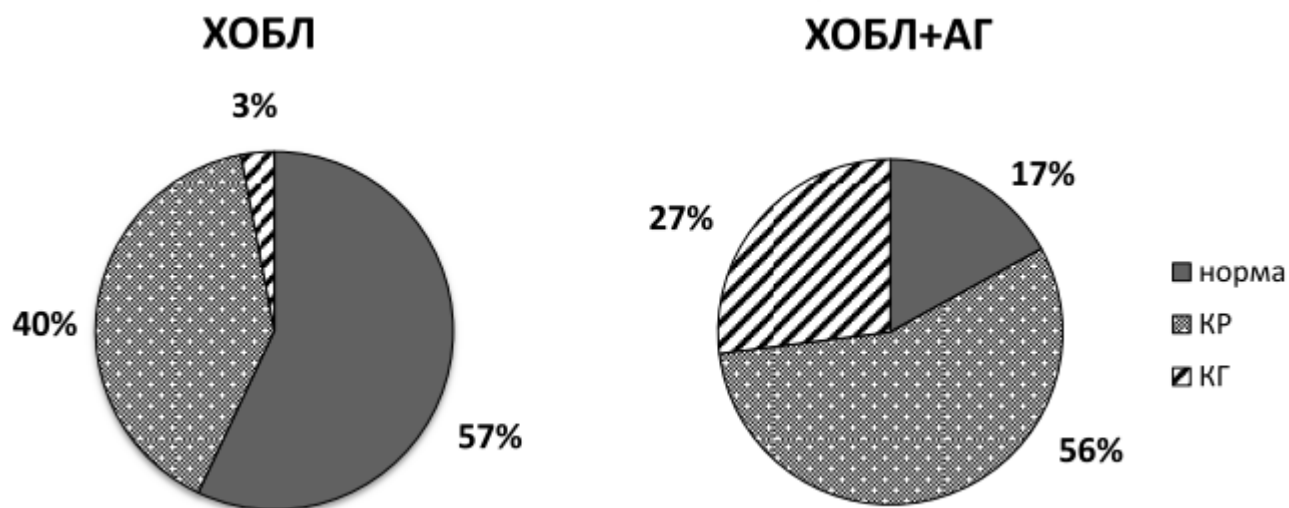


Рисунок 1 – Частота типов ремоделирования левого желудочка в группах ХОБЛ и ХОБЛ+АГ

Примечание: КР - концентрическое ремоделирование; КГ - концентрическая гипертрофия.

Оценка у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, таких показателей как КДОи, КСОи, КСМС, характеризующих насосную и сократительную функции ЛЖ, не выявила различий с группой контроля, что указывает на сохранность адекватной систолической функции ЛЖ и адаптивное ремоделирование левых камер в обеих нозологических группах (Таблица 3.1.2).

Однако, если в группе ХОБЛ ФВ ЛЖ была сопоставима с группой контроля, то в группе ХОБЛ, ассоциированной с АГ, значения данного показателя достоверно превышали аналогичные в группе контроля, а в сравнении с группой ХОБЛ наблюдалась тенденция к росту, что свидетельствовало о формировании гиперкинетического типа кровообращения у коморбидных больных.

Таблица 3.1.2 – Показатели систолической функции левого желудочка (данные представлены в виде Mean $\pm$ SD)

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3),n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
КДОи, мл/м ²	40,9 $\pm$ 8,9	44,1 $\pm$ 13,1	43,9 $\pm$ 8,3	0,40	0,30	0,99
КСОи, мл/м ²	14,9 $\pm$ 3,4	17,2 $\pm$ 6,7	15,4 $\pm$ 3,8	0,20	0,70	0,61
КСМС, дин/см ²	117,7 $\pm$ 27,3	118,3 $\pm$ 32,0	119,4 $\pm$ 15,2	0,94	0,78	0,87
ФВЛЖ (Simpson),%	61,5 $\pm$ 4,0	60,8 $\pm$ 6,0	65 $\pm$ 6,3	0,65	0,039	0,08

При анализе показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ в сравнении с контролем наблюдались сниженные значения пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и рост величины DT, что указывает на нарушение активной релаксации миокарда ЛЖ в обеих клинических группах (таблица 3.1.3).

Кроме того, если в группе ХОБЛ наблюдалась тенденция к увеличению пиковой скорости поздне-диастолического наполнения и снижению значений

отношения E/A в сравнении с контролем, то в группе ХОБЛ в ассоциации с АГ в сравнении с контролем отмечались статистически значимый рост значений пика А и снижение отношения E/A, свидетельствующие об увеличении жесткости миокарда ЛЖ в обеих группах. Сравнительный анализ данных параметров в исследуемых группах показал более выраженные изменения диастолической функции у лиц с сочетанной патологией.

Таблица 3.1.3 – Показатели диастолической функции левого желудочка (данные представлены в виде Mean±SD)

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3),n=30	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
E, м/с	0,77±0,15	0,68±0,13	0,60±0,14	0,022	<0,001	0,025
E', м/с	0,16±0,14	0,14±0,12	0,20±0,26	0,52	0,53	0,27
E/E'	5,73±1,85	6,30±2,87	6,38 ±3,86	0,40	0,46	0,93
A, м/с	0,58±0,08	0,64±0,16	0,73±0,18	0,09	0,001	0,075
E/A	1,29±0,22	1,12±0,33	0,87±0,32	0,05	< 0,001	0,009
DT, мс	194,7±44,8	259,9±72,5	298,7±74,6	0,001	<0,001	0,09

Анализ типов и частоты формирования ДДЛЖ согласно рекомендациям ASE и EACVI (2016) показал, что в группе ХОБЛ в 60% случаев (18 человек) диастолическая функция левого желудочка у пациентов была сохранена, в 40% (12 человек) отмечалась диастолическая дисфункция в виде нарушения релаксации (I тип). В группе ХОБЛ+АГ диастолическая функция ЛЖ оставалась нормальной в 43% (12 человек), диастолическая дисфункция I типа встречалась у 53% (16 человек) и в 4% (2 человека) наблюдалась диастолическая дисфункция ЛЖ II типа. Однако данные различия не достигали статистической значимости. ($\chi^2=3,771$; $p=0,152$) (рис.2).

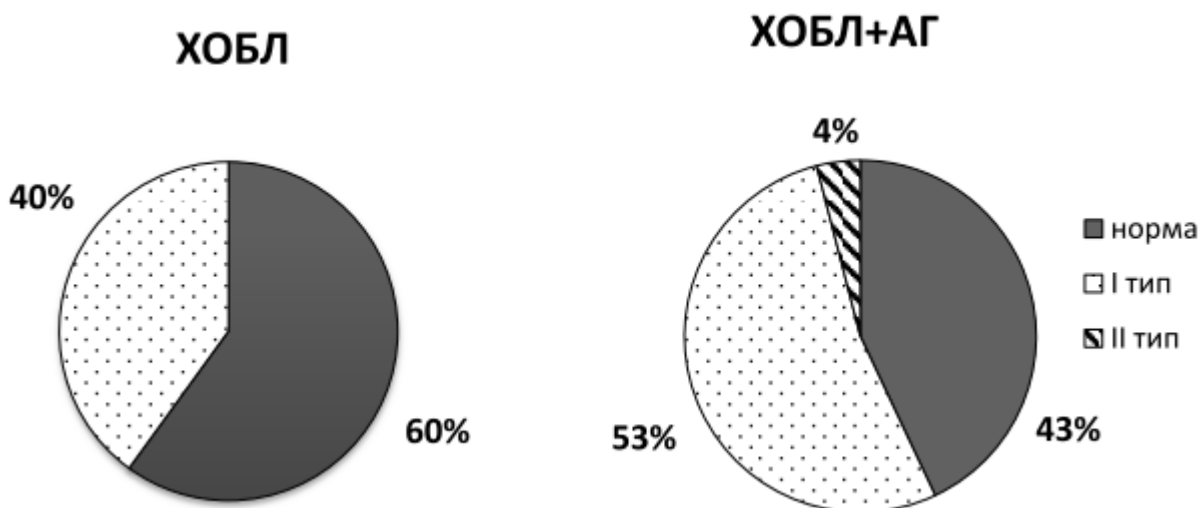


Рисунок 2 – Типы диастолической дисфункции левого желудочка в группах ХОБЛ и ХОБЛ+АГ

3.2. Морфофункциональное состояние правых камер сердца в исследуемых группах

Анализ структурно-геометрических параметров правого предсердия не выявил достоверных различий в клинических группах, что указывало на сохранение нормальной геометрии правого предсердия у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ (Таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Структурно-геометрические показатели правых камер сердца (данные представлены в виде Mean±SD)

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3), n=30	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ТПСПЖ, см	0,46±0,08	0,64±0,11	0,65±0,09	<0,001	< 0,001	0,91
БР ПЖ, см	3,5±0,6	3,8 ±0,4	3,6±0,45	0,08	0,18	0,56
СР ПЖ, см	3,28±0,33	3,20±0,4	3,3±0,40	0,37	0,93	0,51
ПД RVOT (по длинной оси), см	2,77±0,26	3,0±0,31	3,07±0,40	0,006	0,030	0,58

Продолжение таблицы 3.2.1

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3), n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ПД RVOT (по короткой оси), см	2,92±0,24	2,93±0,26	3,1±0,34	0,86	0,004	0,58
ППП, см ²	15,18±2,14	14,24±3,30	15,68±3,15	0,25	0,53	0,13
ИС ПП	0,79±0,22	0,79±0,13	0, 7±0,17	0,93	0,13	0,42
ИОПП, мл/м ²	20,82±6,13	21,61±6,96	21,60±7,87	0,74	0 ,7	0,99

Изучение планиметрических показателей правых камер сердца у пациентов обеих клинических групп выявило увеличение ТПСПЖ и рост значений проксимального диаметра RVOT ПЖ в сравнении с контролем, что свидетельствовало о гипертрофии ПЖ, обусловленной имеющимися у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ высоким легочным сосудистым сопротивлением и СрДЛА (Таблица 3.2.2.).

Таблица 3.2.2 – Показатели общего легочного сопротивления и среднего давления в легочной артерии в группах (данные представлены в виде Mean±SD)

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3),n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
PVR, усл. ед.	0,127±0,038	0,176±0,066	0,173±0,050	0,0017	0,009	0,84
СрДЛА, мм рт. ст.	17,50±1,80	31,07±15,05	28,32±6,44	0,0002	<0,0001	0,38

Таким образом, выявленные структурные изменения правого желудочка у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ свидетельствуют о его гипертрофии и, по всей вероятности, связаны с повышенной постнагрузкой на ПЖ, как результат

влияния имеющейся легочной гипертензии и высокого общего легочного сопротивления.

При оценке систолической функции ПЖ пациенты с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, демонстрировали достоверное снижение параметров сократительной способности ПЖ (FAC, ФВ ПЖ) в сравнении с контролем, а у лиц с изолированной ХОБЛ наблюдалось достоверное снижение значений показателя TAPSE и рост индекса миокардиальной активности, что в сочетании с высокими значениями КДОи ПЖ и КСОи ПЖ, а также проксимального диаметра выходного тракта ПЖ указывало на формирование систолической дисфункции, нарушение принципов гетерометрической регуляции (закона Франка-Старлинга) и тенденцию к переходу от адаптивного ремоделирования к дезадаптивному вследствие стабильной перегрузки правых камер сердца, как объемом, так и сопротивлением (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Показатели систолической функции правого желудочка (данные представлены в виде Mean±SD)

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3),n=30	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
FAC ПЖ, %	45,23±7,2	39,75±10,2	38,27±10,0	0,027	0,007	0,6
S', см/с	15,02±2,8	14,98±2,8	16,0±4,0	0,96	0,36	0,32
ИМА	0,47±0,17	0,64±0,34	0,47±0,16	0,027	0,93	0,044
ФВ ПЖ (Levine), %	54,42±10,26	49,9±12,7	46,47±10,96	0,01	0,008	0,88
ФВ ПЖ (Gibson), %	61,52±10,60	50,23±12,59	49,4±13,74	<0,001	0,001	0,82
TAPSE, мм	27,88±4,94	24,62±4,62	26,5±5,22	0,015	0,35	0,16

Продолжение таблицы 3.2.3

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3),n=30	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
КДОи ПЖ (Gibson), мл/м ²	41,41±8,01	48,15±13,89	51,89±10,63	0,045	<0,001	0,30
КСОи ПЖ (Gibson), мл/м ²	17,50±8,03	23,89±7,80	27,62±8,60	0,006	<0,001	0,12

Таким образом, лица с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ характеризовались формированием систолической дисфункции правого желудочка на фоне его дезадаптивного ремоделирования вследствие перегрузки давлением и объемом.

Анализ транстрикуспидального потока у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в сравнении с контролем продемонстрировал нарушение диастолической функции ПЖ. Так, в группе ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в сравнении с контролем отмечались признаки нарушения релаксации миокарда ПЖ – снижение пика Е и достоверный рост DT, а также маркеры повышения миокардиальной жесткости ПЖ - статистически значимое снижение отношения Е/А (таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Показатели диастолической функция правого желудочка (данные представлены в виде Mean±SD)

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3),n=30	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Е, м/с	0,66±0,10	0,60±0,11	0,55±0,18	0,044	0,01	0,15
Е', м/с	0,13±0,04	0,11±0,03	0,14±0,15	0,067	0,78	0,37
Е/Е'	5,21±1,43	5,67±1,93	4,95±2,25	0,35	0,63	0,24
А, м/с	0,46±0,10	0,51±0,10	0,52±0,12	0,09	0,07	0,82
Е/А	1,45±0,30	1,26±0,29	1,08±0,39	0,023	<0,001	0,10
DT, мс	228,9±70,3	295,5±100,5	279,6±76,4	0,014	0,022	0,58

При анализе типов ДДПЖ, согласно Рекомендациям ASE и EACVI по оценке правых камер сердца (2010 г.), у лиц с ХОБЛ нормальная диастолическая функция наблюдалась у 53% пациентов (16 человек), ДДПЖ I типа – у 7% (2 человека), II типа – у 37% (11 человек), III типа – у 3% больных (1 человек). У лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, сохраненная диастолическая функция ПЖ наблюдалась у 67% (20 человек), ДДПЖ I типа – у 10% (3 человека), II типа – у 23% (7 человек), III типа – 0% (0 человек) (рис. 3). Однако данные различия не достигали статистической значимости ($\chi^2=2,533$; $p=0,47$).

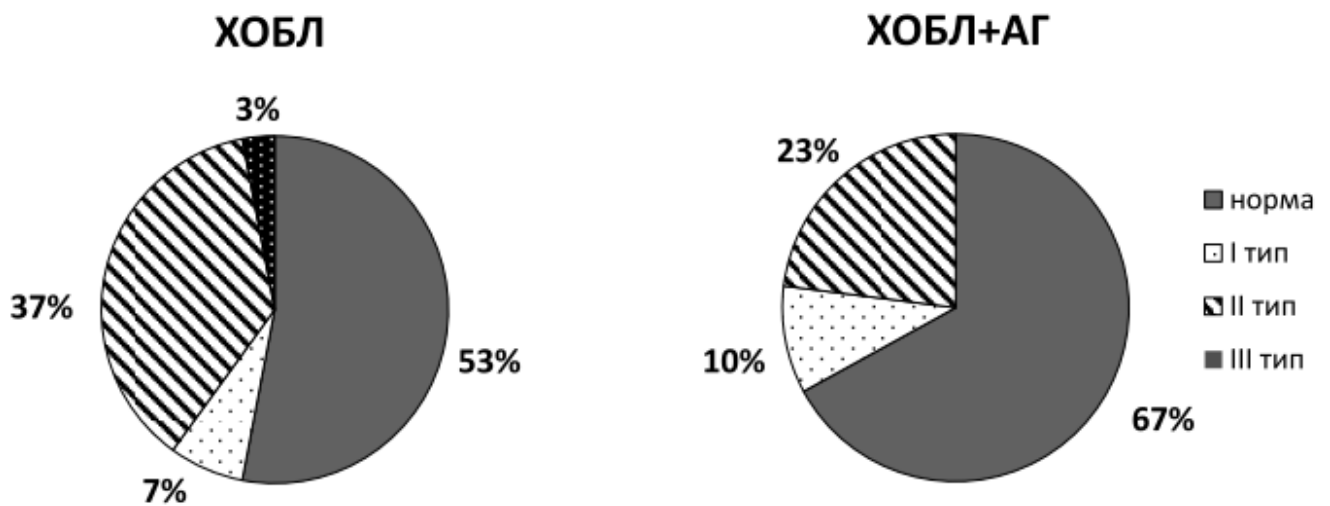


Рисунок 3 – Типы диастолической дисфункции правого желудочка у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ+АГ

Резюмируя вышеизложенное, подчеркнем, что для пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, характерно ремоделирование ЛЖ по концентрическому типу и адаптивный, «нормострессовый» характер его структурно-функциональной перестройки, направленной на сохранение нормальной гемодинамики, а также формирование диастолической дисфункции.

Выявленные у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, отсутствие прироста силы сокращений, дилатация и рост объемных показателей правого желудочка свидетельствуют об истощении компенсаторных механизмов, что в сочетании с преимущественным формированием эксцентрических вариантов

ремоделирования и диастолической дисфункцией позволяет предполагать более быстрое развитие его декомпенсации при прогрессировании коморбидной патологии.

3.3. Исследование факторов риска ремоделирования камер сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Дальнейшим этапом нашего исследования стало выявление предикторов ремоделирования камер сердца у больных с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, и определение наиболее значимых из них.

Согласно существующим на сегодня представлениям о ремоделировании сердца, процесс морфофункциональной перестройки определяется достаточно широким кругом факторов риска, включающим как клинические параметры (например, пол, возраст пациента, наследственность, рост и вес, образ жизни и факторы окружающей среды, гипертонию, дислипидемию, заболевания сердца, сахарный диабет, ХБП и пр.), так и биохимические и молекулярные индукторы, требующие специальных исследований и не доступные в рутинной практике [240]. В свою очередь, клинические факторы риска принято разделять на немодифицируемые и модифицируемые. Зная вклад последних, мы можем активно управлять ими, тем самым снижая уровень влияния и предотвращая развитие неблагоприятных последствий.

В нашем исследовании в качестве возможных (и легко доступных для определения) предикторов ремоделирования были выбраны: отягощенный семейный сердечно-сосудистый анамнез (наследственность), индекс массы тела, индекс курильщика – как общеизвестные факторы сердечно-сосудистых осложнений, а также ОФВ₁ и уровень сатурации крови кислородом - как факторы, влияющие на прогноз у больных с ХОБЛ [157, 234, 290, 338].

Для уточнения роли выбранных нами предикторов в ремоделировании камер сердца у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, нами были построены и проанализированы модели множественной линейной регрессии.

При анализе предикторов ремоделирования камер сердца установлено, что 19% вариабельности ФВ ЛЖ было связано с совокупным влиянием наследственности, возраста, ОФВ₁, сатурации, ИМТ и ИК (Таблица 3.3.1). При этом ни один из данных факторов не достигал уровня статистической значимости, что не позволило выделить среди них доминирующий. Оставшиеся 81% вариабельности ФВ ЛЖ пришлось на долю факторов, которые, вероятно, могли быть не учтены в нашей работе, включая показатели нервной регуляции и гуморального обмена.

Таблица 3.3.1 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХОБЛ

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,19$, $p=0,04$		
	B	SE	p
Intercept	-12,85	241,90	0,96
Наследственность	-4,35	2,28	0,07
Возраст	-0,20	0,16	0,24
ОФВ ₁	-0,14	0,12	0,26
Сатурация	0,87	2,62	0,74
ИМТ	0,22	0,20	0,28
ИК	0,15	0,08	0,07

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

При проведении регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной выступала ФВ ЛЖ, было показано, что порядка 36% вариабельности этого параметра определялось наследственностью, возрастом больного, степенью

обструкции дыхательных путей, сатурацией, ИМТ, ИК (Таблица 3.3.2), среди которых статистическая значимость была получена для возраста и ИК, рост которых будет приводить к ухудшению систолической функции ПЖ у пациентов с ХОБЛ.

Таблица 3.3.2 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении фракции выброса правого желудочка у пациентов с ХОБЛ

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,36$, $p=0,0012$		
	B	SE	p
Intercept	424,14	378,84	0,27
Наследственность	-5,10	3,58	0,16
Возраст	0,75	0,25	0,005
ОФВ ₁	-0,35	0,18	0,06
Сатурация	-4,22	4,10	0,31
ИМТ	0,36	0,31	0,25
ИК	-0,39	0,13	0,004

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

При оценке влияния факторов риска на показатель конечно-систолического объема было установлено, что 38% изменчивости величины КДО ЛЖ определяется совокупностью всех представленных параметров, из которых статистическая значимость установлена для показателя ОФВ₁ ($p=0,02$) (Таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении конечно-диастолического объема левого желудочка у пациентов с ХОБЛ

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,38$, $p=0,00087$		
	B	SE	P
Intercept	-389,2	665,28	0,56
Наследственность	-0,38	6,28	0,95
Возраст	0,35	0,45	0,43
ОФВ₁	0,79	0,32	0,02
Сатурация	4,18	7,21	0,57
ИМТ	0,86	0,54	0,13
ИК	-0,12	0,22	0,58

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

При построении регрессионной модели зависимости ИММЛЖ от выбранных предикторов было показано, что около 19% определяется представленной совокупностью, среди которых достоверно значимый вклад принадлежит ИМТ ($p=0,012$) (Таблица 3.3.4), т.е. у лиц с ХОБЛ ИММЛЖ будет возрастать в ответ на увеличение ИМТ.

Таблица 3.3.4 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении индекса массы миокарда левого желудочка у пациентов с ХОБЛ

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,19$, $p=0,039$		
	B	SE	P
Intercept	-961,19	613,10	0,12
Наследственность	4,11	5,79	0,48
Возраст	-0,19	0,41	0,65

Продолжение таблицы 3.3.4

ОФВ ₁	-0,28	0,30	0,35
Сатурация	10,93	6,65	0,11
ИМТ	1,33	0,50	0,012
ИК	-0,24	0,20	0,25

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Показатели диастолической функции правого и левого желудочков у больных с ХОБЛ также в среднем на 23% зависели от совокупности представленных факторов риска, однако, статистическую значимость в обоих случаях достигал только показатель ИМТ (Таблицы 3.3.5, 3.3.6).

Таблица 3.3.5 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении пиковой скорости ранне диастолического наполнения левого желудочка (E) у пациентов с ХОБЛ

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,23$, $p=0,018$		
	B	SE	p
Intercept	0,59	3,09	0,85
Наследственность	-0,05	0,03	0,07
Возраст	-0,0002	0,002	0,93
ОФВ ₁	-0,003	0,001	0,084
Сатурация	0,0003	0,034	0,99
ИМТ	0,009	0,003	0,001
ИК	-0,0006	0,001	0,580

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таблица 3.3.6 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении показателя отношения пиковой скорости ранне-диастолического наполнения к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (Е/А) правого желудочка у пациентов с ХОБЛ

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,19$, $p=0,024$		
	B	SE	p
Intercept	-10,14	10,11	0,11
Наследственность	-0,15	0,095	0,39
Возраст	-0,002	0,007	0,38
ОФВ ₁	-0,005	0,005	0,27
Сатурация	0,122	0,111	0,16
ИМТ	0,019	0,008	0,044
ИК	-0,001	0,003	0,14

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

При оценке влияния изучаемых факторов риска на вариабельности ФВ ЛЖ установлено, что 19% вариабельности ФВ ЛЖ у лиц с коморбидной патологией зависит от возраста пациента ($p=0,048$), тогда как совокупность других факторов хоть и вносит свой вклад в значение ФВ ЛЖ, однако, он не является определяющим (Таблица 3.3.7).

Оценка зависимости ФВ ПЖ от изучаемых факторов риска у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ продемонстрировала значимую роль уровня сатурации крови кислородом в вариабильности этого показателя ($p = 0,008$) (Таблица 3.3.8). Данный факт свидетельствует о том, что с ростом дыхательной недостаточности происходит снижение сократительной способности ПЖ. В сумме с другими представленными факторами, не достигшими уровней статистической

значимости, в нашей модели данный показатель определял 37% вариабельности ФВ ПЖ.

Таблица 3.3.7 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности клинических факторов риска в отношении фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,19$, $p=0,015$		
	B	SE	p
Intercept	53,62	90,54	0,56
Наследственность	-3,41	2,48	0,19
Возраст	0,42	0,19	0,048
ОФВ ₁	-0,02	0,95	0,98
Сатурация	0,04	0,10	0,69
ИМТ	-0,44	0,40	0,29
ИК	-0,13	0,09	0,16

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таблица 3.3.8 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности клинических факторов риска в отношении фракции выброса правого желудочка у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,37$, $p=0,03$		
	B	SE	p
Intercept	234,60	220,21	0,30
Наследственность	-5,22	6,03	0,40
Возраст	-0,15	0,47	0,76
ОФВ ₁	-2,53	2,32	0,29

Продолжение таблицы 3.3.8

Сатурация	0,74	0,24	0,008
ИМТ	1,26	0,97	0,21
ИК	0,05	0,21	0,82

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Анализ модели множественной линейной регрессии КДО ЛЖ у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, показал, что представленная совокупность факторов определяет примерно 20% значения КДО ЛЖ, наибольший вклад из которых принадлежит возрасту больного ($p = 0,012$) (Таблица 3.3.9).

Таблица 3.3.9 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности клинических факторов риска в отношении конечно-диастолического объема левого желудочка у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,20$, $p=0,014$		
	B	SE	p
Intercept	-128,63	526,19	0,81
Наследственность	22,0	14,41	0,15
Возраст	3,24	1,13	0,012
ОФВ ₁	0,41	5,54	0,94
Сатурация	0,23	0,59	0,7
ИМТ	-1,68	2,33	0,48
ИК	-0,55	0,50	0,29

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Далее нами было показано, что рост значений ИММЛЖ у больных с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, на 19 % может быть объяснен влиянием изучаемых нами факторов, из которых статистической значимости достигал ОФВ₁ (Таблица 3.3.10). Таким образом, с увеличением степени обструкции, мы могли наблюдать увеличение ИММЛЖ у таких больных.

Таблица 3.3.10 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности клинических факторов риска в отношении индекса массы миокарда левого желудочка у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,19$, $p=0,014$		
	B	SE	p
Intercept	678,76	249,54	0,016
Наследственность	-7,48	6,84	0,29
Возраст	0,88	0,54	0,12
ОФВ₁	-6,44	2,63	0,027
Сатурация	0,05	0,28	0,86
ИМТ	-1,36	1,10	0,24
ИК	-0,16	0,24	0,50

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Анализ предикторов диастолической дисфункции ЛЖ продемонстрировал, что порядка 29% отношения Е/А определяет совокупность параметров: наследственность, возраст, ОФВ₁, ИМТ, индекс курильщика, сатурация крови кислородом (Таблица 3.3.11). Поскольку статистически значимый вклад вносят возраст, ОФВ₁, ИМТ, ИК, то можно предположить, что более пожилой возраст, низкие значения ОФВ₁, высокие значения ИМТ и ИК будут приводить к ухудшению диастолической функции у лиц с коморбидной патологией.

Таблица 3.3.11 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении показателя отношения пиковой скорости ранне-диастолического наполнения к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (Е/А) левого желудочка у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,29$, $p=0,07$		
	B	SE	p
Intercept	15,23	6,77	0,04
Наследственность	0,28	0,19	0,15
Возраст	0,04	0,01	0,028
ОФВ₁	-0,15	0,07	0,048
Сатурация	0,01	0,01	0,22
ИМТ	-0,09	0,03	0,012
ИК	-0,02	0,006	0,012

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Модель множественной регрессии зависимости отношения Е/А трансмитрального потока показала, что совокупность предикторов определяет только 10% вариабельности данного эхокардиографического параметра, при этом статистически значимым из них является ИМТ (Таблица 3.3.12).

Таким образом, в ходе выполненного анализа нами было показано, что основными детерминантами ремоделирования камер сердца у лиц с ХОБЛ выступают возраст, индекс курильщика, ОФВ₁ и индекс массы тела, тогда как у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, кроме выше перечисленных детерминант, важным предиктором ремоделирования правых камер является уровень сатурации крови.

Таблица 3.3.12 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении показателя отношения пиковой скорости ранне-диастолического наполнения к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (E/A) правого желудочка у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,10$, $p=0,04$		
	B	SE	p
Intercept	11,72	7,09	0,32
Наследственность	0,17	0,19	0,13
Возраст	0,01	0,015	0,77
ОФВ ₁	0,009	0,008	0,35
Сатурация	-0,111	0,07	0,27
ИМТ	-0,069	0,03	0,03
ИК	-0,010	0,007	0,72

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВотоКА ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Дальнейшим направлением нашего исследования стала оценка показателей церебрального кровотока у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в сравнении с контролем, а также установление взаимосвязей с параметрами центральной гемодинамики и выявление детерминант, определяющих параметры мозговой гемодинамики.

4.1. Особенности церебрального кровотока по данным ультразвукового исследования у лиц с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Как видно из данных, представленных в таблице 4.1.1, среди пациентов с ХОБЛ регистрировались высокие значения КИМ, что свидетельствовало о формировании у пациентов изучаемой группы преимущественно гипертрофического варианта ремоделирования сосудистой стенки. Напротив, у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, дилатация сосудистой стенки ОСА в сочетании с ее гипертрофией, вероятно, указывала на формирование у пациентов с данной патологией преимущественно его эксцентрическо-концентрического варианта.

В группе пациентов с ХОБЛ в сравнении с контролем и лицами с коморбидной патологией было отмечено статистически значимое снижение EDV при практически неизменных значениях RI и PI, что свидетельствовало о снижении упруго-эластических свойств ОСА у данной категории лиц, тогда как у

лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ наблюдалась дилатация ОСА в сочетании с сопоставимыми с контролем значениями EDV, RI и PI, что могло быть свидетельством более выраженной ригидности и жесткости сосудистой стенки у пациентов с коморбидной патологией.

Таблица 4.1.1 – Показатели артериального мозгового кровотока

Параметр		Группа контроля n=30 (1)	Группа ХОБЛ n =30 (2)	Группа ХОБЛ+АГ n =30 (3)	p1-2	p 1-3	p 2-3
ОСА	Диаметр, мм	6,85±0,61	7,77±2,25	7,48±0,64	0,24	0,018	1,86
	КИМ, мм	0,7±0,09	1,02±0,22	1,03±0,16	0,003	0,003	2,88
	PSV, см/с	91,38±13,64	85,5±17,0	81,81±27,91	0,91	0,6	0,96
	EDV, см/с	21,26±6,27	15,55±6,12	22,39±9,02	0,006	1,98	0,006
	TAV, см/с	40,0±7,8	34,54±7,93	39,77±11,65	0,06	2,85	0,18
	RI	0,7 (0,7; 0,76)	0,79 (0,7;0,82)	0,71 (0,7; 0,74)	0,54	2,37	2,25
	PI	1,8 (1,3; 1,9)	1,65 (1,5; 2)	1,55 (1,4; 1,9)	1,92	1,71	0,45
BCA	Диаметр, мм	5,5±0,5	5,57±0,71	5,7±0,6	1,71	0,57	1,56
	PSV, см/с	78,1±13,56	78,75±13,58	80,32±14,60	2,4	1,62	1,98
	EDV, см/с	32,45 ±11,19	26,78 ±7,37	27,27±8,85	0,006	0,18	2,43
	TAV, см/с	47,92±9,51	45,80±9,5	47,57±10,46	0,72	2,67	1,47
	RI	0,6 (0,56;0,6)	0,64 (0,6;0,7)	0,66 (0,58;0,69)	<0,001	0,018	2,46
	PI	0,9 (0,9;1,1)	1,2 (1;1,3)	1,1 (0,9;1,3)	0,0027	0,21	2,1
CMA	PSV, см/с	91,16±12,83	84,37±14,61	81,34±19,3	0,042	0,048	1,50
	EDV, см/с	41,94±7,94	33,24±8,05	36,10±9,08	<0,001	0,03	0,66
	TAV, см/с	62,12±10,96	54,25±10,61	53,86±12,73	<0,001	0,033	2,7
	RI	0,5 (0,5;0,58)	0,6 (0,55;0,63)	0,56 (0,50;0,58)	<0,001	0,66	0,027
	PI	0,8 (0,7;0,9)	0,9 (0,80;1,10)	0,8 (0,73;0,90)	<0,001	0,84	0,018

Продолжение таблицы 4.1.1

Параметр		Группа контроля n=30 (1)	Группа ХОБЛ n =30 (2)	Группа ХОБЛ+АГ n =30 (3)	p1-2	p 1-3	p 2-3
ПА	Диаметр, мм	3,77±0,53	3,7±0,46	3,95±0,38	2,79	0,54	0,46
	PSV, см/с	43,69±9,57	47,82±11,12	47,33±9,58	0,12	0,42	2,58
	EDV, см/с	14,29±4,42	13,76±4,63	14,24±4,29	1,62	2,88	2,07
	TAV, см/с	23,36±5,21	26,55±9,68	25,62±4,97	0,099	0,27	2,07
	RI	0,64 (0,6; 0,69)	0,7 (0,64;0,78)	0,64 (0,6;0,7)	0,012	1,29	0,51
	PI	1,2 (1,1;1,3)	1,3 (1,2;1,5)	1,3 (1,1;1,3)	0,12	2,91	0,15

Примечание: значения диаметра, PSV, EDV, TAV представлены в виде Mean±SD; RI, PI – Ме (25%; 75%)

При сравнительном анализе показателей структурно-функционального состояния ВСА в исследуемых группах установлено, что у лиц с ХОБЛ при сохраненном диаметре артерии снижение скорости кровотока сопровождалось явным ростом значений индекса гидродинамического сопротивления и пульсационного индекса, что свидетельствует о ригидности сосудистой стенки и, в определенной степени, сохранении сосудистого тонуса. У пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ имел место значимый рост индекса резистентности на фоне сопоставимых с контролем значений EDV, что, возможно, обусловлено повышением тонуса сосудов и, вероятно, нарушением компенсаторных механизмов церебральной гемодинамики на данном уровне.

Статистически значимые различия в исследуемых клинических группах были выявлены и в отношении скоростных показателей кровотока по средней мозговой артерии. У пациентов с ХОБЛ имело место снижение скорости кровотока на фоне высоких значений индекса резистентности и пульсационного индекса. Выявленные особенности состояния кровотока в СМА могут свидетельствовать о снижении эластичности магистральных артерий, увеличении тонуса мышц сосудистой стенки и периферического сопротивления кровотоку, а

также, возможно, эндотелиальной дисфункции с формированием преимущественно гиперконстрикторного варианта.

Среди лиц с коморбидной патологией снижение скоростных показателей, напротив, сочеталось с неизменными значениями RI и PI, что может быть проявлением нарушения процесса ауторегуляции кровотока вследствие нарушения механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, а также, по-видимому, ареактивности мелких пенетрирующих сосудов мозга.

Следующим этапом нашего исследования стала оценка параметров кровотока в вертебро-базиллярном бассейне.

Анализ скоростных показателей в группе пациентов с ХОБЛ продемонстрировал статистически значимый рост индекса резистентности в сравнении с контролем, тогда как другие показатели кровотока оставались неизменными, что можно объяснить включением ПА в процесс компенсации недостаточности кровотока в каротидном бассейне, поскольку позвоночные артерии, как филогенетически более «старые» и устойчивые к гипоксии, в условиях нарушения кровотока в сонных артериях могут принимать на себя роль шунтирующего механизма.

В группе пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ значимой динамики изменений кровотока в бассейне ПА в сравнении с пациентами с ХОБЛ и контролем выявлено не было, что может служить подтверждением отсутствия компенсации со стороны бассейна позвоночных артерий, по-видимому, связанного со структурной перестройкой последних.

Для оценки особенностей церебральной гемодинамики следует учитывать не только состояние артериальной гемоциркуляции, но и внутричерепное давление, состояние венозного оттока. С этой целью нами проанализированы такие показатели как внутричерепное давление, церебральное перфузионное давление, гидродинамическое сопротивление и индекс церебрального кровотока. Результаты анализа параметров церебральной перфузии не выявили различий ЦПД у пациентов с изолированной ХОБЛ и коморбидной патологией в сравнении с группой контроля (таблица 4.1.2). Аналогичные данные в исследуемых группах

были получены и в отношении такого показателя как интегральный показатель мозговой перфузии – индекс церебрального кровотока. Вместе с тем, обращал на себя внимание факт статистически значимого увеличения таких гемодинамических показателей, как гидродинамическое сопротивление, что может быть объяснено спазмом и ремоделированием сосудистого церебрального русла как при ХОБЛ, так и при АГ, и рост ВЧД, свидетельствующий, вероятно, о нарушениях ликвородинамики и венозного оттока у пациентов с данной патологией.

Таблица 4.1.2 – Показатели церебральной перфузии (данные представлены в виде Mean±SD)

Показатель	Группа контроля, n=30 (1)	Пациенты с ХОБЛ, n=30 (2)	Пациенты с ХОБЛ и АГ, n=30 (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ЦПД	47,39 ±10,40	49,3 ±10,0	55,34 ±10,39	1,53	0,144	0,36
ПГС	1,58±0,29	1,95±0,49	2,05±0,43	0,0045	0,0015	1,8
ВЧД	0,87±0,20	1,19±0,39	1,14±0,25	0,0015	0,0048	2,13
ИЦК	47,39±10,40	26,75±8,87	28,04±7,95	0,11	0,39	2,07

Оценка параметров венозного кровотока продемонстрировала отсутствие различий между группами по скоростным показателям (Таблица 4.1.3). Однако в группе ХОБЛ в ассоциации с АГ наблюдался статистически значимый рост диаметра ВЯВ в сравнении с контролем. В норме растяжимость внутренней яремной вены определяет состояние мозгового венозного оттока и поддерживает церебральное венозное давление в пределах нормальных значений. Данный факт подтверждает выявленная в группе коморбидных больных отрицательная взаимосвязь между диаметром внутренней яремной вены и усредненной по времени средней скоростью кровотока по ней ($R=-0,45$; $p=0,028$). Поэтому выявленные изменения ВЯВ могут рассматриваться в качестве доказательств

венозного застоя и формирования артериально-венозного типа ангиопатии у пациентов с данной коморбидной патологией.

Таблица 4.1.3 – Показатели венозного мозгового кровотока (данные представлены в виде Mean±SD)

	Показатель	Группа контроля n=30 (1)	Группа ХОБЛ n =30 (2)	Группа ХОБЛ+АГ n =30 (3)	р 1-2	р 1-3	р 2-3
ВР	TAV, см/с	11,76±2,53	13,30±4,2	12,0±2,48	0,12	2,22	0,75
ВЯВ	Диаметр, мм	12,03±4,9	13,83±5,6	15,2±4,6	0,24	0,021	0,9
	TAV, см/с	36,6±17,6	45,6±29,6	32,8±17,4	0,18	1,08	0,138
ПВ	TAV, см/с	31,63±20,62	27,96±17,77	27,58±19,64	0,87	0,87	2,01

При попытке проанализировать взаимосвязи между эхокардиографическими показателями и параметрами мозгового кровотока у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, статистически значимые корреляции были выявлены в группе с коморбидностью (Таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4 – Корреляционные отношения между параметрами эхокардиографии и ультразвукового исследования мозгового кровотока у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (R)	р
Е МК, м/с	TAV CMA, см/с	0,58	0,049
Площадь ПП, см ²	EDV CMA, см/с	0,58	0,047
ИММЛЖ, г/м ²	EDV CMA, см/с	0,60	0,040

Выявленные такого рода ассоциации у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, могут свидетельствовать о взаимосвязи процессов ремоделирования сердца с изменениями мозгового кровотока под действием общих патогенетических

факторов и возможной роли нарушений центральной гемодинамики в формировании церебральной сосудистой дисфункции.

Таким образом, церебральная гемодинамика у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, характеризуется снижением артериального кровотока на уровне как интра-, так и экстракраниальных сосудов, нарушением процессов ауторегуляции и формированием артериально-венозной дисгемии.

4.2 Исследование клинических предикторов нарушения церебрального кровотока у лиц с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Дальнейшим этапом нашего исследования стало выявление предикторов нарушения церебрального кровотока, а также определение наиболее значимых из них во влиянии на интегральные показатели мозговой гемодинамики.

Метод множественной линейной регрессии позволил проанализировать статистически значимые модели зависимости ЦПД и ИЦК от таких факторов риска как возраст, наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, ИК, ИМТ, ОФВ₁, сатурации крови кислородом. В отношении ВЧД и ПГС статистически значимых моделей получить не удалось.

Так, в ходе многофакторного анализа влияния клинико-анамнестических факторов на показатели мозгового кровотока было показано, что у лиц с ХОБЛ наследственность, возраст, сатурация, ОФВ₁, ИМТ, ИК в целом определяют около 15 % вариабельности ЦПД, однако, статистической значимости достигает только наследственность по сердечно-сосудистой патологии (Таблица 4.2.1). Не исключено, что подавляющее значение (85% вариабельности ЦПД) может быть связано с влиянием других факторов риска, например, особенностей нервно-гуморального обмена, что выходит за рамки проводимого нами исследования.

Таблица 4.2.1 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности факторов риска в отношении церебрального перфузионного давления у пациентов с ХОБЛ

N=30	Итоги регрессии: $R^2 = 0,15$, $p=0,041$		
	B	SE	p
Intercept	119,75	360,33	0,74
Наследственность	9,32	3,39	0,01
Возраст	0,03	0,24	0,92
Сатурация	-0,9	3,90	0,82
ОФВ ₁	0,07	0,17	0,68
ИМТ	0,06	0,29	0,85
ИК	0,13	0,12	0,27

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

В это же время, у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ уже порядка 71% изменчивости ЦПД зависит от совокупности представленных клинико-анамнестических факторов (Таблица 4.2.2.). При этом возраст, сатурация кислорода крови, ИМТ представляются статистически значимыми детерминантами ЦПД ($p<0,05$).

Анализ моделей множественной линейной регрессии в отношении ИЦК у пациентов с изолированной ХОБЛ показал, что 18% вариабельности данного параметра зависит от совокупного вклада таких предикторов как возраст, семейный анамнез, уровень сатурации крови кислородом, ОФВ₁, ИМТ, ИК, при этом статистически значимым параметром выступает только отягощенная сердечно-сосудистая наследственность (Таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.2 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности клинических факторов в отношении церебрального перфузионного давления у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,71$, $p=0,00019$		
	B	SE	p
Intercept	302,29	155,43	0,07
Наследственность	-1,98	4,26	0,65
Возраст	1,76	0,33	0,000099
Сатурация	-4,3	1,64	0,018
ОФВ ₁	0,15	0,17	0,39
ИМТ	2,28	0,69	0,005
ИК	-0,23	0,15	0,14

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таблица 4.2.3 – Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности клинических факторов в отношении индекса церебрального кровотока у пациентов с ХОБЛ

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,18$, $p=0,029$		
	B	SE	p
Intercept	156,27	278,61	0,58
Наследственность	7,36	2,62	0,008
Возраст	-0,17	0,18	0,37
Сатурация	0,13	0,13	0,33
ОФВ ₁	-1,37	3,02	0,65
ИМТ	-0,12	0,22	0,58

Продолжение таблицы 4.2.3

ИК	0,16	0,09	0,09
----	------	------	------

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

У лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, напротив, уровень сатурации крови, возраст больного и индекс курильщика обладали значимым влиянием на уровень ИЦК и в совокупности с другими параметрами определяли порядка 47% ИЦК у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ (Таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 –Результаты множественной линейной регрессии для оценки предсказательной ценности совокупности клинических факторов в отношении индекса церебрального кровотока у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

N=30	Итоги регрессии: $R^2=0,47$, $p=0,012$		
	B	SE	p
Intercept	423,55	142,43	0,009
Наследственность	-3,92	3,90	0,33
Возраст	1,19	0,31	0,001
Сатурация	-4,71	1,50	0,007
ОФВ ₁	0,21	0,16	0,20
ИМТ	-0,57	0,63	0,38
ИК	-0,47	0,14	0,003

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE- стандартная ошибка коэффициента регрессии, p – показатель статистической значимости, R^2 – коэффициент детерминации, Intercept – показатель свободного члена.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что значимыми детерминантами нарушений мозгового кровотока у лиц с изолированной ХОБЛ выступает только отягощенная наследственность по

сердечно-сосудистой патологии, тогда как у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ
вариабильность ЦПД и ИЦК обусловлены возрастом, $Sa O_2$, ИК, ИМТ.

ГЛАВА 5

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

5.1. Показатель тревожности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

На первом этапе исследования аффективных нарушений мы сравнили у участников уровни реактивной (ситуационной) (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) по шкале Спилберга-Ханина.

В группе контроля уровень баллов по шкале Спилберга-Ханина составил 28 (23; 30), что свидетельствовало о низкой реактивной тревожности у здоровых лиц (Таблица 5.1.1). У пациентов с ХОБЛ баллы реактивной тревожности достоверно превышали таковые в группе контроля и составили 43,5 (34; 52) ($p < 0,001$), тогда как в группе ХОБЛ, ассоциированной с АГ, эти же параметры были достоверно выше как группы с изолированной ХОБЛ ($p < 0,001$), так и здоровых лиц ($p = 0,014$) и достигали значений, характерных для высокой степени реактивной тревожности - 57 (48; 58).

Поскольку РТ представляет собой временную субъективно переживаемую эмоциональную реакцию, то, возможно, повышение реактивной тревожности у больных с ХОБЛ и, в большей степени, с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в нашем исследовании явилось следствием стрессовой ситуации, связанной с наличием хронической соматической патологии прогрессирующего течения и неопределенным прогнозом.

Таблица 5.1.1 – Уровни реактивной и личностной тревожности в группах, баллы (данные представлены в виде Me (25%; 75%))

Показатель	Группа контроля, n=30 (1)	Пациенты с ХОБЛ, n=30 (2)	Пациенты с ХОБЛ+АГ, n=30 (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Реактивная тревожность	28 (23; 30)	43,5 (34; 52)	57 (48; 58)	<0,001	<0,001	0,014
Личностная тревожность	27 (25;30)	45 (36; 51)	53 (44; 56)	<0,001	<0,001	<0,001

Сравнительный анализ частоты встречаемости различных уровней реактивной тревожности показал, что в группе ХОБЛ преобладают практически в равных долях умеренная и высокая тревожность, тогда как лица с ХОБЛ в ассоциации с АГ в 86,7% случаев характеризуются преобладанием высокого уровня реактивной тревожности (Таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2 – Частота распространенности различных уровней реактивной и личностной тревожности в исследуемых группах

Показатель	Степень	Пациенты с ХОБЛ, n=30 (2)	Пациенты с ХОБЛ+АГ, n=30 (3)	p
Реактивная тревожность, чел. (%)	Низкая	1 (3,3)	0 (0)	p = 0,005
	Умеренная	15 (50)	4 (13,3)	
	Высокая	14 (46,7)	26 (86,7)	
Личностная тревожность, чел. (%)	Низкая	1 (3,3)	0 (0)	p = 0,214
	Умеренная	14 (46,7)	9 (30)	
	Высокая	15 (50)	21 (70)	

При изучении уровня личностной тревожности у исследуемых лиц была выявлена тенденция аналогичная реактивной тревожности. В группе контроля личностная тревожность оставалась низкой, тогда как у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ личностная тревожность превышала данный показатель в группе

контроля и при этом принимала максимальные значения у лиц с коморбидностью, что свидетельствовало о большей выраженности стресса у данной категории больных, который мы должны расценивать как преморбидное состояние личности (Таблица 5.1.1).

Частота распределения уровней личностной тревожности в группах выглядела следующим образом: в группе ХОБЛ в равных долях доминировали умеренный и высокий уровни, тогда как у лиц с сочетанной патологией достоверно превалировал высокий уровень личностной тревожности (Таблица 5.1.2).

Учитывая конституциональную обусловленность личностной тревожности, можно предполагать, что ее исходная высокая степень у больных с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, может быть следствием гиперсимпатикотонии присущей в нашем исследовании в большей степени лицам с коморбидной патологией.

При проведении корреляционного анализа уровней реактивной и личностной тревожности с другими параметрами, нами был выявлен ряд ассоциаций (Таблица 5.1.3). Так в обеих нозологических группах было установлено, что с ростом тревожности происходит снижение когнитивных функций. В ранних исследованиях уже было показано, что высокий уровень тревожности неблагоприятно влияет на когнитивные функции индивидуума. Поскольку люди, находящиеся в тревожном состоянии, концентрируются на страхе или на угрозе их благополучию, то иная информация большей частью игнорируется [151, 293]. Накоплено множество данных, свидетельствующих о том, что во время стресса значительно ухудшаются интеллектуальные процессы, что проявляется в когнитивной сфере упрощением процессов мышления, тенденцией к стереотипным решениям, несмотря на то, что они не соответствуют актуальной ситуации [83].

Также в обеих группах были выявлены ожидаемая прямая взаимосвязь между тревожностью и уровнем углекислого газа крови, обратная между тревожностью и уровнем кислорода крови и $ОФВ_1$, хотя и не достигшие уровня статистической значимости на данном объеме выборки.

Таблица 5.1.3 – Корреляционные отношения между тревожностью и другими показателями (Rs)

Показатель	ХОБЛ		ХОБЛ + АГ	
	РТ, баллы	ЛТ, баллы	РТ, баллы	ЛТ, баллы
pCO ₂ , мм рт. ст.	0,45	0,40	0,33	0,36
pO ₂ , мм рт. ст.	-0,37	-0,27	-0,24	-0,39
ОФВ ₁ , %	-0,18	-0,21	-0,27	-0,01
Количество обострений	0,38	0,41	0,01	0,05
МоСА, баллы	- 0,737*	-0,59*	-0,49*	-0,41

Примечание: *- $p < 0,05$, РТ – реактивная тревожность, ЛТ – личностная тревожность

5.2. Показатель депрессии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Депрессия часто является коморбидной патологией при многих соматических заболеваниях, а также сопутствует тревожности. Высокая частота депрессивных расстройств описывается у лиц как с ХОБЛ, так и с артериальной гипертензией. Потому следующей задачей нашего исследования стало изучение данного психического феномена у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, с помощью шкалы депрессии Бека.

При сравнении количества баллов по шкале депрессии в группе ХОБЛ и здоровых лиц у пациентов с ХОБЛ были отмечены достоверно более высокие значения, тогда как значения в группе контроля свидетельствовали об ее отсутствии. При этом, если по количеству баллов аффективного компонента

депрессии эти две группы не различались, то соматический компонент в группе ХОБЛ превышал аналогичные значения у здоровых лиц. Пациенты же с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, демонстрировали достоверно высокие баллы по всем трем показателям - суммарной депрессии, аффективному и соматическому компонентам, в сравнении с двумя другими категориями участников (Таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1 – Уровни депрессии в группах (данные представлены в виде Ме (25%; 75%))

Показатель	Группа контроля, n=30 (1)	Пациенты с ХОБЛ, n=30 (2)	Пациенты с ХОБЛ+АГ, n=30 (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Суммарная депрессия, баллы	2 (2; 6)	6 (5; 10)	14 (10; 24)	0,006	<0,001	<0,001
Аффективный компонент, баллы	2 (1; 4)	2 (0; 4)	8 (3; 14)	0,464	<0,001	<0,001
Соматический компонент, баллы	1 (0; 2)	5 (4; 2)	9 (6; 12)	<0,001	<0,001	<0,001

Анализ частоты распределения депрессии в группах по степени тяжести показал, что у большинства исследуемых с ХОБЛ депрессия не наблюдалась. В редких случаях (16,7%) выявлялись ее легкие проявления. Тогда как у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, депрессия отсутствовала лишь в 23,4 % случаев, легкая и выраженная степень встречались каждая в 33,3% случаев, тяжелая – в 10%. Депрессии умеренной степени в данной группе не наблюдалось ($p < 0,001$) (Рис. 4).

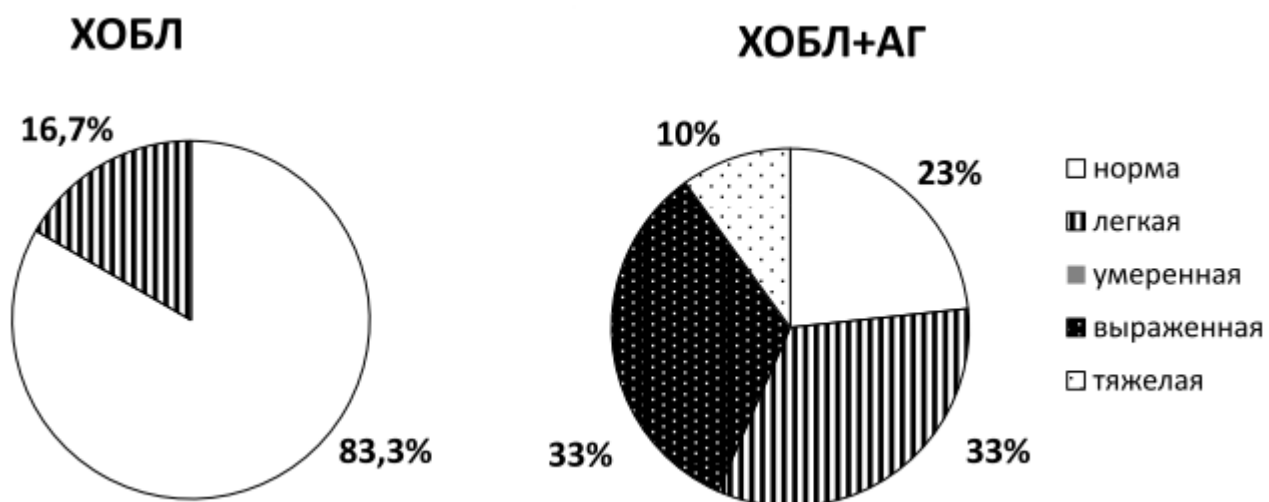


Рисунок 4 – Тяжесть депрессии в нозологических группах

При анализе возможных ассоциаций в группе ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, были выявлены взаимосвязи между депрессией и когнитивными нарушениями, свидетельствующие, что депрессия, как и выше описанная тревожность, негативно влияет на функции познания, приводя к их снижению у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ по мере усугубления депрессивного расстройства (Таблица 5.2.2). Мы не выявили достоверной зависимости проявлений депрессии от газового состава крови, ОФВ₁ и частоты обострений.

Таблица 5.2.2 – Корреляционные отношения между параметрами депрессии и другими показателями (Rs)

Показатель	Депрессия, степень	
	ХОБЛ	ХОБЛ + АГ
pCO ₂ , мм. рт. ст.	-0,11	-0,25
pO ₂ , мм. рт. ст.	0,14	0,26
ОФВ ₁ , %	-0,12	-0,13
Количество обострений	-0,04	-0,24
МоСА, баллы	-0,52*	-0,56*

Примечание: * обозначены значения $p < 0,05$; РТ – реактивная тревожность, ЛТ – личностная тревожность

5.3. Когнитивный статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Для оценки когнитивного статуса у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, нами было проведено тестирование всех участников с помощью опросника МоСА.

При анализе результатов тестирования, различия, полученные по шкале МоСА между группами ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, оказались недостоверны и составили 22 (19,5; 23,5) балла и 20 (19; 22) баллов соответственно, что позволяет заключить о примерно одинаковом уровне умеренных когнитивных нарушений у обеих категорий больных (Таблица 5.3.1). Тогда как у здоровых лиц данный показатель существенно превышал аналогичные значения в клинических группах и находился в пределах нормы - 27 (26; 29) баллов ($p < 0,001$).

Таблица 5.3.1 – Суммарная оценка когнитивных функций по шкале МоСА (данные представлены в виде Me (25%; 75%))

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ(3), n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
МоСА, баллы	27 (26; 29)	22 (19,5; 23,5)	20 (19; 22)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,2$

Таким образом, выявленные нами изменения когнитивного статуса в обеих нозологических группах свидетельствуют о том, что как при изолированной ХОБЛ, так и при коморбидной патологии, в равной мере, происходит снижение когнитивных способностей.

Для выявления возможных предикторов нарушений когнитивного статуса нами был проведен корреляционный анализ между количеством баллов по шкале МоСА, уровнями тревожности и депрессии, показателями газового состава крови (Таблица 5.3.2).

Таблица 5.3.2 – Корреляционные отношения между суммарной оценкой когнитивных нарушений по шкале MoCA и факторами риска (Rs)

Показатель	Суммарная оценка когнитивных нарушений по шкале MoCA			
	ХОБЛ		ХОБЛ+АГ	
	Rs	P	Rs	P
p O ₂ , мм.рт.ст.	0,63	0,04	0,56	0,037
p CO ₂ , мм.рт.ст.	-0,79	0,004	-0,73	0,003
Реактивная тревожность, степень	-0,47	0,066	-0,49	0,03
Депрессия, степень	-0,52	0,04	-0,56	0,02

Анализ корреляционных соотношений выявил у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, наличие положительной связи между количеством баллов по шкале MoCA и уровнем парциального давления кислорода крови и отрицательной между количеством баллов по шкале MoCA и уровнем парциального давления углекислого газа. Полученные ассоциации свидетельствует о том, что явления гипоксемии и гиперкапнии негативно воздействуют на когнитивные способности пациентов, вероятно, влияя на кровоснабжение и метаболизм определенных областей головного мозга. Также наблюдались описанные ранее корреляции между депрессией, тревожностью и сопутствующей им когнитивной дисфункцией.

Таким образом, можно заключить, что пациенты с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, характеризуются снижением когнитивных функций в сравнении со здоровыми людьми, данные изменения взаимосвязаны с аффективными нарушениями, уровнями гипоксии и гиперкапнии.

5.4 Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

Известно, что хронические заболевания, характеризующиеся прогрессированием, наличием обострений и осложнений, оказывают значительное влияние на физический, психологический и социальный статус больного, приводят к снижению качества жизни.

Изучение данного параметра позволяет расширить представления врача о состоянии пациента, сформировать целостную картину влияния болезни, лечебных и реабилитационных мероприятий на все стороны жизнедеятельности человека. Потому у лиц с сочетанной хронической патологией, как, например, ХОБЛ и артериальная гипертензия, исследование качества жизни представляет особый интерес.

В таблице 5.4.1 приведены абсолютные значения КЖ участников нашего исследования по шкале SF-36.

Анализ качества жизни в исследуемых группах продемонстрировал достоверное снижение показателя физического компонента как в группе ХОБЛ, так и в группе ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в сравнении с контролем (Таблица 5.4.1).

При этом ряд доменов физического компонента при ХОБЛ, вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии, таких как физическое функционирование и ролевое функционирование, оказались снижены практически в два раза, что отражает не только существенные ограничения в выполнении физических нагрузок, но и значимое снижение возможности выполнять повседневные бытовые обязанности.

Таблица 5.4.1 – Качество жизни пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией (данные представлены в виде Me (25%; 75%))

Показатель	Контроль (1), n=30	ХОБЛ (2), n=30	ХОБЛ+АГ (3), n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
РН	53,1 (48,4; 53,8)	38,4 (32,5; 40,6)	38,5 (29,2; 48,6)	0,004	0,014	0,86
PF	95 (90; 95)	40 (15; 52,5)	60 (40; 77,5)	<0,001	<0,001	0,35
RP	75 (50; 100)	0 (0; 0)	37,5 (0; 75)	<0,001	0,016	0,47
BP	72 (51; 84)	51 (41; 56)	42 (41; 51)	0,015	0,019	0,64
GH	72 (62; 77)	40 (36; 55)	42,5 (30; 48,5)	<0,001	<0,001	0,47
МН	53,2 (49,6; 55,8)	39,4 (33,9; 43,3)	37,5 (27,1; 50,6)	0,002	0,01	0,65
VT	75 (60; 80)	50 (35; 55)	52,5 (35; 65)	<0,001	0,013	0,64
SF	87,5 (75; 87,5)	75 (50; 87,5)	56,3 (31,3; 81,3)	0,10	0,049	0,32
RE	100 (66,7; 100)	0 (0; 33,3)	33 (0; 66,4)	<0,001	<0,001	0,9
МН	76 (68; 80)	60 (46; 78)	56 (46; 64)	<0,001	<0,001	0,5

Примечание: РН – физический компонент, МН – психический компонент, PF -физическое функционирование, RP - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP - интенсивность боли, GH - общее состояние здоровья, VT - жизненная активность, SF - социальное функционирование, RE - ролевое функционирование, МН - психическое здоровье.

Низкие значения интенсивности боли продемонстрировали выраженное влияние данного показателя на повседневную активность больных. Однако, поскольку для ХОБЛ боль не является характерным симптомом, то мы предполагаем, что под этим термином пациенты подразумевали реакцию на болевые ощущения, которые периодически встречаются в повседневной жизни любого человека. Таким образом, основное заболевание способно оказывать влияние на другие сферы жизнедеятельности.

Домен «общее состояние здоровья» свидетельствовал о низком уровне здоровья у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ и негативной оценке перспектив лечения.

При сравнении нозологических групп и группы контроля по психическому компоненту КЖ суммарное значение баллов по шкале SF-36 было достоверно снижено как в группе ХОБЛ, так и в группе ХОБЛ в ассоциации с АГ.

Минимальные значения из всех подшкал психического компонента принимал показатель «эмоциональное ролевое функционирование», который у ряда пациентов с ХОБЛ принимал нулевое значение, а у пациентов с ХОБЛ+АГ был снижен в 3 раза. Столь низкие величины свидетельствуют о неблагоприятном эмоциональном состоянии больных, негативно влияющем на выполнение любой повседневной деятельности.

Сниженными оказались показатель жизненной активности, что указывает на утомление пациента, ощущение своей бессильности, и показатель психического здоровья, свидетельствующий о психическом неблагополучии, тревожно-депрессивном состоянии больных.

Достоверных различий по подшкалам внутри нозологических групп выявлено не было. Однако представляется интересным тот факт, что анализ домена социального функционирования показал отсутствие различий по данному параметру у пациентов с ХОБЛ в сравнении с контролем, что свидетельствует о сохранности социальных связей и социальной роли у данных лиц, в то время как у лиц с ХОБЛ+АГ было показано его достоверное снижение в сравнении с контролем, что указывает на нарушение у таких больных социализации, ограничения социальных контактов, общения в связи с ухудшением эмоционального и физического состояния.

При попытке выявить взаимосвязи КЖ с аффективными нарушениями, в группе ХОБЛ нами были выявлены ассоциации между уровнем тревожности и показателями качества жизни (Таблица 5.4.2).

Полученные ассоциации указывают на роль тревожности, как фактора, негативно влияющего на качество жизни пациентов с ХОБЛ. В группе ХОБЛ+АГ ассоциаций с тревожностью не наблюдалось, в связи с чем можно предположить, что у лиц с сочетанной патологией действуют более сложные механизмы и ассоциации, определяющие качество жизни у данной категории лиц.

Таблица 5.4.2 – Корреляционные отношения между показателями качества жизни и показателем тревожности у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией (Rs)

Показатель	ХОБЛ		ХОБЛ + АГ	
	Реактивная тревожность, степень	Личностная тревожность, степень	Реактивная тревожность, степень	Личностная тревожность, степень
Физический компонент здоровья (РН)	-0,44	-0,53	-0,52	-0,75
Психический компонент здоровья (МН)	-0,56*	-0,63*	-0,50	-0,62

Примечание: * обозначены значения $p < 0,05$

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о достоверно значимом нарушении физического и психического компонентов здоровья у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ. Мы предполагаем, что коррекция соматического статуса и психического состояния пациентов с ХОБЛ+АГ может способствовать повышению уровня их КЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

ХОБЛ на сегодняшний день занимает 3-е место в мире среди причин смертности, а также остается одной из ведущих причин заболеваемости и, по прогнозам ВОЗ, в ближайшее время данная тенденция будет сохраняться. В России по результатам исследования GARD ХОБЛ страдает порядка 15,3% населения, среди лиц с респираторными симптомами, распространенность ХОБЛ еще выше - около 22% [172]. В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что причиной летальности при ХОБЛ, кроме прогрессирования основного заболевания, часто выступают осложнения коморбидной сердечно-сосудистой патологии [125]. Наиболее часто в ассоциации с ХОБЛ встречается АГ, частота которой достигает 50-85% [45, 314]. Причину такой коморбидности ученые видят в наличии общих факторов риска ХОБЛ и АГ (возраст, курение, наследственность) и звеньев патогенеза (системное воспаление, оксидативный стресс, активность нейрогуморальных систем) [194]. Как показано в ряде исследований, и ХОБЛ, и АГ сами по себе часто приводят к изменениям центральной и церебральной гемодинамики у больных, психологического статуса, негативно влияют на качество жизни. Однако работ, посвященных данным изменениям у лиц с ХОБЛ в сочетании с АГ, в настоящее время практически не представлено. В связи с чем целью нашей работы явилось выявление особенностей центральной и церебральной гемодинамики, психологического статуса у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией, с целью прогнозирования кардиocereбральных осложнений.

Для реализации поставленной цели нами проведено обследование 30 пациентов с ХОБЛ и 30 лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ в сравнении с группой контроля. Помимо сбора анамнеза, включающего длительность заболевания, индекс курильщика, частоту обострений, наследственность по сердечно-сосудистой патологии, определения газового состава крови, исследования функции внешнего дыхания, СМАД, нами выполнен ряд дополнительных исследований. Для определения закономерностей

ремоделирования камер сердца у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, нами было проведено эхокардиографическое исследование. По результатам проведенного анализа структурно-геометрических параметров левых камер у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, были выявлены признаки формирования концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ. Формирование данных типов ремоделирования характерно вследствие повышения постнагрузки на ЛЖ. У лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в результате действия ряда патогенетических факторов, таких как системная гипоксия, оксидативный стресс, активация симатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, происходит нарушение эндотелиальной функции с формированием вазоконстрикторных реакций периферического русла, ремоделирование стенок артерий и артериол с изменением их упруго-эластических свойств, ростом сосудистой жесткости и периферического сопротивления, что и приводит к необходимости со стороны левого желудочка преодолевать повышенную нагрузку для сохранения сердечного выброса на адекватном уровне. При длительном сохранении данных условий происходит «адаптация» миокарда в виде «усиления синтеза саркомеров в их параллельной ориентации» [12] с увеличением ширины, но без удлинения кардиомиоцитов с формированием концентрической гипертрофии, что мы и наблюдали у наших больных с частотой около 27%.

Оценка систолической функции ЛЖ в нашем исследовании продемонстрировала увеличение значений ФВ ЛЖ у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, в среднем на 5 % в сравнении со здоровыми лицами и группой ХОБЛ, что свидетельствует, по нашему мнению, о формировании гиперкинетического типа кровообращения, направленного на поддержание минутного объема крови, и сохранении реализации закона Франка-Старлинга.

Кроме того, у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ нами было установлено в 57% наличие диастолической дисфункции левого желудочка в виде снижения релаксации миокарда и увеличения жесткости. Возможной причиной данных нарушений может являться повышение ригидности стенок ЛЖ за счет гипертрофии, а также структурные изменения миокарда – распространенный

интерстициальный фиброз в результате усиленного синтеза коллагена и пролиферации фибробластов под действием компонентов РААС.

Дополнительными механизмами диастолической дисфункции, описанными в литературе, могут стать увеличение полости ПЖ, которое приводит к росту констриктивного действия перикарда, а также к смещению МЖП в сторону ЛЖ, изменяя его геометрию («D»-форма ЛЖ), нарушая его нормальное наполнение в диастолу [112, 280, 281, 342], чего мы, однако, не наблюдали у наших больных, а также повышенное сопротивление легочного сосудистого русла, которое может приводить к снижению преднагрузки на ЛЖ и, соответственно, диастолической дисфункции [112]. Кроме того, эмфизема легких, присутствующая и у лиц с ХОБЛ, включенных в нашу работу, часто способствует механической компрессии камер сердца, повышает ригидность миокарда и может снижать диастолическое наполнение желудочков [281].

Протокол проводимого нами исследования включал подробное описание правых камер согласно рекомендациям ASE и EACVI (2010 г.). Со стороны правых камер сердца нами были выявлены признаки гипертрофии правого желудочка, которые сочетались с ростом объемных показателей практически в 1,2 раза и снижением ФВ ПЖ более чем на 10% в сравнении с контролем на фоне повышенных значений СрДЛА и легочного сосудистого сопротивления. По нашему мнению, эти данные свидетельствуют о формировании эксцентрической гипертрофии правого желудочка. Мы предполагаем, что данный тип ремоделирования ПЖ связан не только с «перегрузкой давлением» вследствие легочной гипертензии и повышенного легочного сопротивления (как результата спазма и ремоделирования легочных сосудов, деструкции легочной паренхимы, перераспределения легочного кровотока вследствие изменения внутригрудного давления), но и «перегрузкой объемом» в результате нарушения реализации механизма гетерометрической регуляции и перехода от адаптивного ремоделирования ПЖ к дезадаптивному, а также повышения преднагрузки вследствие влияния нейрогуморальных факторов, таких как, например,

альдостерон, способствующий задержке натрия и воды в дистальных почечных канальцах, повышения венозного тонуса.

Исследование диастолической функции ПЖ также продемонстрировало нарушение эластичности и жесткости, как результат ремоделирования правых отделов.

Таким образом, при ХОБЛ, ассоциированной с АГ, имело место адаптивное ремоделирование левых камер в сочетании с дезадаптивным ремоделированием правых отделов. На наш взгляд, такая асимметрия может быть связана с тем, что, несмотря на системное влияние общих факторов патогенеза, правый желудочек по своему строению представляет из себя анатомически более тонкую камеру, и процесс декомпенсации при равных условиях здесь наступает раньше, чем в левых отделах. Данный феномен, по нашему мнению, является прогностически неблагоприятным в отношении раннего развития ХСН у таких больных и является предпосылкой для включения в диагностический алгоритм больных с ХОБЛ в сочетании с АГ эхокардиографии с углубленным исследованием правых отделов.

На следующем этапе нашей работы мы выполнили ультразвуковое исследование церебральных сосудов и рассчитали интегральные показатели кровотока. В результате было показано, что у лиц с коморбидной патологией имеет место изменение эластичности и жесткости артериальной стенки, а также нарушение процессов ауторегуляции на экстракраниальном уровне, тогда как у пациентов с изолированной ХОБЛ отмечается снижение церебрального кровотока на экстракраниальном уровне на 20-30% на фоне изменения упруго-эластических свойств магистральных артерий при сохранении адекватных механизмов компенсации.

На интракраниальном уровне обе нозологические группы демонстрировали снижение скоростных показателей в 1,2 раза в сравнении с контролем, однако в группе с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, изменения сопровождалось нарушением ауторегуляции, что выражалось в отсутствии прироста значений индексов пульсации и резистентности.

По нашему мнению, гипоксия, системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, симпатoadреналовая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, непосредственно и опосредовано могли стать причиной структурных и функциональных изменений сосудистой стенки, что в дальнейшем могло привести к снижению скоростных показателей в магистральных сосудах и нарушить способность церебрального русла адекватно реагировать на гемодинамические, метаболические стимулы.

Кроме того, нами были выявлены положительные ассоциации средней силы между параметрами эхокардиографии и показателями церебрального кровотока - Е МК и TAV CMA ($R_s = 0,58$, $p = 0,049$), площадью ПП и EDV CMA ($R_s = 0,58$, $p = 0,047$), ИММЛЖ и EDV CMA ($R_s = 0,60$, $p = 0,040$), что свидетельствовало, на наш взгляд, о параллельности процессов ремоделирования сердца и сосудов под действием общих патогенетических (преимущественно нейрогуморальных) факторов. В частности, CMA, являясь артерией мышечного типа, под влиянием РААС может подвергаться ремоделированию путем гипертрофии мышечного слоя, что приведет к сужению просвета сосуда и росту конечно-диастолической скорости кровотока, усредненной по времени средней скорости. Увеличение ИММЛЖ, площади ПП и снижение пиковой диастолической скорости раннего диастолического наполнения на митральном клапане свидетельствуют о гипертрофии камер у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ под влиянием РААС, что и объясняет приведенные выше ассоциации.

Также в обеих группах имели место нарушение венозного оттока и рост внутричерепного давления в 1,3-1,4 раза.

Предположительно, ремоделирование артериального русла у больных с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, могло стать одной из причин и церебральных венозных расстройств у наших больных. Поскольку, по сведениям ряда авторов [161, 252], ремоделирование артериального русла сопровождается ослаблением пульсовой волны, которая участвует в «проталкивании» крови в вены, и приводит к венозному застою. Кроме того, венозное русло также подвержено структурной перестройке в виде накопления коллагена в стенке сосуда (венозный

коллагеноз) [309]. Данные изменения зачастую становятся причиной венозной ишемии, увеличивают сосудистое сопротивление, нарушают циркуляцию интерстициальной жидкости с последующим нарушением гематоэнцефалического барьера и формированием вазогенного отёка [309]. Кроме этого, мы предполагаем, что в нашей работе не исключается влияние нарушений центральной гемодинамики, когда гипертрофия и дилатация правых камер сердца могут приводить к повышению давления в верхней полой вене и застою в венах головного мозга, а также повышению ВЧД [379]. Дополнительным фактором может выступать свойственное ХОБЛ повышенное внутригрудное давление [343].

Следующей задачей нашей работы стало изучение психологического статуса и качества жизни у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, по данным анкетирования (опросник депрессии Бека, тревожности Спилберга-Ханина, Монреальская шкала умеренных когнитивных нарушений, SF-36).

По результатам тестирования у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, были выявлены высокие уровни реактивной, личностной тревожности, а также депрессии, достигавшие наибольших значений в группе с коморбидной патологией. И, если РТ и ЛТ в группе ХОБЛ+АГ превышали аналогичные параметры у здоровых лиц на 70-76%, то уровень депрессии превосходил в 7 раз.

Известно, что РТ представляет собой временную эмоциональную реакцию в ответ на воздействие факторов, представляющих для конкретного человека реальную или воображаемую опасность [29]. Уровень РТ меняется с течением времени и зависит от того, насколько индивид расценивает свое окружение как опасное или неопасное. Повышенная реактивная тревожность часто возникает в ситуациях неопределенности, дефицита информации, невозможности спрогнозировать последствия, ожидания неблагоприятного развития событий [73]. Потому, повышение реактивной тревожности у пациентов с ХОБЛ и, в большей степени, с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, мы связываем с переживанием больными стресса вследствие наличия хронического соматического заболевания прогрессирующего течения и неопределенного прогноза.

Личностная тревожность – это «готовность (установка) человека к переживанию страха и волнений по поводу широкого круга субъективно значимых явлений. Она характеризует склонность человека воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги» [90]. Это относительно устойчивая характеристика. В формировании личностной тревожности определенные роли принадлежат жизненному опыту человека, фиксирующему частоту и интенсивность испытываемых состояний тревоги, и типологическим нейродинамическим процессам (активности симпато-адреналовой, дофамнергической, серотониновой систем головного мозга) [86]. Однако, неоднократно было показано, что уровень ЛТ во многом связан с наличием хронических соматических заболеваний, что может объяснять и результаты нашего исследования. Кроме психологических переживаний по поводу физического нездоровья, несоответствия своим ожиданиям и ожиданиям окружающих, снижения самооценки и пр., вклад в формирование высокой ЛТ вносят ряд биологических причин. По нашему мнению, причиной высоких уровней тревожности у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, может выступать выраженная симпатическая активность, присущая в нашем исследовании в большей степени лицам с коморбидной патологией. Кроме того, хроническая гипоксия, системное воспаление, эндотелиальная сосудистая дисфункция, снижение мозгового кровотока у наших пациентов могут влиять на функционирование мозговых структур (ядер ствола головного мозга, лимбической системы, коры больших полушарий и мозжечка), «ответственных» за тревожность [34, 35, 142]. Эти же механизмы, предположительно, могут способствовать и развитию депрессии у больных. Также стоит упомянуть и так называемую «сосудистую теорию» депрессии, когда, согласно ряду исследований, при данном нарушении наблюдается снижение мозгового кровотока, нарушение вазомоторной функции церебральных сосудов, нарушение процессов саморегуляции мозгового кровотока, что в последствие может вызывать нарушение работы нейромедиаторных систем и приводить к депрессивному расстройству [159, 163, 165, 295]. Причем ряд авторов

предлагают нарушение церебральной реактивности считать безусловным предиктором формирования депрессии [165].

Выявленные нами ассоциации между уровнями реактивной, личностной тревожности и уровнями когнитивного функционирования тоже в большинстве своем закономерны. Находясь в ситуации стресса, индивидуум склонен концентрироваться на источнике своей тревоги, при этом процесс мышления будет упрощаться до уровня стереотипных действий [83,151, 293].

Результаты тестирования по шкале МоСА продемонстрировали одинаково низкие значения (в среднем на 30% в сравнении с контролем) в обеих нозологических группах.

При этом уровень баллов по шкале МоСА, помимо тревожности и уровней газов крови, коррелировал с депрессией, и этому есть двойное объяснение: во-первых, когнитивные нарушения при депрессии могут быть связаны с избирательностью внимания (информация не связанная с эмоциональными переживаниями не подлежит обработке) и сниженной мотивацией, влекущей снижение познавательной деятельности – психологическая составляющая; во-вторых, снижение при депрессии выработки дофамина, норадреналина и серотонина рассматривается как субстрат для возникновения когнитивного дефицита – нейробиологическая составляющая [11, 32].

Качество жизни в обеих клинических группах в сравнении со здоровыми лицами оставалось низким как по физическому, так и по психологическому компонентам, что свидетельствует о выраженном влиянии патологии на все стороны жизни больных. Ограничение повседневной активности в связи с симптомами заболевания, изменения аффективной и когнитивной сфер, на наш взгляд, не могут не влиять на составляющие качества жизни, в том числе социальные функции, которые у пациентов с коморбидностью, в отличие от ХОБЛ, в нашем исследовании оказались существенно сниженными.

Еще одним из этапов нашей работы стало выявление предикторов ремоделирования камер сердца, нарушений мозгового кровотока и

психологического статуса у пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ.

В ходе выполненного анализа нами было показано, что основными детерминантами ремоделирования камер сердца у лиц с ХОБЛ выступают возраст, индекс курильщика, $ОФВ_1$ и индекс массы тела, тогда как у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, кроме выше перечисленных детерминант, важным предиктором ремоделирования правых камер является уровень сатурации крови.

Значимыми детерминантами нарушений со стороны мозгового кровотока у лиц с изолированной ХОБЛ выступала только отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, тогда как у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ значения ЦПД и ИЦК обуславливал ряд факторов риска (возраст, SaO_2 , ИК, ИМТ), по-видимому, посредством влияния на структурно-функциональное состояние стенки мозговых сосудов. Поскольку изменения центральной и церебральной гемодинамики оказывают негативное влияние на структуры головного мозга и ассоциируются с ростом тревожности, депрессии, снижением когнитивных функций, то выявленные факторы можно отнести и к предикторам нарушений психологического статуса у больных с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ.

Знание предикторов развития кардиocereбральных осложнений и психологического статуса, на наш взгляд, может способствовать дальнейшим исследованиям, посвященным проблеме предупреждения негативных событий у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ путем воздействия на модифицируемые факторы риска.

По результатам нашего исследования в целом у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, были выявлены нарушения центральной и церебральной гемодинамики, психологического статуса, что послужило для нас основанием рекомендовать введение в программу диспансерного наблюдения таких больных комплекса диагностических мероприятий, включающих эхокардиографию, ультразвуковое исследование церебральных сосудов и анкетирование на выявление тревожности, депрессии, когнитивной дисфункции. Поэтому на

основании Методических рекомендации по диспансерному наблюдению больных с хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития, разработанного Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний (2014 г.) [21], нами были модифицированы алгоритмы диспансерного наблюдения пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ, ассоциированной с АГ, представленные на рисунках 5, 6.

Применение данного алгоритма на практике, на наш взгляд, позволит своевременно выявлять и профилактировать развитие кардиоцеребральных осложнений, а также нарушений психологического статуса у лиц с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ.

Кроме этого, учитывая патогенез когнитивной дисфункции у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, а также тот факт, что на сегодняшний день только антигипертензивная терапия доказала способность достоверно снижать риск развития когнитивных нарушений [332, 348, 372], представляется важным обоснованный выбор фармакологической группы для данных больных. В ряде крупномасштабных исследований и мета-анализов последних лет было показано преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина 1 типа (БРА) в профилактике развития когнитивных нарушений у лиц с АГ перед другими группами антигипертензивных препаратов [127, 138, 259, 378]. Предполагается, что БРА посредством рецепторов 2 типа стимулируют образование коллатералей в головном мозге, повышая его устойчивость к гипоксии, а блокада рецепторов 1 типа приводит к конвертации ангиотензина II в ангиотензин IV, который, благодаря высвобождению нейротрансмиттеров и/или ремоделированию холинергических и глутаминергических проводящих путей в гиппокампе, улучшает когнитивные функции [162, 193, 220, 263]. В связи с чем, на наш взгляд, представляется целесообразным для коррекции уровня АД и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, отдавать предпочтение блокаторам рецепторов ангиотензина 1 типа.



Рисунок 5 – Клинико-диагностический алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с ХОБЛ

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография, УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ФВПЖ – фракция выброса правого желудочка, КДОПЖ – конечно-диастолический объем правого желудочка, КИМ – комплекс интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка, МТ - микобактерии туберкулеза, ФЛГ – флюорография, КТ- компьютерная томография, ССР - сердечно-сосудистый риск, КН – когнитивные нарушения, ЦВР – цереброваскулярный резерв, ЦС – церебральные сосуды

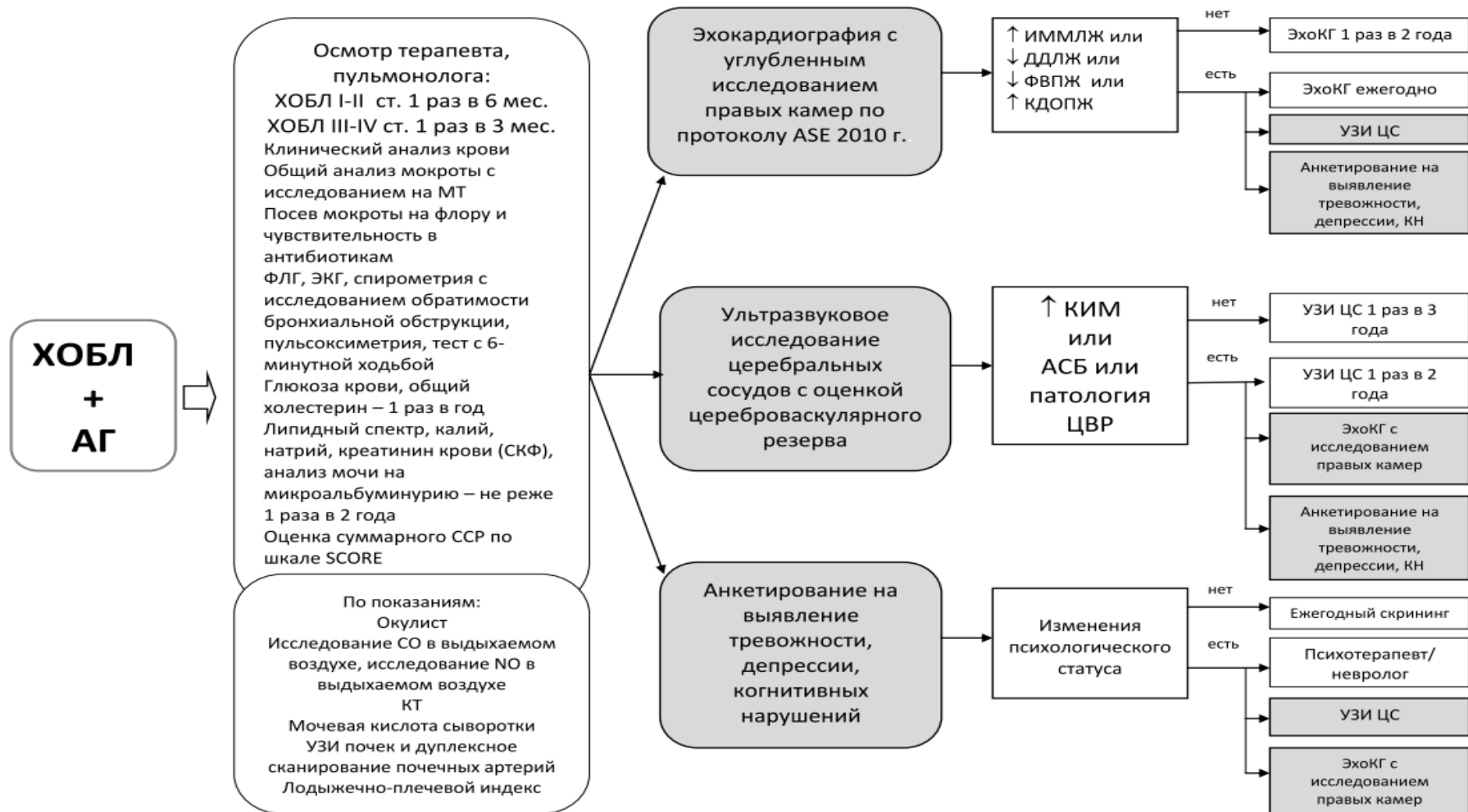


Рисунок 6 – Клинико-диагностический алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с артериальной гипертензией

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография, УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ФВПЖ – фракция выброса правого желудочка, КДОПЖ – конечно-диастолический объем правого желудочка, КИМ – комплекс интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка, МТ - микобактерии туберкулеза, ФЛГ – флюорография, КТ- компьютерная томография, ССР- сердечно-сосудистый риск, КН – когнитивные нарушения, ЦС – церебральные сосуды.

ВЫВОДЫ

1. При эхокардиографическом исследовании установлено, что у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, преобладают концентрическое ремоделирование ЛЖ (56%) и концентрическая гипертрофия (27%), выявляется систолическая дисфункция правых отделов, а также диастолическая дисфункция обоих желудочков.
2. Пациенты с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, характеризуются нарушением ауторегуляции церебрального кровотока на экстра- и интракраниальном уровнях, ростом показателей гидродинамического сопротивления, внутричерепного давления в 1,3 раза в сравнении со здоровыми лицами, соответственно, и формированием артериовенозной дисгемии.
3. У пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, выявлены положительные взаимосвязи средней силы между скоростными показателями средней мозговой артерии и параметрами диастолической функции ЛЖ, площадью правого предсердия и индексом массы миокарда ЛЖ, отрицательные средней силы - между когнитивными функциями и уровнями депрессии, тревожности, парциальным давлением углекислого газа.
4. Клиническими предикторами кардиоцеребральных осложнений и нарушений психологического статуса у лиц с ХОБЛ, ассоциированной АГ, выступают возраст, индекс курильщика, ОФВ₁, ИМТ, сатурация крови кислородом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного прогнозирования и профилактики развития кардиоцеребральных осложнений у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ показано проведение ежегодного динамического наблюдения с выполнением ультразвукового исследования сонных артерий, транскраниального доплерографического исследования с определением цереброваскулярного резерва, позволяющих объективно оценить особенности ремоделирования камер сердца и церебральной гемодинамики.
2. В виду общности патогенеза ремоделирования камер сердца и нарушений церебрального кровотока у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ для коррекции АД, предотвращения развития и прогрессирования ремоделирования камер сердца и церебрального русла, сердечной недостаточности рекомендовано назначение ИАПФ или БРА I. БРА I также могут стать препаратами выбора у лиц с когнитивными нарушениями. При диастолической дисфункции ЛЖ по гипертрофическому типу рассмотреть возможность назначения АК. При развитии ХСН – назначение АМКР.
3. Учитывая выявленные личностные особенности пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в ассоциации с АГ, необходимо включать в программы профилактики и коррекции нарушений психологического статуса соответствующие методы психотерапии, как и рекомендовано рядом международных и отечественных клинических рекомендаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – блокаторы медленных кальциевых каналов

АМКР – антагонисты рецепторов к минералокортикоидам

АСБ – атеросклеротическая бляшка

БРА I – блокаторы рецепторов ангиотензина I типа

БР ПЖ — базальный размер правого желудочка

ВНОК – всероссийское научное общество кардиологов

ВР – вена Розенталя

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЧД – внутричерепное давление

ВЯВ – внутренняя яремная вена

Д - диуретик

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДАХ – длительного действия антихолинергический препарат

ДДБА – длительного действия бета-2- агонист

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка

ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – индекс курильщика

ИМА – индекс миокардиальной активности

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ — индекс массы тела

ИСЛП — индекс сферичности левого предсердия

ИСПП — индекс сферичности правого предсердия

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

ИОПП - индекс объема правого предсердия

ИЦК – индекс церебрального кровотока

КГ — концентрическая гипертрофия

КДАХ – короткого действия антихолинэргические препараты

КДБА – короткого действия бета-2-агонисты

КДО - конечно-диастолический объем желудочка

КДОи — конечно-диастолический объем желудочка, индексированный к площади поверхности тела

КДР — конечно-диастолический размер

КЖ – качество жизни

КИМ – комплекс интима-медиа

КН – когнитивные нарушения

КР – концентрическое ремоделирование

КСР – конечно-систолический размер

КСМС — конечно-систолический миокардиальный стресс

КСОи — конечно-систолический объем желудочка, индексированный к площади поверхности тела

КТ – компьютерная томография

КФ – когнитивные функции

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ — левый желудочек

ЛП — левое предсердие

ЛТ – личностная тревожность

МЖП — межжелудочковая перегородка

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка

МК – митральный клапан

МТ – микобактерии туберкулеза

НСА – наружная сонная артерия

ОСА – общая сонная артерия

ОТ – относительная толщина

ОТСЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ССР – сердечно-сосудистый риск

ПА – позвоночные артерии

ПВ – позвоночные вены

ПГС – показатель гидродинамического сопротивления

ПД RVOT – проксимальный диаметр выходного тракта правого желудочка

ПЖ — правый желудочек

ПП — правое предсердие

ППП — площадь правого предсердия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РТ – реактивная тревожность

САД – систолическое артериальное давление

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии

СМА – средняя мозговая артерия

СрДЛА — среднее давление в легочной артерии

СРПЖ — срединный размер правого желудочка

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

ТК – трикуспидальный клапан

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

ТПСПЖ — толщина передней стенки правого желудочка

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФВ — фракция выброса

ФГЛ – флюорографическое исследование

ФЖЕЛ – формированная жизненная емкость легких

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ФВПЖ — фракция выброса правого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ЦС – церебральные сосуды

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭхоКГ - эхокардиография

A — пиковая скорость поздне-диастолического наполнения желудочка

ASE — Американское общество эхокардиографии

AT — время ускорения систолического потока на клапане легочной артерии

DT - время замедления потока ранне-диастолического наполнения желудочка

EACVI – Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации

E/A — отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения желудочков

EDV – конечная диастолическая скорость

E/E' — отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения желудочков к пиковой скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца атриовентрикулярного клапана

E — пиковая скорость ранне-диастолического наполнения желудочка

ET — время изгнания

FAC — двухмерная фракция изменения площади правого желудочка

GOLD – глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких

IVRTпж — время изоволюмического расслабления правого желудочка

IVCTпж — время изоволюмического напряжения правого желудочка

M – среднее

Me - медиана

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

pCO₂ – парциальное давление углекислого газа крови

pO₂ – парциальное давление кислорода крови

Pi – пульсационный индекс

PSV – пиковая систолическая скорость

PVR — индекс легочного сосудистого сопротивления

Ri – индекс резистентности

SE – стандартная ошибка

SD – стандартное отклонение

TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акрамова, Э. Г. Ультразвуковые показатели сердца и сонных артерий при развитии артериальной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Э.Г. Акрамова // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т. 97, № 4. - С. 496-501.
2. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких — в поисках фенотипов. Часть I / В. В. Ли, В. С. Задонченко, Т. В. Адашева Т.В. [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2013. — Т. 9, №.1. — С. 19-24.
3. Артериальная ригидность периферических сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией / В. В. Гайнитдинова, А. Б. Бакиров, Э. Х. Ахметзянова [и др.]// Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 94, №. 6. — С. 808-812
4. Афанасьев, Ю. И. Возможности медикаментозной коррекции цереброваскулярных нарушений при артериальной гипертензии / Ю. И. Афанасьев, С. Ю. Стоженко, С. Ю. Григорьева // Клиническая медицина. – 2012. – № 90(6). – С. 66-69.
5. Ахмедова, О. С. Психологический статус и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких : специальность 19.00.04 «Медицинская психология» : автореферат дис. ... канд. псих. наук / Ахмедова Ольга Сергеевна ; Санкт-Петербургский государственный университет. – Санкт-Петербург, 2008. – 21 с. – Место защиты: С.-Петерб. гос. ун-т.
6. Ахмерова, Е. В. Клинические, гемодинамические показатели и психологический статус больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа : специальность 14.01.05 «Кардиология», 14.01.02 «Эндокринология» : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : / Ахмерова Елена Викторовна; Новосибирский госуд. Медицинский университет. - Томск, 2015. - 21 с. - Место защиты: Науч.-исслед. ин-т кардиологии МЗ РФ
7. Ахминеева, А.Х. Частота встречаемости эндотелиальной дисфункции при

синдроме кардиореспираторного взаимного отягощения / А.Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник – 2013. – Т. 140, № 5. – С. 35-36

8. Белова, Л. А. Гипертоническая энцефалопатия: роль артерио-венозных взаимоотношений в формировании ее клинико-патогенетических подтипов : специальность 14.01.11 «Нервные болезни», 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Белова Людмила Анатольевна; Научный центр неврологии РАМН, Ульяновский государственный университет - Москва, 2010. - 42 с. - Место защиты: Научный центр неврологии

9. Взаимосвязь вазомоторных эффектов эндотелия магистральных и церебральных артерий при обструктивных заболеваниях легких/Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Котельников В.Н. и др. // Рос. физиол. журнал им. И.М.Сеченова. - 2008. - Т. 94, №2. - С. 206-211.

10. Винокурова, И. Г. Артериальная ригидность и цереброваскулярный кровоток у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни: влияние курения табака / И.Г. Винокурова, И.М. Давидович, О.М. Процык // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016 – Т. 66, № 4. – С. 53-56

11. Вознесенская Т. Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях / Т. Г. Вознесенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2009. - № 2. - С. 9–13

12. Волков, В. П. Морфофункциональные аспекты ремоделирования сердца / В. П. Волков. – Тверь: Триада, 2019. – 272 с.

13. Гайнитдинова, В. В. Структурно-функциональные изменения крупных периферических сосудов у больных / В. В. Гайнитдинова, А.Б. Бакиров, Э. Х. Ахметзянова // Практическая медицина. — 2013. — №. 5 (71). — С. 56-61

14. Гельцер, Б. И. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией / Гельцер Б. И., Савченко С. В., Котельников В. Н. и др. // Кардиология. - 2004. - №4. - С. 24-28.

15. Горелик, И. Л. Ранние признаки ремоделирования сердца с ХОБЛ : специальность 14.01.25 «Пульмонология» : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Горелик Ирина Львовна ; Научно исследовательский институт пульмонологии. – Москва, 2011. – 26 с. – Место защиты: Науч.- исслед. ин-т пульмонологии МЗ РФ.
16. Горшунова, Н. К. Коррекция биоэффекторного дисбаланса при эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертонией подилого возраста / Н. К. Горшунова, С. С. Мауер // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-2. – С. 296-300
17. Грачев, А. В. Особенности внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции левого желудочка сердца у больных с почечно-паренхиматозными артериальными гипертониями // Нефрология. 2001. - Т.5, №1. - С. 62 - 73
18. Давидович, И.М. Состояние цереброваскулярного кровотока у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни / И.М. Давидович, О.М. Процык // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – №1 – С. 10-17
19. Дамулин, И. В. Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза (часть I) / И. В. Дамулин // Психиат. и психофармакотер. – 2006. – № 2 (11). – С. 57–61
20. Демидова, Н. Ю. Эхокардиографические признаки "гипертонического сердца"/ Н. Ю. Демидова, Ю. В. Белоусов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – N4. – с. 75-78
21. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации / под ред. С. А. Бойцова и А. Г. Чучалина. - М.: 2014 — 112 с. URL: <https://gnicpm.ru/speczialistam/dispansernoe-nablyudenie.html> (дата обращения 20.09.2020) - Текст : электронный
22. Довгалюк, Ю. В. Ремоделирование сердца и состояние гемодинамики малого круга кровообращения у больных гипертонической болезнью : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат дис. ... канд. мед.

наук / Довгалоук Юрий Викторович ; Ивановская гос. мед. акад. - Иваново, 2000. - 24 с. – Место защиты: Ивановская гос. мед. акад.

23. Дроздова, И. В. Особенности личности больных артериальной гипертензией и неврастениями / И. В. Дроздова // Медицинская психология. - 2007. - № 3 – С. 17-21

24. Еремина, О. В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией : частота, диагностика, лечение : специальность 14.00.03 «Нервные болезни». 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Еремина Оксана Васильевна; Красноярская государственная медицинская академия. - Иркутск, 2007. - 21 с. - Место защиты: Иркут. гос. ин-т усовершенствования врачей

25. Ермаковская, О. В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, ассоциированных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при лечении в амбулаторно-поликлинических условиях : специальность 14.00.43 «Пульмонология» : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Ермаковская Ольга Викторовна; Амурская гос. медицинская академия. - Благовещенск, 2007. - 22 с. - Место защиты: Амурская гос. медицинская академия.

26. Ермолаев, А.А. Роль клинических и социальных факторов в формировании уровня качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Ермолаев // Acta Biomedica Scientifica. – 2008. – №. 2. – С. 15-16

27. Ефремушкин, Г. Г. Морфо-функциональная характеристика магистральных артерий и скорость пульсовой волны у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Г. Г. Ефремушкин, Т. В. Филиппова, Н. А. Ломакина // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 112, №4. – С.92-97

28. Ефремушкин, Г. Г. Объемный кровоток в магистральных артериях при различных уровнях артериального давления у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Г. Г. Ефремушкин, Т. В. Филиппова, Е.А. Денисова // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 89, №3. – С. 10-15.

29. Забродин, Ю. М. К методике оценки уровня тревожности по характеристикам временной перцепции / Ю. М. Забродин, Л. В. Борозина, И. А. Мусина // Психологический журнал. – 1989. – Т. 10. – № 5. – С. 87-94.
30. Зарубина Е.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Зарубина Е. Г., Мишина Е. А., Осадчук М. А. // Клин. мед. - 2006. -№5. - С. 31-34.
31. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно - Москва, 2005.- 71с.
32. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при депрессии / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. - № 1. – С. 18-26
33. Илов, Н. Н. Артериальная гипертензия. Оценка церебропротективных возможностей антигипертензивной терапии : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Илов Николай Николаевич ; Астраханская государственная медицинская академия. – Астрахань, 2011. – 23 с. – Место защиты: Астрахан. гос. мед. акад.
34. Ильин, Е. П. Мотивации и мотивы / Е. П. Ильин. – Санкт-Петербург : Питер, 2000. – 512 с.
35. Ильин, Е. П. Психофизиология состояний человека / Е. П. Ильин. – Санкт-Петербург : Питер, 2005. – 412 с.
36. Интерлейкин-6, показатели оксидативного стресса и характеристика когнитивных процессов при гипоксии / Л. Н. Цветикова, Ю. Н. Черных, Н. В. Лобеева, С. Р. Хатилов // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9 (Ч. 2) – С. 253-255
37. К методике оценки уровня тревожности по характеристикам временной перцепции / Ю. М. Забродин, Л. В. Борозина, И. А. Мусина // Психологический журнал. – 1989. – Т. 10, № 5. – С. 87-94.
38. Капустина, В.А. Влияние высоких доз N- ацетилцистеина на качество жизни у больных ХОБЛ / В. А. Капустина, С. И. Овчаренко // Практическая пульмонология. 2010. – №. 1. – С.32-36.

39. Кароли, Н. А. Повреждение эндотелия и функциональное состояние сосудистой стенки при хронической обструктивной болезни лёгких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2018. – Т.96, № 6. – С. 527-536
40. Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2017. – Т.13, №4. – С. 513-518
41. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при двойной бронходилатационной терапии / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов, О. В. Родионова [и др.] // Практическая пульмонология. - 2016. - №4. – С. 9-14
42. Квасникова, Ю. В. Клинико-функциональные и психологические особенности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких на разных стадиях формирования хронического лёгочного сердца : специальность 14.01.25 «Пульмонология» : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Квасникова Юлия Владимировна; Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации - Санкт-Петербург, 2013. - 23 с. - Место защиты: С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова
43. Киняйкин, М. Ф. Роль гипоксемии в изменении качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких и больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей кардиоваскулярной патологией / М. Ф. Киняйкин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №. 3. – Р. 10-13.
44. Клинико-неврологические и ультразвуковые критерии конституциональной венозной недостаточности при гипертонической энцефалопатии / Ю. М. Никитин, Л. А. Белова, В. В. Машин [и др.] // Кремлевская медицина. – 2010. – №4. – С. 12-15.
45. Козлов, Е. В. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией у лиц с различным социальным статусом семьи : специальность 14.01.04 «Кардиология»,

14.01.05 «Внутренние болезни» : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Козлов Евгений Вячеславович; Краснояр. гос. мед. акад. им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. - Красноярск, 2015. - 24 с. - Место защиты: Краснояр. гос. мед. акад. им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

46. Козлов, Е. В. Особенности психологического профиля больных с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности / Е. В. Козлов, Р. А. Яскевич // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. - 2019. - Т.11, N5 (2). - 50-55

47. Козлов, Е. В. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Е. В. Козлов // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – №3. – С. 56-66

48. Колчева, Ю. А. Структурные изменения головного мозга и церебральная гемодинамика при хронической обструктивной болезни легких / Ю. А. Колчева, И. В. Литвиненко, В. Л. Баранов // Вестник Российской Военно-Медицинской академии. – 2011. – Т. 36, №4. – С. 69-77

49. Колчева, Ю. А. Энцефалопатия при хронической обструктивной болезни легких : специальность 14.01.11 «Нервные болезни», 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Колчева Юлия Александровна ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2013. – 27 с. - Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова

50. Коморбидность при ХОБЛ : роль хронического системного воспаления / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская [и др.] // РМЖ. – 2014. – N11 - Р. 811-816

51. Конради, А. О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни : специальность 14.00.06 «Кардиология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Конради Александра Олеговна; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова. - Санкт-Петербург, 2003. - 330 с.

52. Кунцевская, И. В. Диагностика и лечение нарушений церебральной гемодинамики у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких / И.В. Кунцевская // Международный неврологический журнал. – 2014. – Т.66, №4. – С. 132-136
53. Лещенко, И. В. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы) / И. В. Лещенко, И. И. Баранова // ConsiliumMedicum.- 2016. – Т. 18, № 11. - С. 8–18
54. Либис, Р. А. Особенности течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / Р. А. Либис, А. Г. Душина, Е. А. Олейник // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 6. - С. 513-519
55. Лисова, А. Н. Системный анализ психосоматических соотношений у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией / А. Н. Лисова, А. В. Будневский // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 44
56. Лоскутова, Н. В. Комплексная оценка состояния гемодинамики головного мозга у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. В. Лоскутова, Ю.В. Квасникова // Бюллетень. – 2011. – №40. – С. 63-66
57. Мазур, В. В. Закономерности и клиническое значение ремоделирования правого желудочка сердца при гипертонической болезни, постинфарктном кардиосклерозе и дилатационной кардиомиопатии : специальность 14.00.06 «Кардиология» : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Мазур Вера Вячеславовна ; Тверская государственная медицинская академия. – Тверь, 2009. – 39 с. – Место защиты: Твер. гос. мед. академия.
58. Мамонова, С. Б. Оценка качества жизни у больных с гипертонической болезнью / С. Б. Мамонова, Ю. Ю. Сергеева, С. А. Сабурцев . – Текст: электронный // Исследования в области естественных наук. - 2014. - №12. - URL: <http://science.snauka.ru/2014/12/8727> (дата доступа 20.09.2020)

59. Марущак, О. С. Качество жизни пациентов с различными стадиями хронической обструктивной болезни легких : специальность 14.00.43 «Пульмонология» : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Марущак Ольга Сергеевна; Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования. - Самара, 2009. - 19 с.- Место защиты: Сам. гос. мед. ун-т.
60. Механизмы системных проявлений хронической обструктивной болезни легких / Н. Г. Шамсутдинова, Г. И. Нуруллина, Н. А. Большаков [и др.] // Практическая медицина. – 2018. - Т.16, №.7 - С. 102-108.
61. Мунина, Н. Г. Значение интегративной психотерапии в оптимизации лечения больных артериальной гипертонией : специальность 14.00.06 «Кардиология», 19.00.04. – «Медицинская психология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Мунина Наталья Георгиевна; Самарский государственный медицинский университет. - Самара, 2005. - 120 с
62. Мурашко, Н. К. Нейропсихологические и нейровизуализационные проявления когнитивных нарушений у больных с гипертензивной энцефалопатией / Н. К. Мурашко, Ю. Д. Залесная // Вестник КазНМУ. – 2012. – №. 2. – С. 20–21.
63. Мясоедова, Н. А. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. А. Мясоедова, Э. Б. Тхостова, Ю. Б. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С. 53-57
64. Некрасов, А. А. Активация нейрогормональных систем как независимый механизм ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Некрасов, А. Н. Кузнецов, О. В. Мельниченко // Клиническая медицина. - 2014. - N5. - С. 50-55
65. Никитин Ю. М., Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Ю. М. Никитин, А. И. Труханов. – Иваново : МИК, 2004. – 496 с.
66. Никитин, Ю. М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в

неврологической практике / Ю. М. Никитин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – №20. – С. 46-49

67. Обухов, Н. В. Влияние терапии психических расстройств при хронической обструктивной болезни легких на проявления основного заболевания / Н. В. Обухов, В. И. Трофимов, В. И. Крылов // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 16, № 2 – с.51-55

68. Овчаренко, С. И. Предикторы дезадаптивного поведения в болезни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте, Б. А. Волель // Пульмонология. -2014. - № 2. – С. 60-68.

69. Одинак, М. М. Когнитивные нарушения и церебральная гемодинамика при хронической обструктивной болезни легких / М. М. Одинак, И. В. Литвиненко, Ю. А. Колчева [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2011. - Т. 35, № 3. - С. 8-13.

70. Остроумова, Т. М. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы / Т. М. Остроумова, В. А. Парфенов, О. Д. Остроумова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – №. 15(2). – С. 258-264.

71. Павлов, С. В. Состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких в процессе антигипертензивной терапии : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : / Павлов Сергей Валентинович; Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т им. А.И. Евдокимова. - Москва, 2013. - 25 с. - Место защиты: Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т им. А.И. Евдокимова.

72. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. – Москва : Медицина, 1997. - 287 с.

73. Петровский, А. В. Основы теоретической психологии / А. В. Петровский, М.

Г. Ярошевский. – Москва : ИНФРА-М, 1998. – 528 с.

74. Пилясова, О. В. Особенности морфофункциональных параметров сердца и функции почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / О. В. Пилясова, В. П. Параваева, М. Е. Стаценко // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2008. – №. 1 (17). - С. 39-41

75. Пограничные психические расстройства у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы / Т. Ю. Удалова, Н. В. Багишева, А. В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 5 (50). – С. 150–154

76. Полтанова, М. Б. Ультразвуковые критерии оценки ремоделирования левых камер сердца у больных артериальной гипертензией : специальность 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация кандидата мед. наук / Полтанова Мария Борисовна ; Институт повышения квалификации федерального медико-биологического агентства России. – Москва , 2011. – 133 с. – Место защиты: Институт повышения квалификации федерального медико-биологического агентства России.

77. Поляков, В. М. Когнитивные нарушения при эссенциальной артериальной гипертензии (обзор литературы) / В. М. Поляков // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. - № 1 (89). – С. 180-184

78. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова, А. Д. Деев // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №7. – С. 35-42

79. Психические расстройства у больных с легочной патологией / А. Б. Смулевич, С. И. Овчаренко, Б. А. Волель, Е. И. Воронова // Психические расстройства в медицине. – 2015. – №2-3. – С. 4-20.

80. Психокardiология / А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин, М.Ю. Дробижев, С.В. Иванов. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. - 784 с.

81. Психосоматические параллели у больных хронической обструктивной болезнью лёгких на фоне ожирения / В. М. Усков, А. И. Веденеев, И. В. Теслинов,

М. В. Усков // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1

82. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА / Н. В. Погосова, С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т.58, № 11. – С. 5-16

83. Рейковский, Я. Экспериментальная психология эмоций / Я. Рейковский. - М.: Прогресс, 1979. - 392 с.

84. Садыкова, Д. И. Клинико-функциональные и нейро-метаболические маркеры формирования артериальной гипертензии у детей и подростков : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Садыкова Динара Ильгизаровна ; Казанский государственный медицинский университет. – Москва, 2009. – 44 с. – Место защиты: Московский научно исследовательский центр педиатрии и детской хирургии.

85. Сапожников, А. Н. Факторы, определяющие качество жизни больных гипертонической болезнью : специальность 14.00.06 «Кардиология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Сапожников Александр Нилович; Ульяновский государственный университет. - Ульяновск, 2006. - 147 с.

86. Сидоров, К. Р. Тревожность как психологический феномен / К. Р. Сидоров // Вестн. Удмурт. ун-та. - 2013.- № 3. - С. 42–52.

87. Смакотина, С. А. Оценка когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью молодого и среднего возраста / С. А. Смакотина, О. Л. Барбараш. - Кемерово: ООО РИФ «Весть», 2008. - 40 с.

88. Смирнова, Л. Е. Психосоматические аспекты коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии / Л. Е. Смирнова, Е. Н. Смирнова, Ю. Л. Вороная // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.

89. Смирнова, Е. Н. Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии : специальность 14.01.25 «Пульмонология» автореферат дис. ... кандидата медицинских наук /

Смирнова Елизавета Николаевна; Тверской государственный медицинский университет. - Москва, 2017. - 23 с. - Место защиты: Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза

90. Соловьева, С. Л. Тревога и тревожность: теория и практика / С. Л. Соловьева. – Текст : электронный // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2012. – № 6(17). – URL: https://mprj.ru/archiv_global/2012_6_17/nomer/nomer14.php (дата обращения: 12.07.2016)

91. Старчина, Ю. А., Парфенов В. А. Память и другие когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией / Ю. А. Старчина, В. А. Парфенов // Клиническая геронтология. – 2004. – Т. 10, №. 8. – С. 33–39

92. Старчина, Ю. А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертензии : специальность 14.00.13 «Нервные болезни» : диссертация кандидата мед. наук / Старичина Юлия Александровна ; Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. – Москва, 2006. – 121 с. – Место защиты: Московская мед. академия им. И. М. Сеченова.

93. Суханов, А. В. Ассоциация артериального давления, пульса и когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование / А. В. Суханов, Д. В. Денисова // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, №. 4. – С. 378–384

94. Типология расстройств личности и реагирования на заболевание при хронической обструктивной болезни легких / С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкая, Б. А. Волель [и др.] // Пульмонология. – 2013. – №2. – С. 74-80.

95. Трофименко, И. Н. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Пульмонология. – 2011. – №. 4. – С. 49-53

96. Ультразвуковая оценка объемного мозгового кровотока при артериальной гипертензии и ее сочетание с сахарным диабетом 2-го типа / А. Б. Эшпулатов, Х. А. Бозоров, Д. А. Головин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 6. - С. 53-55.

97. Улучшение качества жизни и предотвращение обострений - реально достижимые цели терапии ХОБЛ (результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) / А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, С. И. Овчаренко, И. А. Королева // Практическая пульмонология. – 2006. – № 2. - С. 48-51.
98. Фофанова, Т. В. Приверженность к терапии и методы ее повышения у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца : специальность 14.01.05 «Кардиология» : автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Фофанова Татьяна Вениаминовна; Москва, 2015. - 48 с. -- Место защиты: Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс МЗ РФ.
99. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности /, И. Г. Курпатов, В. Н. Котельников, Ю. В. Заяц // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90. - №3. - С. 81-88
100. Чаплыгин, А. В. Синдром ремоделирования миокарда и сосудов у больных эссенциальной гипертензией и его фармакологическое деремоделирование : специальность 14.00.06 «Кардиология» : автореферат дис. ... кандидата мед. наук / Чаплыгин Андрей Викторович ; Курский государственный медицинский университет. – Тверь, 2001. – 22 с. – Место защиты: Твер. гос. мед. академия.
101. Черняк, Б. А. Одышка у больных ХОБЛ: взаимосвязь с функциональным статусом и качеством жизни в динамике терапии тиотропиум бромидом / Б.А. Черняк, И. Н. Трофименко // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - Т. 97, №. 6. – С. 56-59
102. Чичерина, Е. Н. Оценка качества жизни у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Е. Н. Чичерина, О. В. Серебренникова // Вятский медицинский вестник. - 2006. – № 1 - с.17-23
103. Шамин, А. С. Клинико-социальная оценка качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких и управление эффективностью лечения в условиях крупного города : специальность 14.02.03 «Общественное

здоровье и здравоохранение», 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Шамин Александр Сергеевич; Южно-Уральский государственный медицинский университет. - Челябинск, 2014. - 168 с.

104. Шмидт, Е. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт, Д. К. Лунев, Н. В. Верещагин. - М.: Медицина, 1976. - 284 с.

105. Штарик, С. Ю. Коморбидность артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных расстройств среди взрослого населения крупного промышленного центра Восточной Сибири : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни», 14.01.05 «Кардиология» : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Штарик Светлана Юрьевна ; Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Красноярск, 2010. – 50 с. – Место защиты: Красноярский гос. мед. ун-т им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

106. Ярославцева, Н. Б. Артериальная гипертензия, структурно-функциональное ремоделирование сердца, липидвысвобождающая способность лейкоцитов и оценка эффективности гипотензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста : специальность 14.00.06 «Кардиология» : диссертация канд. мед. наук / Ярославцева Наталья Борисовна ; Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера. – Пермь, 2009. – 202 с. – Место защиты: Перм. гос. мед. академия им. академика Е. А. Вагнера.

107. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. - 2006. – №. 11. - С. 4-12.

108. Acute effects of exercise on cognition in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Emery, V. Honn, D. Frid, K. Lebowitz [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. -2001.- Vol. 164(9). - P. 1624–1627.

109. Ahmed, M.S. Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh,

Uttar Pradesh, India. / M. S. Ahmed, A. Neyaz, A. N. Aslami // Lung India. – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. 148-153

110. Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama Study. / M. Satoh, M. Hosaka, K. Asayama [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 108-114

111. Akinci, A. C. The relation of the subjective dyspnoea perception with objective dyspnoea indicators, quality of life and functional capacity in patients with COPD / A. C. Akinci, R. Pinar, T. Demir // J Clin Nurs. – 2013. Vol. 22 (7-8) - P. 969-76.

112. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease / L.M. de O. Caram, R. Ferrari, C.R. Naves [et al.] // Clinics. – 2013. – Vol. 68, № 6. – P. 772-776

113. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. / M.A. Belfort, G. R. Saade GR, C. Grunewald [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1999. – Vol. 106, № 8. – P. 814-821

114. Kretchy, I.A. Mental health in hypertension: Assessing symptoms of anxiety, depression and stress on anti-hypertensive medication adherence / I.A. Kretchy, F.T. Owusu-Daaku, S.A. Danquah // Int. J. Ment. Health Syst. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 1-6

115. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study / L. J. Launer, G. W. Ross, H. Petrovitch [et al.] // Neurobiol Aging. - 2000. – Vol. 21. – P. 49-55

116. Prevalence of depression and anxiety in outpatients with chronic airway lung disease. / Y.J. Ryu, E. M. Chun, J. H. Lee, J. H. Chang [et al.] // Korean J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 51-57

117. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia / I. Skoog, B. Lernfelt, S. Landahl [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 1141-1145.

118. A controlled study of MRI signal hyperintensities in older depressed patients with and without hypertension / B.S. Greenwald, E. Kramer-Ginsberg , K.R. Krishnan // J. Am. Geriatr. Soc. – 2001. – Vol. 49, № 9. – P.1218-1225

119. A Swedish population-based study on the relationship between the SF-36 and health utilities to measure health in hypertension / C. Bardage, D. Isacson, L. Ring, K. Binglefors // *Blood Press.* – 2003. – Vol. 12, № 4. – P.203-210
120. Abeer, M. R. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), prevalence and association with disease severity: Using tissue Doppler study / M. R. Abeer, D. Fathalla // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* — 2015. — Vol. 64, №. 4. — P. 785-79
121. Adedapo, A. D. Comparative assessment of determinants of health-related quality of life in hypertensive patients and normal population in south-west Nigeria / A.D. Adedapo, O.O. Akunne, B.O. Adedokun // *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 53, № 3. – P.265-271
122. Adherence to therapy and quality of life in hypertensive patients / M. Mollaoğlu, G. Solmaz, M. Mollaoğlu // *Acta. Clin. Croat.* – 2015.— Vol. 54, № 4. — P.438-444
123. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Borgioni [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 871 - 878
124. Ahmed, M. S. Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh, Uttar Pradesh, India / M. S. Ahmed, A. Neyaz, A. N. Aslami // *Lung India.* – 2016. – Vol. 33, № 2. - P. 148-53
125. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner, N. Anthonisen , D. Coultas [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 1;182(5):693-718
126. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia / W. C. Chiu, W. C. Ho, M. H. Lin [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2014. – Vol. 32. – P. 938-947.
127. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis / N. L. Marpillat, I. Macquin-Mavier, A-I. Tropeano [et al.] // *Journal of Hypertension.* - 2013. - Vol.31, № 6. - P. 1073-82

128. Antihypertensive Therapy Increases Cerebral Blood Flow and Carotid Distensibility in Hypertensive Elderly Subjects / Lewis A. Lipsitz, Margaret Gagnon, Mitul Vyas, [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, № 2. – P. 216-21.
129. Anxiety and depression in COPD / J. Maurer, V. Rebbapragada, S. Borson [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 134, № 4. – P. 43-54
130. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. / R.L. Mikkelsen, T. Middelboe, C. Pisinger, K. B. Stage [et al.] // *Nord. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 58, № 1. – P. 65-70
131. Anxiety But Not Depression Is Associated With Elevated Blood Pressure in a Community Group of French Elderly / S.M.D. Paterniti, A.M.D. Alperovitch, P.P. Ducimetiere [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. – 1999. – Vol. 61, Issue 1. – P. 77–83
132. Apter, N.S. Impaired cerebral functions in essential hypertension / N.S. Apter, W.C. Halstead, R.F. Heimburger // *Am. J. Psychiatry*. – 1951. – № 11. - p. 808–813
133. Araujo, Z. T. Does the BODE index correlate with quality of life in patients with COPD? / Z. T. Araujo, G. Holanda // *J Bras Pneumol*. – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 447-52.
134. Arterial hypertension: A cause of cognitive impairment and of vascular dementia / C. Paglieri, D. Bisbocci, M. A. Di Tullio [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2004. – Vol. 26. – P. 277-285.
135. Association of Airflow Limitation With Carotid Atherosclerosis in a Japanese Community - The Hisayama Study. / K. Kudo, J. Hata, K. Matsumoto [et al.] // *Circ. J*. – 2017. – Vol. 81, № 12. – P. 1846-1853.
136. Association of H-Type Hypertension with Stroke Severity and Prognosis. / T. Li, J. Zhu, Q. Fang [et al.] - Текст: электронный // *Biomed Res. Int*. – 2018. – Vol. 9. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/8725908/> (дата обращения : 20.09.2020)
137. Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. / S.J. Davies, P. Ghahramani, P. R. Jackson [et al.] // *Am. J. Med*. – 1999. – Vol. 107, № 4. – P. 310-316.

138. Associations of antihypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias/ N. M. Davies, P. G. Kehoe, Y. Ben-Shlomo, R. M. Martin // *J Alzheimers Dis.* – 2011. – Vol. 26. – P. 699-708
139. Atherosclerosis, apo-lipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study / A. Hofman, A. Ott, M. M. Breteler [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 151–154
140. Aydemir, O. The impact of co-morbid conditions on the SF-36: a primary-care-based study among patients / O. Aydemir, C. Ozdemir, E. Koroglu // *Arch. Med. Res.* – 2005. – Vol. 36, № 2. – P.136-141
141. Barnes, P. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. Barnes, B. Celli // *The European respiratory journal.* – 2009. – Vol. 33, №5. – P. 1165-85.
142. Baruah, J. The Vessels Shaping Mental Health or Illness / J. Baruah, A. Vasudevan // *Open Neurol J.* – 2019. – Vol. 13. – P.1-9
143. Baumbach, G. L. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension / G. L. Baumbach, D. D. Heistad // *Hypertension.* - 1989. - N13. – P. 968-972.
144. Bergantin, L. B. Depression rises the risk of hypertension incidence: discussing the link through the Ca²⁺/cAMP signaling / L.B. Bergantin // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 16, № 1. – P.73-78
145. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: A systematic review and meta-analysis / E. Atlantis, P. Fahey, B. Cochrane, S. Smith // *Chest.* – 2013. – Vol.144, № 3. – P. 766-777
146. Birns, J. Cognitive function and hypertension / J. Birns, L. Kalra // *J Hum Hypertens.* – 2009. – №. 23. –P. 86-96.
147. Blood pressure affects cognitive functioning: The Framingham Studies revisited / M. F. Elias, P. K. Elias, J. Cobb [et al.] // *Quality of Life in Behavioral Medicine Research* / J. E. Dimsdale, A. Baum, ed.- Hillsdale: NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1995. – P.121-143
148. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? / P. K. Elias, M. F. Elias, M. A. Robbins, M. M. Budge // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44. –

P. 631–636

149. Boros, P. W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. / P.W. Boros, W. Lubiński // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2012. – Vol. 122, № 3. – P. 73-81
150. Bouzas, B. Ventrículo derecho pulmonar y sistémico / B. Bouzas// *Rev Esp Cardiol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 23-29
151. Broadbent, D. Anxiety and attentional bias: State and trait / D. Broadbent , M. Broadbent // *Cognition and Emotion.* – 1988. – Vol. 2, № 3. – P. 165-183.
152. Bulpitt, C. J. Quality of life instruments in hypertension / C.J. Bulpitt, A.E. Fletcher // *Pharmaco. Economics.* – 1994. – Vol. 6. – P. 523-535
153. Cardiovascular disorders and depression: a review of epidemiological and possible etiological data / L. Peter, P. Dome, Z. Rihmer [et al.] // *Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 81-90.
154. Carotid diameter and blood flow velocities in cerebral circulation in hypertensive patients / L. A. Ferrara, M. Mancini, R. Iannuzzi [et al.] // *Stroke.* – 1995. – Vol. 26, № 3. – P. 418-21.
155. Carris, N.W. Quality of Life in Treatment-Resistant Hypertension / N.W. Carris, S.M. Smith – Текст : электронный // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 61, № 8. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11906-015-0578-5> (дата обращения 20.09.2020)
156. Celli, B. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B. Celli, W. MacNee // *Eur Respir J.* - 2004. - Vol.23. - P.932-946
157. Celli, B. R. Predictors of mortality in COPD / B. R. Celli // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, № 6. – P. 773-779
158. Cerebral Blood Flow and Brain Function in Hypertension / M. Fujishima, S. Ibayashi, K. Fujii, S. Mori // *Hypertens. Res.* – 1995. – Vol. 18, № 2. – P. 111-117.

159. Cerebral haemodynamics and depression in the elderly. / H. Tiemeier, S. L. Bakker, A. Hofman [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 73, № 1. – P. 34-39
160. Cerebral hemodynamics and incident depression: the Rotterdam Study. / N. Direk, P. J. Koudstaal, A. Hofman [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, № 4. – P. 318-323.
161. Cerebral venous collaterals: A new fort for fighting ischemic stroke? / L. sha Tong, Z. N. Guo, Y. B. Ou [et al.] // *Prog. Neurobiol.* – 2018. – Vols. 163-164. – P. 172-193.
162. Cerebroprotection mediated by angiotensin II A hypothesis supported by recent randomized clinical trials / A. Fournier, F. H. Messerli, J. M. Achard, L. Fernandez // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1343-1347
163. Cerebrovascular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the impact of exercise training / N. Lewis, J. C. M. Gelinas, P. N. Ainslie [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2019. – Vol. 316, N 2. – P. 380-391
164. Cerebrovascular reactivity in depressed patients without vascular risk factors. / A.G.-C. de Castro, M. Bajbouj, P. Schlattmann [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2008. – Vol. 42, № 1. – P. 78-82.
165. Cerebrovascular reactivity in major depression: a pilot study. / P. Neu, P. Schlattmann, A. Schilling, A. Hartmann // *Psychosom. Med.* – 2004. – Vol. 66, № 1. – P. 6-8
166. Changes in Cognitive Status in COPD Patients Across Clinical Stages / I. López-Torres, M. C. Valenza, I. Torres-Sánchez [et al.] // *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 327-332
167. Chronic obstructive pulmonary disease and associated patterns of memory decline/Fioravanti M., Nacca D., Amati S. et al. // *Dementia*.- 1995.- Vol. 6.-p. 39–48
168. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. / U. Chetty, G. McLean, D. Morrison [et al.] // *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* – 2017. – Vol. 67, № 658. – P. 321-e328

169. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: the Rotterdam study / M. L. Portegies, L. Lahousse, G. F. Joos [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 193, № 3. – P. 251- 258
170. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group / M. Ferrer, J. Alonso, J. Morera [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 127. - № 12. - P. 1072–1079
171. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. / R.A. Incalzi, A. Gemma, C. Marra [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 148, № 2. – P. 418-424
172. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. S. Antonov [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014.- № 9. – P. 963–974
173. Clarenbach, C.F. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD / C.F. Clarenbach, N.A. Sievi, M. Kohler // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 132. – P. 15-20
174. Cognitive and perceived health status in patient with chronic obstructive pulmonary disease surviving acute on chronic respiratory failure: a controlled study / N. Ambrosino, G. Bruletti, V. Scala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28, № 2. – P. 170-177.
175. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease / W.W. Hung, J.P. Wisnivesky, A.L. Siu, J.S. Ross. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2009. – Vol. 180, № 2. – P. 134-137
176. Cognitive decline in patients with long-term domiciliary oxygen therapy/Ohrui T, Tanaka K, Chiba K, et al.//*Tohoku J Exp Med.*-2005.-Vol.206. - P. 347-352
177. Cognitive dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) / R.W. Dal Negro, L. Bonadiman, F.P. Bricolo [et al.] // *Multidiscip. Respir. Med.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 1-6
178. Cognitive functioning and survival among patients with chronic obstructive

pulmonary disease/ A. Fix, D. Daughton, I. Kass [et al.] // International Journal of Neuroscience. -1985.-Vol. 27.- P. 13–17.

179. Cognitive functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia compared with patients with mild Alzheimer disease and controls / E. Kozora, C. Filley, L. Julian [et al.] // Journal of Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology.- 1999.-Vol. 12.- P. 178–183.

180. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: A neuropsychological and SPECT study / A. Incalzi, C. Marra, A. Giordano [et al.] // Journal of Neurology. - 2003. - Vol. 250. - P. 325–332.

181. Cognitive impairment in COPD: a systematic review / I. Torres-Sánchez, E. Rodríguez-Alzueta, I. Cabrera-Martos [et al.] // J. Bras. Pneumol. – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 182-190

182. Cognitive impairment in COPD: Should cognitive evaluation be part of respiratory assessment? / V. Andrianopoulos, R. Gloeckl, I. Vogiatzis, K. Kenn // Breathe. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 1-9

183. Cognitive performance in patients with COPD / J. Liesker, D. Postma, R. Beukema [et al.] // Respiratory Medicine. - 2004. - Vol. 98. - P. 351–356.

184. Cognitive status among patients with chronic obstructive pulmonary disease. / C. Roncero, A. I. Campuzano, J. A. Quintano [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 543-551

185. Comorbidities and health status in individuals with and without COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. / M.V. López Varela, M. Montes de Oca, R. Halbert [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2013. – Vol. 49, № 11. – P. 468-474

186. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study / P. Almagro, F.J. Cabrera F.J., J. Diez [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 142, № 5. – P.1126–1133.

187. Co-morbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD / J. Koskela, M. Kilpeläinen, H. Kupiainen [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 102

188. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey / H.J. Park, A.Y. Leem A, S.H. Lee [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – №.10. – P.1571–1582
189. Comorbidities of COPD have a major impact on clinical outcomes, particularly in African Americans. / N. Putcha, M. K. Han, C. H. Martinez [et al.] // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* (Miami, Fla.). – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 105-114
190. Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units / J. Sundh, G. Johansson, K. Larsson [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 22. – P. 173-183
191. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Incalzi, L. Fuso, M.D. Rosa [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10, № 12. – P. 2794-2800
192. Co-morbidity, body mass index and quality of life in COPD using the Clinical COPD Questionnaire. / J. Sundh, B. Ställberg, K. Lisspers [et al.] // *COPD.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 173-181.
193. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients / M. A. Tedesco, G. Ratti, S. Mennella et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12. – P. 1130-1134
194. COPD and Cardiovascular Disease / S. André, B. Conde , E. Fragoso [et al.] // *Pulmonology.* – 2019. – Vol. 25, N 3. – P. 168-176
195. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy/N. Thakur, P. Blanc, L. Julian [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*- 2010.- Vol.5- P. 263–269
196. COPD and the risk of depression / C. Schneider, S.S. Jick, U. Bothner, C.R. Meier // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, № 2. – P.341-347
197. COPD comorbid with mental illness: What psychiatrists can do: You can do a great deal to ease patients' pulmonary distress as you manage their psychiatric illness / A. Alam, R.M. Huijon, V. Alla, N. Rivera // *Curr. Psychiatr.* – 2016. – Vol. 15, № 5. –

P. 68-74

198. COPD, chronic bronchitis and capacity for day-to-day activities: negative impact of illness on the health-related quality of life. / M. Kanervisto, S. Saarelainen, T. Vasankari [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 207-215
199. Correlation of health-related quality of life with other disease severity indices in Indian chronic obstructive pulmonary disease patients. / S. A. Shavro, P. Ezhilarasu, J. Augustine [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 291-296
200. Correlations between health-promoting lifestyle and health-related quality of life among elderly people with hypertension in Hengyang, Hunan, China / J. Li, J. Yu, X. Chen [et al.]. – Текст : электронный // *Med. (United States)*. – 2018. – Vol. 97, № 25. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/06220/Correlations_between_health_promoting_lifestyle.10.aspx (дата обращения 20.09.2020)
201. Correlation of 6-min walk test with left ventricular function and quality of life in heart failure due to Chagas disease / M. C. Chambela, M. F. F. Mediano, R. R. Ferreira [et al.] // *Trop Med Int Health.* – 2017. – Vol. 22, № 10. – P. 1314-1321.
202. Curtis, B. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: The dangers of chronic fight or flight / B. Curtis, J.H. O'Keefe // *Mayo Clinic Proceedings.* – 2002. – Vol. 77, № 1. – P. 45-54
203. Dahlén, I. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. / I. Dahlén, C. Janson // *Chest.* – 2002. – Vol. 122, № 5. – P. 1633-1637.
204. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation / H. Watz, B. Waschki, T. Meyer [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, № 1. – P. 32-38
205. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implication and management principles / A. M. Yohannes, T. G. Willgoss, R. C. Baldwin, M. J. Connolly // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 25, № 12. – P. 1209–1221

206. Depression and cardiovascular disease: a clinical review / D. Hare, S. Toukhsati, P. Johansson, T. Jaarsma // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 35. – P. 1365–1372
207. Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Omachi, P.P. Katz, E.H. Yelin [et al.] // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122, № 8. – P. 9-15
208. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. / G. Gudmundsson, T. Gislason T, C. Janson [et al.] // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100, № 1. – P. 87-93
209. Depressive symptoms worsen cardiovascular prognosis and shorten length of life in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease / R. G. Oganov, G. V. Pogosova, I. E. Koltunov [et al.] // *Kardiologiya.* – 2011. – Vol. 51, № 2. – P. 59–66
210. Development of new atherosclerotic plaque in hypertensive patients: an observational registry study from the Campania-Salute network / R. Izzo, E. Stabile, G. Esposito [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 12. – P 2471-2476
211. Diabetes mellitus and hypertension have comparable adverse effects on health-related quality of life. / T. Poljicanin, D. Ajduković, M. Sekerija [et al.] // *BMC Public Health.* – 2010. – Vol. 10. – P. 12
212. DiMatteo, M. R. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. / M. R. DiMatteo, H. S. Lepper, T. W. Croghan // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, № 14. – P. 2101-2107
213. Disaster-related stress as a prospective risk factor for hypertension in parents of adolescent fire victims / T. Dorn, C. J. Yzermans , H. Guigt , J. van der Zee // *American Journal of Epidemiology.* – 2007. – Vol.165, № 4. – P. 410-417
214. Does chronic lung failure lead to cognitive failure? / S. Della Sala, C. F. Donner, C. Sacco [et al.] // *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* – 1992. – Vol. 143, № 4. – P. 343-354
215. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? / M.P.M.H.

Rutten-van Mölken, J. B. Oostenbrink, D. P. Tashkin [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 130, № 4. – P. 1117-1128.

216. Driving-Related Neuropsychological Performance in Stable COPD Patients/ F. Karakontaki, S. A. Gennimata, A. F. Palamidas [et al.] – Текст : электронный // Pulm Med. – 2013. – № – P. 297-371. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/pm/2013/297371/> (дата обращения 20.09.2020)

217. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. / M. M. Schoos, M. Dalsgaard, J Kjaergaard [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2013. – Vol. 13. – P. 84.

218. Effects of dynamic hyperinflation on exercise capacity and quality of life in stable COPD patients / L. Zhao, L. Peng, B. Wu [et al.] // Clin Respir J. – 2016. – Vol.10, № 5. – P. 579-88.

219. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease/Hjalmarsen A, Waterloo K, Dahl A, et al. // Eur Neurol -1999.-Vol. 42.-P. 27–35

220. Effects of long-term antihypertensive therapy with losartan on blood pressure and cognitive function in patients with essential hypertension and other cerebrovascular risk factors (AWARE observational study) / J. Schrader, S. Luders, H. C. Diener [et al.] // Med. Klin. (Munich). – 2008. – Vol.103, № 7. – P. 491-499

221. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. / E. Mossello, M. Pieraccioli, N. Nesti [et al.] // JAMA Intern Med. – 2015. - Vol. 175, N4. - P. 578-585

222. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema / K. Jorgensen, E. Houltz, U. Westfelt [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 124, № 5. – P. 1863-1870

223. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. / A.J. Thomson, G. B. Drummond, W. S. Waring [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 101, № 3. – P. 809-816

224. Effects of theophylline and ipratropium on cognition in elderly patients with

chronic obstructive pulmonary disease / J. Ramsdell, S. Henderson, M. Renvall [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 1996. - Vol.76(4). - P.335-40.

225. Elias, M. F. Hypertension and cognitive functioning: A perspective in historical context / M. F. Elias, A. L. Goodell, G. A. Dore // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 260-268

226. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation / A.W. Vaes, M.A. Spruit, J. Theunis [et al.] // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2017. – Vol. 11, № 12. – P. 1021-1031

227. Essential arterial hypertension: psychopathology, compliance, and quality of life / A.M. Coelho, R. Coelho, H. Barros [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 1997. – Vol. 16 – P. 873-83

228. Essential hypertension: The relationship of psychological factors to the severity of hypertension / R Coelho, A.M. Hughes, A. Fernandes da Fonseca, M.R. Bond // *Journal of Psychosomatic Research.* – 1989. – Vol. 33, № 2. – P. 187–196

229. Estimation of critical closing pressure in the cerebral circulation of newborns. / R. B. Panerai, A. W. Kelsall, J. M. Rennie [et al.] // *Neuropediatrics.* – 1995. – Vol. 26, № 3. – P. 168-173

230. Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease / J. Klingelhöfer, B. Condar, R. Benecke [et al.] // *Jounal of Neurology.* – 1988. – Vol. 235, № 3. – P. 159-62.

231. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease / C. T. Solem, S. X. Sun, L. Sudharshan [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 641-652

232. Extracranial carotid Doppler ultrasound evaluation of cerebral blood flow volume in COPD patients / R. Albayrak, F. Fidan, M. Unlu [et al.] // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100, № 10. – P. 1826-1833

233. Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD / M. Miravitlles, J. Molina, J.A. Quintano [et al.] // *Respir. Med.* – 2014. – Vol. 108,

№ 11. – P. 1615-1625

234. FEV(1) is a stronger mortality predictor than FVC in patients with moderate COPD and with an increased risk for cardiovascular disease. / A. Bikov, P. Lange, J. A. Anderson [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – Vol. 15. – P. 1135-1142
235. Fiorentino, G. Exercise and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). / G. Fiorentino, A.M. Esquinas, A. Annunziata // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 1228. – P. 355-368
236. From Mild Cognitive Impairment (MCI) to Dementia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Clinical Practice and Disease Management: A Mini-Review / L. Ranzini, M. Schiavi, A. Pierobon [et al.] // *Front. Psychol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 337
237. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. / A. L. Stewart, S. Greenfield, R. D. Hays [et al.] // *JAMA.* – 1989. – Vol. 262, № 7. – P. 907-913
238. Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity, and sleep quality with negative affect / K. Kario, J. E. Schwartz, K. W. Davidson, T. G. Pickering // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, № 5. – P. 997-1002
239. Gift, A. G. Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. / A. G. Gift, R. M. Wood, C. A. Cahill // *Int. J. Nurs. Stud.* – 1989. – Vol. 26, № 3. – P. 281-286.
240. Gjesdal, O. Cardiac remodeling at the population level—risk factors, screening, and outcomes / O. Gjesdal, D. Bluemke, J. Lima // *Nat Rev Cardiol* – 2011. - №8. – P. 673–685
241. Gusmão, J. L. de. Health-related quality of life and blood pressure control in hypertensive patients with and without complications. / J. L. de Gusmão, D. J. Mion, A. M. G. Pierin // *Clinics (Sao Paulo).* – 2009. – Vol. 64, № 7. – P. 619-628.
242. Hachinski, V. Vascular dementia: a radical redefinition / V. Hachinski // *Dementia.* – 1994. – Vol. 5, № 3-4. – P. 130-2.

243. Hagberg, B. O. Cognitive reduction in presenile dementia related to regional abnormalities of the cerebral blood flow. / B. O. Hagberg, D. H. Ingvar // *Br. J. Psychiatry*. – 1976. – Vol. 128. – P. 209-222
244. Harter M. C. Associations between anxiety disorders and physical illness / M. C. Harter, K. P. Conway, K. R. Merikangas // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2003. – Vol. 253, № 6. – P. 313–320
245. Health Related Quality of Life in Hypertensive Patients in a Tertiary Care Teaching Hospital / B. B. Oza, B. M. Patel, S. D. Malhotra, V. J. Patel // *J. Assoc. Physicians. India*. – 2014. – Vol. 62, № 10. – P. 22-29
246. Health related quality of life measured by SF-36: a population-based study in Shanghai, China / R. Wang, C. Wu, Y. Zhao [et al.] // *BMC Public Health*. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 292
247. Health-related quality of life and hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies / D. J. Trevisol, L. B. Moreira, A. Kerkhoff [et al.] // *J. Hypertens*. – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 179-188
248. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project / J. Alonso, M. Ferrer, B. Gandek [et al.] // *Qual. Life Res*. – 2004. – Vol. 13, № 2. – P.283-298
249. Health-related quality of life in hypertension, chronic kidney disease, and coexistent chronic health conditions / R. K. Soni, A. C. Porter, J. P. Lash, M. L. Unruh // *Adv. Chronic. Kidney. Dis*. – 2010. – Vol. 17, N4. – P.17-26
250. Health-related quality of life in outpatients with COPD in daily practice: the VICE Spanish study / A. Martín, J. M. Rodríguez-González Moro, J. L. Izquierdo [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 683-692
251. Health-related quality of life in outpatient women with COPD in daily practice: the MUVICE Spanish study / J. M. Rodríguez-González Moro, J. L. Izquierdo, E. Antón [et al.] // *Respir Med*. – 2009. – Vol. 103, № 9. – P. 1303-12.
252. Henry-Feugeas, M. C. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse

wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins / M. C. Henry-Feugeas, P. Koskas // *Curr. Aging Sci.* – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 157–167.

253. Higher arterial stiffness is associated with lower cognitive performance in patients with hypertension. / H. C. S. Muela, V. A. Costa-Hong, M. S. Yassuda [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 22-30

254. Hospitalisation of multiethnic older patients with AECOPD: exploration of the occurrence of anxiety, depression and factors associated with short-term hospital readmission. / S. M. H. Al Aqqad, B. Tangiisuran, I. A. Hyder Ali [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 960-967

255. Huppert, F. Memory impairment associated with chronic hypoxia/Huppert F. // *Thorax*. - 1982. - Vol. 37. - P. 858–860.

256. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment / C. Reitz, M. X. Tang, J. Manly [et al.] // *Arch Neurol.* – 2007. – Vol. 64. – P. 1734–1740

257. Hypertension Severity Is Associated With Impaired Cognitive Performance. / H. C. S. Muela, V.A. Costa-Hong, M. S. Yassuda [et al.] - Текст: электронный // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, № 1. - URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.004579?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed& (дата доступа 20.09.2020)

258. Iadecola, C. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension / C. Iadecola, R.F. Gottesman // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124, N 7. – P. 1025-1044

259. Impact of Angiotensin Receptor Blockers on Alzheimer Disease Neuropathology in a Large Brain Autopsy Series. Arch. / I. Hajjar, L. Brown, W. J. Mack, H. Chui // *Neurol.* – 2012. – Vol. 69, № 12. – P. 1632-1638

260. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions / M. Klein, S. Gauggel, G. Sachs, W. Pohl // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 52-60

261. Impact of COPD exacerbation on cerebral blood flow / S. Yildiz, I. Kaya, H. Cece [et al.] // *Clin. Imaging.* – 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 185-190

262. Impairment of quality of life in women with chronic obstructive pulmonary disease. / K. Naberan, A. Azpeitia, J. Cantoni, M. Miravittles // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106, № 3. – P. 367-373
263. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients / R. Fogari, A. Mugellini, A. Zoppi, et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2003. – Vol. 17. – P. 781-785
264. Influencing Factors and Exercise Intervention of Cognitive Impairment in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / T. Wang, L. Mao, J. Wang [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2020. – Vol. 15. – P. 557-566
265. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension / M.K. Steiner, O.L. Syrkina, N. Kolliputi [et al.] // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 104, № 2. – P. 236-244.
266. Jennings, J. R. Is the brain essential in hypertension? / J. R. Jennings, Y. Zanzara // *NeuroImage.* – 2009. – №. 47. – P.914-921
267. Jones, P. W. Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease / P. W. Jones, D. Price, T. van der Molen // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2011. – Vol. 6. – P. 289-96.
268. Kapfhammer H.P. The relationship between depression, anxiety and heart disease - a psychosomatic challenge / H.P. Kapfhammer // *Psychiatr Danub.* – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 412–24
269. Kennelly, S. P. Blood Pressure and dementia – a comprehensive review / S. P. Kennelly, B. A. Lawlor, R. A. Kenny // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2009. - №. 2. - P. 241-260
270. Klingelhöfer, J. Doppler CO₂ test as an indicator of cerebral vasoreactivity and prognosis in severe intracranial hemorrhages. / J. Klingelhöfer, D. Sander // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23, № 7. – P. 962-966.
271. Kolcheva U. A. Cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *European Journal of Neurology Volume.* - 2011. - № 18. - P. 593.
272. Kozora, E. Cognitive improvement following rehabilitation in patients with COPD / E. Kozora, B. Make // *Chest.* - 2000 – Vol. 117, № 5.-P.249.

273. Krop, H. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease/ H. Krop, A. Block, E. Cohen // *Chest*. - 1973.- Vol. 64. - P. 317–322.
274. Kwon, H. Y. Factors contributing to quality of life in COPD patients in South Korea / H. Y. Kwon, E. Kim // *Int. J. COPD*. – 2016. – Vol. 11. – P. 103-109.
275. Lande, M. B. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States / M. B. Lande, J. M. Kaczorowski, P. Auinger [et al.] // *J Pediatr*. – 2003. – №.143. –P. 720–724
276. Lande, M. B. Blood Pressure and Cognitive Function in Children and Adolescents. / M. B. Lande, J. C. Kupferman // *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*. – 2019. – Vol. 73, № 3. – P. 532-540.
277. Late versus Early Onset Depression in Elderly Patients: Vascular Risk and Cognitive Impairment / A. H. Hashem, M. Nasreldin, M. A. Gomaa, O. O Khalaf [et al.] // *Curr. Aging Sci*. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 211-216
278. Lee, J. M. Brain tissue responses to ischemia. / J.M. Lee, M. C. Grabb, G. J. Zipfel, D. W. Choi // *J. Clin. Invest*. – 2000. – Vol. 106, № 6. – P. 723-731
279. Lee, M.H. Impact of hypertension-related comorbidity on health-related quality of life: a population-based survey in South Korea / M. H. Lee, E. S. So // *Asia Pac J Public Health*. – 2012. Vol. 24, № 5. – P. 753-63.
280. Left atrial enlargement and right ventricular hypertrophy in essential hypertension / C. Cuspidi, F. Negri, M. V. Tadic [et al.] // *Blood Press*. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 89-95
281. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure / G. Funk, I. Lang, P. Schenk [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133, № 6. – P. 1354-1359.
282. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? / W. Anderson, B. Lipworth, S Rekhraj [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 143, № 1. – P. 91-97.
283. Left ventricular performance and dimensions in patients with severe emphysema /

K. Jorgensen, E. Houltz, U. Westfelt, S. E. Ricksten // *Anest. Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 4, - P. 887-892

284. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study / M. E. Farmer, S. J. Kittner, R. D. Abbott [et al.] // *J Clin Epidemiol.* – 1990. – Vol. 43. – P. 475–480

285. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N. R. Anthonisen, J. F. Connett, P. L. Enright [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – № 66. – P. 333–339

286. Maclay, J.D. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. / J. D. Maclay, W. MacNee // *Chest.* – 2013. – Vol. 143, № 3. – P. 798-807

287. Maguire, L. K. Exploring the impact of depressive symptoms and medication beliefs on medication adherence in hypertension: a primary care study / L. K. Maguire, C. M. Hughes, J. C. McElnay // *Patient. Educ. Couns.* – 2008. - Vol. 73. – P. 371–376

288. Maintaining quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by extending the maintenance phase of community-based pulmonary rehabilitation: protocol for a randomised controlled trial (ComEx3 Study) / D. Lopez, N. Cecins, J. Cockram [et al.]. - Текст: электронный // *BMJ open Respir. Res.* – 2020. – Vol. 7, N 1.- URL: <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/7/1/e000548.long> (дата обращения 20.09.2020)

289. Managing co-morbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2015. – № 10. – P.95–109

290. Marital adjustment among patients with chronic obstructive pulmonary disease who are participating in pulmonary rehabilitation. / J. A. Ashmore, C. F. Emery, E. R. Hauck, N. R. MacIntyre [et al.] // *Heart Lung.* – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 270-278.

291. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure / S. Heindl, M. Lehnert, C.P. Criée [et al.] // *Am. J Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 4. – P. 597-601

292. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. 2011-2030

293. Mathews, A. Biases in emotional processing / A. Mathews // *The Psychologist: Bulletin of the British Psychological Society*. – 1993. – Vol 6. – P. 493-499.
294. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis, *Circulation* / E. de Groot, G. K. Hovingh, A. Wiegman [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 23. – P. 33-38
295. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. / D. J. Nutt, S. Forshall S, C. Bell [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* – 1999. – Vol. 9, № 3. – P.81-86
296. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV(1) (PURE): an international, community-based cohort study. / M. Duong, S. Islam, S. Rangarajan [et al.] // *Lancet. Glob. Heal.* – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 613 - 623
297. Motiwala, S. R. Biomarkers to Predict Reverse Remodeling and Myocardial Recovery in Heart Failure. / S. R. Motiwala, H. K. Gaggin // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2016. – Vol. 13, № 5. – P. 207-218.
298. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease / I. Grant, R. Heaton, A. McSweeney [et al.] // *Archives of Internal Medicine*.-1982. - Vol. 142. - P.1470–1476.
299. Neuropsychological correlates of hypertension: review and methodologic considerations / S. R. Waldstein, S. B. Manuck, C. M. Ryan [at al.] // *Psychol. Bull.* – 1991. – № 110. – P. 451–468.8.
300. Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease/ A. Fix, C. Golden, D. Daughton [et al.] // *International Journal Neuroscience*. - 1982. - Vol. 16. - P. 99-105.
301. Neuropsychological test performance in mildly hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. Prigatano, O. Parsons, E. Wright [et al.] // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*.- 1983.-Vol. 51.-P. 108–116.
302. Ng, T. P. Trends and ethnic differences in COPD hospitalization and mortality in

- Singapore. / T. P. Ng, M. Niti, W. C. Tan // COPD. – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 5-11
303. Nocturnal hypertension and right heart remodeling / M. Tadic, C. Cuspidi, V. Celic [et al.] // J. Hypertens. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 136-142
304. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / S. R. Waldstein, P. P. Giggey, J. F. Thayer, A. B. Zonderman // Hypertension. – 2005. – Vol.45. – P. 374–379
305. Padmanabhan, S. / Genomics of hypertension / S. Padmanabhan, A. Aman, A. F. Dominiczak // Pharmacol Res. - 2017 .- Vol.121. – P. 219-229
306. Papademetriou, V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: A review of the literature / V. Papademetriou // Geriatrics.- 2005. – Vol. 60. - P.20-24.
307. Pattern and predictive factors of health-related quality of life of patients with hypertension, diabetes and concomitant hypertension with diabetes in Ilorin, Nigeria / O. A. Bolarinwa, H. A. Ameen, E. O. Sanya [et al.] // Niger Postgrad. Med. J. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 182-190
308. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P.1550-1558
309. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis / D. M. Moody, W. R. Brown, V. R. Challa, R. L. Anderson // Radiology. – 1995. – Vol. 194, № 2. – P. 469–476.
310. Personality Traits, Clinical Characteristics, and Health-Related Quality of Life of Patients with Hypertension in a Primary Hospital in Ghana / I.A. Kretchy, F. Acheampong, J. Laryea [et al.]. – Текст : электронный // Int. J. Hypertens. – 2019. – Vol. 2. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2019/7489875/> (дата обращения: 20.09.2020)
311. Poor, H. D. World Health Organization Group III pulmonary hypertension / H. D. Poor, R. Girgis, S. M. Studer // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 119-127

312. Predicting cognitive decline in patients with hypoxaemic COPD/ A. Incalzi, F. Chiapini, L. Fuso [et al.] // *Respiratory Medicine*.-1998. - Vol.92.- P. 527-533.
313. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation / P. Ranieri, A. Bianchetti, A. Margiotta [et al.] // *J Am Geriatr Soc* .-2008.-Vol. 56.-P. 909–913.
314. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010 / H. Cui, D. M. Miao, Z. M. Wei [et al.] // *J Geriatr Cardiol*. – 2012. - N9 (1). – P. 5-10
315. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease / G. Camiciottoli, F. Bigazzi , C. Magni [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. - 2016. - N11. – P.2229–2236
316. Prevalence of hypertension among individuals aged 50 years and over and its impact on health related quality of life in a semi-rural area of western Turkey / D. Arslantas, U. Ayranci, A. Unsal, M. Tozun // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2008. – Vol. 121, № 16. – P.1524-1531
317. Prevalence of psychiatric comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients / S. C. Chaudhary, S. Nanda, A. Tripathi [et al.] // *Lung India*. – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. 174-178
318. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Li, Y. Li, L. Chen [et.al] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 31. – P.13-17
319. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia: Relationship in chronic obstructive pulmonary disease/ I. Grant, G. Prigatano, R. Heaton [et al.] // *Archives of General Psychiatry*/-1987.- Vol. 44. - P. 999–1006.
320. Psychological distress is related to poor health behaviours in COPD and non-COPD patients: Evidence from the CanCOLD study / N. J. Paine, S. L. Bacon, J. Bourbeau [et al.] // *Respir. Med*. – 2019. – Vol. 146. – P.1-9
321. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term

oxygen therapy. / J. Borak, P. Sliwiński, M. Tobiasz [et al.] // Arch. Monaldi per le Mal. del torace. – 1996. – Vol. 51, № 1. – P. 7-11

322. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. / B. M. Smith, S. M. Kawut, D. A. Bluemke [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 14. – P. 1503-1511

323. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. / B. McCarthy, D. Casey, D. Devane [et al.] - Текст : электронный // Cochrane database Syst. Rev. – 2015. – № 2. – P. CD003793. - URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003793.pub3/full> (дата обращения 20.09.2020).

324. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method / H. Maeda, M. Matsumoto, N. Handa [et al.] // Hypertens. – 1994. – Vol. 12, № 2. – P. 191-7.

325. Qian, H. [Assessment of cognition and associated factors in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease]. / H. Qian, H. Lin, Y. Li // Chinese J. Tuberc. Respir. Dis. – 2014. – Vol. 37, № 10. – P. 769-773 [in Chinese]

326. Quality of life among people living with hypertension in a rural Vietnam community / N. T. Ha, H. T. Duy, N. H. Le [et al.] // BMC Public Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 833

327. Quality of life and accession to the pharmacological treatment among elderly hypertensive / D. M. Tavares, M. de O. Guimarães, P.C. Ferreira [et al.] // Rev. Bras. Enferm. – 2016. – Vol. 69, № 1. – P. 122-129

328. Quality of life measurement in patients with hypertension in Cyprus. / M. Theodorou, D. Kaitelidou, P. Galanis [et al.] // Hellenic J. Cardiol. – 2011. – Vol. 52, № 5. – P. 407-415

329. Quality of Life of Hypertensive Patients and Comparison of two Instruments of HRQOL Measure / M. Carvalho, M. Silva, I. Ramos [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2012. – Vol. 98. – P. 442-451

330. Quality of Life on Arterial Hypertension: Validity of Known Groups of

- MINICHAL. / A. L. S. Soutello, R. C. Rodrigues, F. F. Jannuzzi [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2015. – Vol. 104, № 4. – P. 299-307
331. Qui, C. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia / C. Qui, B. Winblad, L. Fratiglioni // Lancet Neurol. 2005. – №. 4. - P. 487-99
332. Randomised trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / PROGRESS collaborative study group // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P.1033-1041
333. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. / J. R. Jennings, M. F. Muldoon, C. Ryan [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol. 64, № 8. – P. 1358-1365
334. Reitan, R. M. Intellectual and affective changes in essential hypertension / R. M. Reitan // Am J Psychiatry. – 1954. – Vol. 110, №. 11. – P. 817-24.
335. Relationship between cerebral blood flow and later cognitive decline in hypertensive patients with cerebral small vessel disease. / K. Kitagawa, N. Oku, Y. Kimura [et al.] // Hypertens. Res. – 2009. – Vol. 32, № 9. – P. 816-820
336. Relationship between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: Results form the CARDIA study / R. Jones-Webb, D.R. Jacobs, J.M. Flack, K. Liu // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1996. – Vol. 20, № 3. – P. 420-427
337. Remembering the forgotten non-communicable diseases / A. D. Lopez, T. N. Williams, A. Levin [et al.] // BMC Med.- 2014. – Vol. 22, № 12 – P. 200.
338. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages-a potentially atherogenic effect / J.-D. L. Lattimore, I. Wilcox, S. Nakhla [et al.] // Atherosclerosis. – 2005. – Vol.179, № 2. – P. 255-259
339. Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life / D. Evans , M. Levene, D. Shortland, L. Archer // Ultrasound in Medicine & Biology. – 1988. – Vol. 14, № 2. – P. 103-110.
340. Respiratory parameters predict poor outcome in COPD patients, category GOLD

- 2017 B. / K. Brat, M. Plutinsky, K. Hejduk [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2018. – Vol. 13. – P. 1037-1052
341. Richard, V. Endothelin: From discovery to pharmacotherapeutic innovations / V. Richard // Presse Med. 2014. - Vol. 43, № 7-8. - P. 742-755
342. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension / J. M. Hilde, I. Skjørten, O. J. Grøtta OJ [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 12. – P. 1103-1111
343. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment / G. A. Fulop, S. Tarantini, A. Yabluchanskiy [et al.] / Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2019. – Vol. 316, № 5. – P. 1124-1140
344. Roshanaei-Moghaddam, B. The longitudinal effects of depression on physical activity / B. Roshanaei, W. J. Katon, J. Russo // Gen. Hosp. Psychiatr. – 2009. – Vol. 31. – P. 306–315
345. Rueda, B. Coping strategies, depressive symptoms and quality of life in hypertensive patients: mediational and prospective relations / B. Rueda, A. M. Perez-Garcia // Psychol. Health. – 2013. – Vol. 28. – P. 1152–1170.
346. Saboya P.M. Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life / P. M. Saboya, P. R. Zimmermann, L. C. Bodanese // Int. J. Psychiatry Med. – 2010. – Vol. 40. – P. 307–320
347. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. / A. Bunevicius, M. Staniute, J. Brozaitiene [et al.] // Health Qual. Life Outcomes. – 2013. – Vol. 11. – P. 37
348. Seux, M-L. Effects of hypertension and its treatment on mental function / M-L. Seux, F. Forette // Curr Hypertens Rep. – 1999. – № 1. – P. 232-237
349. Sharma, M. The effects of hypertension on the paediatric brain: a justifiable concern / M. Sharma, J. C. Kupferman, Y. Broskol [et al.] // Lancet Neurol. 2010- N9. – P. 933–940
350. Siever, L. J. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression / L.J.

Siever, K.L. Davis // *Am. J. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 142, № 9. – P.1017-1031

351. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease / S.M. Scharf, N. Maimon, T. Simon-Tuval // *Int. J Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2010. – Vol. 6. – P.1-12

352. Sleep quality, depression, and quality of life in patients with pulmonary hypertension / O. Batal, O. F. Khatib, N. Bair, [et al] // *Lung.* – 2011. – Vol. 189. – P. 141–149

353. Spieth, W. Cardiovascular health status, age, and psychological performance / W. Spieth // *J. Gerontol.* – 1964. – № 19. – P. 277–284

354. Stewart, R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease / R. Stewart // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* // 1998. - Vol. 65. – P.143–147.

355. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies / P. Ambrosino, R. Lupoli, G. Cafaro [et al.] // *Ann. Med.* – 2017. – Vol. 49, № 6. – P. 513-524

356. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group / L. Schmaal, D. J. Veltman, T. G. M. van Erp [et al.] // *Mol Psychiatry.* – 2016. – Vol. 21. – P. 806-812

357. Sun, J. P. The characteristics of right ventricular function in patients with essential hypertension / J. P. Sun, L. S. Wang // *Zhonghua Nei Za Zhi.* – 1991. – Vol . 30, № 6. – P. 345-346

358. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study / L. J. Launer, K. Masaki, H. Petrovitch [et al.] // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274, № 23. – P. 1846-51

359. The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis. / A. L. Martin, J. Marvel, K. Fahrback [et al.] // *Respir. Res.* – 2016. – Vol. 17. – P. 40

360. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: A review of effects based on pooled data from clinical trials / J. Birns, R. Morris, N. Donaldson, L. Kalra L. // *J Hypertens.* – 2006. – №. 24. P. 1907-1914

361. The effects of hypertension on the paediatric brain: a justifiable concern / M. Sharma, J. Kupferman, Y. Brosgol [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9, №9. – P. 933-40.
362. The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period / G. Kirkil, T. Tug, F. Ozel [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2007. – Vol.109. – P. 553–560.
363. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. / C. Janson, G. Marks, S. Buist [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № 6. – P. 1472-1483
364. The impact of depression and cardiophobia on quality of life in patients with essential hypertension / D. Tsartsalis, E. Dragioti, K. Kontoangelos [et al.] // *Psychiatriki.* – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 192-203
365. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study / F. Forette, M-L. Seux, J. A. Staessen [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162, № 18. – P. 2046-2052
366. The quality of life of farmers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / J. Milanowska, B. Mackiewicz, P. Węgorowski [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 283-287
367. The relationship between cognitive function and arterial partial pressure O₂ in patients with COPD: A meta-analysis. / X.-H. Wen, Y. Li, D. Han [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 4. – P. 95-99
368. The relationship between health status and blood pressure in urban African Americans / B.R. DeForge, D.L. Stewart, M. DeVoe-Weston [et al.] // *J. Natl. Med. Assoc.* – 1998. – Vol. 90, № 11. – P.658-664
369. The relationship between hypertension and health-related quality of life: adjusted by chronic pain, chronic diseases, and life habits in the general middle-aged population in Japan / M. Kitaoka, J. Mitoma, H. Asakura [et al.] // *Environ. Health Prev. Med.* – 2016. – Vol.21, № 4. – P.193-214
370. The relationships among pulmonary function, aerobig fitness and cognitive

- functioning in older COPD patients / J. Etnier, R. Johnston, D. Dagenbach [et al.] // Chest.-1999.- Vol. 116. - P. 953–960.
371. The role of cannabis in treating anxiety: an update. / M. Van Ameringen, J. Zhang, B. Patterson, J. Turna [et al.] // Curr. Opin. Psychiatry. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 1-7
372. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial / H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog [et al.] // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 875-86
373. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. / C. Dowson, R. Laing, R. Barraclough [et al.] // N. Z. Med. J. – 2001. – Vol. 114, № 1141. – P. 447-449
374. Tomek, J. Hypertension-induced remodelling: on the interactions of cardiac risk factors / J. Tomek, G. Bub // J. Physiol. – 2017. – Vol. 595, № 12. – P. 4027-4036
375. Townsend, M.H. Heart Rate and blood pressure in panic disorder, major depression, and comorbid panic disorder with major depression / M.H. Townsend, N.B. Bologna, J.G. Berbee // Psychiatry Res. – 1998. – Vol. 79, № 2. – P.187-190
376. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study / M. F. Elias, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino [et al.]// Am J Epidemiol. – 1993. – Vol. 138. – P. 353–364
377. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life / J.R. Hurst, N. Skolnik, G. J. Hansen [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 73. – P. 1-6
378. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis / N. C. Li, A. Lee, R. A. Whitmer, M. Kivipelto [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340, № 10. – P.54 – 65
379. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance / S. J. Ives, R. A. Harris, M. A. Witman [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, № 3. – P.459-467.
380. Voelkel, N.F. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective /

- N. F. Voelkel, S. Mizuno, H. J. Bogaard // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2013. – Vol. 304, № 7. – P. 457-65
381. Vonk-Noordegraaf, A. The shrinking heart in chronic obstructive pulmonary disease / A. Vonk-Noordegraaf // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 3. – P. 267-268
382. Waldstein, S. R. Hypertension and cognitive function / S. R. Waldstein, L. I. Katzel // *Neuropsychology of Cardiovascular Disease* / S. Waldstein, M. F. Elias ed. – Hillsdale: NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 2001. – P.15–36.
383. Waldstein, S. R. The relation of hypertension to cognitive function / S. R. Waldstein // *Curr. Dir. Psychol. Sci.* – 2003. – № 12. – P. 9–12.
384. Wei T.M. Anxiety symptoms in patients with hypertension: a community-based study / T. M. Wei, L. Wang // *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2006. – Vol. 36, № 3. – P.315-322
385. Wilkie, F. Intelligence and blood pressure in the aged / F. Wilkie, C. Eisdorfer // *Science*. – 1971. – Vol. 172 – P. 959–962.
386. Willgoss, T. G. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review / T. G. Willgoss, A. M. Yohannes // *Respir. Care*. – 2013. – Vol. 58, № 5. – P. 858–866
387. Williams, K. Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: A report of three cases / K. Williams, S. Wilson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1999. – Vol. 181, № 5(1). – P. 1162-1165.
388. Wouters, E. F. Approaches to improving health status in chronic obstructive pulmonary disease: one or several? / E. F. Wouters // *Proc Am Thorac Soc*. – 2006. – Vol. 3, N3. – P. 262-269
389. Xu, K. Risk Factors for Depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. / K. Xu, X. Li // *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1417-1423
390. Zarrindast, M. R. The modulatory role of nicotine on cognitive and non-cognitive functions / M. R. Zarrindast, F. Khakpai // *Brain Res.* - 2019. – Vol. 1 - P. 92-101.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1**ШКАЛА ДЕПРЕССИИ БЕКА (BDI)**

Инструкция. Этот опросник состоит из 21 групп утверждений. Прочтите внимательно и обведите кружком номер (0, 1, 2 или 3) утверждения, наилучшим образом отражающего Ваше самочувствие в течение ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ, включая СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ. Если подходящими Вам кажутся несколько утверждений в группе, обведите каждое из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде, чем сделать выбор.

1)

0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.

1 Я расстроен.

2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.

3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.

2)

0 Я не тревожусь о своем будущем.

1 Я чувствую, что озадачен будущим.

2 Я чувствую, что меня ничто не ждет в будущем.

3 Моё будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.

3)

0 Я не чувствую себя неудачником.

1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.

2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.

3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.

4)

0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.

1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.

2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.

3 Я полностью не удовлетворен жизнью. и мне всё надоело.

5)

0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.

1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.

2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.

3 Я постоянно испытываю чувство вины.

6)

0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.

1 Я чувствую, что могу быть наказан.

2 Я ожидаю, что могу быть наказан.

3 Я чувствую себя уже наказанным.

7)

0 Я не разочаровался в себе.

1 Я разочаровался в себе.

2 Я себе противен.

3. Я себя ненавижу.

8)

0 Я знаю, что я не хуже других.

1 Я критикую себя за ошибки и слабости.

2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.

3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.

9)

0 Я никогда не думал покончить с собой.

1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.

2 Я хотел бы покончить с собой

3 Я бы убил себя, если бы представился случай.

10)

0 Я плачу не больше, чем обычно.

1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше.

2 Теперь я все время плачу.

3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11)

0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.

1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше.

2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.

3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.

12)

0 Я не утратил интереса к другим людям.

1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.

2 Я почти потерял интерес к другим людям.

3 Я полностью утратил интерес к другим людям.

13)

0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.

1 Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.

2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.

3 Я больше не могу принимать решения.

14)

0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.

1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.

2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.

3 Я знаю, что выгляжу безобразно.

15)

0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.

1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.

2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.

3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.

16)

0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.

- 1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.
 2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.
 3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.
 17)

- 0 Я устаю не больше, чем обычно.
 1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.
 2 Я устаю почти от всего, что я делаю.
 3 Я не могу ничего делать из-за усталости.
 18)

- 0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.
 1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.
 2 Мой аппетит теперь значительно хуже.
 3 У меня вообще нет аппетита.
 19)

- 0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.
 1 За последнее время я потерял более 2 кг.
 2 Я потерял более 5 кг.
 3 Я потерял более 7 кг.

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком).

ДА _____ НЕТ _____

- 20)
 0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.
 1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.
 2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.
 3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.
 21)

- 0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.
 1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.
 2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.
 3 Я полностью утратил сексуальный интерес.

Оценка результатов

0-9 - отсутствие депрессивных симптомов

10-15 - легкая депрессия (субдепрессия)

16-19 - умеренная депрессия

20-29 - выраженная депрессия (средней тяжести)

30-63 - тяжелая депрессия

Пункты 1-13 - когнитивно-аффективная субшкала (C-A)

Пункты 14-21 - субшкала соматических проявлений депрессии (S-P)

Шкала самооценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберга, Ю.Л. Ханина).

Предлагаемый тест является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивной тревожности как состояния) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека).

Личностная тревожность характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагируя состоянием тревоги. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Очень высокая реактивная тревожность вызывает нарушение внимания, иногда — тонкой координации. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными, невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями.

Однако тревожность не является изначально негативным феноменом. Определенный уровень тревожности — естественная и обязательная особенность активной личности. При этом существует оптимальный индивидуальный уровень «полезной тревоги».

Шкала самооценки состоит из двух частей, отдельно оценивающих реактивную (РТ, высказывания № 1-20) и личностную (ЛТ, высказывания № 21-40) тревожность.

Личностная тревожность относительно стабильна и не связана с ситуацией, поскольку является свойством личности. Реактивная тревожность, наоборот, бывает вызвана какой-либо конкретной ситуацией.

Показатели РТ и ЛТ подсчитываются по формулам:

$$РТ = \sum 1 - \sum 2 + 50,$$

где $\sum 1$ — сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 3, 4, 6, 7, 9, 13, 14, 17, 18; $\sum 2$ — сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 19, 20);

$$ЛТ = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

где $\sum 1$ — сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; $\sum 2$ — сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

При интерпретации результат можно оценивать следующим образом: до 30 — низкая тревожность; 31-45 — умеренная тревожность; 46 и более — высокая тревожность.

Значительные отклонения от уровня умеренной тревожности требуют особого внимания; высокая тревожность предполагает склонность к появлению состояния тревоги у человека в ситуациях оценки его компетентности. В этом случае следует снизить субъективную значимость ситуации и задач и перенести акцент на осмысление деятельности и формирование чувства уверенности в успехе.

Низкая тревожность, наоборот, требует повышения внимания к мотивам деятельности и повышения чувства ответственности. Но иногда очень низкая тревожность в показателях теста является результатом активного вытеснения личностью высокой тревоги с целью показать себя в «лучшем свете».

Шкалу можно успешно использовать в целях саморегуляции, руководства и психокоррекционной работы.

Бланк для ответов

Фамилия _____ Дата _____

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	2	3	4	5	6
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничего не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Бланк для ответов

Фамилия _____ Дата _____

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете обычно. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет		Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1	2	3	4	5	6
21	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22	Я очень быстро устаю	1	2	3	4
23	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие	1	2	3	4
25	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я принимаю все слишком близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

МОНРЕАЛЬСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Монреальская шкала оценки когнитивных функций		ИМЯ: _____		Образование: _____		Пол: _____		Дата рождения: _____		Дата: _____	
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки						Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		Баллы	
[]		[]		[]		[]		[]		___/5	
НАЗЫВАНИЕ								[]		___/3	
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО		БАРХАТ		ЦЕРКОВЬ		ФИАЛКА	
		Попытка 1								нет баллов	
		Попытка 2									
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[] 2 1 8 5 4						___/2	
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[] 7 4 2							
		Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНААЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ						___/1	
		Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93		[] 86		[] 79		[] 72	
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.		[] 65						___/3	
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь.		[]						___/2	
		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		[]							
		Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)						___/1	
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед		[] часы - линейка				___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО		БАРХАТ		ЦЕРКОВЬ		ФИАЛКА	
				[]		[]		[]		[]	
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории									
		Множественный выбор									
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата		[] Месяц		[] Год		[] День недели		[] Место	
										[] Город	
										___/6	
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		количество баллов		___/30			
Проведено: _____		перевод: Посохина О. В.		Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12					

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ОПРОСНИК SF-36

Ф. И. О.

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

Отличное.....1
 Очень хорошее2
 Хорошее.....3
 Посредственное4
 Плохое.....5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад..... 1
 Несколько лучше, чем год назад..... 2
 Примерно так же, как год назад 3
 Несколько хуже, чем год назад 4
 Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограни- чивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного	1	2	3

километра.

3. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
---	---	---	---

И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
--------------------------------------	---	---	---

К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3
--------------------------------------	---	---	---

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие. Дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)..... 1
 Очень слабую 2
 Слабую 3
 Умеренную 4
 Сильную 5
 Очень сильную..... 6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешала 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

(обведите одну цифру)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя	1	2	3	4	5	6

упавшим(ой) духом и
печальным(ой)?

Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

Все время 1

Большую часть времени..... 2

Иногда..... 3

Редко..... 4

Ни разу..... 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Опре- деленно верно	В основ- ном верно	Не знаю	В основ- ном не- верно	Опреде- ленно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Опросник имеет следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).

2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы).

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36.

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF).	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP).	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений.

Формула вычисления значений: $\left[\frac{\text{(реальное значение показателя)} - \text{(минимально возможное значение показателя)}}{\text{(возможный диапазон значений)}} \times 100 \right]$.