

## ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А.П. Копылова, В.В. Захаров, Н.В. Вахнина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

## Резюме

Проведен систематический обзор 23 оригинальных исследований, опубликованных с 2010 по 2022 г., в которых в общей сложности приняло участие 168 тыс. человек, из них 48 тыс. пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 45 до 93 лет.

**Результаты.** Распространенность когнитивных нарушений (КН) у пациентов с ХОБЛ варьирует от 6 до 63%. Пациенты с ХОБЛ имеют достоверно более высокий риск развития умеренных КН (отношение рисков (ОР) от 1,1 до 1,9; отношение шансов (ОШ) от 1,4 до 2,4) и деменции (ОР от 1,3 до 1,9; ОШ = 1,2). Риск возникновения когнитивной дисфункции возрастает со снижением значений объема форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должного (ОФВ1%) (ОШ = 1,34), парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) (ОШ = 5,45), сатурации кислорода артериальной крови ( $SaO_2$ ) и повышением значений парциального давления углекислого газа в артериальной крови ( $PaCO_2$ ). Имеется прямая взаимосвязь между ОФВ1% и показателем краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, (MMSE)) ( $p < 0,0001$ ) и обратная зависимость между тяжестью ХОБЛ и показателем MMSE ( $p < 0,0001$ ). Показатели MMSE коррелируют с ОФВ1% ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ) и  $PaO_2$  ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Имеющиеся данные подтверждают связь ХОБЛ с повышенным риском возникновения и прогрессирования КН. Обсуждается, что это может быть обусловлено неблагоприятным течением сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных заболеваний на фоне хронической гипоксии.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; деменция; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

**Для цитирования:** Копылова А.П., Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(3):5–13. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-5-13

**Для корреспонденции:** Захаров Владимир Владимирович, e-mail: zakharovenator@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

**Информация об авторах**

Копылова А.П., <https://orcid.org/0009-0005-1148-9205>, e-mail: anna-kopylova-12@mail.ru

Захаров В.В., <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>, e-mail: zakharovenator@gmail.com

Вахнина Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>, e-mail: nvakhnona71@mail.ru

## COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.P. Kopylova, V.V. Zakharov, N.V. Vakhnina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Abstract**

We conducted a systematic review of 23 original studies published from 2010 to 2022, which participated a total of 168 thousand people, including 48 thousand patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) aged 45 to 93 years.

**Results.** The prevalence of cognitive impairment (CI) in patients with COPD varies from 6 to 63%. COPD patients have a higher risk of developing mild CI (HR from 1.1 to 1.9; OR from 1.4 to 2.4) and dementia (HR from 1.3 to 1.9; OR = 1.2). The risk of cognitive dysfunction increases along with a decrease in the values of forced expiratory volume in one second as a percentage of its expected value (FEV1%) (OR = 1.34), arterial oxygen partial pressure ( $PaO_2$ ) (OR = 5.45), oxygen saturation ( $SaO_2$ ) and an increase in the level of arterial carbon dioxide partial pressure ( $PaCO_2$ ). There is a significant direct relationship between FEV1% and Mini-Mental State Examination (MMSE) ( $p < 0.0001$ ) and an inverse relationship between COPD severity and MMSE ( $p < 0.0001$ ). The MMSE score is correlated with FEV1% ( $r = 0.46$ ,  $p < 0.01$ ) and  $PaO_2$  ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The available data confirm the association of COPD with an increased risk of occurrence and progression of CI. It is discussed that this is due to the unfavorable course of concomitant vascular and neurodegenerative diseases against the background of chronic hypoxia.

**Keywords:** cognitive impairment; mild cognitive impairment; dementia; chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**For citation:** Kopylova A.P., Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(3):5–13. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-5-13

**For correspondence:** Vladimir Vladimirovich Zakharov, e-mail: zakharovenator@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Information about authors**

Kopylova A.P., <https://orcid.org/0009-0005-1148-9205>, e-mail: anna-kopylova-12@mail.ru

Zakharov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>, e-mail: zakharovenator@gmail.com

Vakhnina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>, e-mail: nvakhnona71@mail.ru

Received 02.03.2023

Accepted 08.05.2023

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал; КН — когнитивные нарушения; ОР — отношение рисков; ОФВ1% — объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должного; ОШ — отношение шансов; УКН — синдром умеренных когнитивных нарушений; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; BODE — Body Mass Index — B, obstruction — O, dyspnea — D, exercise capacity index — E (шкала прогнозирования уровня смертности ХОБЛ, учитывающая индекс массы тела, степень обструкции дыхательных путей, степень одышки и толерантность к физической нагрузке); CDR — Clinical Dementia Rating Scale (клиническая рейтинговая шкала деменции); MIS — Memory Impairment Screen (скрининг нарушений памяти); mMRC — modified Medical Research Council Dyspnea Scale (модифицированная шкала одышки медицинского исследовательского совета); MMSE — Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса); MoCA — Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций);  $p$  —  $p$ -значение; PaCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови;  $r$  — коэффициент корреляции Пирсона; SaO<sub>2</sub> — сатурация кислорода артериальной крови; TMT-A и TMT-B — Trial Making Test (тест прокладывания пути).

**Введение.** Когнитивные нарушения (КН) — субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга [1]. КН являются одним из наиболее частых неврологических синдромов и важнейшей проблемой современной клинической неврологии [2–9].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — распространенное заболевание, значительно снижающее качество жизни пациентов, характеризующееся респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты) и персистирующим ограничением воздушного потока [10, 11].

В 2019 г. число пациентов с ХОБЛ в мире достигло 212,3 млн человек, а распространенность

составляет 2638,2 на 100 тыс. человек [12]. Согласно проведенным в 2014 г. исследованиям, в России распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами или факторами риска составляет 21,8%, а в общей популяции — 15,3% [13].

Со второй половины прошлого столетия было проведено множество работ, посвященных изучению КН у больных ХОБЛ, в которых была продемонстрирована связь между наличием ХОБЛ и когнитивным статусом пациентов [14–22].

**Целью** настоящего систематического обзора литературы является определение влияния ХОБЛ на распространенность и риски возникновения КН, а также оценка связи между выраженностью когнитивной дисфункции и степенью тяжести ХОБЛ.

**Материал и методы.** Проведен обзор доступных статей, опубликованных с 2010 по 2022 г. Поиск источников проводился в базах данных PubMed и Cochrane Library. Ключевыми словами являлись «ХОБЛ» и «когнитивные нарушения».

Отбор статей осуществлялся по следующим критериям: 1) оригинальные исследования; 2) соответствие общепринятым этическим нормам и процедурам (информированное согласие, одобрение этического комитета и др.); 3) прозрачность хода проводимых исследований и достоверность результатов.

Критериями для исключения статей служили: 1) нерелевантность содержания и выводов теме исследования; 2) публикации в виде обзора литературы, реферата, описания клинического случая; 3) комментарии, редакционные статьи, точки зрения, не связанные с проведенными исследованиями; 4) публикации, изданные на иных, кроме русского и английского, языках.

В результате было найдено 483 публикации, 23 из которых соответствовали вышеизложенным критериям включения/исключения и были включены в исследование [23–45] (рис. 1).

### Результаты

**Распространенность и риски возникновения КН у больных ХОБЛ.** В исследование случай–контроль, проведенном J. Li и соавт., были включены 48 пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ, средний возраст  $67,6 \pm 7,6$  года, 37 — с легкой и средней степенью ХОБЛ, средний возраст  $69,3 \pm 8,1$  года,

и 31 человек группы контроля, средний возраст  $66,5 \pm 7,0$  года [23]. Оценка когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)) была значительно ниже у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой и составила:  $22,2 \pm 2,9$  у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ,  $24,6 \pm 2,2$  у пациентов с легкой и умеренной степенью и 28 (27–29) в контрольной группе ( $p$  ( $p$ -значение)  $< 0,01$ ).

В поперечном исследовании М.В. Schure и соавт. участвовал 301 пациент со средней и тяжелой степенью тяжести ХОБЛ, средний возраст  $67,6 \pm 8,6$  года [24]. Из них 88 (29,2%) пациентов имели пограничные или сниженные показатели по нейропсихологическим тестам прокладывания пути, (Trial Making

Test (TMT-A) и (TMT-B)), что говорит о нарушениях внимания и управляющих функций. Также из 198 участников, прошедших скрининг нарушений памяти (Memory Impairment Screen (MIS)), у 31 (15,7%) пациента выявлялись клинически значимые нарушения памяти [24].

P.P. Gupta и соавт. опубликовали исследование случай–контроль, в котором приняли участие 40 пациентов со стабильной ХОБЛ средней степени тяжести, средний возраст  $57,3 \pm 9,1$  года, и 40 здоровых добровольцев, средний возраст  $56,9 \pm 9,2$  года [25]. У пациентов с ХОБЛ средняя продолжительность болезни на момент исследования составляла  $10,7 \pm 4,9$  года. У 27 (67,5%) пациентов с ХОБЛ показатели MMSE были значимо меньше, чем

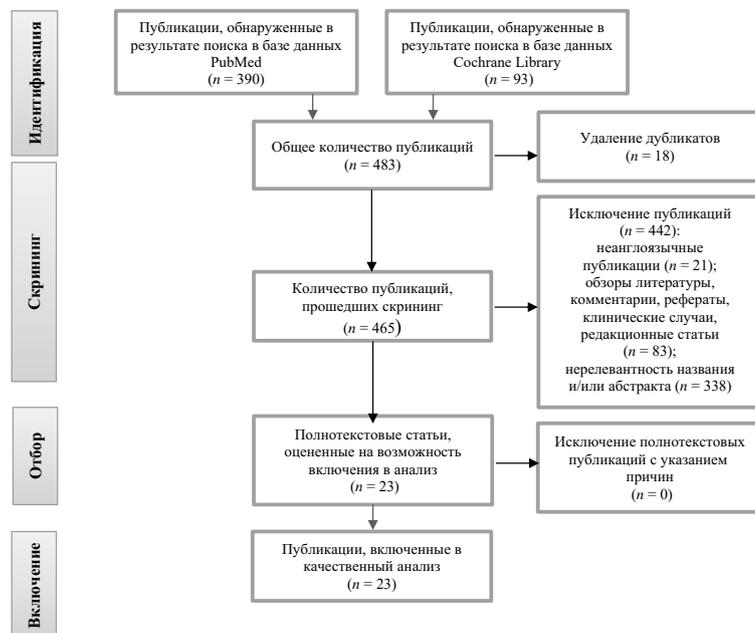


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

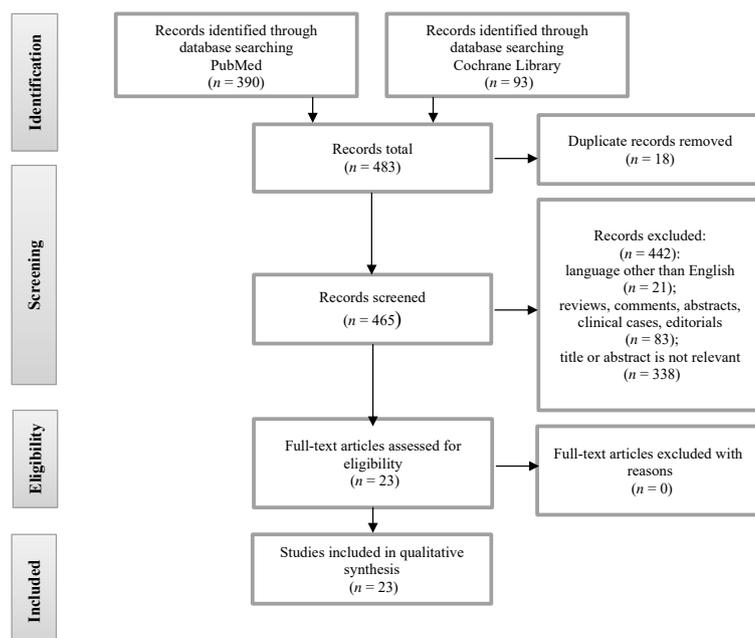


Fig. 1. Flow diagram of the study design

в контрольной группе. Средний балл MMSE в группе ХОБЛ составил  $22,5 \pm 2,4$ , а в контрольной —  $27,9 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ) [25].

М. Rusanen и соавт. провели когортное популяционное ретроспективное исследование 1511 человек, средний возраст на момент начала наблюдения —  $51,5 \pm 5,9$  года, длительность наблюдения составила более 25 лет [26]. Было получено, что ХОБЛ в среднем возрасте почти в 2 раза повышает риск развития КН у пациентов: отношение рисков (ОР) составило 1,85 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–3,28) [26].

В проспективном когортном исследовании P.L. Lutsey и соавт. в течение 23 лет проводили наблюдение за выборкой из 2490 пациентов с ХОБЛ, средний возраст  $55,1 \pm 5,8$  года, и 6108 человек группы контроля, средний возраст  $53,9 \pm 5,7$  года [27]. Авторами показано, что у пациентов с ХОБЛ риск развития синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН) и деменции достоверно повышен: отношение шансов (ОШ) для УКН составило 1,40 (95% ДИ 1,12–1,76), для деменции — 1,16 (95% ДИ 0,74–1,82) [27].

В проспективном когортном исследовании F. Xie и соавт. приняли участие 4735 человек, средний возраст  $82,9 \pm 9,7$  года, из них 515 пациентов с ХОБЛ [28]. За 3 года наблюдения синдром УКН развился у 97 больных ХОБЛ, что составляет 18,8%, и у 615 участников контрольной группы — 14,6%. Заболеваемость деменцией у пациентов с ХОБЛ за это время составила 2,9% — 15 случаев, а в контрольной группе 1,6% — 68 случаев. Риск возникновения УКН у пациентов с ХОБЛ был достоверно больше, чем в группе контроля: ОР = 1,49 (95% ДИ 1,21–1,86). Риск развития деменции также был повышен и составил (ОР) 1,90 (95% ДИ 1,08–3,33). Таким образом, пациенты с ХОБЛ в большей степени подвержены развитию как УКН, так и деменции по сравнению со сверстниками без данной патологии [28].

В поперечное исследование V. Singh и соавт. было включено 1927 человек в возрасте 70–89 лет, из них 288 с диагнозом ХОБЛ [29]. Когнитивные функции оценивались с помощью клинической рейтинговой шкалы деменции (Clinical Dementia Rating Scale (CDR)) и MMSE. Распространенность УКН у пациентов с ХОБЛ составила 27%, а в группе контроля — 15% ( $p < 0,001$ ). Шансы развития УКН в группе больных ХОБЛ были почти в два раза выше по сравнению с контрольной группой и составили (ОШ) 1,87 (95% ДИ 1,34–2,61) [29].

В дальнейшем авторы провели проспективное популяционное когортное исследование 1425 лиц 70–89 лет без когнитивных нарушений, из них 171 человек страдали ХОБЛ [30]. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 5,1 года. Было получено, что ХОБЛ значительно повышает риск развития УКН неамнестического типа: ОР = 1,83 (95% ДИ 1,04–3,23). В то же время наличие ХОБЛ не было связано с риском развития УКН по амнестическому типу: ОР = 0,97 (95% ДИ 0,61–1,54) [30].

O. Ozyemisci-Taskiran и соавт. опубликовали результаты поперечного исследования, в котором участвовали 133 пациента с обострением ХОБЛ, средний возраст  $69,3 \pm 8,9$  года, 34 пациента со стабильной ХОБЛ, средний возраст  $67,5 \pm 8,9$  года, и 34 здоровых добровольца, средний возраст  $68,3 \pm 8,8$  года [31]. По данным указанных авторов, распространенность УКН среди больных с обострением ХОБЛ была наибольшей — 22,6%. Также эти пациенты достоверно уступали контрольной группе по результату MMSE ( $p = 0,022$ ). В то же время распространенность УКН среди пациентов со стабильной ХОБЛ не превышала распространенности УКН среди пациентов контрольной группы и равнялась 8,8% в обеих группах [31].

По данным С.Н. Martinez и соавт., распространенность УКН у больных ХОБЛ ( $n = 1812$ , средний возраст  $70,9 \pm 9,4$  года) составила 17,5%, а в контрольной группе ( $n = 15\ 723$ , средний возраст  $69,4 \pm 10,0$  года) — 13,1% ( $p = 0,001$ ). Распространенность деменции в этих группах составила 5,4 и 4,4% соответственно ( $p = 0,001$ ) [32].

В работе S. Villeneuve и соавт. сравнивались когнитивные показатели 45 человек со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, средний возраст  $68,4 \pm 8,7$  года, и 50 человек контрольной группы, средний возраст  $67,4 \pm 8,8$  года [33]. Для диагностики когнитивной дисфункции применялись MMSE и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). УКН были обнаружены у 16 пациентов с ХОБЛ (36%), и у 6 в контрольной группе (12%) ( $p = 0,007$ ) [33].

M. Samareh Fekri и соавт. провели исследование случай–контроль 87 больных ХОБЛ и 60 здоровых добровольцев [34]. Средний возраст пациентов с ХОБЛ составил  $60,5 \pm 9,8$  года, а в контрольной группе —  $58,2 \pm 9,8$  года. В группе ХОБЛ распространенность КН была 51,7%, в контрольной группе — 36,7% [34].

Другие авторы приводят данные о существенно меньшей распространенности КН и деменции у пациентов с ХОБЛ. Так, S.S. Chang и соавт. опубликовали результаты многоцентрового продольного когортного исследования 460 пациентов с ХОБЛ в возрасте 65–80 лет. КН определялись у 29 из них, что составило 6,3% выборки [35].

N. Thakur и соавт. в ретроспективном когортном исследовании наблюдали 1202 пациента с ХОБЛ, средний возраст  $58,2 \pm 6,2$  года [36]. Контрольную группу составили 302 человека без данного заболевания, средний возраст  $58,5 \pm 6,2$  года. По их результатам, распространенность КН была небольшой и составила 5,5% у пациентов с ХОБЛ и 2,0% в контрольной группе,  $p = 0,005$ . Однако у пациентов с ХОБЛ риск КН был тем не менее значительно выше, чем в группе контроля: ОШ = 2,42 (95% ДИ 1,04–6,64) [36].

С целью определения связи между деменцией и ХОБЛ К.М. Liao и соавт. провели ретроспективное когортное исследование, в котором проанализировали информацию о 8640 больных ХОБЛ

и 17 280 пациентах группы контроля, средний возраст в обеих группах составил  $68,8 \pm 10,7$  года [37]. Было установлено, что заболеваемость деменцией у пациентов с ХОБЛ выше, чем в контрольной группе: 152,89 и 83,65 на 10 000 человеко-лет соответственно. ОР возникновения деменции составил 1,74 (95% ДИ 1,55–1,96) у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [37].

В проспективном когортном исследовании J.J. Yeh и соавт. представлена информация о 10 260 больных с сочетанием ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), средний возраст  $65,6 \pm 11,8$  года, и 20 513 пациентах контрольной группы, средний возраст  $65,5 \pm 11,9$  года [38]. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА частота деменции значительно выше (11,1 на 1000 человеко-лет), чем в группе контроля (8,8 на 1000 человеко-лет), ОР = 1,43 (95% ДИ 1,29–1,59) [38].

W.C. Liao и соавт. провели ретроспективное когортное исследование 20 492 пациентов с ХОБЛ, средний возраст  $68,2 \pm 12,4$  года, и 40 765 группы контроля, средний возраст  $67,0 \pm 12,5$  года [39]. За период наблюдения (12 лет) деменция развилась у 1697 больных ХОБЛ (13,2 на 1000 человеко-лет) и у 2553 пациентов из контрольной группы (9,1 на 1000 человеко-лет). Авторами продемонстрировано, что после корректировки по полу, возрасту и коморбидности у пациентов с ХОБЛ риск развития деменции оставался выше, чем у пациентов контрольной группы ОР = 1,27 (95% ДИ 1,20–1,36) [39].

Однако связь между ХОБЛ и повышенным риском КН прослеживается не во всех работах. Так, N. Cherbuin и соавт. опубликовали результаты когортного ретроспективного исследования, в котором участвовало 815 больных ХОБЛ, средний возраст на момент начала исследования  $74,2 \pm 6,9$  года, и 10 283 пациентов без ХОБЛ, средний возраст  $75,0 \pm 7,2$  года, из разных стран [40]. Отношение рисков рассчиталось отдельно для представителей каждой страны, принявшей участие в исследовании. В результате авторами не выявлено значимой связи между ХОБЛ и деменцией у пациентов семи из восьми стран: ОР = 0,74 (95% ДИ 0,43–1,04) [40].

**Когнитивная дисфункция при ХОБЛ различной степени тяжести.** В работах, посвященных исследованию когнитивных функций у больных ХОБЛ с различной степенью тяжести заболевания, авторы приходят к различным, иногда противоположным выводам. Так, S.S. Chang и соавт. не выявили статистически значимых изменений распространенности КН у пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [35]. M.M. Dulohegy и соавт. наблюдали 100 пациентов с ХОБЛ, средний возраст  $70,0 \pm 9,4$  года [41]. По результатам MoCA распространенность КН в целом составила 63%. Однако авторами не было выявлено значимой корреляции между когнитивными функциями пациентов и степенью тяжести ХОБЛ: количеством обострений (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,04$ ,  $p = 0,717$ ), числом посещений отделения неотложной помощи ( $r = 0,06$ ,  $p = 0,564$ )

и госпитализаций ( $r = -0,04$ ,  $p = 0,661$ ) за предыдущий год [41].

J.W. Dodd и соавт. были получены другие результаты [42]. Авторы провели исследование случай-контроль, оценив нейропсихологические показатели у больных ХОБЛ после стационарного лечения по поводу обострения и сравнив их с показателями стабильных амбулаторных пациентов с ХОБЛ и пациентов контрольной группы. В исследовании приняло участие 110 человек: 30 пациентов с ХОБЛ, ожидавших выписки из стационара, средний возраст  $70 \pm 11$  лет, 50 амбулаторных пациентов со стабильной ХОБЛ, средний возраст  $69 \pm 8$  лет, и 30 человек группы контроля, средний возраст  $65 \pm 8$  лет. После обострения ХОБЛ КН были выявлены у 17 пациентов — 57%. Стационарные пациенты достоверно отличались по результатам большинства использованных в работе нейропсихологических тестов ( $p < 0,05$ ) [42].

M. Soysal Tomruk и соавт. опубликовали результаты поперечного исследования, в котором приняли участие 35 пациентов с ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, средний возраст  $62,9 \pm 6,3$  года, и 36 пациентов группы контроля, средний возраст  $60,8 \pm 6,2$  года [43]. Оценка по шкале MMSE у пациентов с ХОБЛ была значительно ниже, чем в группе контроля:  $23,9 \pm 3,3$  балла и  $29,5 \pm 1,1$  балла соответственно,  $p < 0,05$ . Выраженность КН у пациентов с ХОБЛ с умеренной гипоксемией была достоверно большей, чем у пациентов с легкой гипоксемией:  $22,0 \pm 3,3$  и  $25,5 \pm 2,5$  балла по шкале MMSE соответственно ( $p = 0,030$ ) [43].

В исследовании P.L. Lutsey и соавт. самые низкие значения показателя объема форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должного (ОФВ1%), характеризующего степень тяжести дыхательных нарушений, у пациентов с ХОБЛ были ассоциированы с повышенным риском развития УКН: ОШ = 1,34 (1,10–1,64) [27].

В исследовании случай-контроль, выполненном M. Samareh Fekri и соавт., у 8% пациентов с ХОБЛ была легкая, у 40% — умеренная, у 33% — тяжелая и у 18% — очень тяжелая степень заболевания [34]. По результатам исследования были выявлены значимая прямая взаимосвязь между ОФВ1% и показателем MMSE ( $p < 0,0001$ ) и обратная зависимость между тяжестью ХОБЛ и показателем MMSE ( $p < 0,0001$ ). При этом связь степени тяжести ХОБЛ была наибольшей с такими когнитивными функциями, как ориентация во времени, счет, кратковременная память, внимание и пространственные представления [34].

N. Thakur и соавт. показали, что гипоксемия у больных ХОБЛ (парциальное давление кислорода в артериальной крови —  $PaO_2 \leq 88\%$ ) связана с повышенным риском КН: ОШ = 5,45 (95% ДИ 1,01–29,2;  $p = 0,048$ ). И, наоборот, регулярное применение дополнительной кислородной терапии снижает риск КН: ОШ = 0,14 (95% ДИ 0,07–0,27;  $p = 0,0001$ ) [36].

B. Singh и соавт. была выявлена зависимость между длительностью ХОБЛ и риском развития

УКН: у пациентов с ХОБЛ продолжительностью более 5 лет риск УКН был значительно большим ( $OR = 1,58$ , 95% ДИ 1,04–2,40) по сравнению с пациентами, у которых ХОБЛ менее 5 лет ( $OR = 1,11$ , 95% ДИ 0,70–1,74) [30].

В исследовании M.V. Schure и соавт. более низкие показатели когнитивных функций, измеряемые с помощью TMT-A и TMT-B, были ассоциированы с большей тяжестью ХОБЛ, оцениваемой по шкале прогнозирования уровня смертности ХОБЛ, учитывающей индекс массы тела (Body Mass Index — B), степень обструкции дыхательных путей (obstruction — O), степень одышки (dyspnea — D) и толерантность к физической нагрузке (exercise capacity index — E) (BODE) и модифицированной шкале одышки медицинского исследовательского совета (modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)),  $p = 0,02$  и  $p = 0,07$  соответственно [24].

В исследовании случай–контроль, проведенном B. Mermit Çilingir и соавт., были включены 121 пациент, разделенные на 3 группы: госпитализированные с обострением ХОБЛ ( $n = 30$ ), средний возраст  $71,8 \pm 12,3$  года, пациенты без обострения ХОБЛ в течение последних двух месяцев ( $n = 54$ ), средний возраст  $62,3 \pm 10,2$  года, и контрольная группа ( $n = 37$ ), средний возраст  $65,9 \pm 12,8$  года [44]. Исследователи отмечают, что средний показатель MMSE у пациентов с обострением ХОБЛ был значимо ниже по сравнению со стабильной ХОБЛ:  $18,9 \pm 4,0$  и  $25,8 \pm 4,6$  балла соответственно,  $p < 0,001$ . Достоверной разницы между пациентами со стабильной ХОБЛ ( $25,8 \pm 4,6$  балла) и контрольной группой ( $24,0 \pm 5,5$  балла) выявлено не было. Более низкий балл по MMSE отмечался у пациентов со сниженными значениями ОФВ1% ( $36,2 \pm 5,7$ ),  $PaO_2$  ( $39,3 \pm 6,0$  мм рт. ст.), сатурации кислорода артериальной крови —  $SaO_2$  ( $78,7 \pm 5,3\%$ ) и повышенным показателем парциального давления углекислого газа в артериальной крови —  $PaCO_2$  ( $58,2 \pm 8,5$  мм рт. ст.) ( $p < 0,001$ ) [44].

W.C. Liao и соавт. выявили зависимость между частотой обострений ХОБЛ и риском развития деменции [39]. У пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ более пяти раз в год, то есть с тяжелым течением заболевания, был отмечен самый высокий риск развития деменции по сравнению с контрольной группой ( $OR = 196,8$ ; 95% ДИ 145,9–265,5;  $p < 0,0001$ ) [39].

В исследовании случай–контроль, проведенном J. Li и соавт., были включены 27 пациентов с легкой и среднетяжелой степенью ХОБЛ, средний возраст  $70,5 \pm 7,8$  года, 35 пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ, средний возраст  $68,2 \pm 7,8$  года, и 27 пациентов контрольной группы, средний возраст  $66,3 \pm 7,0$  года [45]. Согласно результатам исследования, средний балл MMSE был значительно ниже у пациентов с ХОБЛ всех степеней тяжести по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). Кроме того, балл MMSE был ниже в группе пациентов с тяжелой ХОБЛ по сравнению с таковым в группе с легкой и среднетяжелой степенью тяжести ( $p < 0,01$ ).

Выявлена прямая корреляция показателей  $PaO_2$  и MMSE в группе с легкой и среднетяжелой ХОБЛ ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) и в группе с тяжелой степенью ХОБЛ ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). В группе пациентов с тяжелой ХОБЛ показатели MMSE коррелируют с ОФВ1% ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ), а в группе с легкой и среднетяжелой ХОБЛ этой взаимосвязи не наблюдается. Авторы предполагают, что это обусловлено тем, что у пациентов с легким течением ХОБЛ снижение легочной функции, гипоксия и системное воспаление являются не такими тяжелыми, как на более поздней стадии [45].

**Обсуждение.** Несмотря на длительность изучения и большое количество проведенных работ, тема коморбидности КН и ХОБЛ, учитывая важность проблемы, требует дальнейших исследований по многим ее аспектам. Выводы большинства авторов схожи и подтверждают, что ХОБЛ ассоциирована с КН.

Основными вероятными патогенетическими факторами КН при ХОБЛ являются хроническая гипоксия, гиперкапния, дисциркуляторные нарушения церебральной гемодинамики, хроническое системное воспаление, которые обуславливают неблагоприятное течение сосудистых заболеваний и нейродегенеративных процессов [20, 46–53].

Влияние тканевой гипоксии на ЦНС у больных ХОБЛ приводит к повреждению белого и серого вещества и церебральной атрофии, способствующих развитию неврологического дефицита [20, 46].

Нарушения церебральной гемодинамики, обусловленные недостаточностью притока крови к тканям головного мозга и затруднением венозного оттока в результате повышения внутригрудного давления, застоя в системе верхней полой вены, нарушения функционального состояния дыхательного центра и слабости дыхательной мускулатуры, способствуют прогрессированию метаболических нарушений в нейронах головного мозга [20, 46].

Провоспалительные цитокины и белки острой фазы системного воспаления, характерного для ХОБЛ (интерлейкин-6, интерлейкин-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли, С-реактивный белок и др.), оказывают нейротоксическое влияние на головной мозг, приводят к повреждению и гибели нейронов, а также глиальных элементов и ускоряют атерогенез в церебральных артериях. Их уровень коррелирует с тяжестью ХОБЛ и достигает максимальных значений в период обострений [20, 46, 54, 55].

Показатели распространенности КН в группах больных ХОБЛ, по данным разных авторов, варьируют от 6 до 63%. Предполагаем, что это может быть обусловлено в первую очередь различием методологических подходов, в том числе выбором авторами конкретного нейропсихологического теста и критериев диагноза. Вариабельность выборки оказывает значительное влияние на результаты статистического анализа. Кроме того, отличающиеся качественные уровни медицинского обслуживания в разных странах, вероятно, являются значимыми факторами, влияющими на течение ХОБЛ и развитие КН.

Результатами исследований доказано, что больные ХОБЛ имеют достоверно более высокий риск развития УКН (ОР от 1,1 до 1,9; ОШ от 1,4 до 2,4) и деменции (ОР от 1,3 до 1,9; ОШ 1,2). Выводы большинства авторов по этой теме согласуются и взаимно подтверждаются.

Имеется значимая прямая взаимосвязь между ОФВ1% и показателем MMSE ( $p < 0,0001$ ) и обратная зависимость между тяжестью ХОБЛ и показателем MMSE ( $p < 0,0001$ ). Показатели MMSE коррелируют с ОФВ1% ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ). Более низкий балл по MMSE отмечался у пациентов со сниженными значениями ОФВ1% ( $36,2 \pm 5,7$ ),  $\text{PaO}_2$  ( $39,3 \pm 6,0$  мм рт. ст.),  $\text{SaO}_2$  ( $78,7 \pm 5,3\%$ ) и повышенным показателем  $\text{PaCO}_2$  ( $58,2 \pm 8,5$  мм рт. ст.) ( $p < 0,001$ ). Риск возникновения когнитивной дисфункции возрастает со снижением значений ОФВ1% (ОШ = 1,34),  $\text{PaO}_2$  (ОШ = 5,45),  $\text{SaO}_2$  и повышением значений  $\text{PaCO}_2$ . Самые низкие значения показателя ОФВ1% ассоциированы с повышенным риском развития УКН: ОШ = 1,34 (1,10–1,64). Гипоксемия у больных ХОБЛ ( $\text{PaO}_2 \leq 88\%$ ) связана с повышенным риском КН: ОШ = 5,45 (95% ДИ 1,01–29,2;  $p = 0,048$ ). Подтверждена прямая корреляционная зависимость показателей  $\text{PaO}_2$  и MMSE ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ). Основываясь на данных результатах, можно утверждать, что тяжесть течения ХОБЛ, гипоксемия, гиперкапния являются значимыми факторами достоверно повышающими вероятность и степень КН.

**Заключение.** По результатам подавляющего большинства исследований, ХОБЛ является достоверным фактором риска развития как умеренных когнитивных нарушений, так и деменции, что важно учитывать при ведении пациентов с данным заболеванием.

Коморбидность КН и ХОБЛ оказывает негативное влияние на течение обоих расстройств. ХОБЛ повышает риски более раннего развития и быстрого прогрессирования когнитивной дисфункции, а КН затрудняют диагностику, лечение и реабилитацию ХОБЛ, усиливая тяжесть заболевания и отягощая прогноз. Разработка и широкое применение эффективных комплексных персонализированных программ терапии и реабилитации больных ХОБЛ, вероятно, будут являться весьма существенным фактором профилактики раннего возникновения и прогрессирования у них КН. Не менее важна для пациентов с ХОБЛ ранняя диагностика когнитивных расстройств с последующей своевременной адекватной терапией. Мы считаем целесообразным при ведении больных ХОБЛ проведение клинико-нейропсихологической оценки когнитивных функций, это будет способствовать более раннему выявлению КН и оптимизации оказания помощи пациентам. Необходимо также проведение дальнейших исследований, в том числе посвященных изучению методов ранней комплексной диагностики и адекватного рационального лечения когнитивной дисфункции у больных ХОБЛ с целью повышения качества их жизни и улучшения прогнозов заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа не имела финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боголепова АН, Васенина ЕЕ, Гомзякова НА, Гусев ЕИ, Дудченко НГ, Емелин АЮ, и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10–3):6–137. [Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, Gusev EI, Dudchenko NG, Emelin AYU et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10–3):6–137. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>
2. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА, Коберская НН, Мхитарян ЭА, Посохов СИ, Яхно НН. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34–41. [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, Koberskaya NN, Mkhitaryan EA, Posohov SI, Yakhno NN. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34–41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-34-41>
3. Коберская НН, Яхно НН, Гридин ВН, Смирнов ДС. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):13–17. [Koberskaya NN, Yakhno NN, Gridin VN, Smirnov DS. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):13–17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-13-17>
4. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН, Доронина ОБ, Захаров ВВ, Колоколов ОВ и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4–12. [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, Doronina OB, Zakharov VV, Kolokolov OV et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>
5. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110–116. [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110–116. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-110-116>
6. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2022;16(21):46–53. [Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(21):46–53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53>
7. Мхитарян ЭА, Воробьева НМ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Коберская НН, Селезнева ЕВ, Овчарова ЛН. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):44–53. [Mkhitaryan EA, Vorobieva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Koberskaya NN, Selez-

- neva EV, Ovcharova LN. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIP. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44–53. (In Russ.]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-44-53>
8. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Степкина ДА, Локшина АБ, Мхитарян ЭА и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):30–35. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Stepkina DA, Lokshina AB, Mkhitaryan EA et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30–35. (In Russ.]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>
  9. Захаров ВВ, Слепцова КБ, Мартынова ОО. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;5:45–49. [Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021;5:45–49. (In Russ.]. [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya\\_ishemiya\\_mozga\\_vzglyad\\_iz\\_HHIVEka/#ixzz7wONBT5IT](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_ishemiya_mozga_vzglyad_iz_HHIVEka/#ixzz7wONBT5IT)
  10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 <https://goldcopd.org>
  11. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J et al. American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(4):435–452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
  12. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2022;378:e069679. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679>
  13. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>
  14. Jacobs EA, Winter PM, Alvis HJ, Small SM. Hyperoxygenation effect on cognitive functioning in the aged. *The New England journal of medicine*. 1969;281(14):753–757. <https://doi.org/10.1056/NEJM196910022811402>
  15. Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1973;64(3):317–322. <https://doi.org/10.1378/chest.64.3.317>
  16. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of internal medicine*. 1982;142(8):1470–1476. <https://doi.org/10.1001/archinte.1982.00340210062015>
  17. Prigatano GP, Parsons O, Wright E, Levin DC, Hawryluk G. Neuropsychological test performance in mildly hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1983;51(1):108–116. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.51.1.108>
  18. Mourad S, Al-Ghaffar MA, Abdellah A, Bassiony MA. Cognitive profile in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2017;18:61–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejenta.2016.06.004>
  19. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *The American review of respiratory disease*. 1993;148(2):418–424. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.2.418>
  20. Гельцер БИ, Курпатов ИГ, Котельников ВН, Заяц ЮВ. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности. *Терапевтический архив*. 2018;90(3):81–88. [Geltser BI, Kurpatov IG, Kotelnikov VN, Zayats YV. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(3):81–88. (In Russ.]. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890381-88>
  21. Ковалькова НА, Рагино ЮИ, Шишкин СВ, Воевода МИ. Связь сниженной функции внешнего дыхания с когнитивными нарушениями. *Терапевтический архив*. 2016;88(3):47–51. [Kovalkova NA, Ragino YuI, Shishkin SV, Voevoda MI. Association of decreased external pulmonary function with cognitive impairments. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(3):47–51 (In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688347-51>
  22. Borson S, Scanlan J, Friedman S, Zuhr E, Fields J, Aylward E et al. Modeling the impact of COPD on the brain. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008;3(3):429–434. <https://doi.org/10.2147/copd.s2066>
  23. Li J, Fei GH. The unique alterations of hippocampus and cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2013;14(1):140. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-140>
  24. Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, Trittschuh EH, Thielke SM, Pike KC et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respiratory medicine*. 2016;114:46–52. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.005>
  25. Gupta PP, Sood S, Atreja A, Agarwal D. A comparison of cognitive functions in non-hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and age-matched healthy volunteers using mini-mental state examination questionnaire and event-related potential, P300 analysis. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2013;30(1):5–11. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.106119>
  26. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Current Alzheimer research*. 2013;10(5):549–555. <https://doi.org/10.2174/1567205011310050011>
  27. Lutsey PL, Chen N, Mirabelli MC, Lakshminarayan K, Knopman DS, Vossell KA et al. Impaired Lung Function, Lung Disease, and Risk of Incident Dementia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;199(11):1385–1396. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1220OC>
  28. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2019;14:403–408. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194277>
  29. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Roberts RO, Scanlon PD, Geda YE et al. Chronic obstructive pulmonary disease and association with mild cognitive impairment: the Mayo Clinic Study of Aging. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(11):1222–1230. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.08.012>
  30. Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Cha RH, Roberts RO, Scanlon PD et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. *JAMA neurology*. 2014;71(5):581–588. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2014.94>
  31. Ozyemisci-Taskiran O, Bozkurt SO, Kokturk N, Karatas GK. Is there any association between cognitive status and functional capacity during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Chronic respiratory disease*. 2015;12(3):247–255. <https://doi.org/10.1177/1479972315589748>

32. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(9):1362–1370. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201405-187OC>
33. Villeneuve S, Pepin V, Rahayel S, Bertrand JA, de Lorimier M, Rizk A et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. *Chest*. 2012;142(6):1516–1523. <https://doi.org/10.1378/chest.11-3035>
34. Samareh Fekri M, Hashemi-Bajgani SM, Naghibzadeh-Tahami A, Arabnejad F. Cognitive Impairment among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compared to Normal Individuals. *Tanaffos*. 2017;16(1):34–39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473380>
35. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(10):1839–1846. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04171.x>
36. Thakur N, Blanc PD, Julian LJ, Yelin EH, Katz PP, Sidney S et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2010;5:263–269. <https://doi.org/10.2147/copd.s10684>
37. Liao KM, Ho CH, Ko SC, Li CY. Increased Risk of Dementia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine*. 2015;94(23):e930. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000930>
38. Yeh JJ, Wei YF, Lin CL, Hsu WH. Effect of the asthma-chronic obstructive pulmonary disease syndrome on the stroke, Parkinson's disease, and dementia: a national cohort study. *Oncotarget*. 2017;9(15):12418–12431. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23811>
39. Liao WC, Lin CL, Chang SN, Tu CY, Kao CH. The association between chronic obstructive pulmonary disease and dementia: a population-based retrospective cohort study. *European journal of neurology*. 2015;22(2):334–340. <https://doi.org/10.1111/ene.12573>
40. Cherbuin N, Walsh EI, Prina AM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Dementia and Mortality in Lower to Middle Income Countries. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2019;70(s1):S63–S73. <https://doi.org/10.3233/JAD-180562>
41. Dulohery MM, Schroeder DR, Benzo RP. Cognitive function and living situation in COPD: is there a relationship with self-management and quality of life? *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:1883–1889. <https://doi.org/10.2147/COPD.S88035>
42. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2013;144(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2099>
43. Soysal Tomruk M, Ozalevli S, Dizdar G, Narin S, Kilinc O. Determination of the relationship between cognitive function and hand dexterity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a cross-sectional study. *Physiotherapy theory and practice*. 2015;31(5):313–317. <https://doi.org/10.3109/09593985.2015.1004768>
44. Mermir Çilingir B, Günbatar H, Çilingir V. Cognitive dysfunction among patients in chronic obstructive pulmonary disease: Effects of exacerbation and long-term oxygen therapy. *The clinical respiratory journal*. 2020;14(12):1137–1143. <https://doi.org/10.1111/crj.13250>
45. Li J, Huang Y, Fei GH. The evaluation of cognitive impairment and relevant factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2013;85(2):98–105. <https://doi.org/10.1159/000342970>
46. Пилипович АА. Хроническая ишемия мозга при обструктивных заболеваниях легких. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12–2):105–111. [Pilipovich AA. Chronic cerebral ischemia in obstructive pulmonary diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12–2):105–111. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118122105>
47. Dodd JW. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimer's research & therapy*. 2015;7(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0116-3>
48. Ogoh S, Tsukamoto H, Hirasawa A, Hasegawa H, Hirose N, Hashimoto T. The effect of changes in cerebral blood flow on cognitive function during exercise. *Physiological reports*. 2014;2(9):e12163. <https://doi.org/10.14814/phy2.12163>
49. Doney B, Hnizdo E, Syamlal G, Kullman G, Burchfiel C, Martin CJ, Mujuru P. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among US working adults aged 40 to 70 years. National Health Interview Survey data 2004 to 2011. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2014;56(10):1088–1093. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000232>
50. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clinical science (London, England: 1979)*. 2016;130(13):1039–1050. <https://doi.org/10.1042/CS20160043>
51. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119–124. [Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):119–124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-119-124>
52. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):84–91. [Gogoleva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84–91. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-84-91>
53. Старчина ЮА, Слепцова КС. Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):90–95. [Starchina YuA, Sleptcova KS. Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):90–95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-90-95>
54. Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E, De Sarro G. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2014;25(2):131–137. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2013-0121>
55. Guleria R, Arora S, Kumar G, Mohan A. Does Systemic Inflammation Effects Nutritional Status and Severity of COPD? *Chest*. 2016;150(4):850A. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.950>