

Когнитивные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких

А.В. Шаханов¹, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (e-mail: shakhanovav@gmail.com);

Б.И. Гурбанова¹, ординатор кафедры онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии (e-mail: basti5gurbanova@gmail.com);

В.С. Бровкина¹, ординатор кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики (e-mail: 1vnikav1@gmail.com)

¹ ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Минздрава России (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026)

Актуальность: Одним из экстрапульмональных проявлений при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются когнитивные расстройства.

Цель: Изучить роль ХОБЛ в формировании когнитивных нарушений и их особенностей на различных стадиях ХОБЛ.

Материалы и методы: в исследование включено 40 человек, разделённых на две группы: 21 пациент с ХОБЛ и 19 условно здоровых добровольцев. Всем исследуемым выполнены: общеклиническое обследование, спирометрия, оценочный тест САТ и оценка когнитивных функций с помощью МоСА-теста, MMSE- теста, пробы Шульте.

Результаты: у пациентов с ХОБЛ отмечается снижение когнитивных функций по данным МоСА-теста ($p = 0,004$). Наибольший вклад в снижение когнитивных функций у пациентов с ХОБЛ вносят нарушение зрительно-конструктивных / исполнительных навыков ($p = 0,011$), изменение памяти ($p = 0,016$), нарушение абстракции ($p = 0,022$) и нарушения внимания ($p = 0,061$). Установлено, что у больных ХОБЛ общий балл МоСА-теста и MMSE-теста коррелирует с индексом курения ($r = -0,568$, $p = 0,001$ и $r = -0,612$, $p = 0,001$, соответственно). У пациентов ХОБЛ группы D отмечаются более низкие показатели когнитивной функции, по сравнению с группой В ($p = 0,161$).

Заключение: у больных ХОБЛ отмечается выраженное снижение когнитивных функций. Чаще отмечаются снижение зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, абстракция, а также внимание.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), МоСА-тест, MMSE- тест, когнитивные нарушения.

Cognitive impairments in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.V. Shakhonov¹, MD, PhD, Associate Professor of the Faculty Therapy Department named after Professor V.Ya. Garmash (e-mail: shakhanovav@gmail.com);

B.I. Gurbanova¹, Ordinator of the Oncology Department (e-mail: basti5gurbanova@gmail.com);

V.S. Brovkina¹, Ordinator of the Polyclinic Therapy Department (e-mail: 1vnikav1@gmail.com).

¹Ryazan State Medical University (9 Vysokovoltnaya str., Ryazan, Russia, 390026)

Actuality: Cognitive impairment is one of the extrapulmonary disorders that is in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Aim: To study the role of chronic obstructive pulmonary disease in the course of cognitive processes and their value at various stages of COPD.

Materials and methods: the study included 40 people, divided into two groups: 21 patients with COPD and 19 healthy volunteers. All patients have general clinical assessment, spirometry, CAT, and cognitive assessment tests using the MoCA test, MMSE test, and Schulte test accordingly.

Results: patients with COPD showed a decrease in cognitive function according to the MoCA test ($p = 0,004$). The greatest contribution to the decline in cognitive functions in patients with COPD is made by disturbances in visual-constructive/executive functions ($p = 0,011$), memory changes ($p = 0,016$), impaired abstraction ($p = 0,022$) and impaired attention ($p = 0,061$). It was found that in patients with COPD, the total score of the MoCA test and the MMSE test correlates with the smoking index ($r = -0,568$, $p = 0,001$ and $r = -0,612$, $p = 0,001$, respectively). Patients with COPD group D have lower levels of cognitive function compared to compound B ($p = 0,161$).

Conclusion: in patients with COPD there are decline in cognitive function. Most commonly, there is a decrease in visual-constructive and executive abilities, abstraction, and attention.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), MoCA test, MMSE test, cognitive impairment.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1]. Известно, что ХОБЛ — это системное заболевание с множеством экстрапульмональных проявлений, одним из которых являются нарушения когнитивных функций. Под когнитивными функциями понимаются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие информации, ее обработка и анализ, запоминание и хранение информации, обмен информацией, построение и осуществление программы действий. Известно, что снижение когнитивных функций значительно ухудшает качество жизни людей.

Материалы и методы

Исследование было проведено в 2023 году на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». В проспективное исследование случай-контроль включено 40 человек. Основная группа — больные с ХОБЛ в количестве 21 человек, средний возраст 67 [62; 71] лет, госпитализированные в пульмонологическое отделение ГБУ РО «Областная клиническая больница» (г. Рязань). Контрольная группа — 19 условно здоровых добровольцев, средний возраст 58 [53; 62] лет. Указанные группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям включения: подписанное доброволь-

ное информированное согласие на участие в исследовании; способность понимать процедуры исследования, а также адекватно сотрудничать с исследователем; возраст старше 40 лет; диагноз «Хроническая обструктивная болезнь лёгких», верифицированный согласно российским клиническим рекомендациям. В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе сведения о наличии органического поражения головного мозга и психических расстройствах, в том числе зависимость от психоактивных веществ или алкоголя. Всем пациентам было выполнено общеклиническое обследование, спирометрия для определения степени тяжести ограничения скорости воздушного потока. Для оценки выраженности клинических проявлений ХОБЛ был использован оценочный тест САТ (COPD Assessment Test), шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council). Всем пациентам выполнена оценка когнитивной функции с использованием краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и пробы Шульте.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием ПО Microsoft Excel 2019, Jamovi 2.3.21 и DoctorStat 1.9. Оценка распределения признаков производилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, при рассчитанном значении $p > 0,05$ распределение признавалось отличающимся от нормального. Описание количественных признаков дано в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me — медиана, а $Q25$ и $Q75$ — значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Для сравнения групп по количественному признаку использован критерий Манна-Уитни. Оценка взаимосвязи признаков между собой приведена с использованием коэффициента корреляции r Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты

Среди пациентов основной группы у 38,1 % отмечалась 2 степень тяжести ограничения скорости воздушного потока по GOLD (ОФВ₁ 50–80 % от должного), у 33,3 % — 3 степень (ОФВ₁ 30–50 % от должного)

и у 28,6 % — 4 степень ($ОФВ_1 < 30$ % от должного). Пациентов с выявленной 1 степенью обструкции в исследовании не выявлено. По существующей в настоящее время классификации ХОБЛ 42,86 % исследуемых пациентов относились к группе В (низкий риск, много симптомов), 57,14 % — к группе D (высокий риск, много симптомов). Полученные результаты представлены в таблице 1. По сравнению с контрольной группой, больные ХОБЛ достоверно отличались по статусу курения, имея более высокий индекс пачка-лет. Кроме этого, у больных ХОБЛ отмечались более высокие показатели САТ теста (26 баллов против 4 в контрольной группе), что очевидно обусловлено наличием заболевания.

Наличие ХОБЛ связано с наличием когнитивных нарушений у пациента, определяемых по шкале MMSE ($p = 0,002$), и Монреальской шкале ($p = 0,002$), но не связано с наличием когнитивных нарушений, выявляемых пробой Шульце ($p = 0,01$). По шкале MMSE среди пациентов с ХОБЛ когнитивные нарушения встречаются у 81 % пациентов, при этом в контрольной группе только у 26 % людей. По Монреальской шкале среди пациентов

с ХОБЛ когнитивные нарушения встречаются у 76 %, при этом в контрольной группе только у 26 % людей.

Установлено, что ХОБЛ влияет на степень выраженности когнитивных нарушений по Монреальской шкале ($p = 0,002$). Установлено, что у пациентов с ХОБЛ отмечается меньший балл по категории зрительно-конструктивных и исполнительных навыков по сравнению с контрольной группой, отмечается снижение внимания и способности к абстракции по данным МоСА-теста (табл. 1).

Также установлено, что ХОБЛ влияет на степень выраженности когнитивных нарушений по MMSE ($p < 0,001$). Так среди пациентов ХОБЛ отмечается более высокая частота когнитивных нарушений, оцениваемых как умеренные нарушения и лёгкая деменция. (табл. 2).

Установлено, что ХОБЛ влияет на степень выраженности когнитивных нарушений по Монреальской шкале ($p < 0,001$).

Анализируя возможное влияние наиболее распространенных сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ХСН, ИБС, сахарный диабет 2 типа) на выраженность когнитивных нарушений у больных ХОБЛ по шкалам

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп
Characteristics of the studied groups

Показатель	ХОБЛ (n = 21)	Контроль (n = 19)	p
Возраст	67 [62; 71]	58 [53; 62]	-
Пол	М 86 % (18) Ж 14 % (3)	М 84 % (16) Ж 16 % (3)	-
Частота обострений (в год)	2 [1; 2]	-	-
Стаж курения (лет)	50 [45; 50]	12 [0; 30]	0,009
Индекс пачка-лет	50 [45; 56,3]	15 [0; 40]	<0,001
САТ (баллов)	27 [20; 30]	4 [0; 8,75]	<0,001
Показатели МоСА-теста в баллах:			
Зрительно-конструктивные / исполнительные навыки	0 [0; 2]	2 [0; 4,5]	0,011
Называние	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,884
Внимание	5 [4; 5]	5,5 [5; 6]	0,061
Речь	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,174
Абстракция	1 [1; 2]	2 [2; 2]	0,022
Отсроченное воспроизведение	2 [1; 2]	3 [2,25; 4]	0,812
Ориентация	6 [6; 6]	6 [6; 6]	1,000
Общая сумма баллов	19 [19; 22]	23 [21,3; 24]	0,004

Таблица 2. Структура когнитивных нарушений по шкале MMSE
The structure of cognitive impairment on the MMSE scale

	Нет нарушений (29–30)	Легкие когнитивные нарушения (28)	Умеренные когнитивные нарушения (25–27)	Легкая деменция (20–24)	Умеренная деменция (10–19)	Тяжелая деменция (< 10)
ХОБЛ	19 %	0 %	62 %	19 %	0 %	0 %
Контроль	74 %	16 %	5 %	5 %	0 %	0 %

MMSE и MoCA, установлено отсутствие значимой связи в имеющейся выборке пациентов, что может быть обусловлено небольшими объёмами выборки.

Анализируя применяемую терапию пациентам ХОБЛ установлено отсутствие влияния ингаляционных лекарственных средств на степень выраженности когнитивных нарушений по MMSE и MoCA.

Анализируя взаимосвязь исследуемых показателей между собой, установлено, что общая сумма баллов по MMSE-тесту, характеризующая снижение когнитивных функций у больных ХОБЛ, тесно взаимосвязана с индексом курения табака (пачка / лет) и показателями спирометрии. Установлено, что нарастание симптомов ХОБЛ, выражающееся в ухудшении показателей спирометрии, сопровождается достоверным снижением когнитивной функции. Так же установлено, что нарастание индекса курения сопровождается снижением когнитивной функции, определяемой по шкалам MMSE и MoCA (табл. 3). Анализируя взаимосвязь исследуемых показателей между собой, установлено, что общая сумма баллов по MoCA-тесту, характеризующая снижение когнитивных функций у больных ХОБЛ, тесно взаимосвязана с индексом пачка / лет и показателями спирометрии. Установлено, что нарастание симптомов ХОБЛ, выражающееся в ухудшении

показателей спирометрии, сопровождается достоверным снижением когнитивной функции.

Анализируя взаимосвязь исследуемых показателей между собой, установлено, что общая сумма баллов по MMSE-тесту и MoCA-тесту, характеризующая снижение когнитивных функций у больных ХОБЛ, не взаимосвязана с показателями общего анализа крови, за исключением нейтрофилов (табл. 3).

При оценке влияния клинического течения хронической обструктивной болезни лёгких на показатели когнитивной функции в MoCA-тесте больные были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести ограничения воздушного потока и классификации клинических групп пациентов. Установлено, что у более тяжёлых больных, имеющих выраженные симптомы дыхательных нарушений (группа D) отмечаются более низкие показатели когнитивной функции, в большей степени за счет нарушения памяти и ориентации. Анализируя влияние показателей спирометрии на когнитивную функцию установлено, что увеличение степени тяжести ограничения скорости воздушного потока сопровождается снижением общей суммы баллов, при этом страдают зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, внимание и способность к отсроченному воспроизведению (табл. 4).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа исследуемых показателей
The results of the correlation analysis of the studied indicators

Пара показателей	MMSE		MoCA	
	г по Спирмену	ρ	г по Спирмену	ρ
Индекс пачка/лет	-0,612	<0,001	-0,568	<0,001
Показатели спирометрии				
ФЖЕЛ	0,357	0,030	0,451	0,005
ОФВ ₁	0,523	<0,001	0,580	<0,001
индекс Тиффно	0,581	<0,001	0,452	0,005
МОС ₂₅	0,626	<0,001	0,516	0,001
МОС ₅₀	0,606	<0,001	0,436	0,007
МОС ₇₅	0,639	<0,001	0,51	0,001
Результаты общего анализа крови				
Тромбоциты	-0,255	0,112	-0,196	0,126
Эритроциты	-0,032	0,846	0,181	0,264
Гемоглобин	0,120	0,467	0,253	0,120
Лейкоциты	0,043	0,794	-0,066	0,687
Лимфоциты	0,098	0,549	0,137	0,399
Нейтрофилы	0,320	0,044	-0,313	0,049
Эозинофилы	0,234	0,147	0,244	0,129

ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; МОС — Максимальная объёмная скорость выдоха — объёмная скорость воздушного потока в момент выдоха 25, 50 или 75 % ФЖЕЛ.

Таблица 4. Показатели MoCA-теста в зависимости от течения ХОБЛ
The indicators of the MoCA test depend on the course of COPD

Показатель	Группа больных по GOLD		ρ	Степень тяжести ограничения скорости воздушного потока по GOLD			ρ
	B	D		2	3	4	
Зрительно-конструктивные / исполнительные навыки	2 [2; 5]	3 [3; 4]	0,181	2,5 [2; 5]	2 [2; 3]	3 [2,25; 3,75]	0,582
Называние	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,810	3 [3; 3]	3 [2,5; 3]	3 [3; 3]	0,720
Внимание	5 [5; 5]	5 [3; 5]	0,712	5 [4; 5]	5 [5; 5,5]	4,5 [4; 5,75]	0,621
Речь	3 [2; 3]	1 [0; 2]	0,284	3 [3; 3]	2 [2; 2]	2 [2; 2,75]	0,013
Абстракция	1 [1; 2]	1 [0; 2]	0,949	2 [1; 2]	1 [1; 1]	1 [1; 1,75]	0,614
Отсроченное воспроизведение	2 [2; 2]	3 [1; 4]	0,810	2 [2; 2,25]	2 [1,5; 2,5]	1 [0; 2]	0,367
Ориентация	2 [2; 2]	5 [5; 6]	<0,001	6 [6; 6]	6 [6; 6]	6 [6; 6]	1,000
Общая сумма баллов	22 [19; 21]	19 [18; 20]	0,161	20,5 [18,8; 23,3]	19 [19; 19]	20 [18,5; 21,5]	0,510

Обсуждение

Актуальность определения связи ХОБЛ с развитием когнитивных нарушений остается несомненной. В последние годы появляется всё больше работ, изучающих данную проблему. Для оценки когнитивной функции преимущественно используются стандартизированные инструменты, такие как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) и Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-MentalStateExamination, MMSE). При этом ряд работ указывает на преимущества MoCA-теста в диагностике ранних когнитивных нарушений у больных ХОБЛ по сравнению с MMSE [2, 3]. Когнитивные нарушения при ХОБЛ возникают довольно рано и нарастают при прогрессировании вентиляционных нарушений. Основным фактором развития когнитивных нарушений при ХОБЛ являются гипоксемия, гиперкапния и снижение легочной функции. Наличие когнитивных и аффективных расстройств значительно ухудшает общее самочувствие и качество жизни пациентов, негативно влияет на приверженность терапии, выполнение врачебных назначений и длительность госпитализации, приводит к уменьшению продолжительности жизни и поэтому требует отдельного внимания и специфических терапевтических подходов. Вопрос о доле пациентов ХОБЛ, страдающих когнитивными нарушениями, до сих пор остается открытым, однако во многих работах отмечается наличие явной связи между снижением когнитивных функций и ХОБЛ, при этом большинством исследователей отмечается особая роль гипоксии в формировании экстрапульмональных нарушений при ХОБЛ [4, 5].

Так в исследовании Бадартдиновой А.Ф. и Садыковой Э.Р. в 2018 году было выявлено, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается наличие таких расстройств, как концентрации внимания по шкале MMSE [6]. В работе Бабкиной В.П. и Племеновой Е.Ю. у больных ХОБЛ III ст. выявлены расстройства внимания, концентрации, ослабление памяти, соответствующие предметным нарушениям когнитивных функций [7]. В нашей работе у пациентов с ХОБЛ по шкале MMSE и Монреальской шкале были выражены нарушения зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, а также внимания и способности к отсроченному воспроизведению. В работе Хатипова С.Р. и Кочегарова А.А. в 2015 году отмечалось влияние гипертонической болезни у больных ХОБЛ на когнитивные расстройства [8]. При обращении к нашему исследованию по шкале MMSE было выявлено отсутствие влияния гипертонической болезни у больных с ХОБЛ на когнитивные расстройства ($p = 0,965$). В работе, опубликованной в журнале Chest в 2012 году, Villeneuve S. отмечает, что доля больных ХОБЛ, страдающих когнитивными расстройствами, была в 3 раза выше, чем в контрольной группе, составляя 36 % [9]. В нашем исследовании наблюдается аналогичная тенденция по шкале MoCA и MMSE, что говорит о значительном влиянии гипоксии на развитие когнитивных расстройств.

Наряду с оценкой общей связи развития когнитивных нарушений с возникновением ХОБЛ, особо важное внимание занимает изучение патогенетических механизмов и клинических маркеров, ассоциированных с нарушением ментального статуса. В нашей работе установлено влияние общего клинического анализа, а именно нейтрофилов,

отражающихся в увеличении баллов за САТ-тест, ухудшении показателей спирометрии на уровень когнитивных функций.

Среди возможных механизмов нарушения когнитивной функции гипоксия большинством исследователей ставится на первое место, однако существуют и иные механизмы, такие как хроническая гиперкапния, курение и генетическая предрасположенность [10–12]. Возможная связь тяжести течения заболевания с выраженностью когнитивных нарушений также находит отражение в литературе [13, 14].

Таким образом, когнитивные нарушения широко распространены у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и могут оказывать влияние на клинические исходы заболевания [15]. Это указывает на необходимость внедрения программ скрининга пациентов с ХОБЛ на когнитивные нарушения, при этом для данных целей может использоваться MoSA-тест. Больным ХОБЛ, учитывая влияние гипоксии на функции головного мозга, для предупреждения развития когнитивных нарушений может быть рекомендовано проведение легочной реабилитации и длительной кислородотерапии, которая может быть рекомендована уже при незначительном снижении сатурации кислорода в крови [11, 14].

Заключение

У больных ХОБЛ отмечается выраженное снижение когнитивных функций. При этом прогрессирование заболевания, увеличение выраженности бронхальной обструкции и нарастание симптомов сопровождается прогрессирующим снижением когнитивных функций. По сравнению со здоровыми, больные ХОБЛ имеют снижение зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, абстракции, а также внимания.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. – 2023.
2. Dag E., Bulcun E., Turkel Y., et al. Factors Influencing Cognitive Function in Subjects With COPD // *Respir. Care*. 2016. Vol. 61, № 8. P. 1044–1050. doi:10.4187/respcare.04403
3. Villeneuve S., Pepin V., Rahayel S., et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. // *Chest*. 2012. Vol. 142, № 6. P. 1516–1523.
4. Урясьев О.М., Варварин В.М. К вопросу о патогенезе нарушений сердечного ритма при обструктивных заболеваниях лёгких // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2008. № 2. С. 140–146.
5. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., и др. Исследование окислительного стресса и функций митохондрий в мононуклеарных лейкоцитах крови у больных с хроническим бронхитом и с хронической обструктивной болезнью легких // *Наука молодых - Eruditio juvenum*. 2018. Т. 6, № 2. С. 203–210. doi:10.23888/НМЖ20182203-210
6. Бадартдинова А.Ф., Садыкова Э.Р. Оценка когнитивных функций и качества жизни больных с ХОБЛ // *Международный студенческий научный вестник*. – 2018. – № 5.
7. Бабкина В.П., Племенова Е.Ю. НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ // *Современные проблемы науки и образования*. 2009. № 4. С. 46-47
8. Хатипов С.Р., Кочегаров А.А. Когнитивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей гипертонической болезнью в условиях гипоксии // *Студенческий научный форум* – 2015 url: <https://scienceforum.ru/2015/article/2015008656>
9. Villeneuve S., Pepin V., Rahayel S., et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. // *Chest*. 2012. Vol. 142, № 6. P. 1516–1523.
10. Samareh Fekri M., Hashemi-Bajgani S-M., Naghibzadeh-Tahami A., et al. Cognitive Impairment among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compared to Normal Individuals. // *Tanaffos*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 34–39.
11. Thakur N., Blanc P.D., Julian L.J., et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2010. Vol. 5. P. 263–269. doi:10.2147/COPD.S10684
12. Wen X.-H., Li Y., Han D., et al. The relationship between cognitive function and arterial partial pressure O2 in patients with COPD // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, № 4. P. e9599. doi:10.1097/MD.00000000000009599
13. Torres-Sánchez I., Rodríguez-Alzuetta E., Cabrera-Martos I., et al. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. // *J. Bras. Pneumol*. 2015. Vol. 41, № 2. P. 182–190. doi:10.1590/S1806-37132015000004424
14. Roncero C., Campuzano A., Quintano J., et al. Cognitive status among patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2016. Vol. 11, № 1. P. 543–551. doi:10.2147/COPD.S100850
15. Crişan A.F., Oancea C., Timar B., et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 7. P. e102468. doi:10.1371/journal.pone.0102468

<http://logospress.ru/zvrach>

ISSN: 2077-8392