

## Связь сниженной функции внешнего дыхания с когнитивными нарушениями

Н.А. КОВАЛЬКОВА, Ю.И. РАГИНО, С.В. ШИШКИН, М.И. ВОЕВОДА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение связи основных показателей функции внешнего дыхания (ФВД) с когнитивными нарушениями (КН).

**Материалы и методы.** В работе использованы материалы популяционного одномоментного исследования; репрезентативная выборка мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет составила 3818 человек. Для оценки ФВД применяли объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), отношение  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Состояние КН оценивали с использованием тесту 10 слов по методике А.Р. Лурия, показателей Cog-sum (сумма правильно воспроизведенных слов в трех попытках) и  $Cog-mean=Cog-sum/3$ .

**Результаты.** У лиц с  $ОФВ_1/ФЖЕЛ <70\%$  вероятность наличия Cog-sum  $<20$  баллов оказалась в 2 раза выше, чем у лиц с  $ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 70\%$ , у лиц с  $ОФВ_1 <80\%$  вероятность Cog-sum  $<20$  баллов также оказалась в 2 раза выше, чем у лиц с  $ОФВ_1 \geq 80\%$ . При использовании множественного регрессионного анализа не выявлено достоверных ассоциаций между Cog-sum и индексом курения, индексом массы тела, артериальным давлением. Обнаружена обратная ассоциация Cog-sum с возрастом, прямая — с  $ОФВ_1$  и женским полом. При проведении бинарного логистического регрессионного анализа статистически значимыми переменными оказались пол, возраст,  $ОФВ_1$ . Относительный риск Cog-sum  $<20$  баллов выше в 1,7 раза у мужчин, чем у женщин, в 1,8 раза — при  $ОФВ_1 <80\%$ , чем при  $ОФВ_1 \geq 80\%$  (модель 1), в 1,7 раза — при  $ОФВ_1/ФЖЕЛ <70\%$ , чем при  $ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 70\%$  (модель 2), увеличивался с возрастом.

**Заключение.** Снижение основных показателей ФВД ( $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ) является независимым предиктором КН.

*Ключевые слова:* популяция, ассоциации, показатели функция внешнего дыхания, оперативная память, когнитивные нарушения.

## Association of decreased external pulmonary function with cognitive impairments

N.A. KOVALKOVA, YU.I. RAGINO, S.V. SHISHKIN, M.I. VOEVODA

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

**Aim.** To examine the association between the basic indicators of external respiratory function (ERF) and cognitive impairments (CIs).

**Subjects and methods.** The materials of a population-based cross-sectional study were used in the investigation; a representative sample consisted of 3818 men and women aged 45–69 years. Forced expiratory volume in the first second ( $FEV_1$ ), the ratio of  $FEV_1$  to forced vital capacity (FVC) were determined to assess ERF. CIs were evaluated using the 10-word test described by A.R. Luria, Cog-sum indices (the sum of correctly reproduced words with 3 attempts), and  $Cog-mean=Cog-sum/3$ .

**Results.** In patients with an  $FEV_1/FVC <70\%$ , the probability of a Cog-sum of  $<20$  scores was twice higher than in those with an  $FEV_1/FVC \geq 70\%$ ; in patients with an  $FEV_1 <80\%$ , the probability of a Cog-sum of  $<20$  scores was also 2 times higher than in those with an  $FEV_1 \geq 80\%$ . Multiple regression analysis revealed no significant associations between Cog-sum index and smoking index, body mass index, and blood pressure. Cog-sum was inversely related to age and directly related to  $FEV_1$  and female sex. Binary logistic regression analysis showed that gender, age, and  $FEV_1$  were statistically significant variables. The relative risk of a Cog-sum of  $<20$  that was 1.7 times higher in the men than in the women, 1.8 times higher in the patients with an  $FEV_1 <80\%$  than in those with an  $FEV_1 \geq 80\%$  (model 1), 1.7 times higher in the patients with an  $FEV_1/FVC <70\%$  than in those with  $FEV_1/FVC \geq 70\%$  (model 2) increased with age.

**Conclusion.** The decrease in the basic indicators of ERF ( $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ) is an independent predictor of CIs.

*Keywords:* population, associations, external respiratory function, short-term memory, cognitive impairments.

АД — артериальное давление  
БА — бронхиальная астма  
ДИ — доверительный интервал  
ИК — индекс курения  
ИМТ — индекс массы тела  
КН — когнитивные нарушения  
 $ОФВ_1$  — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ОШ — отношение шансов  
ФВД — функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
Cog-sum — сумма правильно воспроизведенных слов в трех попытках

Наблюдающаяся в современном мире тенденция к увеличению продолжительности жизни и соответственно к увеличению доли пожилых людей в популяции делает проблему когнитивных нарушений (КН) актуальной для неврологов и врачей других специальностей [1].

У пожилых лиц КН наиболее часто выявляются при неврологических заболеваниях — в 50%, заболеваниях почек — в 41,6%, желудочно-кишечного тракта и печени — в 40%, при патологии легких — в 26%, сердечно-сосудистых заболеваниях — в 13% [2]. В последние годы опубликова-

ны результаты исследований о связи хронических заболеваний легких с КН [3].

В связи с актуальностью выявления новых модифицируемых факторов риска КН настоящая работа посвящена изучению связи основных показателей функции внешнего дыхания (ФВД) с КН.

## Материалы и методы

В работе использованы материалы популяционного одномоментного исследования, полученные в рамках международного проекта НАРПЕЕ в 2002—2005 гг. («Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование», рук. центра — д.м.н., проф. С.К. Малютин). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, протокол №1 от 06.02.02. От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в исследовании.

Репрезентативная выборка мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет сформирована на основе избирательных списков по таблицам случайных чисел и составила 3818 человек (в возрасте 45—54 лет 23,8%, 55—64 лет 42,7%, 65—69 лет 33,5%).

Протокол исследования включал опросники (по сердечно-сосудистым заболеваниям, курению с расчетом индекса курения — ИК и др.), клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ), биохимические исследования крови. Всем обследованным проведено исследование ФВД, КН.

Исследование состояния КН включало тест 10 слов по методике А.Р. Лурия, применялось тоекратное воспроизведение. В результате получены показатели Cog-sum — сумма правильно воспроизведенных слов в трех попытках и Cog-mean, рассчитанная по формуле  $\text{Cog-mean} = \text{Cog-sum}/3$ , характеризовавшие кратковременную (оперативную) память. По наличию нарушений кратковременной памяти всех обследованных разделили на 2 группы: Cog-sum менее 20 баллов и Cog-sum 20—30 баллов.

Исследование ФВД проводили согласно рекомендациям по выполнению спирометрии [4] на аппарате Micro Plus («MicroMedical», Объединенное Королевство) без определения теста на обратимость бронхообструкции, для анализа выбраны три воспроизводимые попытки. Результаты спирометрии фиксировались и обрабатывались компьютерной диагностической программой Spida 4. Для оценки ФВД отобраны лучшие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) для каждого обследованного. Калькуляцию индексов ( $\text{ОФВ}_1/\text{должный ОФВ}_1$ ,  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ ) осуществляли с использованием сравнительных уравнений должных значений, полученных в ходе третьего национального исследования США [5]. Помимо воспроизводимых попыток при спирометрии зарегистрированы максимальное и минимальное значения  $\text{ОФВ}_1$  из всех попыток каждого респондента, на основании разницы между которыми вычислен показатель  $\text{ОФВ}_1(\text{max} - \text{min})$ .

По наличию нарушений  $\text{ОФВ}_1$  обследованных разделили на 2 группы:  $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$  и  $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ . По снижению отношения  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  обследованных также разделили на 2 группы:  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} \geq 70\%$  и  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$ .

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета SPSS (V.17,0). Статистический анализ вклю-

чал дескриптивную статистику, проверку характера распределения показателей. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ), Пирсона ( $\chi^2$ ) (для нормального распределенных признаков). Оценку ассоциаций признаков выполняли с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона), линейного регрессионного анализа, бинарного логистического регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

К основным 5 когнитивным функциям относят прогноз, праксис, речь, память и интеллект [6]. В нашем исследовании мы оценивали оперативную память по показателям Cog-sum и Cog-mean. Cog-sum < 20 баллов имела у 40,5% обследованных, Cog-sum 20—30 баллов — у 59,5%. Средняя Cog-sum в популяционной выборке составила 20,49 (медиана 21,0) балла, а средняя Cog-mean — 6,83 (медиана 7,00) балла.

Изучены ассоциации Cog-sum и Cog-mean с основными показателями ФВД —  $\text{ОФВ}_1$  и  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ , снижение которых, как правило, является следствием нарушения проходимости бронхов [7], наиболее часто регистрирующейся при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА). Несмотря на различия в этиологии и патогенезе эти заболевания представляют собой хронические воспалительные процессы в дыхательных путях, клиническим проявлением которых служит бронхообструктивный синдром [8].

У 50% лиц с умеренными КН имеются сопутствующие заболевания [9]. Одними из наиболее частых заболеваний, при которых диагностируют КН, считаются обструктивные заболевания легких [10].

В нашем исследовании пациентов со  $\text{ОФВ}_1 < 80\%$  в общей выборке оказалось 701 (18,4%), с  $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$  — 3117 (81,6%).  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$  зарегистрировано у 346 (9,1%) обследованных,  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} \geq 70\%$  — у 3472 (90,9%).

Cog-sum при  $\text{ОФВ}_1 < 80\%$  оказалась меньше, чем при  $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$  (18,95 и 20,84 балла соответственно;  $p = 0,0001$ ), а при  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$  — меньше, чем при  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} \geq 70\%$  (18,57 и 20,68 балла соответственно;  $p = 0,0001$ ).

У обследованных с  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$  вероятность наличия Cog-sum < 20 была выше в 2 раза (отношение шансов — ОШ 2,280 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,821 до 2,855) по сравнению с лицами с  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} \geq 70\%$ . У обследованных с  $\text{ОФВ}_1 < 80\%$  вероятность Cog-sum < 20 баллов также оказалась выше в 2 раза (ОШ 1,995 при 95% ДИ от 1,691 до 2,354) по сравнению с лицами с  $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ .

Изучены корреляции Cog-sum и Cog-mean с показателями ФВД, полом, возрастом, АД, ИМТ, ИК (табл. 1). Определены положительные корреляции Cog-sum, Cog-mean с полом,  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ ,  $\text{ОФВ}_1$ , отрицательные — с возрастом, с САД, ИК.

Таким образом, при изучении средних значений Cog-sum, вероятности Cog-sum < 20 баллов в зависимости от

### Сведения об авторах:

Рагино Юлия Игоревна — д.м.н., проф., рук. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний; e-mail: ragino@mail.ru

Шишкин Сергей Владимирович — к.м.н., с.н.с. лаб. клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний; e-mail: shishkin.s@ngs.ru

Воевода Михаил Иванович — д.м.н., проф., директор НИИТПМ, член-корр. РАН

### Контактная информация:

Ковалькова Наталья Алексеевна — м.н.с. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний «НИИТПМ»; 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; тел.: +7(383)373-1074; e-mail: terap2000@yandex.ru

**Таблица 1. Корреляции Cog-sum и Cog-mean с возрастом, полом, САД, ДАД, ИМТ, ИК**

Параметр	Cog-sum	Cog-mean
Пол	0,132*	0,132*
Возраст	-0,421*	-0,421*
САД	-0,135*	-0,126*
ДАД	-0,014	-0,014
ИМТ	0,15	0,15
ИК	-0,112*	-0,133*
ОФВ <sub>1</sub>	0,167*	0,167*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,116*	0,116*

*Примечание.* \* — корреляция значима на уровне 0,01 (корреляция Пирсона). САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

**Таблица 2. Ассоциации Cog-sum с полом, возрастом, ИМТ, ИК, САД, ОФВ<sub>1</sub> у мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет**

Параметр	Все обследованные	
	B (SE)	p*
Пол	1,022 (0,061)	<0,0001
Возраст	-0,276 (0,010)	<0,0001
ИМТ	0,004 (0,013)	0,738
ИК	-0,005 (0,004)	0,192
САД	-0,002 (0,003)	0,431
ОФВ <sub>1</sub>	0,031 (0,003)	<0,0001

*Примечание.* \* — использован линейный регрессионный анализ.

ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, результатов корреляционного анализа в популяции Новосибирска выявлены связи между показателями ФВД и снижением КН. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, наличие подобных ассоциаций связывают с результатом действия факторов риска, которые встречаются чаще у пациентов с заболеваниями легких, такими как курение, артериальная гипертензия и/или как следствие дыхательной недостаточности (например, гипоксемии) [10].

С целью выявления факторов, влияющих на Cog-sum, проведен множественный регрессионный анализ. В качестве независимых переменных включены пол, возраст, САД, ИМТ, ИК, ОФВ<sub>1</sub> (табл. 2). При этом не зарегистрировано достоверных ассоциаций между Cog-sum и ИК, ИМТ, САД. Обнаружена обратная ассоциация Cog-sum с возрастом, прямая — с ОФВ<sub>1</sub> и женским полом. Данная модель объяснила 21,6% вариативности Cog-sum у лиц в возрасте 45—69 лет.

Пошаговый регрессионный анализ подтвердил указанную отрицательную связь Cog-sum с возрастом ( $B=-0,281$ ;  $p<0,0001$ ), положительную ассоциацию Cog-sum с женским полом ( $B=1,148$ ;  $p<0,0001$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $B=0,034$ ;  $p<0,0001$ ).

Для определения степени ассоциации факторов, влияющих на Cog-sum <20 баллов, построены логистические регрессионные модели 1 и 2 (табл. 3 и 4). В модели 1 за бинарную зависимую переменную взяты показатели Cog-sum <20 баллов и Cog-sum 20—30 баллов. В качестве независимых факторов анализировали пол (мужчины, жен-

щины), возраст (группы 45—54, 55—64, 65—69 лет), ОФВ<sub>1</sub> ( $\geq 80\%$  и  $<80\%$ ). В полученной регрессионной модели 1 статистически значимыми переменными были пол, возраст, ОФВ<sub>1</sub>. Относительный риск наличия Cog-sum <20 баллов оказался выше в 1,7 раза ( $\text{Exp}(B)=1,721$ ;  $p<0,0001$ ) у мужчин, чем у женщин; в 1,8 раза ( $\text{Exp}(B)=1,766$ ;  $p<0,0001$ ) при ОФВ<sub>1</sub> <80%, чем при ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80\%$ , в 3,3 раза ( $\text{Exp}(B)=3,291$ ;  $p<0,0001$ ) в возрастной группе 55—64 лет и в 5,7 раза ( $\text{Exp}(B)=5,722$ ;  $p<0,0001$ ) — в возрастной группе 65—69 лет по сравнению с возрастной группой 45—54 лет.

При построении логистической регрессионной модели 2 за бинарную зависимую переменную приняты показатели Cog-sum <20 баллов и Cog-sum 20—30 баллов, а в качестве независимых факторов анализировали пол, возраст, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $\geq 70\%$  и  $<70\%$ ) (см. табл. 4). В полученной регрессионной модели 2 статистически значимыми переменными были пол, возраст, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Относительный риск наличия Cog-sum <20 баллов был выше в 1,7 раза ( $\text{Exp}(B)=1,692$ ;  $p<0,0001$ ) у мужчин, чем у женщин, в 1,7 раза ( $\text{Exp}(B)=1,693$ ;  $p<0,0001$ ) при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <70%, чем при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ  $\geq 70\%$ , в 3,3 раза ( $\text{Exp}(B)=3,290$ ;  $p<0,0001$ ) в возрастной группе 55—64 лет и 5,7 раза ( $\text{Exp}(B)=5,697$ ;  $p<0,0001$ ) в возрастной группе 65—69 лет по сравнению с возрастной группой 45—54 лет.

Несмотря на выявленные нами достоверные отрицательные корреляции между Cog-sum и АД, ИК, регрессионный анализ продемонстрировал наличие ассоциации Cog-sum с основными показателями ФВД независимо от АД и статуса курения. Статистически значимыми переменными в регрессионной модели также оказались возраст, что подтверждает известный факт об обратной связи с КН, и пол.

Существуют различные точки зрения на патогенез КН при обструктивных заболеваниях легких. Ранние исследования когнитивной функции при ХОБЛ направлены на поиск связи с гипоксемией, но КН регистрировались и в ее отсутствие у пациентов с ХОБЛ [10]. Позднее высказывалось предположение, что зависимые от кислорода ферменты, важные для синтеза нейромедиаторов, таких как ацетилхолин, могут играть ключевую роль в патофизиологии нейрональной дисфункции при гипоксемии [3]. Важная роль в развитии когнитивного дефицита при ХОБЛ также принадлежит дисциркуляторным нарушениям в церебральном бассейне [11]. Имеются данные в пользу того, что ХОБЛ ассоциируется с уменьшением объемов гиппокампа и серого вещества, которые коррелируют с показателями тяжести заболевания и когнитивной функцией [12, 13].

БА в отличие от ХОБЛ обычно ассоциирована с атопией и аллергическим воспалением, а не с воздействием курения. Авторы нескольких исследований указывают на связь между нейрокогнитивной дисфункцией и БА, ссылаясь на такие механизмы, как нарушения сна, влияние проводимой терапии и наличие системного воспаления [14—18].

В рамках изучаемой проблемы нами вычислен показатель ОФВ<sub>1</sub>(max—min), характеризующий разброс показателя ОФВ<sub>1</sub> при выполнении спирометрии (помимо воспроизводимых результатов). Минимальное значение ОФВ<sub>1</sub>(max—min) составило 0, максимальное — 2,93 л. Обследованных лиц с ОФВ<sub>1</sub>(max—min)  $\leq 0,150$  л оказалось 58,3%, с ОФВ<sub>1</sub>(max—min)  $>0,150$  л — 41,7%.

Таблица 3. Ассоциации Cog-sum с полом, возрастом, ИМТ, ИК, САД, ОФВ<sub>1</sub> у мужчин и женщин 45—69 лет (модель 1)

Параметр	B (SE)	p*	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
Пол	0,543 (0,070)	<0,0001	1,721	От 1,500 до 1,975
Возраст, годы:		<0,0001		
45—54				
55—64	1,191 (0,101)	<0,0001	3,291	От 2,698 до 4,014
65—69	1,744 (0,105)	<0,0001	5,722	От 4,660 до 7,026
ОФВ <sub>1</sub>	0,569 (0,089)	<0,0001	1,766	От 1,484 до 2,102

Примечание. Здесь и в табл. 4 \* — использован бинарный логистический регрессионный анализ.

Таблица 4. Ассоциации Cog-sum с полом, возрастом, ИМТ, ИК, САД, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у мужчин и женщин 45—69 лет (модель 2)

Параметр	B (SE)	p*	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
Пол	0,526 (0,070)	<0,0001	1,692	От 1,474 до 1,942
Возраст, годы:		<0,0001		
45—54				
55—64	1,191 (0,101)	<0,0001	3,290	От 2,699 до 4,012
65—69	1,740 (0,105)	<0,0001	5,697	От 4,640 до 6,995
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,527 (0,121)	<0,0001	1,693	От 1,336 до 2,145

Определена ассоциация величины ОФВ<sub>1</sub>(max—min) с Cog-sum. Так, средние значения ОФВ<sub>1</sub>(max—min) оказались больше при Cog-sum <20 баллов, чем при Cog-sum 20—30 баллов (0,157 и 0,215 мл соответственно;  $p < 0,0001$ ). Зарегистрирована достоверная отрицательная корреляция между ОФВ<sub>1</sub>(max—min) и Cog-sum ( $r = -0,164$ ;  $p = 0,001$ ).

Нами выявлена обратная связь ОФВ<sub>1</sub>(max—min) с показателем нарушения когнитивной функции, указывающая на необходимость большего количества попыток для получения воспроизводимых результатов при спирометрии пациентам с КН. Полученные результаты не противоречат данным литературы, из которых известно, что бальные оценки состояния когнитивной функции MMSE (Mini mental state examination) у пациентов с ХОБЛ ниже, чем у пациентов контрольной группы [19]. Пациен-

ты с оценкой по MMSE <24 баллов, как правило, не в состоянии выполнить качественный маневр спирометрии, пациенты же с оценкой по MMSE <20 баллов чаще всего не могут выполнить маневр спирометрии [20].

## Заключение

Таким образом, исследование, проведенное нами на популяционном уровне, позволило выявить статистически значимые ассоциации между ФВД и КН. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что снижение основных показателей ФВД является независимым предиктором КН.

Работа выполнена при поддержке гранта Wellcome Trust (064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z).

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Larrabee GJ, Crook TM. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr*. 1994;6(1):95-104. doi:10.1017/s1041610294001663.
- Ahmadzadeh GH, Farhat A, Soltani D. Prevalence of cognitive dysfunction in old patients admitted in emergency room. *Neurodegenerative Dis*. 2007;4(1):124.
- Dodd JW. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):32. doi:10.1186/s13195-015-0116-3.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary Updated 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-1276. doi:10.1081/copd-120030163.
- Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan Hankinson KB. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:179-187. doi:10.1164/ajrccm.159.1.9712108.
- Локшина А.Б., Захаров В.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. *Врач*. 2009;4:21-25.
- Чучалин А.Г., Черняк А.В., Чикина С.Ю. *Функциональная диагностика в пульмонологии. Практическое руководство*. М.: Атмосфера; 2009.
- Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром — универсальное патологическое состояние в пульмонологии. *Пульмонология и аллергология*. 2006;1:3-8.

9. Stephan BC, Brayne C, Savva GM, Matthews FE. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study, Occurrence of medical co-morbidity in mild cognitive impairment: implications for generalisation of MCI research. *Age Ageing*. 2011;40:501-507. doi:10.1093/ageing/afr057.
10. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:913-922. doi:10.1183/09031936.00125109.
11. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Колчева Ю.А. Когнитивные нарушения и церебральная гемодинамика при хронической обструктивной болезни легких и др. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011;35(3):8-13.
12. Li J, Fei GH. The unique alterations of hippocampus and cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2013;14:140. doi:10.1186/1465-9921-14-140.
13. Zhang H, Wang X, Lin J, Sun Y, Huang Y, Yang T. Reduced regional gray matter volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a voxel-based morphometry study. *Am J Neuroradiol*. 2013;34:334-339. doi:10.3174/ajnr.a3235.
14. Bozek A, Krajewska J, Jarzab J. The improvement of cognitive functions in patients with bronchial asthma after therapy. *J Asthma*. 2010;47:1148-1152. doi:10.3109/02770903.2010.513077.
15. Caldera-Alvarado G, Khan DA, Defina LF, Pieper A, Brown ES. Relationship between asthma and cognition: the Cooper Center Longitudinal Study. *Allergy*. 2013;68:545-548. doi:10.1111/all.12125.
16. 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. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10:549-555. doi:10.2174/1567205011310050011.
17. Chen MH, Li CT, Tsai CF, Lin WC, Chang WH, Chen TJ. Risk of dementia among patients with asthma: a nationwide longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:763-767. doi:10.1016/j.jamda.2014.06.003.
18. Peng YH, Wu BR, Su CH, Liao WC, Muo CH, Hsia TC, Kao CH. Adult asthma increases dementia risk: a nationwide cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2014;69:123-128. doi:10.1136/jech-2014-204445.
19. Sarınc Ulaşlı S, Oruç S, Günay E, Aktaş O, Akar O, Koyuncu T, Ünü M. Effects of COPD on cognitive functions: a case control study. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24298960> 2013;61(3):193-199.
20. Allen S, Yeung P, Janczewski M, Siddique N. Predicting inadequate spirometry technique and the use of FEV1/FEV3 as an alternative to FEV1/FVC for patients with mild cognitive impairment. *Clin Respir J*. 2008;2(4):208-213. doi:10.1111/j.1752-699X.2008.00063.x.

Поступила 09.06.2015