

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Новикова Мария Сергеевна

**Нелекарственная коррекция легких и умеренных сосудистых
когнитивных нарушений**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Захаров Владимир Владимирович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Планирование питания.....	17
1.2. Физические упражнения.....	25
1.3. Когнитивный тренинг.....	34
1.4. Комбинированные методики.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Методы обследования.....	50
2.2. Методы лечения.....	51
2.3. Статистическая обработка данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. Общая характеристика обследованных групп.....	54
3.2. Коррекция сосудистых когнитивных нарушений.....	57
3.2.1. Сравнение результатов лечения в группе исследования.....	57
3.2.2. Сравнение результатов лечения в группе сравнения.....	58
3.2.3. Сравнение результатов лечения между группами	59
3.2.4. Динамика когнитивных функций.....	61
3.3. Коррекция эмоционально-поведенческих нарушений.....	62
3.3.1. Сравнение результатов лечения в группе исследования.....	62
3.3.2. Сравнение результатов лечения в группе сравнения.....	63
3.3.3. Сравнение результатов лечения между группами.....	63
3.3.4. Динамика эмоционально-поведенческих нарушений.....	66
3.4. Коррекция показателей качества жизни.....	67
3.4.1. Сравнение результатов лечения в группе исследования.....	67
3.4.2. Сравнение результатов лечения в группе сравнения.....	68
3.4.3. Сравнение результатов лечения между группами.....	69
3.4.4. Динамика показателей качества жизни.....	70
3.5. Предикторы эффективности многомодальной нелекарственной терапии.....	72

ОБСУЖДЕНИЕ.....	77
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Профилактика и лечение когнитивных нарушений (КН) являются важной задачей здравоохранения. В настоящее время общее число пациентов, страдающих деменцией, превышает 50 млн человек, и по прогнозам, достигнет 152 млн человек к 2050 году. [1] Сосудистые когнитивные нарушения - вторая по частоте причина возникновения когнитивного дефицита после Болезни Альцгеймера. Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) — это синдром, развивающийся при гетерогенной группе заболеваний, связанных с поражением сосудов головного мозга.

Перспективным представляется воздействие на ранние стадии когнитивного снижения. Данные о фармакологическом лечении на этом этапе ограничены, и актуальными становятся исследования нелекарственного воздействия на недементные когнитивные нарушения. На стадии выраженных когнитивных нарушений лечение пациентов ограничивается препаратами базисной симптоматической терапии, а также пациенты нуждаются в постороннем уходе и имеют ограничения в повседневной жизни, социальных контактах, профессиональной деятельности. [4,27,28] В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в РФ и одной из ведущих причин смерти во всем мире. Однако роль последствий поражения сердечно-сосудистой системы, не приводящих к летальному исходу, не менее трагична. Неконтролируемая артериальная гипертензия, избыточная масса тела, сахарный диабет, дислипидемия – причины поражения сосудов, в том числе и сосудов головного мозга.

Важная задача мирового здравоохранения не только в увеличении продолжительности жизни, но и в том, чтобы позволить человеку любого возраста быть функционально активным и иметь достаточное качество жизни.

Таким образом, изучение нелекарственных методов лечения когнитивных расстройств и оценка их эффективности остаются актуальными в настоящее время

в связи с широким распространением проблемы, старением населения и недостаточной эффективностью лекарственной терапии на ранних стадиях когнитивного дефицита. Разработка и внедрение алгоритма нелекарственной помощи пациентам с когнитивными нарушениями может стать простым, эффективным и доступным методом лечения и профилактики инвалидизирующего повреждения головного мозга [18, 24].

Степень ее разработанности

В литературе встречается большое количество работ, посвященных нелекарственным методам лечения когнитивных нарушений. Но они, в основном, посвящены лечению Болезни Альцгеймера или когнитивных нарушений без уточнения этиологии. Сосудистые когнитивные нарушения становятся объектом исследования, как правило, на стадии выраженных когнитивных нарушений. Исследователями получены противоречивые результаты об эффективных методах нефармакологической коррекции на стадии легких и умеренных когнитивных нарушений. Нет единого мнения о том, какие конкретно нелекарственные методики будут эффективны при сосудистых когнитивных расстройствах.

Цель и задачи

Целью исследования является разработка комбинации нелекарственных методик, эффективной для коррекции недементных сосудистых когнитивных нарушений.

- 1) Оценить динамику когнитивных расстройств до и после лечения;
- 2) Оценить влияние лечения на эмоционально-поведенческую сферу и качество жизни;
- 3) Оценить долговременную динамику прогрессирования когнитивных расстройств при использовании нелекарственных методов коррекции;

4)Оценить предикторы эффективности нелекарственных методов лечения когнитивных нарушений.

Научная новизна

Исследована эффективность многоmodalного нелекарственного лечения недементных сосудистых когнитивных нарушений. Оценено влияние многоmodalного нелекарственного лечения на эмоционально-аффективные нарушения и качество жизни у пациентов с СКН. Эффективность лечения рассмотрена в долгосрочной перспективе, оценена устойчивость эффекта и после прекращения лечения. Определены предикторы эффективности многоmodalного нелекарственного лечения у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Наилучший эффект отмечен у пациентов с меньшим поражением белого вещества и низким уровнем образования.

Личный вклад

Личный вклад автора состоит в определении целей и задач исследования, выборе методов и разработке дизайна, самостоятельном сборе жалоб, анамнеза, проведении неврологического осмотра и нейропсихологического тестирования. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы, который изложен в тексте диссертационного исследования. Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования, обработки и интерпретации экспериментальных данных, формулировании выводов и практических рекомендаций, подготовки основных публикаций по итогам выполненной работы.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполненного исследования разработана курсовая программа многомодальной нелекарственной терапии, подтверждена ее эффективность в коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств сосудистой этиологии. Продемонстрированы эффективность нелекарственной коррекции в лечении когнитивных нарушений и связанных с ними эмоционально-аффективных расстройств, а также повышение качества жизни пациентов на фоне лечения. Определена длительность сохранения эффекта лечения после прекращения терапии. Оценена динамика когнитивных, эмоционально-аффективных нарушений, качества жизни у пациентов без лечения на протяжении одного года. Выявлены предикторы эффективности лечения.

Методология и методы исследования

Проведено клиническое открытое рандомизированное контролируемое исследование. Всем пациентам проводилось рутинное физикальное исследование по органам и системам, клиническое неврологическое и нейropsychологическое исследования. Нейropsychологическое исследование включало следующие методики: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Тест прокладывания маршрута, части А и В (Trail Making Test A, B – TMT A,B), Символьно-цифровой тест (The Digit Symbol Substitution Test - DSST), Литеральные ассоциации, Категориальные ассоциации, Тест на «12 слов», Батарея тестов лобной дисфункции (The Frontal Assessment Battery - FAB) и психометрические шкалы: Тест тревожности Спилбергера — Ханина, Шкала Депрессии Бека, Шкала качества жизни - Опросник SF-36 (The Short Form-36). Все методы исследования выполнялись 4 раза: на момент включения в исследование, спустя месяц после курса лечения, через 6 месяцев и через 1 год после начала исследования. Полученные данные были обработаны с применением методов медицинской статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Многомодальная нелекарственная терапия является эффективным методом коррекции недементных сосудистых когнитивных нарушений.
2. Лучший эффект в отношении когнитивных функций наблюдается у пациентов с меньшим поражением белого вещества и низким уровнем образования.
3. Нелекарственная терапия способствует коррекции уровня тревожности и улучшению качества жизни у пациентов с легкими и умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями.
4. Эффект нелекарственной терапии в течение 1 мес. в отношении когнитивных функций может сохраняться до 6 мес. после окончания лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология: п.3,18,20.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждают достаточный объем выборки (60 человек), применение актуальных методов диагностики и лечения, использование рекомендуемых методов статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Основные результаты диссертации были представлены на XXVII Международной научно-практической конференции "Пожилой больной. Качество жизни" 5-6 октября 2022 г. Апробация результатов прошла на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени

Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 11 от 21.02.2024)

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ в журналах, индексируемых в международной базе Scopus в том числе: оригинальных научных статей, отражающих результаты диссертации – 4 статьи; 2 статьи – литературные обзоры.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах текста, содержит 19 таблиц и 5 рисунков. Включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы содержит 180 источников. Из них 33 российских и 147 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нарушение когнитивных функций может развиваться в рамках широкого спектра заболеваний головного мозга. Сосудистое поражение головного мозга является второй по частоте причиной развития синдрома когнитивных расстройств после дегенеративных заболеваний [29]. В настоящее время в связи с растущей тенденцией увеличения продолжительности жизни, и следовательно, увеличением в популяции людей пожилого и старческого возраста, вопрос изучения когнитивных расстройств стоит наиболее остро. По мере старения населения распространенность когнитивных нарушений возрастает и достигает 20 % у людей от 60 до 70 лет, и около 40% у лиц старше 80 лет [61].

В большинстве случаев выраженным когнитивным нарушениям предшествуют субъективные, лёгкие и умеренные когнитивные нарушения. О субъективных когнитивных нарушениях говорят, когда имеются длительные жалобы пациента на снижение когнитивного функционирования, но при нейропсихологическом тестировании объективных отклонений не выявляется [164].

При лёгких (умеренных) КН имеются жалобы на когнитивное снижение, при нейропсихологическом тестировании выявляются отклонения от возрастной нормы, но при этом самостоятельность в повседневной жизни сохранена [4,9,32]. Выделяют несколько типов умеренных когнитивных нарушений (УКН) в зависимости от пострадавшей функции. При амнестическом типе наблюдаются только нарушения памяти (монофункциональный тип). Или нарушение памяти сопровождается нарушением и других когнитивных функций (полифункциональный тип). При полифункциональном неамнестическом типе наблюдается снижение ряда когнитивных функций, но память остается сохранной. А если происходит снижение одной какой-либо когнитивной функции при сохранении памяти, то говорят об монофункциональном неамнестическом типе [6,33].

В связи с широким распространением сосудистой патологии головного мозга отдельно выделяют умеренные сосудистые когнитивные нарушения. Основными клиническими проявлениями сосудистых когнитивных нарушений являются снижение управляющих функций головного мозга и замедление темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебания концентрации внимания (флюктуации) [3,177,25].

Среди сосудистых когнитивных нарушений выделяют:

1. постинсультные КН, возникающие вследствие острого нарушения мозгового кровообращения;
2. мультиинфарктные КН, которые происходят в результате повторных нарушений мозгового кровообращения и характеризуются ступенчатообразным нарастанием симптоматики;
3. подкорковые КН, возникающие в результате поражения сосудов малого калибра, чаще всего из-за недостаточного контроля артериальной гипертензии;
4. смешанные КН [170].

Лечение синдрома когнитивных нарушений определяется этапом эволюции когнитивного дефицита и включает лекарственные и нелекарственные методики. Среди лекарственных препаратов, применяемых при деменции, зарекомендовали себя ацетилхолинергические и антиглутаматные препараты. При синдроме умеренных когнитивных расстройств предпочтение отдают метаболическим препаратам и нелекарственным методам лечения. Однако, существует положительный опыт применения антиглутамантных препаратов у пациентов с синдромом УКР [14]. Наиболее перспективным направлением терапии недементных КН являются поведенческие, психологические и другие нефармакологические методики.

Впервые взаимосвязь между когнитивным снижением и сосудистым поражением головного мозга была предположена в 1672 году английским врачом T.Willis. В наблюдении было отмечено прогрессирующее снижение когнитивных функций различной степени выраженности у больных с остро развившимся гемипарезом. В конце XIX века профессор психиатрии и неврологии, Отто Людвиг

Бинсвангер, наблюдая группу пациентов, предположил зависимость между прогрессирующим когнитивным снижением и множественным поражением белого вещества головного мозга. До середины XX в. не было четкого нозологического разделения между сосудистой и смешанной деменцией и болезнью Альцгеймера. Но уже в 1974 г В. Хачинский ввел понятие «мультиинфарктной деменции», что явилось предпосылкой к современной классификации сосудистых когнитивных нарушений [51].

Для установления диагноза сосудистых когнитивных нарушений применяют нейропсихологическое тестирование. Наиболее чувствительным для выявления недементных когнитивных нарушений является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) [21,22]. При более детальном исследовании когнитивных функций используют тесты для оценки управляющих функций и внимания: тесты литеральных ассоциаций, категориальных ассоциаций, и тест прокладывания маршрута (англ. – Trail making test, TMT), тест символьно-числового кодирования (англ. – Digit Symbol Substitution), тест рисования часов. Подкорковые сосудистые КН обычно сопровождаются изменениями в эмоционально-поведенческой сфере, поэтому одновременно с нейропсихологическими тестами целесообразно проводить оценку эмоционального состояния пациента, используя в первую очередь методики для выявления тревоги и депрессии [56,132]. Эмоционально-поведенческие нарушения (ЭПН) часто сопровождают когнитивное снижение, ухудшая течение и прогноз заболевания.

Депрессия сочетается с когнитивными нарушениями при сосудистом поражении мозга более чем в 50% случаях [23]. В проспективном исследовании Kim Y. и соавт. принимало участие 228 пациентов с КН и цереброваскулярной патологией. Было показано, что выраженность депрессии зависит от стадии повреждения белого вещества головного мозга, что может свидетельствовать об органической сосудистой природе эмоциональных нарушений у пациентов с цереброваскулярной патологией [56].

Вообще, депрессия часто коморбидна КН вне зависимости от наличия или отсутствия цереброваскулярного заболевания. Однако, сосудистая депрессия имеет отличительные характеристики. Для сосудистой депрессии характерно позднее начало, более значительное нарушение управляющих функций и внимания, сужение круга интересов и ангедония. Для этого типа депрессии не характерно выраженное чувство вины, суицидальные мысли и ажитация. Обычно сосудистая депрессия хуже поддается медикаментозному лечению [44].

Нейровизуализационные данные не являются определяющим признаком сосудистых когнитивных нарушений, хотя часто используются в качестве дополнительного метода и в клинических исследованиях. Компьютерная томография малоинформативна в верификации сосудистой этиологии когнитивных нарушений. При хронических формах цереброваскулярных заболеваний чаще применяется магнитно-резонансная томография (МРТ), реже позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Многочисленными исследованиями установлены нейрорадиологические признаки сосудистых когнитивных нарушений. К ним относятся немые инфаркты, микрокровоизлияния, церебральная атрофия, гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз). Немые инфаркты возникают вследствие поражения вещества мозга без проявления острой неврологической симптоматики, соответствующей очагу. Микрокровоизлияния представляют собой очаги пониженного сигнала в специальных геморрагических режимах [74,135]. Гиперинтенсивность белого вещества – это зоны повышенного МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR, разнообразной формы и размера, обычно двусторонние симметричные, с тенденцией к сливанию. Для оценки выраженности поражения белого вещества наиболее часто применяют шкалу Fazekas [178].

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития сосудистых когнитивных нарушений. Основные немодифицируемые факторы риска — это возраст и генетические факторы [144]. Артериальная гипертензия – один из основных модифицируемых факторов риска. Пагубное влияние повышенного артериального давления на когнитивные функции известно еще с середины XX века. В настоящее время патогенез сосудистых когнитивных

нарушений вследствие артериальной гипертензии включает изменения сосудов крупного и мелкого калибра. Повышение артериального давления в сочетании с дислипидемией способствует атеросклерозу крупных сосудов, увеличению жесткости, ремоделированию сосудистой стенки, повышению гидродинамического давления. Особенно уязвимы капилляры и артериолы коры, перивентрикулярного пространства и базальных ганглиев, так как эти сосуды имеют ограниченные коллатерали и анастомозы. Патологические изменения мелких сосудов головного мозга включают эндотелиальную дисфункцию, липогиалиноз, фибриноидный некроз, нарушение ауторегуляции. Кроме того, наблюдается нарушение гематоэнцефалического барьера, гипервозбудимость коры и дисбаланс нейротрансмиттеров [25,117].

Рядом исследователей отмечается роль сосудистого поражения гиппокампа и снижение регионарного кровотока в патогенезе как смешанных, так и сосудистых когнитивных нарушений [115].

В литературном обзоре, проведенном Vinciguerra L. и соавт., рассмотрено 46 статей, посвященных возможным биомаркерам сосудистых когнитивных нарушений. Отмечено, что у пациентов с сосудистыми КН повышено содержание гомоцистеина, оксида азота, цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ и др.), снижена функция антиоксидантных систем) и понижено содержание липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови [175].

В предупреждении когнитивных нарушений любой этиологии большое значение имеет профилактика. Важную роль играет своевременное выявление и адекватная коррекция артериальной гипертензии, а также других соматических заболеваний, отказ от вредных привычек. Лечение сосудистых КН включает лекарственные и нелекарственные методики. К лекарственному лечению относят симптоматическую (специфические противодементные препараты) и патогенетическую (нейрометаболические препараты) терапию [21].

Анализируя данные двух исследований (Syst-Eur, PROGRESS), можно сделать вывод о возможности профилактики когнитивных нарушений (как при БА, так и у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями)

антигипертензивными препаратами. В исследовании Syst-Eur, было продемонстрировано снижение риска деменции при длительном лечении артериальной гипертензии с помощью комбинированной терапии [168]. Исследование PROGRESS показало, что применение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) с диуретиками приводило к снижению частоты развития когнитивного снижения после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения [92].

В исследование SPRINT MIND, проводимом в США и Пуэрто-Рико, оценивалось влияние снижения систолического артериального давления на риск развития деменции. За период наблюдения около 5 лет достоверной статистической разницы между группой исследования, пациенты которой придерживались артериального давления менее 120 мм.рт.ст, и группой контроля, где систолическое артериальное давление было менее 140 мм.рт.ст [155]. Также имеются данные, что жесткость артериальной стенки вследствие длительной артериальной гипертензии способствует отложению амилоида в головном мозге пожилых людей без КН [120].

Отрицательное влияние ожирения на сердечно-сосудистую и эндокринную системы широко известны, однако имеются данные, что повышенная масса тела оказывает непосредственное влияние на когнитивные функции через изменение метаболизма глюкозы в головном мозге, нейротрансмиссию, инициацию хронического воспаления [57,147,154].

Также к факторам риска относят сахарный диабет, перенесенные нарушения мозгового кровообращения, ишемическую болезнь сердца, хроническую болезнь почек, гиперлипидемию, в частности, повышение триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамию, низкий уровень образования и интеллектуальной активности [43,122,169,174].

Кроме факторов риска выделяют также факторы, оказывающие защитное воздействие на когнитивные функции. К ним относят когнитивный резерв, уровень образования, социальные факторы.

Понятие когнитивного резерва основано на теории нейропластичности. Известно, что в головном мозге взрослого человека под действием различных

внешних факторов могут происходить изменения, на молекулярном, клеточном уровнях и изменения функциональной активности [137,121]. На молекулярном уровне нейропластичности способствует активация глутаматергических NMDA-рецепторов, норадренергических, дофаминергических и серотонинергических рецепторов, а активация тормозящих ГАМК-А-рецепторов тормозит процессы нейропластичности.[111].

С понятием когнитивного резерва связано понятие церебральный или «мозговой» резерв. Исследователями принято различать эти два аспекта. Под церебральный резервом понимают анатомические особенности, структуру мозга. Поэтому церебральный резерв считается немодифицируемым фактором. Когнитивный резерв, напротив, постоянно подвержен изменениям. На него влияют множество факторов, такие как образование, образ жизни, хобби и другое. [5]. Когнитивный резерв позволяет минимизировать клинические проявления сосудистых или нейродегенеративных заболеваний [75]. Концепция когнитивного резерва определяет высокую адаптивную и компенсаторную возможность головного мозга. Этим феноменом можно объяснить несоответствие между степенью поражения вещества головного мозга и клинической картиной [10].

Несмотря на то, что умеренные когнитивные нарушения могут длительно протекать без прогрессирования, либо подвергаться обратному развитию, синдром УКН следует рассматривать как продромальную стадию выраженного когнитивного дефицита. Поэтому важна профилактика, ранняя диагностика и лечение, позволяющие как повысить качество жизни пациентов с УКН, так и замедлить прогрессирования заболевания, а следовательно, отсрочить появление деменции [26,27].

В лечении когнитивных нарушений применяются немедикаментозные методы и лекарственные средства. Специфическая противодементная терапия имеет прочную доказательную базу на стадии выраженных когнитивных нарушений. Среди препаратов на этой стадии наиболее убедительную доказательную базу имеют ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [11,79]. В последнее время также высказываются предположения об вероятной

эффективности антагонистов NMDA-рецепторов на стадии УКР [13]. Следует отметить, что, теоретически, использование на додементных стадиях мемантина, является перспективным, так как данный препарат имеет несомненный нейропротективный потенциал. Однако, клинический опыт применения мемантина на стадии УКН относительно невелик [30,15]. В то же время, исследования эффективности ацетилхолинергических препаратов на стадии УКН в основном не показали их эффективности у пациентов без деменции.

Все больше значение приобретают немедикаментозные методы терапии когнитивных нарушений. Наиболее распространенные из них это - планирование питания, физические нагрузки, когнитивный тренинг, а также сочетанные методики.

1.1. Планирование питания

Планирование питания – доступная профилактическая стратегия, которая может широко применяться среди пациентов и практически лишена побочных эффектов. Исследования в этой области проводились по нескольким направлениям: это пищевые добавки витаминов и микроэлементов, повышение содержание полиненасыщенных жирных кислот, снижение в рационе простых углеводов и сахаров, добавление определенных продуктов к диете, приверженность к определенной модели питания.

В литературном обзоре, проведенном G. S. Vlachos и N. Scarmeas, было рассмотрено 28 рандомизированных клинических исследований (РКИ), пациентов с УКР (10 работ) или болезнью Альцгеймера (18 работ, от легкой до умеренной деменции). Были включены пациенты, дополнительно употребляющие к рациону витамины, микроэлементы или антиоксиданты. Наиболее часто в пищевой рацион включали витамины группы В, фосфатидилсерин, витамин Е, омега-3-жирные кислоты. Было выявлено, что пищевые добавки более эффективны на стадии УКР, чем на стадии выраженного когнитивного снижения [178]. В другом систематическом обзоре были рассмотрены результаты 7 РКИ с включением омега-

3 жирных кислот в диету пациентов с болезнью Альцгеймера. Эффективность показана только на начальных стадиях заболевания [141].

В работе McNamara R.K. и соавт в 24-недельном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучена эффективность добавления в рацион омега3 жирных кислот, антоцианов и флавоноидов. 94 пациента с субъективным когнитивным снижением были разделены на четыре группы: первая - получала рыбий жир и плацебо, вторая - чернику и плацебо, третья - рыбий жир и чернику, четвертая группа – плацебо. В результате наблюдения лучший результат по тесту словесного обучения Хопкинса (HVLТ) был во второй группе (антоцианы черники и плацебо), а по опроснику нарушений управляющих функций (Dysexecutive Questionnaire – DEX) в первой группе (рыбий жир и плацебо). [66].

Крупное исследование VITACOG, проведенное в Оксфорде, изучало влияние приема витаминов группы В, снижающих уровень общего гомоцистеина в плазме, на замедление скорости атрофии головного мозга у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями в рандомизированном контролируемом исследовании. Участниками являлись пациенты среднего возраста - $76 \pm 4,5$ с УКН ($n=168$), которые были рандомизированы на две группы: одну лечили фолиевой кислотой (0,8 мг / день), витамином В 12 (0,5 мг / день) и витамином В 6 (20 мг / день), другую – плацебо. Оценка когнитивных функций проводилась с помощью MMSE и телефонного интервью. Степень атрофии мозга оценивалась с помощью МРТ. В результате было показано, что уровень гомоцистеина имеет прямую взаимосвязь с уровнем атрофии головного мозга; также атрофия головного мозга связана с более низкими показателями нейропсихологического тестирования [140].

Имеются данные, что рационы с повышенным содержанием растительных продуктов оказывают преимущественное положительное влияние на управляющие функции [116].

Комбинированное добавление биологически активных добавок к диете также было рассмотрено в работе Сісего А F и соавт. В этом РКИ приняли участие 30 пациентов с УКР. Участники получали комбинацию биологически активных пищевых добавок на основе экстрактов растений (*Bacopa monnieri*, *Crocus sativus*),

меди, фолиевой кислоты и витаминов группы В и D. Состояние пациентов оценивали с помощью шкалы краткой оценки психического статуса, шкалы психологического стресса (PSM-25), шкалы самооценки депрессии Цунга. В группе активного лечения улучшились когнитивные функции, и снизился уровень стресса. Обе группы испытали значительное снижения уровня депрессии [153].

Влияние добавления фолиевой и докозагексаеновой кислот к рациону пациентов с УКР исследовано в работе Li M и соавт. 240 пациентов были разделены на четыре группы: группа, принимающая только фолиевую кислоту, группа, получающая докозагексаеновую кислоту, группа, принимающая обе кислоты, и группа плацебо. Спустя 6 месяцев уровень провоспалительных цитокинов был ниже в группе, принимающей сочетание фолиевой и докозагексаеновой кислот, в этой группе также был ниже уровень цитокинов [87].

В профильном исследовании M. K. Taylor и соавт. доказана связь высокогликемической диеты и избыточного накопления амилоида. В исследовании было задействовано 128 пациентов среднего возраста $71,3 \pm 5,1$ года с нормальным когнитивным статусом. Средняя частота потребления продуктов оценивалась за предыдущий год на основе опроса пациентов. Всем участникам выполнялась ПЭТ с внутривенным введением флорбетапира F-18. Была выявлена связь между высоким потреблением сахара и повышением времени в тесте прокладывания пути А и В, а также у пациентов, придерживающихся высокогликемической диеты, было выявлено повышение накопления амилоида [37].

Исследования, проведенные на животных, подтверждают, что высокогликемическая диета способствует висцеральному ожирению и снижению когнитивных функций. Также исследования на животных показывают, что богатая пищевой солью диета приводит к когнитивной дисфункции, связанной с гиперфосфорилированием тау-белка и дефицитом оксида азота в церебральных эндотелиальных клетках и церебральной гипоперфузией [81,109].

Рекомендации по питанию, основанные на клинических исследованиях, включают минимизацию потребления транс- и насыщенных жиров, молочных продуктов и увеличение потребления овощей, фруктов, бобовых (бобы, горох и

чечевица) и цельного зерна. Включение пищевых добавок в рацион пациентов с КН также было исследовано в работе Ruth Remington и соавт. В исследовании участвовало 34 пациента с УКР. Участники были разделены на группу исследования и группу сравнения. Группа исследования получала пищевые добавки: фолаты, альфа-токоферол, В12, S-аденозилметионин, N-ацетилцистеин, ацетил-L-карнитин, группа сравнения – плацебо. Наблюдение проводилось в течение 6 месяцев. Группа исследования улучшила показатели по клинической рейтинговой шкале деменции. А в группе плацебо показатели снизились [38].

Снижение избыточной массы тела в качестве профилактической меры когнитивных нарушений рассмотрено в исследовании Nogie NC и соавт. В этом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании участвовало 80 пациентов с УКР среднего возраста $-68,1 \pm 4,9$ года, с индексом массы тела $35,5 \pm 4,4$ кг / м (2), 83,7% женщин, 26,3% носителей аллеля 4 APOE. Пациенты были разделены на группы: группа, получающая рекомендации по питанию ($n = 40$) на групповых собраниях, направленных на снижение веса за счет ограничения калорийности в течение 12 месяцев, и контрольная группа. Группа исследования выполняла 150 мин аэробной нагрузки в неделю, и соблюдала диету с повышенным содержанием клетчатки, фруктов и овощей. Всем пациентам проведено нейропсихологическое тестирование, а также определялся генотип APOE, физическая работоспособность. Через 12 мес. после начала исследования большинство нейропсихологических тестов улучшились без разницы между группами. При анализе результатов снижение ИМТ было связано с улучшением вербальной памяти, беглости речи, управляющих функций. Это улучшение было выражено для пациентов более молодого возраста (для памяти и беглости речи) и у носителей аллеля $\epsilon 4$ APOE (для управляющей функции). Изменения в оценке инсулинорезистентности, С-реактивного белка, лептина и потребления энергии, углеводов и жиров были также связаны с улучшением когнитивных тестов [60].

Широко исследуется влияние приверженности к определенным моделям питания на когнитивные функции (Таблица 1). В качестве повседневного рациона рассматриваются средиземноморская и кетогенная диеты, антигипертензивная

диета (DASH: Dietary Approach to Systolic Hypertension). Все большую популярность набирает система питания, сочетающая принципы средиземноморской и антигипертензивной диет диета MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) [128].

Встречаются работы, где показано, что соблюдение средиземноморской диеты связано со снижением риска КН. В обзоре Singh B. и соавт. проанализированы проспективные когортные исследования в течение не менее 1 года за пациентами с УКН или БА, общее количество составило 482 пациента в возрасте более 65 лет. В результате было установлено, что приверженность средиземноморской диете связана со снижением риска возникновения когнитивных нарушений в среднем на 33% [50]. В исследовании PREDIMED-NAVARRA авторами проводилось сравнение влияния на когнитивные функции двух модификаций средиземноморской диеты (с повышенным содержанием орехов и с повышенным содержанием оливкового масла) с гипополипидемической диетой. Пациентов тестировали с применением Краткой шкалы оценки психического статуса и теста рисования часов. Спустя 6,5 лет наблюдения лучшие результаты когнитивного тестирования отмечены в группе модификации средиземноморской диеты с повышенным содержанием оливкового масла, на втором месте была группа средиземноморской диеты с включением орехов. А наиболее низкие были у пациентов соблюдающих гипополипидемическую диету [127].

В исследовании Yasong Bo и соавт. изучено влияние употребления полиненасыщенных жирных кислот пациентами с диагнозом легких или умеренных КН (n=86). Пациенты, которые принимали полиненасыщенные жирные кислоты в виде пищевых добавок показали лучшие результаты по сравнению с участниками, принимавшими плацебо. [167].

Систематический обзор, проведенный Solfrizzi V. и соавторами, включил 32 наблюдательных исследования, в которых участвовали лица старше 60 лет с различными когнитивными расстройствами (в общем количестве 3863 пациента). Было получено, что повышенное содержание в рационе насыщенных жирных

кислот повышало риск когнитивного снижения, а употребление моно- и полиненасыщенных жирных кислот, напротив, уменьшало вероятность КН [138].

Имеются сообщения, о влиянии различных продуктов средиземноморской диеты на когнитивные функции. Например, употребление цельных злаков ассоциировано с улучшением когнитивных функций, а употребление морской рыбы снижает риск возникновения деменции. [126].

Кетогенная диета является перспективным рационом для профилактики КН. Ее основу составляют продукты с высоким содержанием жиров и пониженным содержанием углеводов. Это способствует ограничению поступления глюкозы и активации продукции кетоновых тел - кетогенеза в печени. Кетоновые тела снижают экспрессию медиаторов воспаления и апоптоза, обладают нейропротекторным действием. Молекулярные механизмы диеты обусловлены снижением продукции циклооксигеназы-2 и оксида азота, снижением активности цитокинов и противовоспалительным действием путем активации микроглии, а также концентраций нейропротекторных медиаторов, включая нейротрофины (нейротрофин-3), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF), и белки-шапероны (белки, предотвращающие агрегацию полипептидов в потенциально токсичные молекулы) [123].

В японском исследовании Miho Ota и соавт. оценивалась возможность применения кетогенной диеты на основе триглицеридов в лечении болезни Альцгеймера. Участниками исследования были 20 пациентов с БА от легкой до умеренной степени тяжести (11 мужчин, 9 женщин, средний возраст $73,4 \pm 6,0$ лет), которые принимали 50 г кетогенной формулы (Ketonformula®), содержащей 20 г триглицеридов со средней длиной цепи или плацебо без триглицеридов, ежедневно в течение 12 недель и ежемесячно проходили нейропсихологические тесты. Наблюдение продолжалось 12 недель, по истечению которых группа исследования показала улучшение по шкале памяти Векслера по сравнению с их исходными показателями [89].

Система питания MIND представляет собой рацион с повышенным содержанием растительных продуктов и с ограничением продуктов с повышенным содержанием животного жира. В исследовании Morris MC и соавт. сравнивалась эффективность диеты MIND по сравнению со средиземноморской и антигипертензивной (DASH) диетами. В проспективное неинтервенционное наблюдение вошло 923 участника. Всем участникам было предложено указать обычную частоту потребления в течение предыдущих 12 месяцев 144 продуктов питания. Исследование длилось 4.5 года. В результате показано, что диета MIND достоверно способствовала замедлению прогрессирования когнитивных нарушений и снижению заболеваемости Болезнью Альцгеймера.[131].

Также эффективность диеты MIND оценивалась в проспективном когортном исследовании среди 16 058 женщин в возрасте 70 лет и старше в течение 6 лет. Потребление продуктов оценивалось пять раз в период с 1984 по 1998 год с помощью опросника из 116 пунктов. Когнитивный статус определялся с помощью телефонного интервью Telephone Interview for Cognitive Status (TICS), немедленного и отсроченного Бостонского теста памяти, теста 10 слов и субтеста Векслера обратного счета. В результате женщины, которые придерживались диеты, показали увеличение показателей вербальной памяти [49].

Munoz-Garcia M. I. И соавт. изучали влияние различных систем питания на когнитивные функции у 806 пациентов старше 55 лет. Оценка когнитивного статуса выполнялась в начале исследования, через 2 года и через 6 лет после. Лучшие результаты были у приверженцев диеты MIND и рациона AHEI-2010 (рацион здорового питания) [34].

Есть несколько гипотез, почему питание влияет на когнитивные функции. Это может быть обусловлено снижением сердечно-сосудистых рисков [148], или подавлением окислительных процессов в организме при употреблении антиоксидантов [41]. Также имеются данные, что увеличение окружности живота достоверно связано с повышенным риском КН в любом возрасте. [80].

Таблица 1 - Исследования планирования питания на когнитивные функции

Авторы, год	Участники, диагноз	Дизайн	Исследование	Результат
М. К. Taylor и соавт., 2017 [37]	128, здоровые	Профильное	Определение связи показателей пищевой гликемии с церебральной амилоидной нагрузкой	диета с высоким гликемическим индексом была связана с большим содержанием церебрального амилоида
Horie N C и соавт.[71]	80 пациентов с УКР	РКИ	Определение воздействия снижения веса с помощью низкокалорийной диеты на когнитивные функции	Снижение ИМТ с помощью диеты было связано с улучшением когнитивных функций
Smith A D и соавт [110]	168 пациентов с УКР	РКИ	Оценить влияние добавления высоких доз витамина В на снижение скорости атрофии головного мозга	Замедление скорости прогрессирования атрофии головного мозга в группе исследования
Martínez-Lapiscina EH и соавт., 2016 [74]	522 пациента с высоким сердечно-сосудистым риском	РКИ	Сравнение средиземноморской и средиземноморской диет в двух модификациях (добавление оливкового масла или орехов) по сравнению с диетой с низким содержанием жиров	Преимущество двух модификаций средиземноморской диеты по сравнению с контрольной диетой
Bo Y и соавт, 2017 [167]	86 пациентов с УКР	РКИ	Добавление капсул ПНЖК к рациону пациентов с УКР по сравнению с контрольной группой	Улучшение в группе исследования

Продолжение Таблицы 1

Miho Ota и соавт., 2019 [89]	20 пациентов с БА	РКИ	Добавление 50 грамм кетогенной формулы в течение 12 недель в группе исследования	Улучшение в группе в исследовании в тестах памяти
Morris M С и соавт., 2015 г [131]	923 пациента	Когортное исследование	Сравнение диеты MIND сопоставлялась со средиземноморской и антигипертензивной (DASH) диетами	Эффективность системы питания MIND
Munoz-Garcia M I 2020 [34]	806 пациентов	РКИ	Сравнительная оценка различных систем питания	Лучшие результаты у приверженцев MIND-диеты и AHEI-2010

Большинство проведенных исследований немедикаментозного лечения КН посвящено либо болезни Альцгеймера, либо УКН без уточнения этиологии. Как было уже сказано выше, сосудистые патологии вносят значительный вклад в развитие когнитивного дефицита. Сосудистые КН имеют ряд особенностей клинических проявлений, течения заболевания, и следовательно, стратегий лечения.

1.2. Физические упражнения

Физические упражнения также относятся к нелекарственным методам лечения КН и особенно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы. Эпизодические физические нагрузки вызывают изменения в функциях артерий, а постоянная физическая нагрузка – функциональную адаптацию и в конечном

итоге, ремоделирование артерий. Приверженность физическим нагрузкам снижает риск инсульта и деменции [110]. Эти факты представляют клиническую значимость для воздействия на гиподинамию.

Влияние физической активности на выраженность и развитие когнитивных расстройств наиболее хорошо изучено у пациентов с БА. Сосудистые КН рассматривались лишь в единичных работах, причём большее внимание уделялось выраженным когнитивным нарушениям.

Ряд исследований показывает, что поддержание физической активности в течение жизни может оказать протективное действие на когнитивные функции в старшем возрасте. Проспективное исследование, изучающее взаимосвязь между здоровьем сердечно-сосудистой системы, уровнем физической подготовленности и риском деменции, проведено в Швеции. В исследование включена 191 женщина в возрасте от 29 до 60 лет. Наблюдение проводилось с 1968 по 2009 гг. Нейропсихологическое обследование проводилось в среднем раз в пять лет. Максимально переносимый уровень физической нагрузки оценивался с помощью велоэргометрии. Было выявлено что высокий уровень физической подготовки на 9.5 лет позволяет отсрочить наступление деменции [160].

В другом проспективном когортном исследовании также изучалось связь физической активности и когнитивного снижения (CAIDE). Целевая группа CAIDE включала 3559 человек в возрасте 50 лет. Физическая подготовка была оценена участниками субъективно по пятибалльной шкале и уровень активности (2-3 раза в неделю, 2-3 раза в месяц, несколько раз в год, также исследованы когнитивные функции с помощью краткой шкалы оценки психического статуса. Участникам было проведено КТ/МРТ головного мозга. Период наблюдения составлял 30 лет. В результате низкая физическая активность была связана с повышенным риском деменции во всей популяции [47].

Имеются данные, что физические упражнения даже на стадии УКН имеют защитный эффект от дальнейшего когнитивного снижения. Было проведено ретроспективное исследование за период 6 лет на 247 149 пациентах, страдающих УКН, которые были поделены на 4 группы. Пациенты первой группы не выполняли

физические упражнения, второй группы – пациенты, прекратившие физическую активность с появлением жалоб на когнитивные способности, третьей группы – пациенты, которые начали активные занятия после появления жалоб и пациенты четвертой группу всегда занимались физическими упражнениями. Также все пациенты дополнительно были поделены на две категории: те, кто занимался физическими упражнениями регулярно и те, кто делал это нерегулярно. В группе, где пациенты занимались на протяжении всей жизни регулярно, был самый низкий риск развития болезни Альцгеймера. Пациенты всех групп, занимающиеся регулярно, имели на 15% более низкий риск развития заболевания [48].

В работе Falck RS и соавт. была проанализирована физическая активность у пациентов с УКН и нормальным когнитивным статусом. В исследовании участвовало 155 пациентов в возрасте старше 5 лет. Физическая активность оценивалась с помощью актиграфии, когнитивные функции – по данным MoCa теста и шкалы ADAS-Cog Plus. Участники с УКН (n=82) имели малоподвижный образ жизни в отличие от здоровых сверстников [76].

Остается открытым вопрос, какой именно вид физической активности наилучшим образом влияет на когнитивные функции. Необходимо, чтобы это был доступный, не травмоопасный, увлекательный вид физической активности. Появляется все больше исследований, направленных на изучение различных аэробных и анаэробных методик и упражнений [98]. Встречаются работы, где показано положительное влияние физической активности в большей степени на управляющие функции, чем на память [146]. Высказываются предположения, что этот метод лечения наиболее положительно влияет на людей, ранее ведущих малоактивный образ жизни, и что даже дополнение 30 минут активной физической нагрузки в день у пожилых людей, ведущих малоактивный образ жизни, в течение нескольких лет может улучшить управляющие функции [154,118].

Сравнение силовых упражнений с художественной гимнастикой проводилось в работе Mollinedo Cardalda I и соавт. В двенадцатинедельном исследовании принимало участие 77 пациентов, средний возраст $84,8 \pm 7,9$ лет, которые были разделены на три группы: группа силовых тренировок, группа художественной

гимнастики и контрольная группа, не выполняющая дополнительно никаких физических упражнений. Программа включала 24 занятия по 60 мин. В завершении исследования, группа силовых тренировок показала улучшение когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса, группа художественной гимнастики - в тесте Пфайффера, а контрольная группа показала значительное ухудшения по тесту Пфайффера [159].

Имеются данные, что регулярные аэробные упражнения, выполняемые в среднем и старшем возрасте, могут обеспечить протективный эффект на когнитивный статус за счет профилактики и лечения АГ, улучшения мозгового кровотока, профилактики риска сосудистых катастроф.

Сравнение аэробных и анаэробных (силовых тренировок) проводилось в исследовании Tsai CL и соавт. Были отобраны 55 пожилых людей с амнестическим типом УКР (аУКР) и распределены в группу аэробных упражнений, группу силовых упражнений или контрольную группу. Оценивались когнитивные функции, а также циркулирующие нейропротективные факторы роста (например, BDNF, инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), VEGF и FGF-2) и уровни цитокинов (например, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-15) на исходном уровне и после 16-недельного вмешательства. В результате улучшение управляющих функций наблюдалось как в группе аэробных, так и в группе анаэробных нагрузок. Кроме того, отмечалось повышение нейротрофических факторов: в группе аэробных нагрузок повышение нейротрофического фактора мозга, в группе силовых нагрузок – инсулиноподобного фактора роста, в обеих группах отмечалось снижение провоспалительных цитокинов [82].

Возможности танцевальных упражнений изучались в работе Kang Y и соавт. Было набрано 136 пациентов с умеренными КН, которые составили группу исследования и группу сравнения. Пациенты группы сравнения выполняли танцевальные упражнения в течение 18 недель. Оценка производилась по Монреальской шкале когнитивных функций, гериатрической шкале депрессии и шкале качества жизни The Short-Form Health Survey (SF-12). Заключительное

тестирование показало значительное улучшение когнитивных функций, качества жизни и уменьшение выраженности депрессии в группе исследования [132].

Таблица 2 - Влияние физических упражнений на пациентов с когнитивными нарушениями

Авторы , год	Число пациент ов, диагноз	Дизайн, длительность наблюдения	Исследование	Результат
Alfini AJ, 2019 [150]	35 пациент ов с УКН	Рандомизиро ванное проспективн ое исследование , 3 месяца	Ходьба в течение 30 мин в день на протяжении 4 недель	Улучшение когнитивных функций
Bademl i K.P, 2017 [101]	60 пациент ов с УКН	Рандомизиро ванное проспективн ое исследование , 20 недель	Аэробные физические нагрузки 1,5 часа в день на протяжении 6 месяцев	Улучшение показателей MMSE, качества сна
Kulmal a J и соавт, 2015г. [100]	3559, пациент ов, здоровы е	Проспективн ое когортное исследование , 35 лет	Определение степени физической подготовленно сти и КН в среднем возрасте	Низкая физическая подготовка в среднем возрасте была связана с повышенным риском деменции
Okamoto T. И соавт.,2 019 [139]	68 пациент ов, здоровы е	РКИ	Сравнение влияния интервальной ходьбы с обычной ходьбой	Скорость пульсовой волны выше в группе интервальной ходьбы, улучшение по тесту прокладывания пути в обеих группах
Tsai C L и соавт [82]	55 пациент ов с аУКР	РКИ, 12 недель	Сравнение аэробной, силовой нагрузок	Улучшение исполнительных функций, в группе аэробных нагрузок -повышение нейротрофического фактора мозга.

Продолжение Таблицы 2

Molline do Cardalda I [159]	77 пациент ов с УКР	РКИ, 12 недель	Сравнение силовой гимнастики, художественной гимнастики	улучшение по краткой шкале оценки психического статуса в силовой группе, в группе художественной гимнастики в тесте Пфайффера
Zhu Y [91]	60 пациент ов с УКР	РКИ, в течение 3 мес.	Эффективность танца с когнитивной нагрузкой	Улучшение по тесту Векслера, когнитивным вызванным потенциалам

В работе Alfini AJ и соавт. в течение 12 недель изучалось влияние ходьбы на когнитивные функции у здоровых людей и пациентов с УКН. 18 здоровых добровольцев и 17 пациентов с умеренными КН вошли в исследование. Все участники в течение 30 минут 4 раза в неделю ходили на тренажере. Результаты нейропсихологического тестирования улучшились у всех пациентов, независимо от наличия КН [150].

В работе Suzuki T. и соавт. исследована эффективность сочетанной методики когнитивного тренинга и аэробных физических нагрузок на 100 пациентах с УКН. Все участники были разделены на группы: группа исследования выполняла сочетанную методику физических упражнений в течение 6 месяцев, и группу сравнения. В результате в группе исследования были достоверно более высокие результаты по MMSE, а проявления церебральной атрофии достоверно менее выражены [99]. Влияние аэробных нагрузок на пациентов с умеренными когнитивными нарушениями было проанализировано в исследовании Bademli K.P. и соавт. 60 пациентов старше 65 лет были рандомизированы на 2 группы. Когнитивные функции оценивались по MMSE, качество сна оценивалось по Питсбургскому опроснику. Пациенты основной группы выполняли физические упражнения по 1,5 часа 4 раза в неделю в течение 20 недель. По истечению 20 недель отмечалось улучшение когнитивных функций и качества сна [101].

Исследование модели болезни Альцгеймера на мышах позволяет детально понять один из механизмов защитного действия физических упражнений. Показано, что синтез церебрального нейротрофического фактора (англ. – brain derived neurotrophic factor, BDNF) стимулируется физическими упражнениями, что приводит к повышению его концентрации во многих областях мозга, включая гиппокамп [124]. Другие эффекты физических нагрузок, наблюдаемые на модели деменции у мышей, включают улучшение синаптической функции, снижение перекисного окисления, замедление процессов демиелинизации и уменьшение количества разрушающих бета-амилоидных олигомеров [145,106]. Кроме того, усиление нейрогенеза в зубчатой извилине на фоне физической активности было продемонстрировано на животных [130].

При внедрении дополнительной физической нагрузки в образ жизни пациентов с КН нередко возникает вопрос, групповые или индивидуальные упражнения следует выбрать. Финское исследование индивидуальных и групповых физических тренировок включало 210 пациентов с болезнью Альцгеймера. Участники были распределены на три группы: индивидуальные, групповые физические упражнения и группа сравнения. Упражнения проводились 2 раза в неделю в течение 1 года. Когнитивные функции исследовались с помощью теста рисования часов, беглости речи, клинической оценки деменции и краткой шкалы оценки психического состояния на исходном уровне и через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. В группе индивидуальных физических упражнений результаты были значительно лучше, чем у контрольной группы через 12 месяцев. Во всех группах показатели беглости речи и краткой шкалы оценки психического статуса ухудшились во время наблюдения, и никаких существенных различий между группами через 12 месяцев не было обнаружено [97].

Влияние интервальных тренировок (интервалы представляют собой смену умеренного темпа на быстрый: скорость с 3-5 км/ч за короткое время увеличивается до 6-9 км/ч.) на когнитивные функции и скорость пульсовой волны изучалось в рандомизированном контролируемом исследовании Okamoto Т. И соавт. 68 пациентов, среднего возраста - 70 ± 4 года были разделены на две группы: одна

группа получала интервальные тренировки ($n = 34$), а другая - обычную ходьбу ($n = 34$). Исследование проводилось в течение 20 недель. Когнитивные функции оценивались с помощью теста прокладывания пути А и В, также измерялась скорость распространения пульсовой волны в обеих группах. В результате наблюдалось уменьшение время для выполнения тестов прокладывания пути, а скорость распространения пульсовой волны снизилась достоверно больше в группе проведения интервальной тренировки [139].

Имеются противоречивые данные о том, что высокоинтенсивные физические нагрузки могут ухудшить состояние у пациентов с деменцией. Это было рассмотрено в работе Lamb SE и соавт. «Dementia And Physical Activity» (DAPA): 494 пациента среднего возраста $76,9 \pm 7,6$ лет с деменцией были распределены на группу аэробных и силовых упражнений ($n=329$) и только медикаментозное лечение ($n=165$). Оценка проводилась по шкале ADAS Cog, Бристольскому индексу активности повседневной жизни, шкале качества жизни. Пациенты группы исследования участвовали в групповых занятиях в тренажерном зале два раза в неделю в течение четырех месяцев; каждый сеанс длился от 60 до 90 минут. После 12 мес. исследования ухудшения в когнитивном статусе было в обеих группах, средний балл по шкале ADAS-Cog увеличился до 25,2 (стандартное отклонение 12,3) в группе упражнений и до 23,8 (стандартное отклонение 10,4) в группе обычного лечения, что соответствует более выраженному ухудшению когнитивных функций в группе физических нагрузок [77].

Танцевальные упражнения также нашли свое применения в профилактике когнитивных нарушения. Более того, такой вид упражнений считается предпочтительным, потому что объединяет социальное взаимодействие, физическую и когнитивную нагрузку [40]. В слепом рандомизированном клиническом исследовании Zhu Y. проводилась оценка влияния танца на когнитивные функции пациентов с УКР. 60 человек были рандомизированы на две группы, первая группа ($n=29$) в течение 3 месяцев выполняла танцевальные упражнения, вторая группа ($n=31$) являлась группой сравнения. Когнитивные функции оценивались по тесту Векслера, тестам прокладывания пути А и В,

Монреальской шкале когнитивных функций, когнитивным вызванным потенциалам. Пациенты в группе лечения показали достоверно большее улучшение памяти по тесту Векслера и скорости обработки по когнитивным вызванным потенциалам по сравнению с контролем [91]. По данным метаанализа Hewston P и соавт., влияние танца более выражено на управляющие функции, нежели чем на память [96].

В качестве физических нагрузок у пациентов старшего возраста также рассматривают плавание, йогу, боевые искусства [58,156,52]. Особенно перспективным направлением является китайская гимнастика Тай Чи, которая сочетает в себе элементы боевых искусств и художественной гимнастики [103,165]. Также эта методика применяется для профилактики падений у пожилых лиц [136].

Все вышеперечисленные работы включают пациентов либо с БА, либо с недементными когнитивными нарушениями без уточнения этиологии. Исследования с применением физической активности для лечения СКН встречаются достаточно редко.

В другом исследовании Liu Ambrose T. и соавт. изучалось влияние аэробных физических упражнений на пациентов с умеренными сосудистыми КН. В исследование вошли 70 пациентов с указанным диагнозом, которые были разделены на две группы. Первая группа выполняла упражнения 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. Вторая группа получала только общие рекомендации по образу жизни. Спустя полгода результаты теста по Шкале Оценки Болезни Альцгеймера (англ. Alzheimer's disease assessment scale, ADAS-Cog) в первой группе были достоверно выше. Но через 6 месяцев после прекращения тренировок различия между группами нивелировались [84].

Таким образом, данные результатов большей части исследований, направленных на изучение физической активности у пациентов с КН, свидетельствуют, что любой вид упражнений (аэробные, анаэробные нагрузки, танцевальные упражнения, ходьба и пр.) оказывает положительное влияние в сравнении с теми пациентами, кто ведет малоподвижный образ жизни (Таблица 2). Влияние регулярных физических упражнений обусловлено, во-первых, усилением

церебрального кровотока, ремоделированием стенки сосудов, во-вторых, усилением синтеза нейротрофических факторов головного мозга. С прекращением регулярных физических нагрузок увеличивается темп прогрессирования КН, увеличивается процент жировой массы тела, возрастает инсулинорезистентность [114,85].

1.3. Когнитивный тренинг

Когнитивный тренинг – это специально разработанный комплекс упражнений для тренировки и восстановления когнитивных функций. В основе эффективности когнитивного тренинга лежит теория о нейропластичности. Различают компенсаторный, восстановительный когнитивный тренинг и когнитивную стимуляцию. Восстановительный когнитивный тренинг направлен на восстановление утраченных в результате заболевания навыков, а компенсаторный когнитивный тренинг позволяет использовать сохранные когнитивные функции для выполнения актуальных задач. [137]. Когнитивная стимуляция включает различные виды активности, чаще групповые (игры, обсуждения) [28]. Компьютерные технологии активно применяются в программах когнитивного тренинга. [73,113,151]. Эффективность когнитивного тренинга показана не только при когнитивных нарушениях сосудистого или дегенеративного генеза, но и при когнитивных нарушениях как следствие черепно-мозговых травм, у пациентов с психическими расстройствами, а также у здоровых лиц. [94,62].

Одним из обсуждаемых методов когнитивного стимулирования является изучение второго языка. В работе Bubbico G. и соавт. 26 пациентов (от 59 до 79 лет) без КН изучали второй язык в течение 4 месяцев (16 занятий по 2 часа). В результате исследования у пациентов было зафиксировано улучшение по шкале MMSE, а по данным функциональной МРТ - повышение функциональной активности правой нижней лобной извилины, правой верхней лобной извилины и левой верхней теменной доли [102].

Встречаются работы, где показано, что у пациентов, говорящих на двух и более языках наступление деменции, происходит на 4-5 лет позже, чем у пациентов, знающих только один язык [127, 134]. Guzmán Vélez E и Tranel D, объясняют это увеличением когнитивного резерва [112].

Большая часть исследований доказывает, что когнитивный тренинг оказывает влияние как на отдельные когнитивные функции: память, внимание, темп познавательной деятельности, так и на когнитивный статус в целом [63, 93].

Исследование влияния когнитивных тренировок на когнитивные функции пациентов с сосудистым анамнезом и умеренными когнитивными нарушениями проводилось Feng H. и соавт. 73 пациента были включены в исследование. Группа исследования (n=36) получала когнитивную тренировку, контрольная группа (n=37) её не получала. Нейропсихологическое тестирование проводилось за три месяца до и после курса когнитивного тренинга. В результате когнитивной тренировки пациенты показали значительное улучшение управляющих функций [172].

Djabekhir L и соавт. исследована эффективность когнитивного тренинга на 19 пациентах с УКН, среднего возраста $75,5 \pm 7,2$ лет. 10 пациентов выполняли групповой компьютеризированный когнитивный тренинг. Остальные пациенты (n=9) выполняли индивидуальный когнитивный тренинг. Пациентов оценивали с помощью теста прокладывания пути (англ. – trail making test). Две группы достоверно не отличались по полученным результатам. Но приверженность, а также субъективная оценка эффективности тренировки была достоверно выше в группе с применением компьютерных технологий [71].

В исследование Savulich J и соавт. вошли 42 пациента с амнестическим типом УКН. Группа исследования в течение 4 недель по 8 часов в неделю проходила игровой компьютерный тренинг. Пациенты группы сравнения не выполняли упражнений. Пациентов тестировали с помощью MMSE, теста на зрительно-пространственную память и шкалы апатии. В результате пациенты группы исследования имели более высокий уровень когнитивных способностей и мотивации [69].

По данным Bin-Yin Li и соавт. компьютеризированный когнитивный тренинг в течение 6 месяцев у 78 пациентов с умеренными КН способствовал повышению функциональной активности полюсов височных доли, островков и гиппокампов по данным фМРТ [72].

В работе Прокопенко С.В. и соавт. рассмотрена эффективность и компьютеризованного игрового тренинга и стандартной программы реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. После 10 дней лечения улучшения были как в группе стандартной реабилитации, так и у пациентов, получающих компьютеризованный игровой тренинг. [31].

Zhao J и соавт. проанализирована эффективность творческих когнитивных упражнений для пациентов с УКН. 93 пациента были разделены на группу исследования (n=48) и группу сравнения (n=45). Группа исследования выполняла когнитивные упражнения с элементами творчества. Группа сравнения - стандартные когнитивные упражнения. В итоге пациенты группы сравнения имели лучшие результаты памяти, управляющих функций и повседневной функциональной активности. Преимущество группы исследования сохранялось в течение 6 месяцев наблюдения [95].

Эффективность когнитивного тренинга рассмотрена и в работе Park J и соавт. Было обследовано 57 пациентов с диагнозом умеренные КН, из которых 30 пациентов применяли когнитивный тренинг, а 27 – вошли в группу сравнения. В группе когнитивного тренинга результаты нейропсихологического тестирования, через 12 и 24 недели были достоверно лучше, а уровень депрессии ниже, чем в группе сравнения. Но достоверных различий между группами по данным 18F-FDG PET не наблюдалось [83].

Buschert V.S. и соавт. исследована эффективность когнитивного тренинга на 39 пациентах с УКН (n=24) или с начальной стадией деменции при БА (n=15). Применение когнитивного тренинга не привело к достоверному улучшению у пациентов с деменцией, но было эффективно при УКН [90].

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании изучалось комбинированное влияние транскраниальной магнитной стимуляции и

когнитивного тренинга при аУКР. В исследование было включено 68 пациентов среднего возраста 74.6 ± 6.7 . Участники выполняли когнитивный тренинг с активной ТКМС (2 мА в течение 30 минут и 0,016 мА в течение 30 минут) или когнитивный тренинг с плацебо, в течение 15 сеансов в течение 5 недель. Результаты оценивались с помощью Калифорнийского теста на вербальное обучение. После тренинга когнитивные функции без значительной разницы улучшились в обеих группах [39].

Влияние на эффективность когнитивных тренировок оказывают также уровень образования, социальный статус, продолжительность сна, уровень дохода и прочие социальные факторы. Это было проанализировано в исследовании Peng Z. и соавт., в котором принимали участие 140 пациентов с УКР. Участники основной группы ($n=70$) проходили когнитивную тренировку в течение 6 мес., в контрольной группе ($n=70$) когнитивный тренинг не использовался. По истечению отведенного времени в группе исследования отмечалось повышение балла MoCa с $19,77 \pm 2,24$ балла до $21,09 \pm 2,20$ балла, а в группе контроля снижение - с $20,41 \pm 2,10$ балла до $19,17 \pm 2,57$ балла. Более высокий уровень образования, дохода, социальной активности коррелировал с более высоким баллом на момент первого визита, а возраст, наоборот, с низким [162].

Обсуждается целесообразность продолжительности когнитивных тренировок. В рандомизированном клиническом исследовании MacDougall GJ. и соавт. пациенты с УКР получали когнитивный тренинг в течение 24 мес. В результате столь длительного курса группа исследования ($n=19$) показала стабильное повышение результатов теста вербального научения Хопкинса, по сравнению с контрольной группой ($n=20$). Также пациенты, которые регулярно выполняли когнитивные упражнения, субъективно выше оценивали свои когнитивные функции [125].

Эффективность когнитивного тренинга при болезни Альцгеймера оценена в исследовании Alessandro Trebbastoni. Пациенты в группе исследования ($n=45$) получали когнитивную тренировку 2 раза в неделю в течении 6 мес., пациенты контрольной группы её не получали ($n=85$). Когнитивная тренировка значительно

улучшила когнитивные функции пациентов сразу после завершения курса. Через шесть месяцев преимущество группы исследования сохранялось [68].

Показана эффективность в лечении когнитивных расстройств такого метода когнитивной реабилитации, как реминисцентная терапия или терапия воспоминаниями. Этот метод впервые описал психиатр Роберт Батлер (1963). Воспоминания участников могут быть простимулированы использованием материалов, датируемых их юностью, таких как песни, игрушки, фотографии, радиопрограммы, газеты, еда и напитки. Терапия воспоминаниями может проводиться индивидуально либо в группах [180]. Отмечено положительное влияние терапии воспоминаниями на эпизодическую и семантическую виды памяти [88].

Терапия воспоминаниями исследовалась в турецком исследовании, в котором принимало участие 32 пациента с легкой деменцией. Участники основной группы проходили групповую терапию воспоминаниями с использованием интернет-видео в течение 60 минут один раз в неделю в течение 3 месяцев. В течение этого же периода с пациентами из контрольной группы было проведено от 25 до 30 минут неструктурированной беседы. Оценивалась когнитивная функция с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса, мотивационные расстройства – с помощью шкалы апатии. Финальные результаты тестов были выше в группе исследования [119]. В реминисцентной терапии также успешно применяются компьютерные методики [129]. Есть данные об эффективности музыкотерапии [161].

В работе Cheung и соавт. изучалось влияние когнитивно-моторного тренинга в сочетании с музыкотерапией в течение 12 недель, по сравнению с прослушиванием музыки или социальной активностью на когнитивные функции в течение того же времени у лиц с умеренной деменцией. В исследовании приняло участие 165 пациентов, средний возраст 85.71 (6.68) лет. Всех участников тестировали по шкале оценки тревожных состояний при деменции, гериатрической шкале депрессии, краткой шкале оценки психического статуса, тесту Векслера. После курса терапии и через шесть недель после его завершения в основной группе

отмечалось улучшение отсроченной памяти и беглости речи. Снижение тревожности было отмечено в обеих группах [160].

Когнитивный тренинг может применяться как дополнительный способ поддержания когнитивных функций в дополнение к лекарственной терапии. Когнитивная тренировка в дополнение к терапии ингибиторами холинэстеразы оценивалась в работе Cássio MC Bottino и соавт. Тринадцать пациентов с легкой формой болезни Альцгеймера, получающие ривастигмин 6–12 мг/день в течение более двух месяцев были включены в исследование. Шесть пациентов были рандомизированы в группу комбинированного лечения (лекарственная терапия плюс когнитивная реабилитация и поддержка со стороны опекунов) и семь пациентов в контрольную группу (только лекарственная терапия), и затем наблюдались в течение пяти месяцев. В конце периода наблюдения лучший результат показала группа комбинированного лечения в тестах краткой шкалы оценки психического статуса и в символично-цифровом тесте [163].

Влияние когнитивного тренинга и лекарственной терапии было также оценено в исследовании WD Heiss и соавт. Сорок пациентов с вероятной болезнью Альцгеймера (БА) были разделены на 4 группы. Каждая группа получила либо психологическую поддержку, либо проходила когнитивную тренировку, либо когнитивную тренировку в сочетании с пиритинолом (водорастворимый аналог Витамина В6) или фосфатидилсерином. Продолжительность лечения составила 6 месяцев. До и после лечения пациенты прошли нейропсихологическое тестирование, а также измерение региональной скорости церебрального метаболизма глюкозы с использованием позитронно-эмиссионной томографии. После курса терапии группа когнитивного тренинга в сочетании с фосфатидилсерином показала значительное повышение уровня глюкозы во время когнитивной нагрузки в различных областях мозга и улучшение когнитивных функций по сравнению с другими группами [64].

Достоверное улучшение качества жизни по SF-36 на фоне выполнения когнитивного тренинга зафиксировано в работе Wolinsky FD и соавт. В исследование были включены пожилые люди без выраженных КН [157].

Игровой когнитивный тренинг при депрессии на фоне УКН оценивался в работе Хие В и соавт. 72 пациента с УКР и депрессией были рандомизированы в группу, получающую игровой когнитивный тренинг в течение 50 мин 3 раза в неделю, 8 недель ($n = 36$) и в контрольную группу ($n = 36$). Оценка выраженности депрессии проводилась по гериатрической шкале депрессии. Через 8 недель исследования снижение уровня депрессии отмечалось в группе когнитивного тренинга. Дальнейшая динамика не отслеживалась [158].

Есть данные, что когнитивный тренинг у пациентов с деменцией способен улучшать эмоциональное состояние и ухаживающих лиц [160].

Таблица 3 - Влияние когнитивного тренинга на пациентов с когнитивными нарушениями

Авторы, год	Число пациентов, диагноз	Дизайн	Результат	Длительность тренинга
Djabekhir L, 2017 [71]	19, УКН	Группа совместного и группа индивидуального компьютерного тренинга	Эффективность в обеих группах	3 месяца
Savulich G, 2017 [69]	42, УКН	Группа игрового когнитивного тренинга и группа сравнения, получившая общие рекомендации	Преимущество игрового тренинга	4 недели
Li BY, 2019[135]	78, УКН	Группа компьютерного когнитивного тренинга и группа сравнения	Преимущество компьютерного когнитивного тренинга	6 месяцев
Zhao J, 2018 [95]	93, УКН	Группа творческого когнитивного тренинга и группа стандартного когнитивного тренинга	Преимущество тренинга с элементами творчества	6 месяцев
Feng H. [172]	123, УКН	Группа когнитивного тренинга	Эффективность когнитивного тренинга	3 месяца

Таким образом, когнитивный тренинг - широко применяемая методика (Таблица 3), но для лечения сосудистых когнитивных нарушений он исследован

недостаточно. Кроме этого, интерес представляют более длительное применение когнитивного тренинга, а также результаты наблюдения пациентов в долгосрочной перспективе.

1.4. Комбинированные методики

Учитывая, что большинство исследований, включающих нелекарственные методы, показали эффективность в различных направлениях когнитивного здоровья, целесообразно полагать, что сочетание различных методик нефармакологической терапии окажут еще большее воздействие на когнитивный статус пациентов. Учеными предлагались различные способы комбинации нелекарственных методов, с включением лекарственной терапии или без нее.

Наиболее частое сочетание нелекарственных методов – это одновременное воздействие когнитивного и моторного тренингов. Данный метод изучался Lemke NC и соавт. Сто пять пациентов среднего возраста ($82,7 \pm 5,9$ года), с деменцией легкой и средней степени тяжести (краткое обследование психического состояния: $21,9 \pm 2,8$ балла) приняли участие в 10-недельном рандомизированном контролируемом исследовании. Группа исследования прошла специальную тренировку, включающая упражнения на ходьбу и счет. Оценивались показатели до – и после курса терапии, а также через 3 месяца после его завершения. Улучшение когнитивных и моторных показателей было более выражено в группе исследования и сохранялось через 3 месяца после тренировок [173].

В другом исследовании Park M.O. и соавт. проводилось сравнение когнитивно-моторного тренинга и только физических упражнений у 30 пациентов после инсульта. В обеих группах исследования проводились занятия 18 раз по 30 минут на сеанс, 3 сеанса в неделю, в течение 6 недель. Использовались следующие нейропсихологические тесты: тест прокладывания пути А и В, символьно-цифровой тест и тест Струпа. Также оценивалась двигательная активность и равновесие по шкале равновесия Берга (Berg Balance Scale – BBS). По завершению

исследования лучшие результаты по символично-цифровому тесту, тесту Струпа, и шкале Берга продемонстрировали пациенты группы двойной тренировки [142].

В исследовании Shimada Н. изучалось влияние комбинированных физических и когнитивных упражнений. Программа занятий для 308 пациентов с амнестическим типом когнитивных нарушений включала еженедельные 90-минутные занятия в течение 40 недель, направленные на физическую и когнитивную деятельность. Контрольная группа трижды посещала 90-минутные занятия по укреплению здоровья в течение 40-недельного периода. Всем пациентам была проведена оценка по краткой шкале оценки психического статуса, тесту Векслера, слухоречевому тесту Рея, МРТ. В результате исследования отмечалось достоверно более высокие результаты краткой шкалы оценки психического статуса и теста Векслера, а также уменьшение атрофии левых медиальных отделов височной доли в группе исследования [86].

В настоящее время нередко когнитивный тренинг имеет игровые элементы для большей приверженности пациентов [36,149,104]. Также разработаны игровые диагностические тесты для выявления легких и умеренных когнитивных нарушений [78].

Amjad I и соавт. изучено воздействие когнитивной нагрузки совместно с физическими упражнениями в виде игры Kinect для Xbox 360. В исследование были включены 44 пациента с диагнозом УКР. Всем участникам проводилась ЭЭГ. Эффективность оценивалась после одного сеанса игры и через 6 недель игрового тренинга. Уже после одного занятия отмечалась стабилизация ЭЭГ и редукция медленно-волновых ритмов. Спустя 6 недель тренинга увеличились показатели по Краткой шкале оценки психического статуса, Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA), тесту прокладывания пути (TMT) А и В. [179].

Наиболее эффективное сочетание, по мнению ряда исследователей, представляет собой выполнение когнитивных упражнений во время физической активности. Это дает двойную когнитивную стимуляцию, также позволяет сократить время активной деятельности, тем самым, увеличивая приверженность к терапии.

Эффективность комбинации когнитивного тренинга с аэробной нагрузкой оценили в исследовании, проведенной в Японии. 100 пациентов с умеренными КН выполняли программу комбинированных упражнений в течение 12 месяцев. В упражнения применялась модель многозадачности: во время физических упражнений пациенты пересказывали текст или читали стихотворение. Группа сравнения получала рекомендации по здоровому образу жизни. Участников оценивали по краткой шкале оценки психического статуса, шкале оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog) и тесту Векслера и проводили фМРТ. В результате комбинированные упражнения способствовали сохранению более высоких показателей MMSE и теста Векслера, а также у пациентов группы исследования зафиксирована менее выраженная атрофия гиппокампа и церебральной коры в целом [93].

Когнитивное стимулирование в сочетании с физическими упражнениями и добавлением омега-3 жирных кислот к рациону пациентов с УКН было оценено в работе Köbe T и соавт. 28 участников были разделены на две группы. Первая группа получала омега-3 жирные кислоты, аэробные физические упражнения, когнитивное стимулирование. Вторая группа - омега-3 жирные кислоты и анаэробные упражнения. Спустя полгода наблюдения у пациентов первой группы было достоверное превосходство по объему серого вещества лобной, теменной и поясной коры [70].

Масштабное финское исследование FINGER включило 1260 пациентов в возрасте от 60 до 77 лет с высоким риском деменции. Пациентов рандомизировали на группы. Первая группа придерживалась разработанной совместно с диетологами системы питания и выполняла специальную программу когнитивных и физических упражнений (2-4 раза в неделю). Пациенты второй группы были проинформированы об основах здорового образа жизни. Спустя два года, пациенты первой группы достоверно превосходили по общей когнитивной оценке, показателям управляющих функций и темпу познавательной деятельности. Но достоверных различий по показателям памяти между группами не зафиксировано [35].

В работе Niu Y и соавт. приняло участие 93 пациента с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями, которые были рандомизированы на три группы. Первая группа выполняла дыхательную гимнастику и двигательные упражнения, вторая группа только когнитивный тренинг, третья группа дыхательную гимнастику, двигательные упражнения и когнитивный тренинг. Всех пациентов оценивали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, индекса повседневной активности Бартеля, оценки трудотерапии Левенштейна (LOTCA). Через три месяца терапии улучшение наблюдалось во всех группах [55].

Влияние планирования питания и физических нагрузок проанализировано в работе Komulainen P и соавт. В исследование был включен всего 1401 пациент возраста 57-78 лет. Пациенты составили три группы: группа силовых упражнений, группа, выполняющая аэробные упражнения, группа, соблюдающая диету, группа комбинированных силовых упражнений с диетой и группа комбинированных аэробных упражнений и диеты, или контрольная группа. Рекомендации по питанию были предложены следующие ≥ 400 г овощей, фруктов и ягод в день; ≥ 2 порций рыбы в неделю; ≥ 14 г клетчатки. По истечению четырехлетнего периода наблюдения лучшие результаты показала группа, которая выполняла аэробные упражнения в сочетании с диетой [105].

Moore SY и соавт. на 152 пациентах без деменции возраста 60-79 лет были исследованы сочетанные нелекарственные методики. 51 пациент составил первую группу, которая получала когнитивный тренинг, физические упражнения три раза в неделю в медицинском учреждении и рекомендации по питанию. Вторая группа (n=51) получала аналогичное лечение, но на дому, и третья группа являлась контрольной. Лечение продолжалось в течение 24 недель. За время лечения в первой и второй группах наблюдалось увеличение баллов по «Батарее многократных тестов для определения нейропсихологического статуса» (англ. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status — RBANS), при этом в первой группе результаты были выше, чем во второй [107].

В целом, можно сказать, что среди работ по комбинированным нелекарственным методикам исследования у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями также встречаются очень редко (Таблица 4). Учитывая эффективность нелекарственных методов в лечении когнитивных расстройств различной выраженности и этиологии, перспективным представляется именно сочетанное применение нескольких нефармакологических стратегий.

Таблица 4 - Комбинированные вмешательства нелекарственных методов лечения

Авторы	Продолжительность	Количество участников	Диагноз	Вмешательство	Результаты
Amjad I и соавт., 2018 г. [179]	6 мес.	44	УКН	Когнитивный + физический тренинг в виде компьютерной игры	Редукция медленно-волновых ритмов на ЭЭГ. Улучшение когнитивных тестов
Suzuki T и соавт. 2012[99]	12 мес.	100	УКН	Когнитивный тренинг + аэробные физические упражнения	Улучшение по MMSE и теста Векслера, менее выраженная атрофия гиппокампа и коры
Shimada H. и соавт., 2018[99]	10 мес.	308 пациентов	УКН	90 мин. 3 р/неделю – 40 недель когнитивный+ физический тренинг	Увеличение MMSE и тесту Векслера в группе исследования, а также уменьшение атрофии левых медиальных отделов височной доли
Ngandu T. И соавт, 2015 г [35]	4 года	1260 пациентов	Высокий сердечно-сосудистый риск	Диета, упражнения, когнитивные тренировки, мониторинг сосудистого риска в группе исследования	Более медленное прогрессирование когнитивного дефицита по сравнению с контрольной группой

Продолжение Таблицы 4

W. Bo и соавт., 2019 [102]	13 недель	225 пациентов	Сосудистые когнитивные нарушения	Сравнение когнитивного тренинга, физических упражнений с комбинированным вмешательством	Эффективность комбинированного вмешательства (когнитивные+ физические упражнения)
Blumenthal JA и соавт., 2019 [57]	6 мес.	160 пациентов	Здоровые с высоким средечнососудистым риском	Диета DASH+ аэробные упражнения	Эффективность в группе комбинированного лечения в отношении исполнительной функции
Eggenberger P и соавт. 2015 [161]	6 мес.	87 пациентов	Здоровые	Сравнение танцевальных упражнений с когнитивной тренировкой и ходьбы с тренировкой памяти с ходьбой	Эффективность в обеих группах когнитивно-физических стратегий
Park M.O. и соавт. 2019 [155]	6 недель	30 пациентов	Сосудистые когнитивные нарушения	Сравнение когнитивно-моторного тренинга с трудотерапией	Улучшение в группе когнитивно-моторного тренинга по символично-цифровому тесту, тесту Струпа, и шкале Берга.
Cheung и соавт 2018 [148]	12 недель	165 пациентов	Умеренная деменция	Сравнение когнитивно-моторного тренинга в сочетании с музыкотерапией	Улучшение памяти, беглости речи в группе исследования. Снижение тревожности было отмечено в обеих группах.

Резюме

Таким образом, нелекарственные методики играют важную роль при ведении пациентов с недементными КН. В многочисленных исследованиях показано, что нефармакологические вмешательства могут замедлить прогрессирование когнитивного дефицита и наступление стадии выраженных КН. Среди нелекарственных методов лечения наиболее перспективны комбинированные вмешательства, включающие планирование питания, физические упражнения и когнитивный тренинг.

Однако, большая часть исследований, выполненных к настоящему времени, была направлена на изучение эффективности нелекарственных методик при болезни Альцгеймера или при умеренных КН, также предположительно нейродегенеративной природы. В отношении сосудистых когнитивных нарушений имеется небольшое число работ, где изучались эффективность планирования питания, физических нагрузок или когнитивного тренинга по отдельности. Комбинированные методы, которые показали наибольшую эффективность при болезни Альцгеймера, при умеренных сосудистых когнитивных нарушениях изучены недостаточно.

Следует также отметить, что некоторые поведенческие стратегии, например, изменение физической активности, больше влияют на управляющие функции, чем на память. А так как при сосудистых КН снижение управляющих функций превалирует над мнестическими расстройствами, применение этой стратегии представляется наиболее перспективным именно при сосудистых КН.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование проводилось на базе клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Набор пациентов проводился с февраля 2020 г. по август 2021 года. Всего было обследовано 60 пациентов, которые обратились с жалобами на снижение памяти, внимания и соответствовали критериям диагноза легкие и умеренные когнитивные нарушения сосудистой этиологии.

Критерии включения в исследование:

- информированное согласие;
- возраст старше 40 лет;
- диагноз хронической ишемии головного мозга;
- наличие КН по шкале МоСА (результат менее 26 баллов);
- МРТ головного мозга, сроком давности до 1 года, нейрорадиологические признаки сосудистого поражения головного мозга: гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, лакуны, церебральные микрокровоизлияния.

Критерии невключения в исследование:

- тяжелая депрессия (более 20 баллов по Шкале депрессии Бека) [46],
- наличие клинических или нейрорадиологических признаков коморбидного нейродегенеративного заболевания, наличие иного неврологического или психиатрического заболевания (за исключением хронической ишемии мозга),
- деменция, (наличие множественного когнитивного дефицита, который выявляется при нейропсихологическом тестировании, и включает снижение памяти и других когнитивных функций, нарушает выполнение трудовой деятельности или повседневной активности, длительностью не менее 6 месяцев) [45],

- тяжелая соматическая патология, которая непосредственно угрожает жизни пациента, а также любое состояние, при котором возрастает риск для жизни при использовании предлагаемых методов,
- невозможность выполнить исследования или пройти курс терапии в запланированном объеме,
- изменение проводимой медикаментозной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Критериями исключения были: отказ пациента от участия, декомпенсация соматической патологии, необходимость изменения проводимой медикаментозной терапии.

Все пациенты были обследованы и распределены методом простой рандомизации на две группы. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Пациенты группы исследования (1-я группа) получали многомодальную немедикаментозную терапию в течение 1 месяца, пациенты группы сравнения (2-я группа) получали общие рекомендации по ведению образа жизни. После 1 месяца терапии, 6 месяцев после начала исследования и через год пациенты были обследованы с применением методик нейропсихологического тестирования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В исследование вошли 60 пациентов, из них 34 женщины (57%) и 26 мужчин (43%). Возраст пациента варьировался от 46 до 88 лет.

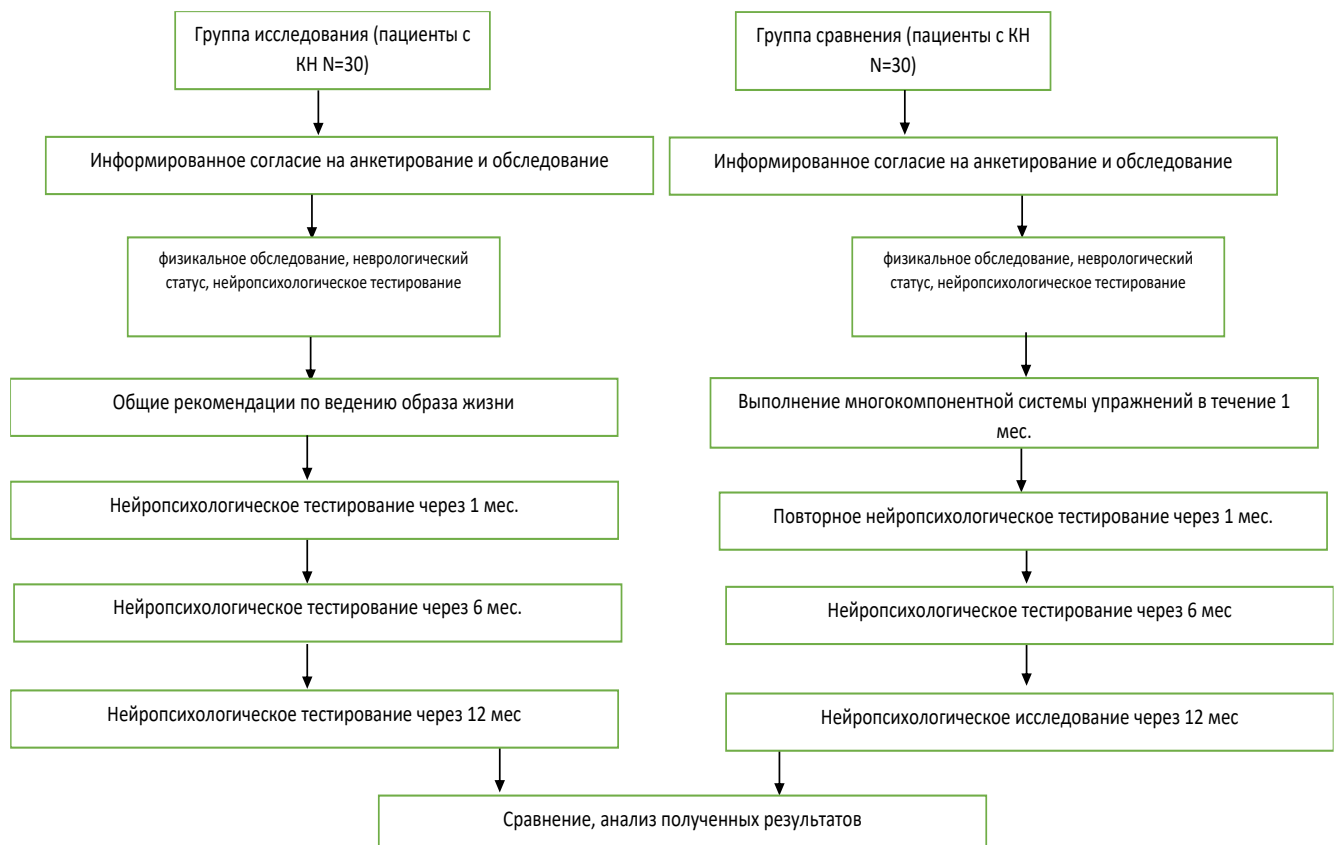


Рисунок 1 – дизайн исследования

2.1. Методы обследования

Пациентам проводилось физикальное обследование, нейропсихологическое обследование, которое включало следующие методики:

- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa) состоит из 30 пунктов и позволяет оценить ряд когнитивных функций: исполнительную функцию, название, память, внимание, речь, абстрактное мышление, ориентацию во времени. О наличии когнитивных нарушений говорят при результате менее 26 баллов [166];

- Тест прокладывания маршрута А, В (Trail Making Test А, В – ТМТ А, В). При прохождении теста пациента просят последовательно как можно быстрее соединить цифры в порядке возрастания (часть А) или цифры и буквы последовательно в порядке возрастания и в алфавитном порядке (часть В). Результат оценивается в секундах, которые пациент затратил на выполнение

задания. TMT А позволяет оценить скорость реакции, а TMT В исполнительную функцию, зрительно-пространственные навыки [171];

- Символьно-цифровой тест (The Digit Symbol Substitution Test - DSST) заключается в замене символов цифрами в соответствующих им пустых ячейках на основании специального ключа-подсказки с цифрами от 1 до 9. На выполнение задания отводится 90 сек., за это время в норме здоровый человек должен заполнить 45 и более пустых ячеек. Тест позволяет оценить внимание, скорость реакции [42];

- Ассоциации. При выполнении теста литеральных и категориальных ассоциаций пациенту предлагается назвать как можно больше слов на определенную букву алфавита (литеральные ассоциации) или как можно больше слов, относящихся к определенной категории (категориальные ассоциации), например, животные, фрукты [54];

- Тест «12 слов» позволяет оценить память и выявить гиппокампальный тип мнестических нарушений. Пациенту предлагается запомнить 12 слов, относящихся к определенным семантическим категориям (например, река – водоем, рябина – дерево). Затем оценивают непосредственное и отсроченное произведение [133];

- Батарея тестов лобной дисфункции (The Frontal Assessment Battery - FAB) применяется для выявления когнитивных нарушений с поражением лобных долей. Максимальная оценка составляет 18 баллов, о лобной дисфункции можно говорить, когда результат тестирования менее 16 баллов [163].

Нейропсихологическое тестирование проводилось в начале исследования, через месяц после проведенной терапии, через полгода и через 1 год, - всего 4 раза.

2.2. Методы лечения

Группа исследования получала комбинированное немедикаментозное лечение, которое состояло из комплекса физических упражнений и программы когнитивного тренинга [12,7,8]. А также был рекомендован план питания, соответствующий диете MIND. Основной рацион представляет собой сочетание принципов средиземноморской (Mediterranean) и антигипертензивной (DASH)

диет. Рацион диеты представлен в Таблице 5. Основу меню составляют растительные цельнозерновые продукты с ограничением молочных продуктов, полуфабрикатов, соли, сахара, животных жиров.

Таблица 5 – Рацион MIND – диеты

Рекомендовано употребление	Зеленые овощи ежедневно, Орехи не менее пяти порций в неделю, Бобы, фасоль не менее трех порций в неделю, Цельные злаки не менее трех порций в неделю Блюда из рыбы не менее раза в неделю Блюда из птицы не менее двух раз в неделю Оливковое масло Допускается употребление красного вина не более бокала в сутки
Сократить употребление	Красное мясо менее четырех порций в неделю, Жирный сыр менее одной порции в неделю, Кондитерские изделия менее пяти порций в неделю

Физические аэробные упражнения пациенты выполняли самостоятельно ежедневно в течение 30 минут в день. Тип упражнений подбирался индивидуально, учитывая физическую подготовленность и предпочтения участников (чаще это была ходьба в быстром темпе, но кроме этого пациенты выбирали бег, плавание, танцы, езда на велосипеде). Программа когнитивного тренинга включала упражнения для тренировки различных когнитивных функций: память, счет, скорость реакции и пр. Пациенты вместе с врачом выполняли первое занятие, а последующие – ежедневно самостоятельно дома.

Пациентам группы сравнения были однократно представлены общие положения диеты, необходимость ежедневной физической активности, эффективность регулярных упражнений когнитивного тренинга. Пациенты группы исследования на протяжении лечения заполняли дневник питания, где отмечали употребление продуктов в течение дня, также выполняли упражнения когнитивного тренинга в письменном виде и отмечали ежедневное выполнение физических упражнений.

2.3. Статистическая обработка данных

Тип распределения выборки определялся с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Распределение, как минимум, одного признака отличалось от нормального. В связи с этим использовались методы непараметрической статистики.

До начала исследования группы сравнивались между собой с помощью критерия Манна-Уитни, для определения различий между парными выборками использовался критерий Вилкоксона. Для определения предикторов использовался метод бинарной логистической регрессии. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика обследованных групп

Клинико-демографическая характеристика приведена в Таблице 5. Все пациенты, включенные в исследование, страдали артериальной гипертензией и получали постоянную антигипертензивную терапию. Также пациенты имели хронические заболевания: сахарный диабет, дислипидемию, мерцательную аритмию. До начала лечения группы были сопоставимы по параметрам (Таблица 6).

Таблица 6 - Клинико-демографическая характеристика пациентов ($p > 0.05$)

Показатель	Группа исследования	Группа сравнения
Число пациентов	30	30
Соотношение полов (м: ж)	12:18	14:16
Уровень образования	$11,5 \pm 3,0$	$11,2 \pm 3,6$
Возраст	$63,7 \pm 8,8$	$64,2 \pm 10,7$
Соотношение легких и умеренных КН	7:23	6:24
Артериальная гипертензия	30(100%)	30(100%)
Сахарный диабет	5 (17%)	4(13%)
Фибрилляция предсердий	7(23%)	7(23%)
Дислипидемия	11 (33%)	12(36%)

Показатели нейропсихологического тестирования, тревоги и депрессии приведены в Таблице 7. На момент включения в исследование показатели

нейропсихологического тестирования не имели статистических различий между группами.

На момент включения в исследования также были зафиксированы показатели тревоги и депрессии у обеих групп пациентов. Значения личностной и ситуационной тревожности соответствовали умеренной в обеих группах ($p > 0.05$).

Значения теста в обеих группах не выходили за пределы нормы, таким образом, для включенных в исследование пациентов было характерно отсутствие депрессии.

Таблица 7 - Данные когнитивного статуса в обеих группах на момент включения в исследование ($p > 0.05$)

Показатель	Группа сравнения	Группа исследования	$P > 0.05$
MoCA	$22,5 \pm 2,4$	$21,7 \pm 2,4$	0.15
TMT A	$56,9 \pm 20,1$	$68,3 \pm 27,6$	0.61
TMT B	$116,8 \pm 47,8$	$119,3 \pm 57,3$	0.94
DSST	$26,6 \pm 9,0$	$23,3 \pm 8,4$	0.09
Категориальные ассоциации	$14,9 \pm 4,1$	$13,3 \pm 3,7$	0.18
Литеральные ассоциации	$10,0 \pm 1,7$	$10,8 \pm 2,1$	0.22
FAB	$17,1 \pm 1,2$	$17,2 \pm 1,1$	0.29
Тест рисования часов	$8,3 \pm 1,4$	$8,2 \pm 1,6$	0.83

Продолжение Таблицы 7

Тест 12-ти слов	21,9 ± 1,9	21,6 ± 1,6	0.55
Шкала депрессии Бека	8,5±6,3	8,5±5,5	0.98
Личностная тревожность	38,2±14,0	42,2±14,1	0.24
Ситуационная тревожность	33,2±14,4	38,0±14,6	0.19

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по результатам нейропсихологического исследования.

Результаты оценки качества жизни по шкале SF-36 приведены в Таблице 8. Наиболее низкие показатели на момент включения в исследование были по шкалам жизненной активности, общего состояния здоровья и социального функционирования. Но группы по показателям качества жизни достоверно не различались.

Таблица 8 - Качество жизни в обеих группах на момент включения в исследование (p>0.05)

Показатель	Группа исследования	Группа сравнения	P
Физическое функционирование	63.5±14,5	67,5±18,7	0,43
Ролевое функционирование	56,0±23,4	65,3±23,0	0.19
Интенсивность боли	88,7±12,8	84,3±18,7	0.56
Общее состояние здоровья	54,8±14,9	59,0±22,7	0.23
Жизненная активность	50,3±14,7	55,8±15,0	0.17
Социальное функционирование	57,2±16,3	64,4±16,9	0.10

Продолжение Таблицы 8

Ролевое функционирование, обусловленное психическим здоровьем	61,6±19,6	63,0±24,3	0.9
Психическое здоровье	61,9±16,3	60,8±21,2	0.68

По данным магнитно-резонансной томографии у всех пациентов выявлена гиперинтенсивность белого вещества. Стадии Fazekas 2 соответствовали 46 пациентов (77%), Fazekas 3 — 14 пациентов (23%). У 17 пациентов выявлены лакунарные инфаркты (28%). В группе исследования Fazekas 2 соответствовали — 22 пациента, Fazekas 3 — 8 пациентов. В группе сравнения Fazekas 2 имели — 24 пациента, Fazekas 3 — 6 пациентов (p при сравнении групп — 0.12). Лакунарные инфаркты в группе исследования были выявлены у 8 пациентов, в группе сравнения — у 9 пациентов (p — 0.78).

3.2. Коррекция сосудистых когнитивных нарушений

3.2.1. Сравнение результатов лечения в группе исследования

Повторное нейропсихологическое тестирование проводилось сразу после окончания лечения, на 30 день исследования, через 6 месяцев и через год после начала исследования. В первой группе на протяжении года отмечены следующие тенденции.

Сразу после лечения достоверное улучшение наблюдалось по тесту MoCa с $22,5 \pm 2,4$ до $23,7 \pm 2,8$ (Рисунок 2); TMT A с $56,9 \pm 20,1$ до $49,3 \pm 21,7$; TMT B с $116,8 \pm 47,8$ до $93,5 \pm 36,3$; DSST возрос с $26,6 \pm 9,0$ до $28,8 \pm 9,0$. Категориальные

и литеральные ассоциации увеличились: с $14,9 \pm 4,1$ до $16,5 \pm 4,6$, с $10,0 \pm 1,7$ до $11,6 \pm 1,9$, соответственно (Таблица 9).

Все показатели снизились через полгода после начала исследования и не имели статистически достоверной разницы с первым визитом. А через год после начала исследования показатели достоверно стали хуже. МоСа тест составил - $21,9 \pm 2,7$ ($p < 0.05$), ТМТ А - $62,0 \pm 30,0$ ($p < 0.05$), ТМТ В - $129,4 \pm 56,7$ ($p < 0.05$), DSST - $24,8 \pm 8,0$ ($p < 0.05$), категориальные и литеральные ассоциации - $14,4 \pm 4,2$ и $9,8 \pm 2,0$, соответственно ($p < 0.05$).

При анализе результатов по тесту 12 слов, тесту рисования часов, батарее тестов лобной дисфункции, Бостонскому тесту называния достоверных отличий с первым визитом на втором и третьем визите отмечено не было.

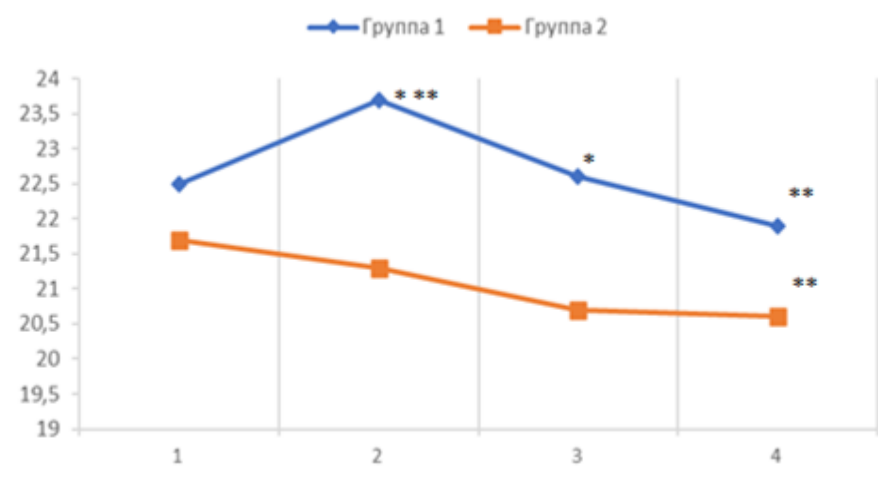


Рисунок 2 - Динамика показателей МоСа

3.2.2. Сравнение результатов лечения в группе сравнения

Пациенты группы сравнения были проинформированы об основах здорового образа жизни. Анализ результатов нейропсихологического исследования показал, что через 1 месяц выраженность когнитивных нарушений у пациентов не отличалась от таковой при включении в исследование (достоверных изменений по

всем тестам выявлено не было). Через полгода было отмечено достоверное ухудшение когнитивных расстройств (общий балл МоСа); через год ухудшились показатели МоСа, TMT A, B, DSST, теста ассоциаций.

Так, общий балл МоСа теста изменился с $21,7 \pm 2,4$ до $21,3 \pm 2,4$ ($p > 0.05$) через полгода ($p < 0.05$), через год — до $20,6 \pm 2,5$ ($p < 0.05$), TMT A через месяц изменился с $68,3 \pm 27,6$ до $69,5 \pm 26,9$ ($p > 0.05$), через полгода средние показатели не изменились, через год значения составили - $74,5 \pm 30,0$ ($p < 0.05$); TMT B через месяц составил $118,9 \pm 56$, через полгода - $132,5 \pm 66,3$ и через год - $136,0 \pm 63,9$ ($p < 0.05$). DSST через месяц изменился с $23,3 \pm 8,4$ до $23,3 \pm 8,5$ ($p > 0.05$), через полгода составил $23,9 \pm 9,0$ ($p > 0.05$), и через год - $22,6 \pm 9,1$ ($p > 0.05$).

Таким образом, можно сделать заключение что за год у пациентов в большей степени пострадали управляющие функции, внимание, скорость реакции. Ухудшение по шкале МоСа за год в среднем составило 1,1 балл.

3.2.3. Сравнение результатов лечения между группами

В Таблице 9 представлены результаты сравнения показателей между группой лечения и группой сравнения. Сразу после лечения были отмечены статистически значимое различие по тесту МоСа (Рисунок 2), тесту прокладывания маршрута А и В, символично-цифровому тесту, тестам ассоциаций.

Через полгода сохранялись достоверные различия между группами по тестам МоСа и тесту литеральных ассоциаций. И через год все показатели достоверно снизились без статистически значимой разницы между группами [19].

Таблица 9 - Динамика когнитивных функций в обеих группах (* отмечено значение $p < 0,05$ при сравнении результата между группами. ** отмечено значение $p < 0,05$ при сравнении значения с первым визитом)

Показатель	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения
MoCA	22,5 ± 2,4	21,7 ± 2,4	23,7 ± 2,8	21,3 ± 2,4* **	22,6 ± 2,9**	20,7 ± 2,8*	21,9 ± 2,7**	20,6 ± 2,5**
TMT В	116,8 ± 47,8	119,3 ± 57,3	93,5 ± 36,3	118,9 ± 56* **	115,5 ± 50,2**	132,5 ± 66,3	129,4 ± 56,7**	136,0 ± 63,9**
TMT А	56,9 ± 20,1	68,3 ± 27,6	49,3 ± 21,7	69,5 ± 26,9* **	59,3 ± 29,2**	69,5 ± 26,9	62,0 ± 30,0**	74,5 ± 30,0**
DSST	26,6 ± 9,0	23,3 ± 8,4	28,8 ± 9,0	23,3 ± 8,5* **	25,7 ± 8,4	22,9 ± 9,0	24,8 ± 8,0**	22,6 ± 9,1**
FAB	17,1 ± 1,1	17,2 ± 1,1	17,2 ± 1,1	17,2 ± 1,0	17,0 ± 1,3	17,2 ± 0,9	17,2 ± 1,3	17,3 ± 0,8
Тест рисования часов	8,3 ± 1,4	8,2 ± 1,6	8,3 ± 1,4	8,1 ± 1,5	8,3 ± 1,6	8,0 ± 1,4	8,1 ± 1,4	8,1 ± 1,3
Тест 12 слов	21,9 ± 1,9	21,6 ± 1,6	22,2 ± 1,8	21,5 ± 1,5	22,1 ± 1,9	21,5 ± 1,8	21,8 ± 2,2	21,4 ± 1,7
Категориальные ассоциации	14,9 ± 4,1	13,3 ± 3,7	16,5 ± 4,6	13,7 ± 3,7*	16,0 ± 4,7	13,6 ± 3,8	14,4 ± 4,2**	12,6 ± 3,4**
Литературные ассоциации	10,0 ± 1,7	10,8 ± 2,1	11,6 ± 1,9	10,6 ± 1,4*	11,0 ± 1,8	10,0 ± 1,6*	9,8 ± 2,0**	10,2 ± 1,4**

3.2.4. Динамика когнитивных функций

Было проведено сравнение величины динамики когнитивных функций в обеих группах. Для этого были определены медианы абсолютной динамики каждого показателя нейропсихологического тестирования. Результаты представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Медиана динамики нейропсихологического тестирования
(* отмечено значение $p < 0,05$ при сравнении результата между группами)

Показатель	2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения
MoCA	1,0 [0;2,0] *	0[-1,0; 0]	0 [-1,0;1,0]*	-1,0 [-2,0;0]	-1,0 [-1,0;0]	-1,0 [-1,0;0]
TMT A	-8,00 [-15,8; 1,0] *	0,50 [-1,0; 2,0]	0 [-3,3;5,0]*	2,5 [0;6,3]	1,0 [0;6,00]	3,5[0;7,3]
TMT B	-22,0 [-30,0; -12,5]*	0,5 [-2,0;5,0]	1,5 [-11,0;10,3] *	7,0[0,8;1 9,3]	10,0 [0,8;21,8]	8,5 [3,8;23,0]
DSST	2,0[0;5,0] *	0[0,0]	-1,0[-2,0; - 1,3]	0 [-1,00;0]	-1,5[- 3,0;0]	-1,0 [-1,3;0]
Категориальные ассоциации	1,0[0;3,0] *	0[0,0]	1,0[0;2,0] *	0 [-1,0;1,0]	0[-1,0;0]	-0,5 [-2,0;0]
Литеральные ассоциации	2,0[1,0;3, 0] *	0[-0,3;0]	1,0[0;2,0] *	-1,0 [-1,0;0]	0[-1,0;1,0]	0[-1,0;0]
FAB	0[0;1,0]	0[0;0]	0[-1,0;0]	0[0;1,0]	0[-1,0;0]	0[-0,3;1,0]
Тест рисования часов	0[-0,3;0]	0[-0,3;0]	0[-0,3;0]	0[-0,3;0]	0[-0,3;0]	0[-0,3;0]
Тест 12ти слов	0[0;0]	0[-1,0;0,3]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0]	0[-0,3;0]

Были получены достоверные различия ($p < 0.05$) между группами на 2-ом и 3-ем визитах по МоСА, тесту прокладывания маршрута А, В, тесту ассоциаций.

Резюме: таким образом, сразу после лечения можно отметить положительную динамику управляющей функции, внимания, памяти. Улучшения сохранялись на протяжении полугода в группе исследования при сравнении с первым визитом, а также с контрольной группой. Спустя год между группами не было выявлено достоверных различий. В контрольной группе мы наблюдали только снижение всех показателей.

3.3. Коррекция эмоционально-поведенческих нарушений

3.3.1. Сравнение результатов лечения в группе исследования

Динамика ЭПН в группе исследования представлена в Таблице 11. В группе исследования сразу после лечения наблюдалось достоверное снижение личностной и ситуационной тревожности. Степень выраженности депрессии имела тенденцию к снижению, но достоверных различий между первым и вторым визитами не было. Результат оценки по шкале Депрессии Бека, как и до лечения, находился в пределах нормальных значений.

Через полгода степень личностной и ситуационной тревожности увеличилась. При сравнении оценки с первым визитом достоверных различий не получено. Отмечалось небольшое увеличение степени выраженности депрессии. И на заключительном этапе по все шкалам зафиксировано увеличение тревоги и депрессии по сравнению с первым визитом.

В группе исследования определена подгруппа пациентов с наличием легкой или умеренной депрессии ($n=13$). В подгруппе оценена динамика показателя депрессии. В момент первого визита балл по шкале депрессии Бека составил 13.6 ± 3.4 , на втором визите – 12.3 ± 2.6 , на третьем визите 13.3 ± 2.9 , в конечной точке –

13.8 ± 3.2. На втором визите отмечено достоверное снижение депрессии по сравнению с первым визитом ($p=0.02$), через полгода и через год (третий, четвертый визиты) различия в подгруппе по сравнению с первым визитом были недостоверны.

Таблица 11 - Динамика показателей тревоги и депрессии в группе исследования (* отмечено значение $p < 0,05$ при сравнении результата с первым визитом)

	1-й день	30-й день	180-й день	365-й день
Личностная тревожность Спилберга	42,2±14,1	37,6±13,8*	43,9±14	46,2±14,2*
Ситуационная тревожность Спилберга	38,0±14,6	29,2±10,3*	36,9±12,9	39,7±14,6*
Шкала депрессии Бека	8,5±5,5	8,0±4,9	8,9±5,2	9,1±5,3*

3.3.2. Сравнение результатов лечения в группе сравнения

В группе сравнения через месяц не было достоверных отличий по шкалам тревоги и депрессии. Но через 6 месяцев зафиксировано достоверное ($p < 0.01$) увеличение показателей. В конечной точке, через год после начала исследования, зафиксировано дальнейшее нарастание тревоги, депрессии.

3.3.3. Сравнение результатов лечения между группами

Сразу после терапии наблюдались достоверные различия между группами по уровню тревожности (рис. 3,4): уровень личностной, а также ситуационной тревожности был достоверно выше у пациентов группы исследования ($p < 0.05$). Через полгода показатели тревоги были без достоверной разницы между группами. Однако, в контрольной группе уровень тревожности и депрессии возрос по сравнению с первым визитом.

Заключительная оценка через год показала нарастание тревоги и депрессии в обеих группах по сравнению с первым визитом, но разницы между группами зафиксировано не было [16]. Динамика результатов в обеих группах представлена в Таблице 12, а также на Рисунках 3,4.

Таблица 12 - Динамика показателей тревоги и депрессии в обеих группах (*отмечено значение $p < 0.05$ при сравнении результата между группами)

Показатель	1-й день		30-й день		180-й день		365-й день	
	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения
Личностная тревожность Спилберга	42,2±14,1	38,2±14,0	37,6±13,8*	44,4±11,3	43,9±14	44,9±13,3	46,2±14,2	50,1±13,1
Ситуационная тревожность Спилберга	38,0±14,6	33,2±14,4	29,2±10,3 *	32,5±14,4	36,9±12,9	34,5±13,8	39,7±14,6	35,8±14,4
Шкала депрессии Бека	8,5±5,5	8,5±6,3	8,0±4,9	8,6±6,4	8,9±5,2	9,7±6,7	9,1±5,3	9,7±6,5

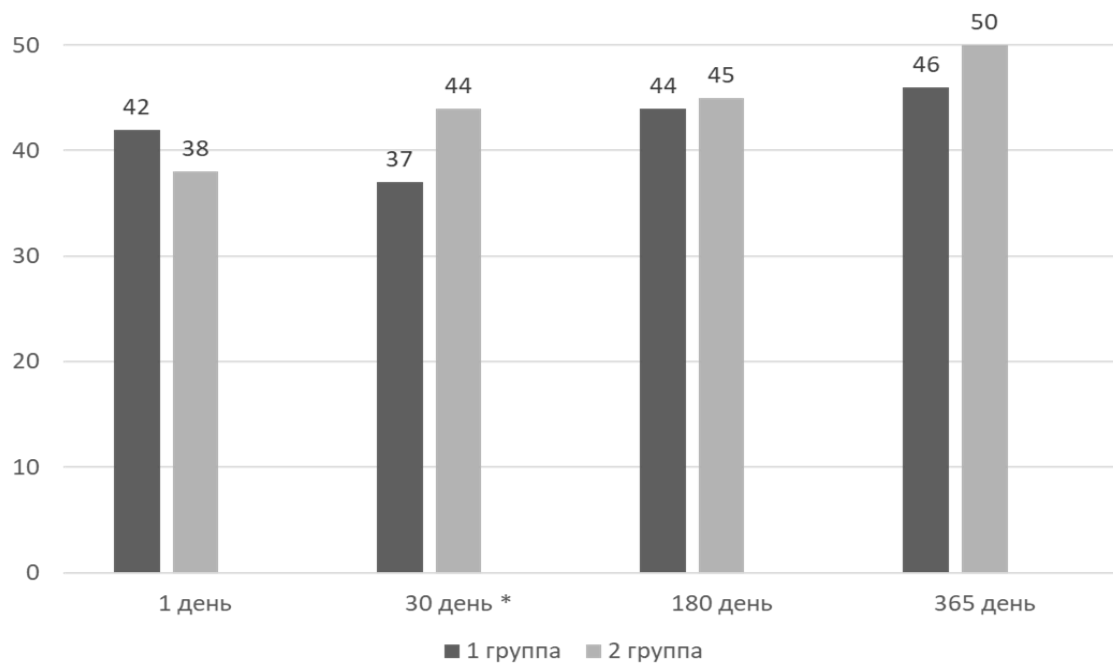


Рисунок 3 – Динамика личностной тревожности

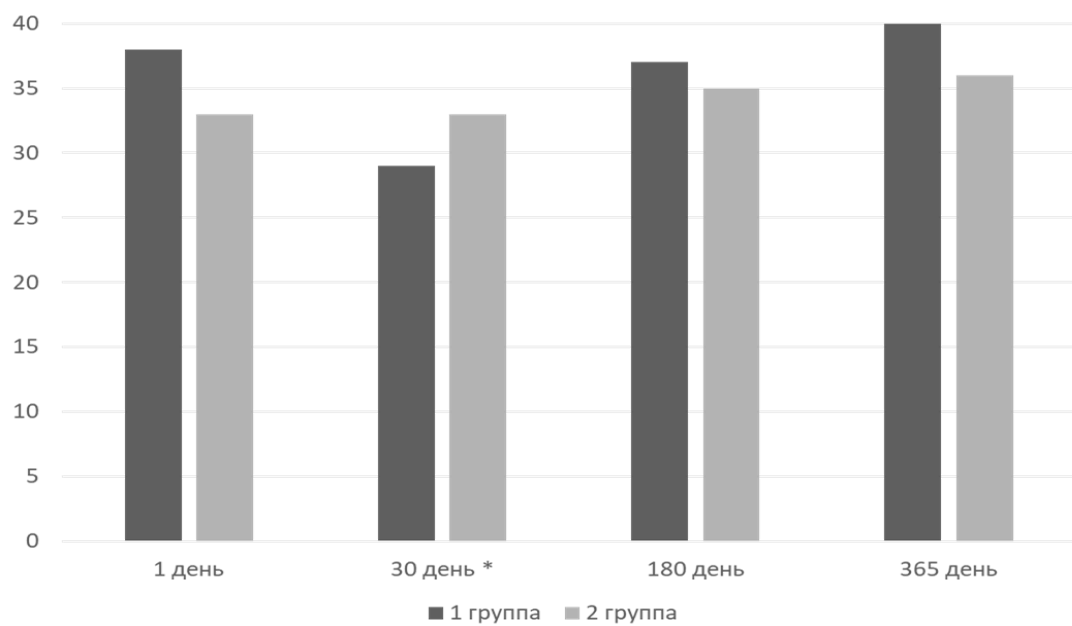


Рисунок 4 – Динамика ситуационной тревожности

3.3.4. Динамика эмоционально-поведенческих нарушений

В таблице 13 представлены показатели медианы абсолютной динамики эмоционально-поведенческих нарушений во время проведения исследования.

Таблица 13 - Медиана динамики тревоги и депрессии (* отмечено значение $p < 0,05$ при сравнении показателя между группами)

Показатель	30-й день		180-й день		365-й день	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Личностная тревожность Спилберга	-2,0 [-8,3;0] *	7,0 [5,0;10]	2,0 [-0,3;0]*	6,5 [0;15,0]	2,0 [0;8,0]*	13,5 [0;20,0]
Ситуационная тревожность Спилберга	-7,0 [-11,3; -1,8]*	0 [-0,5;0]	0 [-1,3;3,0]	0 [-0,5;5,0]	0 [0;5,2]	0[0;8,0]
Шкала депрессии Бека	0 [-1,0;0]	0[0;0,3]	0[0;1,0]	1,0[0;2,0]	0[0;1,0]	1,0[0;2,3]

Из вышеуказанного следует, что положительная динамика в группе исследования достоверно выше на момент второго и третьего визита.

Резюме: в результате проведенного исследования многомодальная терапия показала свою эффективность в коррекции уровня тревожности. Снижение уровня депрессии было получено только у пациентов с наличием депрессии. Эффект в отношении тревоги и депрессии был не стойким и показатели снова возросли после прекращения терапии. У пациентов без активного лечения показатели тревожности и депрессии возрастали.

3.4. Коррекция показателей качества жизни

3.4.1. Сравнение результатов лечения в группе исследования

Качество жизни также изменилось под влиянием нелекарственного лечения. Исходя из данных таблицы, после лечения пациенты группы исследования достоверно лучше оценивали качество жизни по шкалам физического функционирования, ролевого функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем, психического здоровья. В большей степени улучшились показатели жизненной активности и физического функционирования.

Через полгода качество жизни в группе исследования снизилось, но разницы с первым визитом достоверно не получено. Через год после начала исследования отмечено достоверное ухудшение по сравнению с первым визитом физического, ролевого функционирования. Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Качество жизни в группе исследования (* значение $p < 0.05$ при сравнении результата с первым визитом)

	1-й день	30-й день	180-й день	365-й день
Физическое функционирование	63.5±14,5	71.3±12,7*	62,2±16,0	60,5±15,8*
Ролевое функционирование	56,0±23,4	58,3±24,7	53,5±24,0*	55,0±25,8*
Интенсивность боли	88,7±12,8	88,2±12,4	86,8±13,5	87,7±13,3
Общее состояние здоровья	54,8±14,9	56,6±16,9*	54,0±15,8	53,3±16,8

Продолжение Таблицы 14

Жизненная активность	50,3±14,7	60,3±18,2*	57,1±20,1	56,0±20,5
Социальное функционирование	57,2±16,3	64,7±18,5*	60,0±18,8	58,1±20,3
Ролевое функционирование, обусловленное психическим здоровьем	61,6±19,6	68,4±18,3*	62,5±16,9	62,1±19,4
Психическое здоровье	61,9±16,3	64,8±15,8*	62,1±14,6	61,0±15,2

3.4.2. Сравнение результатов лечения в группе сравнения

В группе сравнения через месяц после начала исследования достоверно ниже оценка физического функционирования, жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем. Через полгода продолжалось снижение вышеперечисленных показателей и социального функционирования, снижение показателей физического и психического здоровья достигло статистической значимости ($p < 0.05$). Динамика показателей качества жизни в контрольной группе представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Динамика показателей качества жизни во 2-й группе (* отмечено значение $p < 0.05$)

Показатель	1-й день	30-й день	180-й день	365-й день
Физическое функционирование	67,5±18,7	61,5±18,8*	63,7±20,1*	61,1±20,5*
Ролевое функционирование	65,3±23,0	64,3±22,3	63,5±22,3	57,8±22,0*
Интенсивность боли	84,3±18,7	83,5±18,2	85,8±16,7	86,0±14,5
Общее состояние здоровья	59,0±22,7	57,5±24,1	57,2±24,1	54,3±23,9*
Жизненная активность	55,8±15,0	52,6±14,8*	51,5±15,8*	50,2±15,8*
Социальное функционирование	64,4±16,9	62,7±15,0	60,8±16,5*	59,8±16,7*
Ролевое функционирование, обусловленное психическим здоровьем	63,0±24,3	59,5±24,3*	58,9±25,5*	56,2±25,7*
Психическое здоровье	60,8±21,2	60,9±24,3	60,0±24,7	58,1±25,4*

3.4.3. Сравнение результатов лечения между группами

В таблице 16 представлены результаты оценки качества жизни в обеих группах на протяжении года. Анализируя полученные результаты, можно заключить, что сразу после лечения результаты в группе исследования были выше по шкалам физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем. Но в дальнейшем достоверных различий между группами не было зафиксировано [17].

Таблица 16 – Динамика качества жизни по SF36 в обеих группах (* отмечено значение $p < 0.05$)

Показатель	1-й день		30-й день		180-й день		365-й день	
	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения
Физическое функционирование	63,5±14,5	67,5±18,7	71,3±12,7*	61,5±18,8	62,2±16,0	63,7±20,1	60,5±15,8	61,1±20,5
Ролевое функционирование	56,0±23,4	65,3±23,0	58,3±24,7	64,3±22,3	53,5±24,0	63,5±22,3	55,0±25,8	57,8±22,0
Интенсивность боли	88,7±12,8	84,3±18,7	88,2±12,4	83,5±18,2	86,8±13,5	85,8±16,7	87,7±13,3	86,0±14,5
Общее состояние здоровья	54,8±14,9	59,0±22,7	56,6±16,9*	57,5±24,1	54,0±15,8	57,2±24,1	53,3±16,8	54,3±23,9
Жизненная активность	50,3±14,7	55,8±15,0	60,3±18,2*	52,6±14,8	57,1±20,1	51,5±15,8	56,0±20,5	50,2±15,8
Социальное функционирование	57,2±16,3	64,4±16,9	64,7±18,5	62,7±15,0	60,0±18,8	60,8±16,5	58,1±20,3	59,8±16,7
Ролевое функционирование, обусловленное психическим здоровьем	61,6±19,6	63,0±24,3	68,4±18,3*	59,5±24,3	62,5±16,9	58,9±25,5	62,1±19,4	56,2±25,7
Психическое здоровье	61,9±16,3	60,8±21,2	64,8±15,8	60,9±24,3	62,1±14,6	60,0±24,7	61,0±15,2	58,1±25,4

3.4.4. Динамика показателей качества жизни

Проанализирована медиана динамики качества жизни (таблица 17). Через месяц после начала исследования зафиксировано превосходство группы лечения по показателям физического и психического здоровья ($p < 0.05$). Но уже спустя 6 месяцев достоверные различия были отмечены только в динамике ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем ($p=0.014$) и жизненной

активности ($p < 0.01$). И в конце наблюдения анализ показал достоверные отличия в показателях физического функционирования, ролевого функционирования ($p < 0.01$), жизненной активности ($p = 0.01$), ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем ($p = 0.012$).

Таблица 17 - Медиана динамики качества жизни (* отмечено значение $p < 0,05$ при сравнении показателя между группами)

Показатель	30-й день		180-й день		365-й день	
	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения
Физическое функционирование	5[3,8;15,0] *	-5[-10,0;0]	0[-5,0;5,0]	-5,0[-5,0;0]	-2,5[-5,0;0] *	-7,5[-11,3; -5,0]
Ролевое функционирование	0[0;0] *	0[0;0]	-2,5[-5,0;0]	0[-5,0;0]	0[-5,0;0] *	-7,5[-10,0;0]
Интенсивность боли	0[0;0]	0[0;0]	0[-1.3;0]	0[-0.3;0]	0[-6.3;0]	0[-1.3;0]
Общее состояние здоровья	0[0;5,0] *	0[-5,0;0]	0[-5,0;1,25]	0[-5,0;0]	-5,0[-5,0;0]	0[-10,0;0]
Жизненная активность	10[5,0;15,0] *	-5,0[-5,0;0]	0[-5,0;5,0] *	-5,0[-5,0;0]	0[-5,0;1,3] *	-5,0[-10,0;0]
Ролевое функционирование, обусловленное психическим здоровьем	6,0[0;15,5] *	-5,0[-5,3;0]	0[-3,0;3,0] *	-5,0[-6,3;0]	0[-4,25;0] *	-6,0[-10,0;0]
Социальное функционирование	5[0;11,3] *	0[-5,0;0]	0[-3,0;5,5] *	0[-5,0;0]	0[-4,3;5,0]	0[-10,0;0]
Психическое здоровье	1[0;8,5] *	0[0;0]	0[-4,3;0,5]	0[-2,8;0]	-0,5[-5,0;0]	0[-5,0;0]

Резюме: Показатели качества жизни также возросли после применения многомодальной нелекарственной терапии. Улучшения затронули как физический, так и психический компоненты здоровья. После прекращения лечения мы

наблюдали постепенное ухудшения качества жизни. У пациентов без терапии качество жизни ухудшалось на всем протяжении наблюдения.

3.5. Предикторы эффективности многомодальной нелекарственной терапии

Были определены предикторы эффективности лечения в группе исследования. Был использован метод бинарной логистической регрессии с 95% доверительным интервалом для оценки связи между факторами и эффективностью лечения. Введена бинарная переменная, которая при отсутствии улучшения была равна нулю, а при положительной динамике – единице. Были выделены две подгруппы пациентов в группе исследования. В первой подгруппе терапия была эффективна, во второй – без значимого улучшения. Группы отличались по следующим факторам: показатель МоСА при первом визите, образование, степень поражения белого вещества. Все эти факторы рассматривались в качестве предикторов эффективности терапии.

При сравнении двух выборок было установлено, что пациенты первой подгруппы (которые имели улучшение по тесту МоСА на один и более балл, улучшение не менее чем на 50% от количества нейропсихологических тестов) имели достоверно более низкий уровень образования, более высокий исходный балл по тесту МоСА и менее выраженное поражение белого вещества по сравнению со второй подгруппой, пациенты которой не получили улучшения. Кроме этого, пациенты в первой подгруппе были старше, и имели более низкий уровень депрессии, но различия по данным параметрам не достигали статистической значимости (Таблица 18).

Таблица 18 - Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	1 подгруппа (терапия эффективна)	2 подгруппа (терапия неэффективна)	P
Возраст	64.1 ± 9.2	62.8 ± 7.3	>0.05
Соотношение полов м:ж	2:6	10:12	>0.05

Продолжение Таблицы 18

Уровень образования	10.9 ± 2.3	14.9 ± 2.0	<0.01
МоСа при первом визите	23.1 ± 2.1	21.1 ± 2.7	<0.05
Уровень депрессии по шкале Бека	7.6 ± 5.1	11.0 ± 6.3	>0.05
Продолжают трудовую деятельность	14 (64%)	2 (25%)	>0.05
Степень поражения белого вещества (стадия по шкале Fazekas)	2.0 ± 0.6	2.8 ± 0.5	<0.01

В отношении тех факторов, по которым различия между группами были достоверны, был проведен регрессионный анализ. Это были степень поражения белого вещества (стадия по шкале Fazekas), уровень образования, МоСа при первом визите. В результате достоверными предикторами эффективности нелекарственной терапии при легких и умеренных сосудистых КН являются уровень образования ($B = -0.999$, $p < 0.05$) и степень поражения белого вещества ($B = -2.761$, $p < 0.01$). Результаты представлены в Таблице 19 [20].

Таблица 19 - Коэффициенты регрессионной функции исследования предикторов эффективности терапии когнитивных нарушений

Предиктор	Коэффициент регрессии (B)	Стандартная ошибка (SE)	Значимость	Показатель возрастания шанса Exp (B)
Возраст	0.019	0.051	0.703	1.019
Образование	-0.999	0.425	0.019	0.368
МоСа при первом визите	0.350	0.182	0.055	1.419
Поражение белого вещества	-2.761	1.002	0.006	0.063

Таким образом, наиболее сильным предиктором эффективности терапии является поражение белого вещества.

Клинический случай применения многомодальной нелекарственной терапии при умеренных сосудистых когнитивных нарушениях

Пациентка Т. Женщина, 75 лет. Предъявляет жалобы на снижение памяти, внимания, рассеянность. Жалобы беспокоят длительно. Систематически принимала вазоактивные, ноотропные и нейрометаболические препараты с нестойким положительным эффектом или вовсе без эффекта. В анамнезе длительно гипертоническая болезнь, неконтролируемая на начальных этапах, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз брахиоцефальных артерий до 40%. Вдова, не работает, проживает в семье дочери. В биохимическом анализе крови: глюкоза – 6.5 ммоль/л, общий холестерин – 7.2 ммоль/л, в остальном без особенностей. МРТ головного мозга с ангиографией 02.08.2020: объемные образования, интракраниальные структуры не определяются, в белом веществе лобных и теменных долей множественные вазогенные очаги до 7-8 мм, наиболее выраженные в теменных долях. Протяженные перивентрикулярные зоны лейкоареоза. Желудочки мозга симметрично расширены. Субарахноидальное пространство борозд конвексительной поверхности мозга диффузно расширено.

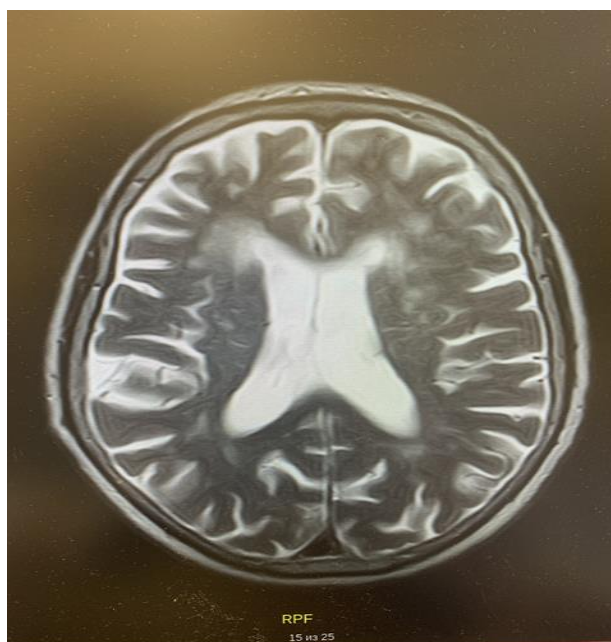


Рисунок 5 - МРТ головного мозга пациентки Т.

МРТ представлено на рисунке 5. В неврологическом статусе: рефлексы орального автоматизма, небольшое расширение базы ходьбы, в остальном без особенностей.

Пациентке было проведено нейропсихологическое тестирование. МоСА тест – 23 балла, ТМТ А - 71 сек, ТМТ В - 212 сек., DSST – 19 символов, FAB 15 баллов, Тест рисования часов 7 баллов, Литеральные ассоциации – 9, Категориальные ассоциации – 15, Тест тревожности Спилбергера: ситуативная тревожность – 53, личностная тревожность - 56, Тест депрессии Бека – 12, Качество жизни: физическое функционирование – 45, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 0, интенсивность боли – 94, общее состояние здоровья – 50, жизненная активность – 50, социальное функционирование - 62,50, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 66,67, психическое здоровье – 52.

Далее пациентке было предложена многомодальная нелекарственная терапия. Пациентка выполняла упражнения когнитивного тренинга, придерживалась диеты MIND, из аэробных физических нагрузок предпочла ходьбу в быстром темпе в течение 30 минут ежедневно. Через месяц нейропсихологическое тестирование было проведено повторно. Субъективно лечение переносила хорошо, с интересом. Сложнее всего было соблюдать диету. Результаты сразу после лечения: МоСА тест – 24 балла, ТМТ А - 52 сек, ТМТ В - 160 сек., DSST – 20 символов, FAB 15 баллов, Тест рисования часов 8 баллов, Литеральные ассоциации – 14, Категориальные ассоциации – 15, Тест тревожности Спилбергера: ситуативная тревожность – 44, личностная тревожность - 48, Тест депрессии Бека– 11, Качество жизни: физическое функционирование – 70, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 50, интенсивность боли – 62, общее состояние здоровья – 50, жизненная активность – 55, социальное функционирование - 75, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 66,67, психическое здоровье – 56.

Через полгода были зафиксированы следующие результаты:

МоСА тест – 23 балла, TMT А - 68 сек, TMT В - 195 сек., DSST – 18 символов, FAB 16 баллов, Тест рисования часов 7 баллов, Литеральные ассоциации – 12, Категориальные ассоциации – 14, тест тревожности Спилбергера - ситуативная тревожность – 50, личностная тревожность - 50, Тест депрессии Бека – 11, Качество жизни: физическое функционирование – 40, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 40, интенсивность боли – 94, общее состояние здоровья – 45, жизненная активность – 40, социальное функционирование - 62,50, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 66,67, психическое здоровье – 52.

И через год, в конечной точке, нейропсихологическое тестирование:

МоСА тест – 22 балла, TMT А - 65 сек, TMT В - 208 сек., DSST – 19 символов, FAB 15 баллов, тест рисования часов 7 баллов, литературные ассоциации – 9, категориальные ассоциации – 13, тест тревожности Спилбергера: ситуативная тревожность – 51, личностная тревожность - 55, тест депрессии Бека – 11; качество жизни: физическое функционирование – 40, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 25, интенсивность боли – 62, общее состояние здоровья – 45, жизненная активность – 40, социальное функционирование - 75, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 33.33, психическое здоровье – 52.

Резюме: В результате многомодальной нелекарственной терапии у пациентки наблюдалось улучшение памяти, внимания, управляющих функций. Через полгода сохранялась положительная динамика в отношении управляющих функций. Через год все показатели несколько ухудшились, но сохранялось небольшое улучшение по сравнению с первым визитом по тесту прокладывания маршрута В. Показатели тревоги депрессии и качества жизни также были наилучшими после прекращения лечения и немного ухудшились в течение периода наблюдения без терапии. Таким образом, многомодальная нелекарственная терапия была эффективна в коррекции когнитивных нарушений, тревоги, депрессии, качества жизни, но результат был недостаточно стойким, и показатели ухудшились на протяжении наблюдения без продолжения лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение когнитивных нарушений является важной задачей мирового здравоохранения. Публикуется все больше работ, посвященных нелекарственному лечению болезни Альцгеймера, но исследований по нефармакологическому лечению сосудистых КН все еще недостаточно.

Учитывая результаты предыдущих исследований эффективности различных методов нелекарственной коррекции, а также ограниченные данные о лечении недементных сосудистых когнитивных нарушений, целью данного исследования являлось изучение эффективности нелекарственных методов коррекции легких и умеренных сосудистых когнитивных нарушений.

У пациентов основной группы наблюдалось достоверное улучшение управляющих функции, внимания и темпа обработки информации. Улучшения были зафиксированы сразу после лечения, и сохранялись в течение полугода. Но в конечной точке, через год после начала исследования, заключительное тестирование не показало достоверных различий между группами. В группе сравнения ухудшение когнитивных функций стало заметно через полгода после начала исследования и нарастало на протяжении всего периода наблюдения.

Положительный эффект был получен в ряде работ, посвященных изучению нелекарственного лечения когнитивных расстройств, не достигающих степени деменции. В вышеупомянутом исследовании FINGER также оценивался комплекс нелекарственных методов и контроль факторов сосудистого риска. Были получены положительные результаты в отношении когнитивных функций (больше скорость обработки информации и управляющая функция), а также снижение риска деменции. Главным отличием настоящего исследования является изучение многомодальной немедикаментозной терапии на узкой выборке пациентов с легкими и умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями, в то время как в исследовании FINGER не было уточнения по этиологии КН у пациентов.

В другом исследовании Науменко А.А. и соавт., изучалась эффективность когнитивно-моторного тренинга на когнитивные функции пациентов с СКН и

БА. Улучшение показателей отмечалось во всех группах когнитивно-моторного тренинга по шкале МоСа на всем протяжении исследования [24]. Полученные нами результаты соответствуют вышеприведенным исследованиям.

Данные исследователей о длительности сохранения эффекта после лечения разнятся. Большинство работ соответствует сроку от 2 недель до 2 лет. Согласно нашим данным, эффект терапии в отношении когнитивных функций сохраняется в течение 6 месяцев, но сразу после прекращения лечения эмоционально-поведенческие и когнитивные расстройства стали нарастать, а качество жизни снижаться.

В исследовании SMART Fiatarone Singh и соавт. (2021г) оценена длительность сохранения эффекта после прекращения воздействия. Улучшение управляющих функций отмечалось в группе пациентов с применением когнитивного тренинга и анаэробных физических упражнений и сохранялось в течение года после окончания упражнений [2]. В нашем исследовании эффект сохранялся менее длительно, что в том числе может быть связано с малым сроком лечения (1 месяц), хотя сохранение эффекта в этом случае в несколько раз превышает срок лечения в отличие от вышеупомянутого исследования.

Эмоционально-поведенческие расстройства при когнитивных нарушениях также являются предметом исследования ряда работ [68,86,113,173]. В нашем исследовании помимо улучшения когнитивных функций, комбинированное немедикаментозное лечение показало достоверный положительный эффект в коррекции ситуативной и личностной тревоги, а также качества жизни пациентов.

Полученные результаты соотносятся с данными других авторов. Анализ исследования PREDIMED показал, что употребление ПНЖК было связано с низким риском распространенности депрессии [74]. Хие В и соавт. получено снижение уровня депрессии на фоне когнитивного тренинга с элементами игры у пациентов с УКН и депрессией [158].

В то же время встречается большое количество работ, где на фоне нелекарственного лечения КН не было отмечено влияния на показатели тревоги и депрессии [68]. В нашем исследовании отмечено снижение уровня тревожности на

фоне лечения, но достоверного влияния на уровень депрессии не было. Полученные результаты могут быть связаны с тем, что исходно у пациентов не было клинически значимой депрессии на момент включения в исследования (по шкале депрессии Бека $8,5 \pm 5,5$, что соответствует норме), а также с трудной курабельностью сосудистой депрессии. Однако, при выделении подгруппы пациентов с клинически выраженной депрессией были получены достоверные различия между первым и вторым визитами, что может указывать на эффективность многомодальной нелекарственной терапии только при наличии клинически значимого депрессивного расстройства. Но и эта динамика была нестойкой. Различия между первым и третьим, первым и четвертым визитами были недостоверны.

Исследование качества жизни на фоне терапии КН также актуально. В основном, по данным литературы, на фоне успешного лечения КН качество жизни повышается. Это показано в работе Wolinsky FD и соавт. достоверное улучшение качества жизни наблюдалось на фоне упражнений когнитивного тренинга [157]. Сходные результаты были получены Kang Y и соавт.: качество жизни включенных в исследование пациентов повысилось на фоне когнитивного тренинга и танцевальных упражнений [21].

В нашем исследовании было отмечено повышение элементов психического и физического компонента здоровья. Улучшения наблюдались по следующим шкалам: физическое функционирование, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное психическим здоровьем, психическое здоровье. В целом, качество жизни в группе лечения снизилось после прекращения терапии, но по ряду шкал психического компонента здоровья не было выявлено ухудшения по сравнению с первым визитом в конечной точке, в то время как показатели группы контроля снизились по сравнению с первым визитом. Повышение качества жизни пациентов сразу после лечения были связаны прежде всего с повышением когнитивных функций; при прекращении многомодальной терапии мы наблюдали снижение и когнитивных функций и

качества жизни пациентов. Влияние терапии на когнитивные функции было более продолжительным, чем на качество жизни.

Повышение качества жизни и снижение тревожности пациентов также предположительно может быть связано с вовлечением родственников в выполнение методик терапии, активному общению между членами семьи.

Определение предикторов эффективности терапии позволяет сделать лечение более адресным. Мнения о предикторах эффективности нелекарственного лечения КН неоднозначны. В первую очередь, различия связаны с этиологией и выраженностью когнитивного дефицита [156-159]. Например, при субъективных КН наилучшие результаты нелекарственного лечения были у пациентов с низким уровнем образования [78]. В исследовании, включившем участников без когнитивных нарушений, нелекарственное лечение было эффективно в отношении управляющих функций у пациентов, чей уровень образования составил менее 12 лет [2]. В нашем исследовании получены схожие данные, предикторами эффективности стали более низкий уровень образования ($p < 0.05$) и меньшая степень поражения белого вещества головного мозга ($p < 0.05$). Предикторы эффективности терапии были рассмотрены в ранее указанном исследовании FINGER, но достоверной связи между исходными результатами нейропсихологического тестирования, демографическими характеристиками, социально-экономическим статусом, сопутствующими заболеваниями и результатами лечения получено не было. Различия с нашими данными можно объяснить гетерогенной этиологией КН в исследовании FINGER, в то время как в настоящем исследовании участвовали пациенты только с легкими и умеренными сосудистыми КН.

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Пациенты, имеющие низкий уровень образования, подвержены когнитивным нарушениям при меньшем повреждении коры и подкорковых структур. А у пациентов с более высоким уровнем образования, наоборот, симптомы возникают значительно позже, при более тяжелом поражении мозга. Из этого следует, что менее образованные пациенты имеют лучший прогноз при своевременном лечении.

Не выявлено достоверной взаимосвязи пола и успеха терапии, однако, следует отметить тот факт, что в исследование было включено малое количество мужчин. Возраст также не был достоверным предиктором. Однако, пациенты подгруппы 1 были несколько старше (64.1 ± 9.2 против 62.8 ± 7.3).

Таким образом, гипотеза эффективности нелекарственных методик в лечении недементных сосудистых когнитивных нарушений подтвердилась в настоящей работе. Группа лечения имела лучшие результаты в отношении когнитивных функций (управляющая функция, скорость и темп обработки информации), коррекции ЭПН и повышения качества жизни. Но с прекращением лечения отмечено ухудшение когнитивного статуса, нарастание тревожности, депрессии, снижение качества жизни. Перспективным направлением является исследование нелекарственных методов лечения на больших выборках с применением длительного изменения образа жизни или повторных курсов лечения.

ВЫВОДЫ

1. Многомодальная нелекарственная терапия, включающая оптимизацию питания, когнитивный тренинг и физические упражнения, в течение месяца может привести к уменьшению выраженности когнитивных расстройств у пациентов с легкими и умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями.

2. В наибольшей степени эффект многомодальной нелекарственной терапии при легких и умеренных сосудистых когнитивных нарушениях наблюдается в доменах управляющих функций и внимания.

3. Курс комбинированного немедикаментозного лечения умеренных сосудистых когнитивных нарушений способствует снижению уровня тревожности, а у пациентов с легкой и умеренной депрессией - также уменьшению выраженности депрессии.

4. На фоне немедикаментозного лечения у пациентов с легкими и умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями достоверно улучшается качество жизни.

5. Улучшение когнитивных функций после курса многомодальной нелекарственной терапии сохраняется в течение полугода. Через год различие между сравниваемыми группами отсутствует, что указывает на целесообразность повторных курсов.

6. В отсутствии комбинированной нелекарственной терапии в течение года у пациентов с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями наблюдается снижение когнитивных функций, качества жизни и нарастание эмоционально-поведенческих нарушений.

7. Эффективность многомодальной нелекарственной терапии выше при низком уровне образования и небольшом повреждении головного мозга (по данным МРТ) – терапия более эффективна на стадии Fazekas 2 по сравнению с Fazekas 3.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с легкими и умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями рекомендовано следовать принципам питания рациона MIND, который включает растительные цельнозерновые продукты с ограничением молочных продуктов, полуфабрикатов, соли, сахара, животных жиров.

Также целесообразно выполнять физические аэробные упражнения ежедневно не менее 30 мин в день. Это могут быть ходьба, бег, танцы, езда на велосипеде и пр. Важно учитывать личные предпочтения пациента, степень физической подготовленности при выборе вида физических упражнений.

Кроме этого, рекомендовано ежедневно выполнять упражнения когнитивного тренинга в виде заданий на запоминание, творческих упражнений, логических задач и т.п.

Лучшего эффекта от лечения следует ожидать у пациентов с низким уровнем образования и меньшим поражением белого вещества по данным МРТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аУКН – умеренные когнитивные нарушения амнестического типа

АГ – Артериальная гипертензия

БА – болезнь Альцгеймера

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

КТ – компьютерная томография

ЛКН – легкие когнитивные нарушения

МРТ – Магнитно-резонансная томография

Мес - месяц

ПЭТ- позитронно-эмиссионная томография

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СКН – сосудистые когнитивные нарушения

фМРТ – функциональная Магнитно-резонансная томография

ЭПН – эмоционально-поведенческие нарушения

ADAS-cog – шкала оценки болезни Альцгеймера, подраздел оценки когнитивного статуса

АПОЕ - Аполипопротеин Е

DSST – символично-цифровой тест

FAB – батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery)

MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment)

TMT А, В – тесты прокладывания маршрута

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Всемирная Организация Здравоохранения: офиц. сайт. – URL: <https://www.who.int> (дата обращения: 23.12.2023)
- 2.Гетерогенность синдрома легких когнитивных нарушений (анализ данных специализированной амбулаторно-поликлинической службы) / А.Б. Локшина, В.В. Захаров, Д.А. Гришина, Н.Н. Коберская, Е.А. Мхитарян, С.И. Посохов, Н.Н. Яхно // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - №13. – с.34-41
- 3.Гришина, Д.А. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств / Д.А. Гришина, А.Б. Локшина // Медицинский Совет. – 2021. - №2. – с.45-54.
- 4.Захаров, В.В. Недементные когнитивные нарушения: субъективные, легкие и умеренные / В.В. Захаров, А.Р. Кабаева // Нервные болезни. – 2017. – №4. - с.3-9.
- 5.Захаров, В.В. Профилактика деменции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями / В.В. Захаров, М.С. Новикова, Н.В. Вахнина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. - №120. – с.167-174.
- 6.Катунина, Е.А. Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии / Е.А. Катунина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2021. - №7. - с.62-69.
- 7.Киндарова, А.А. Оценка эффективности когнитивно-моторного тренинга в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами: результаты собственного исследования / А.А. Киндарова, Д. Фанталис, И.С. Преображенская // Медицинский совет. – 2022. – Т.16. - № 2. – с. 44-51.
- 8.Киндарова, А.А. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: результаты собственного исследования / А.А. Киндарова, Д. Фанталис, И.С. Преображенская // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – т. 18. – № 5. – с. 12-21.
- 9.Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» / А.Н. Боголепова, Е.Е. Васенина, Н.А. Гомзякова, Е.И. Гусев, Н.Г. Дудченко, А. Ю. Емелин, Н.М. Залуцкая, Р.И. Исаев, Ю.В. Котовская, О.С. Левин, И.В. Литвиненко, В.Ю. Лобзин, М.Ю. Мартынов, Э.А. Мхитарян, Н.Г.

Незнанов, Е.И. Пальчикова, О.Н. Ткачева, М.А. Чердак, А.Ш. Чимагомедова, Н.Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.10.- №3. – с. 126-137.

10.Коберская, Н.Н. Современная концепция когнитивного резерва / Н.Н. Коберская, Табеева Г.Р. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11. - №1. С.96–102.

11.Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт / В. А. Парфенов, М.А. Чердак, Н.В. Вахнина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. - №4. - с.17-22.

12.Когнитивный тренинг для пациентов с умеренными когнитивными расстройствами / И.С. Преображенская, Д.В. Преображенский, А.А. Киндарова, Д. Фанталис, С.А. Абдышова // Методическое пособие. – Ижевск. - ООО "Принт". – 2022. - 300с.

13.Левин, О. С. Диагностика и лечение умеренного когнитивного расстройства / О.С. Левин, Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина // Современная терапия в психиатрии и неврологии - 2014. - №4. – с.4-9

14.Левин, О. С., Применение акатинола Мемантина в клинической практике. / О.С.Левин, Е.Е. Васенина //Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. – №1. – с.24-33.

15.Локшина, А.Б. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств / А.Б. Локшина, В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. - №15. – с.83–89.

16.Новикова, М.С. Влияние нелекарственных методов на когнитивные и эмоционально-аффективные расстройства пациентов с сосудистыми умеренными когнитивными нарушениями / М.С. Новикова, В.В. Захаров // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т.28. – №2. – с. 53-58.

17.Новикова, М.С. Влияние нелекарственных методов лечения на качество жизни пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями / М.С. Новикова, В.В. Захаров // Медицинский Совет. – 2023. - №3. – с. 30-37.

- 18.Новикова, М.С. Лечение недементных сосудистых когнитивных расстройств / М.С. Новикова, В.В. Захаров // Медицинский Совет. – 2021. - №19. – с.57-65.
- 19.Новикова, М.С. Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями / М.С. Новикова, В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. - №15. – с.57-64.
- 20.Новикова, М.С. Предикторы эффективности нелекарственных методов лечения недементных сосудистых когнитивных нарушений / М.С. Новикова, В.В. Захаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. - №123 - с.83-88.
- 21.Остроумова, Т.М. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины / Т.М. Остроумова, В.А. Парфенов, О.Д. Остроумова // Артериальная Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. - №9. - с. 70–76.
- 22.Парфенов, В. А. Когнитивные расстройства / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская // Москва: Ремедиум. – 2014г. - 224 с.
- 23.Парфенов, В. А., Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение / В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. - №4. - с. 84-88.
- 24.Парфенов, В.А. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2023. - №15. – с.97-102.
- 25.Парфенов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В.А. Парфенов // М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. – с.128
- 26.Парфенов, В.А. Постинсультные когнитивные нарушения / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая // Медицинский совет. - №18. – 2018. – с. 10-15.
- 27.Парфенов, В.А. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями / В.А. Парфенов, А.А. Кулеш // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. - №121. – с.121-130.

- 28.Профилактика когнитивного снижения в позднем онтогенезе: программы «Клиника памяти» и «Когнитивная стимулирующая терапия» / И.Ф. Рощина, М.В. Калантарова, А.А. Шведовская, А.И. Хромов // Клиническая и специальная психология. - 2022. - № 3. - С. 44–70.
- 29.Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская, В.В. Захаров, Д.А. Степкина, А.В. Локшина, Э.А. Мхитарян, Н.Н. Коберская, И.Ю. Савушкина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012 – №2. – с.30-34.
- 30.Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения / Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская, В.В. Захаров [и др.] // Неврологический журнал. -2010. – Т.15. - №2. – с. 52–58.
- 31.Эффективность компьютерного когнитивного тренинга у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями / С.В. Прокопенко, А.Ф. Безденежных, Е.Ю. Можейко, Е.М. Зубрицкая // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. - №117. - С.32-36.
- 32.Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике / Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2006 – Т.11.- №1 – с.4–12.
- 33.Яхно, Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 105. - № 2. - с.13-17.
- 34."A priori" Dietary Patterns and Cognitive Function in the SUN Project / M. I. Munoz-Garcia, E. Toledo, C. Razquin [et al] // Neuroepidemiology. – 2020. – Vol.54. - №1 – P. 45-57.
- 35.A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial / T. Ngandu, J. Lehtisalo, A. Solomon [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol.385. - №2. – P.2255–2263.

36. A game-based neurofeedback training system to enhance cognitive performance in healthy elderly subjects and in patients with amnesic mild cognitive impairment / S. Jirayucharoensak, P. Israsena, S. Pan-Ngum [et al.] // Clin Interv Aging. - 2019. – Vol.14. - №2. - P.347-360.
37. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults / M.K. Taylor, D.K. Sullivan, R.H. Swerdlow [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2017. – Vol.106. - №6. – P.1463-1470.
38. A Nutritional Formulation for Cognitive Performance in Mild Cognitive Impairment: A Placebo-Controlled Trial with an Open- Label Extension / R. Remington, J.J. Lortie, H. Hoffmann // J Alzheimers Dis.- 2015. – Vol.48. - №3. – p.591–595.
39. A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial of Cognitive Training Combined with Transcranial Direct Current Stimulation for Amnesic Mild Cognitive Impairment / D.M. Martin, A. Mohan, A. Alonzo [et al.] // J Alzheimers Dis. - 2019. – Vol.71. - №2. – P.503-512.
40. Adam, D. Effectiveness of a Combined Dance and Relaxation Intervention on Reducing Anxiety and Depression and Improving Quality of Life among the Cognitively Impaired Elderly / D. Adam, A. Ramli, S. Shahar // Sultan Qaboos Univ Med J. – 2016. – Vol.16. - №3. – P.47-53.
41. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study / C. Pitsavos, D.B. Panagiotakos, N. Tzima [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2005. – Vol.82. - №3. – P.694–699.
42. Adult Age and Digit Symbol Substitution Performance: A Meta-Analysis / H. Hoyer, W. Stawski, R. Wasylshyn, C. Verhaeghen // Psychology and Aging. – 2004. - № 19. – P.211-214.
43. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review / J. Rehm, OSM Hasan, S.E. Black [et al.] // Alzheimers Res Ther. – 2019. – Vol.11. - №1. – P.183-195.
44. Alexopoulos, G. S. Mechanisms and treatment of late-life depression / G. S. Alexopoulos // Transl Psychiatry. - 2019. – Vol.9. - №1. – P. 165-188.
45. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing. – 2013. – p. 991

46. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1961. – Vol.4. - №6. – P. 561–571.
47. Association between mid- to late life physical fitness and dementia: evidence from the CAIDE study / J. Kulmala, A. Solomon, I. Kåreholt // J Intern Med. – 2014. – Vol.276. - №3. – p.296-307.
48. Association between physical activity and conversion from mild cognitive impairment to dementia / Y.J. Kim, K.D. Han, M.S. Baek [et al.] // Alzheimers Res Ther. - 2020. – Vol.12. - №1. – P.136-151.
49. Association of Long-Term Adherence to the MIND Diet with Cognitive Function and Cognitive Decline in American Women / A.M. Berendsen, J.H. Kang, E.J. Feskens [et al.] // J Nutr Health Aging. – 2018. – Vol.22. - №2. – P.222-229.
50. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis / B. Singh, A.K. Parsaik, M.M. Mielke [et al.] // J Alzheimers Dis. – 2014. – Vol.39. - №2. – P.271–282
51. Azarpazhooh, M. R, Vascular cognitive impairment: A preventable component of dementia / M. R. Azarpazhooh, V. Hachinski // Handb Clin Neurol. - 2019 – Vol.167 – P.377-391.
52. Bhattacharyya, K.K. Effects of yoga-related mind-body therapies on cognitive function in older adults: A systematic review with meta-analysis / K.K. Bhattacharyya, R. Andel, B.J. Small // Arch Gerontol Geriatr. - 2021. – Vol.93. - №1. – P.104-119.
53. Bialystok, E. Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia / E. Bialystok, F.I. Craik, M. Freedman // Neuropsychologia. – 2007. - №45. - №2. P.459-464
54. Borkowski, J.G. Word fluency and brain damage / J. G. Borkowski, A. Benton, O. Spreen // Neuropsychologia. – 1976. - № 5. - P.135 – 140.
55. Breath Qigong Improves Recognition in Seniors With Vascular Cognitive Impairment / Y. Niu, C. Wan, B. Zhou [et al.] // Altern Ther Health Med. - 2019 Jan. - №25. - №1. – P.20-26.
56. Breton, A. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies / A. Breton, D

- Casey, N. Arnaoutoglou N // Int J Geriatr Psychiatry, - 2019. – Vol.34. - №2. – P.233-242.
- 57.Building research in diet and cognition: The BRIDGE randomized controlled trial / L. Tussing-Humphreys, M. Lamar, J. Blumenthal [et al.] // Contemp Clin Trials. - 2017 Aug. - Vol.59. - №1. – P.87-97
- 58.Cho, S.Y. Taekwondo Enhances Cognitive Function as a Result of Increased Neurotrophic Growth Factors in Elderly Women / S.Y. Cho, H.Y. Roh // Int J Environ Res Public Health. - 2019 Mar 18. – Vol.16. - №6. – P.925-962.
- 59.Clock-drawing test in vascular mild cognitive impairment: Validity of quantitative and qualitative analyses / F. Dong, K. Shao, S. Guo, [et al.] // J Clin Exp Neuropsychol. - 2020 Aug. – Vol.42. - №6. – P.622-633.
- 60.Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment / N.C. Horie, V.T. Serrao, S.S. Simon [et al.] // Clin Endocrinol Metab. - 2016 Mar. – Vol.101. - №3. – P.114-120.
- 61.Cognitive impairment and dependence of patients with diabetes older than 65 years old in an urban area (DERIVA study) / E. Rodríguez-Sánchez, S. Mora-Simón, M.C. Patino-Alonso [et al.] // BMC Geriatrics. – 2016. – Vol.33. - №2. – P.9-15
- 62.Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review / T. Meade, N. Manolios, S.R. Cumming [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). - 2018. – Vol.70. - №1. – P.39-52.
- 63.Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study / C.M. Bottino, I.A. Carvalho, A.M. Alvarez [et al.] // Clin Rehabil. - 2005. – Vol.19. - №8. – P.861-869.
- 64.Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke / T. Loetscher, K.J. Potter, D. Wong, R. das Nair // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. -Vol.10. - №1. – P.28-42.
- 65.Cognitive rehabilitation for people with mild to moderate dementia / A. Kudlicka, A. Martyr, A. Bahar-Fuchs [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2023. – Vol.6.- №6.– P.133-168

- 66.Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment / R.K. McNamara, W. Kalt, M.D. Shidler [et al.] // *Neurobiology of aging*. – 2018. – Vol.64. - №1. – P.147–156.
- 67.Cognitive training for people with mild to moderate dementia / A. Bahar-Fuchs, A. Martyr, A.M. Goh [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2019 Mar 25. – Vol.3. - №3. – P.130-139.
- 68.Cognitive Training in Patients with Alzheimer's Disease: Findings of a 12-month Randomized Controlled Trial / A. Trebbastoni, L. Imbriano, L. Podda [et al.] // *Curr Alzheimer Res*. – 2018. – Vol.15. - №5. – P.452-461.
- 69.Cognitive Training Using a Novel Memory Game on an iPad in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) / G. Savulich, T. Piercy, C. Fox [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2017. – Vol.20. - №8. – P.624–633.
- 70.Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment / T. Köbe, A.V. Witte , A.Schnelle [et al.] // *Neuroimage*. – 2016. – Vol.131. - №2. – P.226-238.
- 71.Computerized cognitive stimulation and engagement programs in older adults with mild cognitive impairment: comparing feasibility, acceptability, and cognitive and psychosocial effects / L. Djabelkhir, Y.H. Wu, J.S. Vidal [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2017. – Vol.12. – P.1967–1975.
- 72.Computerized cognitive training for Chinese mild cognitive impairment patients: A neuropsychological and fMRI study / B.Y. Li, N.Y. He, Y. Qiao [et al.] // *Neuroimage Clin*. – 2019. – Vol.22. - №2. - P.101-121.
- 73.Computerized cognitive training with older adults: a systematic review / A.M. Kueider, J.M. Parisi, A.L. Gross, G.W. Rebok // *PLoS One*. -2012. – Vol.7. - №7. – P.405-458.
- 74.Correlation between White Matter Hyperintensities Related Gray Matter Volume and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease / Y. Wang, Y. Yang, T. Wang, [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. - 2020. – Vol.29. - №12. – P.105-175.

- 75.Consideration of cognitive reserve / S. Cosentino, Y. Stern, L.D. Ravdin, H.L. Katzen // Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia. Springer. – 2013. – Vol. 12. - №2. - P.11–23.
- 76.Cross-Sectional Relationships of Physical Activity and Sedentary Behavior With Cognitive Function in Older Adults With Probable Mild Cognitive Impairment / R.S. Falck, G.J. Landry, J.R. Best [et al.] // Davis Phys Ther. – 2017. – Vol.97. - №1. – P.975-984.
- 77.DAPA Trial Investigators. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomized controlled trial / S.E. Lamb, B. Sheehan, N. Atherton [et al.] // BMJ. – 2018. – Vol.4. - №1. – P.361-376
- 78.Detection of Mild Cognitive Impairment in an At-Risk Group of Older Adults: Can a Novel Self-Administered Serious Game-Based Screening Test Improve Diagnostic Accuracy? / S. Zygouris, P. Iliadou, E.J. Lazarou [et al.] // Alzheimers Dis. – 2020. – Vol.78. - №1. – P.405-412.
- 79.Diagnosis and Treatment for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements / Y.X. Chen, N. Liang, X.L. Li [et al.] // Front Neurol. - 2021. – Vol.12. – P.719-749.
- 80.Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: The current evidence / V. Solfrizzi, F. Panza, V. Frisardi [et al.] // Expert Review of Neurotherapeutics,. – 2011. – Vol.11. - №5. - P.677-708
- 81.Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation. Nature / G. Faraco, K. Hochrainer, S.G. Segarra [et al.] // Nature. - 2019. – Vol.574. - №7 – P.686-690.
- 82.Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment / C.L. Tsai, M.C. Pai, J. Ukropec [et al.] // Curr Alzheimer Res. – 2019. – Vol.16. - №4. – P.316-332.
- 83.Effect of 12-week home-based cognitive training on cognitive function and brain metabolism in patients with amnesic mild cognitive impairment / J. Park, S.E. Kim, E.J. Kim [et al.] // Clin Interv Aging. – 2019. – Vol.14. - №5. – P.1167–1175.

84. Effect of a Home-Based Exercise Program on Subsequent Falls Among Community-Dwelling High-Risk Older Adults After a Fall: A Randomized Clinical Trial / T. Liu-Ambrose, J.C. Davis, J. Best [et al.] // JAMA. 2019. – Vol.21. - №3. - P.2092–2100.
85. Effect of Aerobic Exercise Training and Deconditioning on Oxidative Capacity and Muscle Mitochondrial Enzyme Machinery in Young and Elderly Individuals / A.M. Fritzen, S.P. Andersen, K.A.N. Qadri [et al.] // J Clin Med. - 2020. – Vol.9. - №1. – P.1-13.
86. Effect of animal-assisted interventions on depression, agitation and quality of life in nursing home residents suffering from cognitive impairment or dementia: a cluster randomized controlled trial / C. Olsen, I. Pedersen, A. Bergland [et al.] // Int J Geriatr Psychiatry. - 2016 Dec. – Vol.31. - №1. – P.1312-1321.
87. Effect of folic acid combined with docosahexaenoic acid intervention on mild cognitive impairment in elderly: a randomized double-blind, placebo-controlled trial / M. Li, W. Li, Y. Gao [et al.] // Eur J Nutr. - 2021. – Vol.4. – P.1795-1808.
88. Effectiveness of follow-up reminiscence therapy on autobiographical memory in pathological ageing / J.C. Melendez, M. Torres, R. Redondo [et al.] // Int J Psychol. - 2017 Aug. – Vol.52. - №4. - P.283-290.
89. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease / M. Ota, J. Matsuo, I. Ishida [et al.] // Neurosci Lett. – 2019. – Vol.69. - №2. – P.232-236.
90. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study / V.C. Buschert, U. Frieze [et al.] // Alzheimers Dis. - 2011. – Vol.25. - №4. – P.679-94.
91. Effects of a specially designed aerobic dance routine on mild cognitive impairment / Y. Zhu, H. Wu, M. Qi [et al.] // Clin Interv Aging. – 2018. – Vol.13. - №1. – P.1691-1700.
92. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease / C. Tzourio, C. Anderson, N. Chapman [et al.] // Arch Intern Med. – 2003. – Vol.163. - №3. – P.1069-1075.

93. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial / H. Shimada, H. Makizako, T. Doi [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.* – 2018. – Vol.19. - №7. – P.584-591.
94. Effects of computerized cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis / M. Hu, X. Wu, X. Shu [et al.] // *J Neurol.* – 2021. – Vol.268. - №5. – P.1680-1688.
95. Effects of creative expression therapy for older adults with mild cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease: a randomized controlled clinical trial / J. Zhao, H. Li, R. Lin [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2018. – Vol.13. - №2. – P.1313–1320.
96. Effects of dance on cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis / P. Hewston, C.C. Kennedy, S. Borhan [et al.] // *Age Ageing.* - 2021. – Vol.50. - №4. – P.1084-1092.
97. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial / H. Öhman, N. Savikko, T.E. Strandberg [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* - 2016 Apr. – Vol.64. - №4. – P.731-738.
98. Effects of Exercise Training Interventions on Executive Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / F.T. Chen, J.L. Etnier, K.H. Chan [et al.] // *Sports Med.* - 2020 Aug. – Vol.50. - №8. – P.1451-1467.
99. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial / T. Suzuki, H. Shimada, H. Makizako [et al.] // *BMC Neurol.* – 2012. - Vol.34. - №5. – P.120-128
100. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial / T. Suzuki, H. Shimada, H. Makizako [et al.] // *BMC Neurol.* – 2012. – Vol.11. - P.120-128.
101. Effects of Physical Activity Program on cognitive function and sleep quality in elderly with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial / K. Bademli, N. Lok, M. Canbaz [et al.] // *Perspect Psychiatr Care.* – 2019. – Vol.55. - №3. – P.401–408.
102. Effects of Second Language Learning on the Plastic Aging Brain: Functional Connectivity, Cognitive Decline, and Reorganization / G. Bubbico, P. Chiacchiaretta, M. Parenti [et al.] // *Frontiers in neuroscience.* – 2019. – Vol.13. – P.418-423.

103. Effects of Tai Chi Chuan on Cognitive Function in Older Adults with Cognitive Impairment: A Systematic and Meta-Analytic Review / Z. Cai, W. Jiang, J. Yin [et al.] // Evid Based Complement Alternat Med. – 2021. – Vol.9. - №1. – P.104-112.
104. Efficacy of a Web App for Cognitive Training (MeMo) Regarding Cognitive and Behavioral Performance in People With Neurocognitive Disorders: Randomized Controlled Trial / P. Robert, V. Manera, A. J. Derreumaux [et al.] // Med Internet Res. - 2020. – Vol.22. - №3. – P.171-177
105. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA) / P. Komulainen, J. Tuomilehto, K. Savonen [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2021. - Vol.13. - №6.- P.1428-1439.
106. Exercise-induced neuroprotection of hippocampus in APP/PS1 transgenic mice via upregulation of mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase / H. Bo, W. Kang, N. Jiang [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2014. – Vol.65. - №3. – P.65-81.
107. Facility-based and home-based multidomain interventions including cognitive training, exercise, diet, vascular risk management, and motivation for older adults: a randomized controlled feasibility trial / S.Y. Moon , C.H. Hong, J.H. [et al.] // Aging (Albany NY). - 2021. – Vol.12. - №6. - P.898-916.
108. Factors related to prevalence, persistence, and incidence of depressive symptoms in mild cognitive impairment: vascular depression construct / S. Kim, S. Woo, H. Kang, [et al.] // International journal of geriatric Psychiatry. – 2006. – Vol.31. - №7 – P.818–826.
109. Fyfe, I. High-salt diet promotes Alzheimer disease-like changes / I. Fyfe // Nat Rev Neurol. - 2020 Jan. – Vol.16. - №1. – p.2-5.
110. Green, D.J. Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans / D.J. Green, K.J. Smith // Cold Spring Harb Perspect Med.- 2018. – Vol.8. - №4. – P.812-839
111. Gulyaeva, N. V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe / N.V. Gulyaeva // Biochemistry. – 2017. – Vol.82. - №3. – P.237-242.
112. Guzmán-Vélez, E. Does bilingualism contribute to cognitive reserve? Cognitive and neural perspectives / E. Guzmán-Vélez, D. Tranel // Neuropsychology. – 2015. – Vol.29. - №1. – P.139-150.

- 113.Hahn, C. A Brief Review of Paradigm Shifts in Prevention of Alzheimer's Disease: From Cognitive Reserve to Precision Medicine [published correction appears in Front Psychiatry / C. Hahn, C.U. Lee // Front Psychiatry. - 2019. – Vol.10. - P.1-7.
- 114.Hippocampal and Cerebral Blood Flow after Exercise Cessation in Master Athletes. A.J. Alfini, L.R. Weiss, B.P. Leitner [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2016. – Vol.8. – P.170-184.
- 115.Hippocampal vascular reserve associated with cognitive performance and hippocampal volume / V. Perosa, A. Priester, G. Ziegler [et al.] // Brain. - 2020. – Vol.43. - №2. – P.622-634.
- 116.Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial / A.D. Smith, S.M. Smith, C.A. de Jager [et al] // PLoS One. - 2010. – Vol.3. – p.5-9.
- 117.Iadecola, C. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension / C. Iadecola, R. Gottesman // Circ Res. – 2019. – Vol.124. - №7. – P.1025-1044.
- 118.Increasing light physical activity helps to maintain cognitive function among the community-dwelling oldest old population: a cross-sectional study using actigraphy from the Arakawa 85+ study / K. Suzuki, H. Niimura, H. Kida [et al.] // Geriatr Gerontol Int. - 2020. – Vol.20. - №8. – P.773-778.
- 119.İnel Manav, A. The Effect of Reminiscence Therapy With Internet-Based Videos on Cognitive Status and Apathy of Older People With Mild Dementia /A. İnel Manav, N. Simsek // J Geriatr Psychiatry Neurol. - 2019. – Vol.32. - №2. – P.104-113.
- 120.Interactive Associations of Vascular Risk and β -Amyloid Burden With Cognitive Decline in Clinically Normal Elderly Individuals: Findings From the Harvard Aging Brain Study / J.S. Rabin, A.P. Schultz, T. Hedden [et al.] // JAMA Neurol. - 2018. – Vol.75. - №9. – P.1124-1131.
- 121.Johnston, M.V. Plasticity in the Developing Brain: Implications for Rehabilitation / M. V. Johnston // Developmental Disabilities Research Reviews. – 2009. - Vol.15. - №1. – p. 94-101.

- 122.Jongsiriyanyong, S. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article / S. Jongsiriyanyong, P. Limpawattana // *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* - 2018. – Vol.33. - №2. – P.500-507.
- 123.Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease / M. Rusek, R. Pluta, M. Ułamek-Kozioł [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.20. - №16. – P.78-92.
- 124.Long-term treadmill exercise improves spatial memory of male APPswe/PS1dE9 mice by regulation of BDNF expression and microglia activation / J.Y. Xiong, S.C. Li, Y.X. Sun [et al.] // *Biol Sport.* - 2015. – Vol.32. - №1. – P.295–300.
- 125.McDougall, G.J. Memory training for adults with probable mild cognitive impairment: a pilot study / G.J. McDougall, I.M. McDonough, M. LaRocca // *Aging Ment Health.* - 2019. – Vol.23. - №10. – P.1433-1441.
- 126.Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet / C.A. Anastasiou, M. Yannakoulia, M.N. Kosmidis [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12. - №8. – P.118-148.
- 127.Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial / E.H. Martínez-Lapiscina, P. Clavero, E. Toledo [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2013. – Vol.84. - №2. – P.1318–1325.
- 128.Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) study: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline / X. Liu, M.C. Morris, K. Dhana [et al.] // *Contemporary clinical trials.* – 2021. – Vol.2. - P.106-120.
- 129.Memory matters in dementia: Efficacy of a mobile reminiscing therapy app / F. Yu, M.A. Mathiason, K. Johnson [et al.] // *Alzheimers Dement (N Y).* – 2019.- №5. – P.644-651.
- 130.Merritt, J.R. Mouse genetic differences in voluntary wheel running, adult hippocampal neurogenesis and learning on the multi-strain-adapted plus water maze / J.R. Merritt, J.S. Rhodes // *Behav Brain Res.* – 2015. – Vol.28. - №1. – P.62–71.
- 131.MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease / M.C. Morris, C.C. Tangney, Y. Wang [et al.] // *Alzheimers Dement.* 2015. – Vol.11. - №9. - P.1007–1014.

132. Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve / J.M. Kang, Y.S. Cho, S. Park, B.H. Lee, B.K. Sohn, C.H. Choi, J.S. Choi, H.Y. Jeong, S.J. Cho, J.H. Lee, J.Y. Lee // BMC Geriatr. - 2018. – Vol.18. - №10. – P.261-287.
133. Mormont, E. Validity of the five-word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting / E. Mormont, J. Jamart, L. Robaye // J Geriatr Psychiatry Neurol. - 2012. – Vol.25. - №2. – P.78 - 84.
134. Multilingualism (but not always bilingualism) delays the onset of Alzheimer disease: evidence from a bilingual community / H. Chertkow, V. Whitehead, N. Phillips [et al.] // Alzheimer Dis Assoc Disord. – 2010. – Vol.24. - №2. – P.118-125.
135. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review / W.D. Heiss, G.A. Rosenberg, A. Thiel, [et al.] // BMC Med. – 2016. – Vol.14. - №1 – P.174-189.
136. No panacea? Tai Chi enhances motoric but not executive functioning in a normal aging population / R.J.S. Gerritsen, J. Lafeber, N. van den Beukel, G.P.H. Band // Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. - 2020.-Vol.18 - №1. -P.1-24.
137. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early-stage dementia: An updated scoping review / J. Rodakowski, E. Saghafi, M.A. Butters [et al.] // Mol Aspects Med. – 2015. - Vol.6. - №2.- P.43-44
138. Nutritional interventions and cognitive-related outcomes in patients with late-life cognitive disorders: A systematic review / V. Solfrizzi, P. Agosti, M. Lozupone M [et al.] // Neurosci Biobehav Rev. – 2020. – Vol.95. - №4. – P.480–498.
139. Okamoto, T. Effects of interval walking training compared to normal walking training on cognitive function and arterial function in older adults: a randomized controlled trial / T. Okamoto, Y. Hashimoto, R. Kobayashi // Aging Clin Exp Res. – 2019. – Vol.31. - №10. – P.1451-1459.
140. Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment / A. Oulhaj, F. Jernerén, H. Refsum [et al.] // Journal of Alzheimer's disease. – Vol.50. - №2. – P.547–557.

- 141.Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review / S. Canhada, K. Castro, I.S. Perry [et al.] // Nutr Neurosci. - 2018. – Vol.21. - №8. – P.529-538
- 142.Park, M.O. Effect of a dual-task program with different cognitive tasks applied to stroke patients: A pilot randomized controlled trial / M.O. Park, S.H. Lee // Neurorehabilitation. – 2019. – Vol.44. - №2. – P.239-249.
- 143.Pattern of cognitive deficits in vascular dementia / P. Sengupta, J Ganguly, S. Pal, M. Ghosal // Indian J Med Res, - 2019 Apr, - Vol.149. - №4. – P.503-507.
- 144.Pendlebury, S.T. Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. Lancet Neurol / S.T Pendlebury, P.M. Rothwell, 2019 Mar – Vol.18. - №3. - P.248-258.
- 145.Physical exercise improves synaptic dysfunction and recovers the loss of survival factors in 3xTg-AD mouse brain / S. Revilla, C. Suñol, Y. García-Mesa [et al.] // Neuropharmacology. – 2014. – Vol.81. – P.55–63.
- 146.Potential Benefits of Physical Activity in MCI and Dementia / H. Nuzum, A. Stickel, M. Corona [et al.] // Behav Neurol. - 2020. –Vol.31. - №2.- P.80-85
- 147.Prickett, C. Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review / C. Prickett, L. Brennan, R. Stolwyk // Obesity research & clinical practice. – 2015. – Vol.9. - №2. – P.93–113
- 148.Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet / R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvado [et al.] // Engl J Med.- 2013. – Vol.368. - P.1279–1290.
- 149.Remote Assessment of Cognitive Impairment Level Based on Serious Mobile Game Performance: An Initial Proof of Concept / H.T. Jung, J.F. Daneault, H. Lee [et al.] // IEEE J Biomed Health Inform. - 2019. – Vol.23. - №5 - P.1269-1277.
- 150.Resting Cerebral Blood Flow After Exercise Training in Mild Cognitive Impairment / A.J. Alfini, L.R. Weiss, K.A. Nielson KA [et al.] // J Alzheimers Dis. – 2019. – Vol.67. - №4. – P.671–684.

151. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific / S. Artero, M.L. Ancelin, F. Portet [et al.] // *Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2008. – Vol.79. - №1. – P.979-984.
152. Scarmeas, N. Nutrition and prevention of cognitive impairment / N. Scarmeas, C.A. Anastasiou, M. Yannakoulia // *Lancet Neurol*. – 2018. - №17. – P.1006-1015.
153. Short-Term Impact of a Combined Nutraceutical on Cognitive Function, Perceived Stress and Depression in Young Elderly with Cognitive Impairment: A Pilot, Double-Blind, Randomized Clinical Trial / A.F. Cicero, M. Bove, A. Colletti [et al.] // *J Prev Alzheimers Dis*. – 2017. – Vol.4. - №1. – P.12-15.
154. Sleep, sedentary activity, physical activity, and cognitive function among older adults: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2014 / J. Wei, R. Hou, L. Xie [et al.] // *J Sci Med Sport*. - 2021. – Vol.24. - №3. - P.189-194.
155. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial / J.D. Williamson, N.M. Pajewski, A.P. Auchus [et al.] // *JAMA*. - 2019. – Vol.321. - №6. - P.553-561.
156. Swimming-related effects on cerebrovascular and cognitive function / L.N. Shoemaker, L.C. Wilson, S.J.E. Lucas [et al.] // *Physiol Rep*. - 2019. – Vol.20. - №4. – P.142-147.
157. The ACTIVE cognitive training trial and health-related quality of life: protection that lasts for 5 years / F.D. Wolinsky, F.W. Unverzagt, D.M. Smith [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2006. – Vol.61. - №12. – P.1324-1329.
158. The effect of a game training intervention on cognitive functioning and depression symptoms in the elderly with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial / B. Xue, A. Xiao, X. Luo, R. Li // *Int J Methods Psychiatr Res*. – 2021. – Vol.30. - №4. – P.180-187.
159. The effects of different types of physical exercise on physical and cognitive function in frail institutionalized older adults with mild to moderate cognitive impairment. A randomized controlled trial / I. Mollinedo Cardalda, A. López, J.M. Cancela [et al.] // *Arch Gerontol Geriatr*. - 2019. – Vol.83. - №5 – P.223-230.

160. The effects of the music-with-movement intervention on the cognitive functions of people with moderate dementia: a randomized controlled trial / D.S.K. Cheung, C.K.Y. Lai, F.K.Y. Wong [et al.] // *Aging Ment Health.* - 2018. - Vol.22. - №3. - P.306-315.
161. The effects of music on cardiorespiratory endurance and muscular fitness in recreationally active individuals: a narrative review / F. Greco, E. Grazioli, L.F. Cosco [et al.] // *PeerJ.* - 2022. - Vol.10. - №1. - P.133-142
162. The Efficacy of Cognitive Training for Elderly Chinese Individuals with Mild Cognitive Impairment / Z. Peng, H. Jiang, X. Wang [et al.] // *Biomed Res Int.* - 2019. - Vol.3 - №1. - P.430-457.
163. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology.* - 2000. - Vol. 55. - №2. - P.1621 - 1626.
164. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia / B. Reisberg, S.H. Ferris, M.J. de Leon, T. Crook // *The American Journal of Psychiatry.* - 1982. - Vol.139. - №9. - P.1136-1119
165. The impact of Tai Chi on cognitive rehabilitation of elder adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / L. Wei, Q. Chai, J. Chen [et al.] // *Disabil Rehabil.* - 2020. - Vol.2. - №1. - P.1-10.
166. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society.* - 2005. - Vol.53. - №4. - P.695-699.
167. The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Randomized Controlled Trial / Y. Bo, X. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Nutrients.* - 2017. - Vol.9. - №1. - P.54-72.
168. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study / F. Forette, M.L. Seux, J.A. Staessen [et al.] // *Arch Intern Med.* - 2002. - Vol.162. - №8. - P.2046-2052.
169. The Role of High Triglycerides Level in Predicting Cognitive Impairment: A Review of Current Evidence / A.M. Dimache, D.L. Şalaru, R. Sascău [et al.] // *Nutrients.* - 2021 Jun 20. - Vol.13. - №6. - P.211-218.

- 170.The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study / O.A. Skrobot, J. O'Brien, S Black, C. Chen, C. DeCarli, T. Erkinjuntti T. // *Alzheimers Dement.* – 2017. – Vol.13. - №6 – P.624–633.
- 171.Tombaugh, T. N.Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education / T.N. Tombaugh // *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists.* – 2004. – Vol.19. - №2. - P.203–214.
- 172.Training Rehabilitation as an Effective Treatment for Patients with Vascular Cognitive Impairment With No Dementia / H. Feng, G. Li, C. Xu [et al.] // *Rehabil Nurs.* – 2017. – Vol.42. - №5. - P.290-297.
- 173.Transferability and Sustainability of Motor-Cognitive Dual-Task Training in Patients with Dementia: A Randomized Controlled Trial / N.C. Lemke, C. Werner, S. Wiloth [et al.] // *Gerontology.* – 2019. – Vol.65.- №1. – p.68-83.
- 174.Tsentidou G. Cognition in Vascular Aging and Mild Cognitive Impairment / G. Tsentidou, D. Moraitou, M. Tsolaki // *J Alzheimers Dis.* - 2019. – Vol.1 - №2 - P.55-70.
- 175.Update on the Neurobiology of Vascular Cognitive Impairment: From Lab to Clinic / L. Vinciguerra, G. Lanza, V. Puglisi [et al.] // *Int J Mol Sci.* - 2020. – Vol.21. - №8. - P.197-207
- 176.Validity of the Clock-Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly / Y. Nishiwaki, E. Breeze, L. Smeeth [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2004. – Vol.160. - №8. – P.797-807.
- 177.Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. / C Iadecola, M Duering, V Hachinski, A. Joutel, ST Pendlebury , JA Schneider, M Dichgans // *J Am Coll Cardiol.* - 2019. – Vol.73. - №7. – P.326-344.
- 178.Vlachos, G.S. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia / G.S. Vlachos, N. Scarmeas // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2019. – Vol.21. - №1. – P.69-82.
- 179.Xbox 360 Kinect Cognitive Games Improve Slowness, Complexity of EEG, and Cognitive Functions in Subjects with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial / I. Amjad, H. Toor, I.K., Niazi [et al.] *Games Health J.* - 2019. – Vol.3.- №2. – P.144-152.

180. Yen, H.Y. A Systematic Review of Reminiscence Therapy for Older Adults in Taiwan / H.Y. Yen, L.J. Lin // J Nurs Res. - 2018 Apr. – Vol.26. - №2. – P.138-150.