

Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: результаты собственного исследования

А.А. Киндарова, Д. Фанталис, И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: результаты собственного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (5): 12–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-5-12-20

В статье приводятся результаты исследований, посвященных нелекарственной терапии когнитивных расстройств. Обсуждаются возможные подходы к лечению и реабилитации пациентов с когнитивными нарушениями, различные методы нелекарственной терапии. Представлены результаты собственного исследования, посвященного эффективности разработанной в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова оригинальной методики когнитивно-моторного тренинга.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, деменция, когнитивный тренинг, реабилитация, болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные расстройства, антагонисты NMDA-рецепторов, Акатинол Мемантин

Введение

Несмотря на успехи в лечении хронических заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом, деменция остается одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения [1]. Согласно результатам исследований, к 2030 г. в мире будет насчитываться 74,7 млн человек с деменцией [2]. По данным Кокрейновского обзора, в 2022 г. этот показатель составит более 40 млн. Ожидается, что к 2050 г. количество пациентов с деменцией превысит 115 млн [3].

Умеренные когнитивные расстройства (УКР) – промежуточное состояние между нормальным когнитивным состоянием и деменцией. Специфические изменения когнитивных функций нередко наблюдаются при нормальном старении. Тем не менее появляется все больше данных, подтверждающих, что некоторые формы умеренных когнитивных нарушений представляют собой раннее проявление деменции. Деменция не развивается одноэтапно, ей предшествует более или менее длительная переходная стадия, когда когнитивные нарушения еще не достигают степени деменции, но уже выходят за границы возрастной нормы.

Замедление прогрессирования заболевания на стадии умеренных когнитивных нарушений является распространённой точкой приложения терапии. Ранняя немедикаментозная терапия, активный физический и когнитивный образ жизни положительно влияют на качество жизни и благополучие пожилых людей, а также замедляют прогрессирование заболевания [4]. С возрастом мозг все еще склонен к пластичности,

которая позволяет когнитивным упражнениям вызывать изменения в морфологии и функциях мозга [5]. В исследованиях, проведенных сотрудниками Бекмановского института передовой науки и технологии при Иллинойском университете, выявлено, что нейропластичность у пожилых людей активируется при когнитивной деятельности, например при планировании и контроле выполняемых действий.

Концепции когнитивного резерва и нейропластичности привлекли внимание исследователей как потенциальные факторы задержки снижения когнитивных функций [6]. Когнитивный резерв был описан как структурная и динамическая способность мозга справляться с изменениями, связанными с естественным старением или поражением мозга. Благодаря этому ранее существовавшему подходу к когнитивной обработке люди с более высоким когнитивным резервом лучше справляются с развившимся заболеванием, потенциально приводящим к снижению познавательных функций.

Нейропсихологи, анализируя соотношение эффективного обучения и когнитивных функций человека, выделяют следующие наиболее важные для усвоения новой информации когнитивные функции [7]:

✓ подвижный («жидкий») интеллект. Это понятие отражает общую способность человека гибко взаимодействовать с изменениями в мире и адаптироваться к ним; включает в себя распознавание закономерностей и их экстраполяцию для заполнения недостающих данных, рассуждений и решения проблем;



- ✓ рабочая (оперативная) память – способность удерживать информацию в течение короткого времени, мысленно манипулировать ею, а также обновлять информацию, несмотря на помехи от другой поступающей информации;
- ✓ исполнительные функции. К сожалению, этот термин имеет множество значений в зависимости от области психологии, в которой используется. Обычно под исполнительными функциями понимают способность игнорировать информацию, не относящуюся к задаче, переключаться между конкурирующими задачами и обновлять информацию в рабочей памяти;
- ✓ пространственное мышление. Как следует из названия, пространственное мышление включает психические процессы, которые используются при оценке физических отношений между объектами или внутри них. Развитие пространственного мышления связано как с возможностью осуществлять математические операции, так и с вербальными способностями;
- ✓ зрительное внимание – способность фокусировать взгляд на информации для большей обработки, подавляя при этом обработку другой визуальной информации.

Проведенные исследования показывают, что все перечисленные когнитивные функции можно улучшить с помощью когнитивной тренировки как у детей, так и у взрослых. В процессе нормального старения происходят изменения в префронтальной коре и медиальной системе височных долей, включая гиппокамп и мозжечок [8, 9]. Таким образом, качество оперативной, зрительной памяти, равно как интеллектуальная гибкость и исполнительные функции, могут существенно ухудшаться. В связи с этим исследователи многие годы ставят перед собой два вопроса: можно ли путем тренировок улучшить эти когнитивные функции в пожилом возрасте и приведет ли это к снижению риска развития деменции?

Когнитивный тренинг (КТ), или «тренировка мозга», исторически разрабатывался в рамках нейропсихологической реабилитации для пациентов с преимущественно сосудистым поражением головного мозга, для восстановления когнитивных функций после перенесенного инсульта [10]. В конце 1980-х гг. была впервые предпринята попытка провести КТ у пациентов с деменцией [11]. В ранних версиях КТ один вид тренинга применялся для всех типов когнитивных нарушений. Однако технологические разработки последних лет способствовали увеличению адаптации фокуса обучения на основе индивидуального когнитивного профиля и адаптивного уровня сложности [12]. КТ может быть предложен в ходе индивидуальных сессий [4], могут проводиться групповые тренинги [13]. В ряде случаев КТ с пациентом осуществляют обученные члены семьи. КТ представляет собой методики для тренировки памяти, внимания и других когнитивных функций, направленные на поддержание оптимального интеллектуального состояния, развитие конкретных когнитивных способностей в зависимости от степени когнитивных нарушений. В настоящее время выделяют два

типа КТ – компенсаторный и восстановительный [14]. В ходе компенсаторного тренинга пациент обучается новым стратегиям решения поставленной задачи за счет сохраненных когнитивных функций. Применяются разные подходы, например визуализация информации, распределение по категориям, использование внешних подсказок. При восстановительном КТ мероприятия нацелены на улучшение поврежденных когнитивных функций. В основе данной методики лежит идея о том, что при тренировке, направленной на решение конкретной задачи, развиваются когнитивные способности, необходимые для выполнения аналогичных задач. Другая классификация предлагает разделять КТ на когнитивное стимулирование, когнитивный тренинг и когнитивную реабилитацию. В данном случае под когнитивным стимулированием следует понимать увеличение неспецифической когнитивной активности. Примером когнитивной стимуляции служит совместный просмотр фильмов или прослушивание/прочтение книг с последующим обсуждением в группах, что нередко применяется в социальных центрах.

При наличии деменции когнитивная стимуляция осуществляется с непосредственным участием ухаживающих лиц и под контролем специалиста. Перед началом стимуляции специалист проводит методическую лекцию для родственников (помощников). Затем пациент и ухаживающее за ним лицо вместе со специалистом выполняют задания. После этого консультирующий специалист отвечает на возникшие вопросы и обсуждает методики с пациентом и ухаживающим за ним лицом. Пациенту предлагается выполнить неспецифические задания, такие как отгадывание кроссвордов, чтение книг, газет или журналов, игра в домино или карты, вязание, шитье [15, 16]. Пациент и ухаживающее за ним лицо, прошедшие курс когнитивной стимуляции, как правило, подчеркивают ее важность, в том числе в отношении понимания трудностей, возникающих при выполнении простых бытовых заданий и действий, и создания эффективной стратегии их преодоления. Кроме того, показано, что курс когнитивной стимуляции способствует повышению качества жизни пациента, улучшению его настроения и памяти [16–18].

Исследования эффективности когнитивного тренинга

Когнитивная стимуляция является предметом отдельного Кокрейновского обзора [19]. В него были включены результаты 33 исследований, включавших в общей сложности около 2000 участников из 12 стран. Установлено, что когнитивная стимуляция оказывает положительный эффект на когнитивные функции, в частности на беглость психических процессов, и улучшает общее когнитивное развитие, а также самочувствие и качество жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц. Этот эффект сохраняется не менее месяца.

Когнитивный тренинг широко используется у здоровых пожилых лиц, хотя его эффективность вызывает некоторые вопросы, что требует проведения дополнительных клинических исследований. Рассмотрим результаты некоторых крупных выполненных и опубликованных проектов.

В исследовании ACTIVE [20] участвовали здоровые пожилые лица в возрасте от 65 до 94 лет. Критериями исключения служили возраст менее 65 лет, значительное снижение когнитивных функций (≤ 22 баллов по краткому тесту психического состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE)), диагноз болезни Альцгеймера (БА), заболевание, проявляющееся снижением функциональной активности, выраженное снижение зрения или слуха. В рандомизированном контролируемом слепом исследовании ACTIVE пациенты были разделены на четыре группы – контрольную и три группы с разными типами тренинга. Использовали задания для улучшения памяти, обучения рассуждению и анализу информации либо повышению скорости обработки информации. Каждая группа получила десять сеансов когнитивного тренинга длительностью 60–75 минут в течение пяти-шести недель.

Через 11 месяцев после первоначального обучения случайным образом было отобрано 60% участников, которым предложили дополнительное обучение (четыре 75-минутных занятия в течение двух-трех недель).

Из выбранных 5000 человек в общей сложности 2832 человека соответствовали критериям, 905 (18,1%) не соответствовали им и 1263 (25,3%) отказались от обучения (прямо или пассивно (не пришли на прием)) до рандомизации. 30 человек, рандомизированных ненадлежащим образом, впоследствии были исключены из анализа. Таким образом, аналитическая выборка составила 2802 участника.

Более чем восемь занятий посетили 89% участников; около 80% пациентов наблюдались в течение не менее двух лет. Проведенный анализ показал, что каждый вид когнитивного тренинга улучшал целевые когнитивные способности по сравнению с исходным уровнем на срок до двух лет ($p < 0,001$ для всех). 87% участников, тренированных на скорость, 74% участников, тренированных на рассуждения, и 26% участников, получивших тренировку памяти, продемонстрировали достоверное улучшение когнитивных функций сразу после периода вмешательства. Дополнительная тренировка улучшила прирост скорости психических процессов ($p < 0,001$) и мышления ($p < 0,001$). Через два года достоверного влияния проведенных занятий на когнитивные функции и повседневную активность участников не отмечалось.

Когнитивный тренинг, несомненно, положительно влияет на состояние познавательных функций пациентов, но при условии эпизодических занятий. Такой эффект не является постоянным и скорее всего не влияет на развитие деменции.

Анализ 22 исследований (с участием почти 30 000 человек) показал общее снижение риска развития деменции на 46% у лиц, вовлеченных в процесс высокой регулярной когнитивной активности. Чем раньше начинался и чаще проводился тренинг, тем большее влияние на развитие и прогрессию деменции наблюдалось [21]. Следовательно, важна не только наполненность тренинга, но также частота и регулярность занятий.

Неясно, насколько эффективно сочетать когнитивную и двигательную активность и в чем при наличии достаточной эффективности заключается нейро-

анатомический субстрат подобного эффекта. Наиболее близко к ответу на этот вопрос подошли К. Elke и соавт. [22]. Они наблюдали 84 здоровых пожилых, которым выполнялся когнитивный тренинг отдельно либо вместе с физическими тренировками, и анализировали состояние нейротрофических факторов мозга. В ходе исследования не удалось выявить нейропсихологических или нейробиологических доказательств, что когнитивный тренинг превосходит когнитивно-моторный. Необходимо отметить, что в обеих группах можно было наблюдать когнитивные улучшения в краткосрочной вербальной памяти, образной памяти, отсроченном воспроизведении, оперативной памяти и внимании.

Представленные данные противоречат систематическому обзору, выполненному О. Levin и соавт. [23], согласно которому сочетание умственной и физической активности может значительно увеличить результативность тренинга по сравнению с только физическими или умственными нагрузками. Авторы подчеркивают, что многокомпонентная тренировка полезна для улучшения ходьбы, скорости обработки информации, уровня внимания и многозадачности.

Систематический обзор и метаанализ, выполненные E.G.A. Karssemeijer и соавт. [24], были посвящены оценке эффективности когнитивного тренинга и когнитивно-моторного тренинга у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями и деменцией. Проведенные рандомизированные клинические исследования показали, что сочетание когнитивного вмешательства и физических упражнений потенциально имеет преимущества для пожилых людей с легкими когнитивными нарушениями или деменцией. Так, в группе комбинированного тренинга были зафиксированы значительно более высокие баллы по MMSE (разница $> 0,8$ балла при $p = 0,012$, $r = 0,25$). Таким образом, идентификация индивидуальных предикторов более благоприятных результатов крайне важна для персонализации мультимодального вмешательства.

Кокрейновский обзор, опубликованный в 2019 г. [25], был посвящен анализу эффективности когнитивного тренинга у пациентов с деменцией. В обзор было включено 33 исследования; большинство из них были незарегистрированными, в параллельных группах, одноконтрольными, с выборкой от 12 до 653 участников. Длительность вмешательства составила от двух до 104 недель. В общей сложности тренинг прошли свыше 2000 участников. Когнитивный тренинг был разным: в одних исследованиях использовали когнитивную стимуляцию, в других – когнитивный либо когнитивно-моторный тренинг. Некоторые исследования базировались на расширенном индивидуальном подходе (когнитивная реабилитация). Несмотря на то что возможность ошибки из-за разного дизайна тренинга была учтена, достоверное, но небольшое улучшение зафиксировано только в отношении вербальной семантической беглости в конце лечения и сохранялось от трех до 12 месяцев после окончания тренинга. В отношении ряда других исходов качество доказательств было очень низким, поэтому исследователи не смогли



установить связь КТ с каким-либо значимым улучшением. Таким образом, в отличие от здоровых пожилых для пациентов с УКР и деменцией требуется более четкий дизайн КТ исходя из тяжести и причины имеющихся когнитивных расстройств. Это предположение подтверждается и другими исследованиями.

В исследование С. Giuli и соавт. [26] были включены пациенты с БА легкой и средней степени тяжести, пациенты с УКР и пациенты без снижения познавательных функций (всего 321 человек). Пациенты были случайным образом распределены на две группы – экспериментальную и контрольную. Согласно результатам исследования, наилучший эффект отмечался у пациентов с БА, что проявлялось как улучшением познавательных функций (оценка по шкале ADAS), так и увеличением общего балла по шкале инструментальной активности в повседневной жизни. У пациентов с УКР наибольшие положительные результаты отмечались в отношении кратковременной слуховой вербальной памяти. Группа испытуемых без снижения когнитивных функций продемонстрировала достоверное уменьшение субъективных жалоб без изменения объективного состояния.

Представляет интерес также возможность применения инструментального когнитивного тренинга. Многие программы когнитивного тренинга адаптированы для использования на современных технологических устройствах, таких как смартфон, планшет и компьютер, поскольку считаются экономически эффективной альтернативой традиционным когнитивным вмешательствам [27]. Компьютеризированное когнитивное вмешательство имеет ряд преимуществ перед традиционными методами. Так, проведенные исследования [28, 29] показали, что компьютеризированные тренировочные задания полезны, поскольку:

- ✓ направлены на конкретную когнитивную функцию (например, память, внимание);
- ✓ корректируются в зависимости от результатов участника;
- ✓ вызывают интерес у пациентов;
- ✓ обеспечивают мгновенную количественную обратную связь;
- ✓ доступны на портативных цифровых устройствах.

Действительно, компьютерные подходы, направленные на улучшение когнитивных функций, сочетают в себе когнитивную стимуляцию, когнитивную тренировку и когнитивную реабилитацию с помощью одних и тех же устройств.

Когнитивное обучение, стимуляция и реабилитация с помощью цифровых устройств являются многообещающими стратегиями для поддержания когнитивной функции у здоровых пожилых людей и пациентов с УКР [30]. Компьютеризированные когнитивные вмешательства полезны для улучшения познания, памяти и внимания, положительно влияют на психосоциальное функционирование пожилых лиц с УКР [31]. Положительный эффект компьютеризированной когнитивной тренировки как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе показан и для здоровых пожилых пациентов [32].

Результаты собственного исследования

На кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России проведено исследование эффективности когнитивно-моторного тренинга на когнитивные функции пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. В исследование был включен 41 пациент (15 женщин и 26 мужчин). Средний возраст пациентов составил $73,59 \pm 6,3$ года, средний уровень образования (продолжительность обучения) – $15,6 \pm 1,53$ года. У 32 пациентов имел место диагноз БА, у девяти пациентов – сосудистые когнитивные расстройства (СКР). Пациенты с БА и СКР были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования. Основные характеристики пациентов с БА и СКР представлены в табл. 1. Средняя длительность заболевания у включенных в исследование пациентов составила $5,0 \pm 2,1$ года, в частности у пациентов с БА – $5,0 \pm 2,0$ года, пациентов с СКР – $3,2 \pm 1,5$ года. Наблюдалась тенденция к несколько большей продолжительности заболевания у пациентов с БА, но без статистически достоверных различий.

Когнитивные нарушения, достигшие тяжести деменции, выявлены у 15 пациентов с БА. У 26 пациентов степень когнитивных нарушений соответствовала УКР. Пациенты с деменцией были сопоставимы с пациентами без деменции по полу, возрасту и уровню образования, но имели большую продолжительность заболевания ($p < 0,05$).

Все включенные в исследование пациенты получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии (антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭС-И)). Дозы препаратов базисной симптоматической терапии оставались стабильными в течение трех месяцев до включения в настоящее исследование и в дальнейшем не изменялись. Исследователи оценивали соматический и неврологический статусы пациентов, проводили нейропсихологическое тестирование с использованием количественных шкал оценки тревоги, депрессии, апатии. Кроме того, анализировали такие показатели, как качество жизни пациентов, удовлетворенность когнитивным тренингом (отдельно для пациентов и ухаживающих за ними лиц), приверженность когнитивному тренингу. Выполнение свыше 90% тренинга расценивалось как оптимальная приверженность, 70–90% – как хорошая, 40–70% – как средняя, менее 40% – как плохая приверженность.

Таблица 1. Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	БА	СКР
Общее число пациентов	32	9
Возраст, лет	$74,94 \pm 5,15$	$72,31 \pm 4,98$
Количество лет образования	$15,5 \pm 1,4$	$14,8 \pm 2,1$
Средняя длительность заболевания, лет	$5,0 \pm 2,0$	$3,2 \pm 1,5$
Количество пациентов с деменцией	15	0
Тяжесть когнитивных расстройств, общий балл MOCA (Montreal Cognitive Assessment Scale)	$22,8 \pm 5,1$	$24,1 \pm 3,9$

Нейропсихологическое исследование проводилось с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Assessment Cognitive Rating Scale, MOCA), проб Digit span, «кулак – ребро – ладонь» (в модификации А.Р. Лурия), тестов «литеральные ассоциации», «категориальные ассоциации», теста слежения (trial making test, TMT), части А и В, теста «12 слов» (в модификации Гробера и Бушке), теста на зрительную память Benton, теста «символьно-цифровое кодирование». Используемая батарея тестов позволила оценить все необходимые параметры: выраженность когнитивных нарушений, состояние оперативной памяти, исполнительных функций, зрительного внимания, пространственного мышления, гибкости интеллекта.

Для оценки эмоционального фона и особенностей поведения использовались шкала депрессии Гамильтона (ШДГ), личностная шкала проявлений тревоги (ЛШПТ, J. Teylor), шкала апатии (S.E. Starkstein), шкала астении (MFI-20), шкала субъективной оценки здоровья (QLS). Качество жизни оценивалось для пациента и ухаживающего за ним лица. Пациенты с выраженной тревогой и депрессией (≥ 14 баллов по ШДГ, ≥ 20 баллов по ЛШПТ) из исследования исключались.

Далее пациенты случайным образом были распределены в одну из трех групп. Пациенты первой группы получали индивидуальный когнитивно-моторный тренинг (ИКТ), пациенты второй группы – групповой когнитивно-моторный тренинг (ГКТ), пациенты третьей группы – сначала индивидуальный, а затем групповой когнитивно-моторный тренинг (группа смешанного тренинга, СКТ).

КТ выполнялся по специально разработанным методическим рекомендациям. Упражнения включали задания на память, скорость психических процессов, исполнительные функции, внимание, пространственное мышление. Был рекомендован режим занятий по 30–50 минут каждый день. Методические рекомендации были разбиты на 20 блоков, задания каждого блока рекомендовалось выполнять в течение двух

дней. В конце каждого блока пациент самостоятельно или вместе с ухаживающим за ним лицом заполнял дневник, в котором отмечал, какие задания понравились больше, какие задания давались легче или труднее всего. Общая продолжительность КТ составила 40 дней. Перед началом самостоятельных занятий врач-исследователь обучал пациента и ухаживающее за ним лицо работе с методическими рекомендациями. Моторная часть тренинга включала ежедневные аэробные нагрузки (прогулка в течение не менее 30 минут и не менее 6000 шагов), а также упражнения на тонкую моторику, рекомендованные для ежедневного выполнения.

Пациенты группы ГКТ после периода обучения занимались в группе вместе с другими пациентами. Пациенты группы СКТ занимались дома в течение 40 дней, затем, через четыре месяца от момента включения в исследование, в группе вместе с другими пациентами. Длительность групповых занятий составила один месяц. Частота и продолжительность индивидуальных и групповых занятий были сопоставимы.

Через полтора, три и шесть месяцев после включения в исследование пациентам выполнялось количественное нейропсихологическое исследование, а также оценка выраженности тревоги, депрессии, апатии, качества жизни. Оценивались приверженность пациентов выполнению когнитивно-моторного тренинга, влияние приверженности на результаты тренинга, а также влияние выраженности когнитивных, поведенческих, эмоциональных расстройств на приверженность пациентов выполнению тренинга. Основные результаты проведенного нами исследования представлены в табл. 2.

На фоне когнитивного тренинга через полтора месяца у пациентов отмечалось достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств (общий балл MOCA, $p < 0,05$). Снижение выраженности когнитивных нарушений зафиксировано как у пациентов с БА, так и у пациентов с СКР. Достоверных различий динамики когнитивных нарушений в зависимости от изначальной тяжести когнитивных расстройств не зарегистрировано. Проведенный анализ показал достоверную положительную динамику как у пациентов группы индивидуального КТ, так и у пациентов, получавших групповой КТ ($p < 0,05$, общий балл MOCA, сравнение визитов 1 и 2). Сравнительный анализ динамики когнитивных нарушений у пациентов исследуемых групп не выявил явных преимуществ индивидуального или группового КТ: статистически достоверных различий выраженности когнитивных расстройств через полтора месяца лечения не получено.

Положительный эффект в отношении когнитивных функций сохранялся в течение трех месяцев наблюдения; когнитивные нарушения были достоверно менее выражены через три месяца как у пациентов с БА, так и у пациентов с СКР, как в группе индивидуального, так и в группе коллективного КТ ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что статистически достоверных отличий общей выраженности когнитивных нарушений (средний балл MOCA) у пациентов исследуемых групп при сравнении показателей через полтора и три месяца от момента включения в исследование не установлено. Таким

Таблица 2. Динамика показателей когнитивных нарушений у включенных в исследование пациентов ($M \pm m$) (длительность наблюдения – три месяца)

Характеристики	Визит 1	Визит 2	Визит 3
МОСА, общий балл	25,4 $\pm$ 1,9	26,4 $\pm$,5*	26,5 $\pm$ 1,2**
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение	9,9 $\pm$ 1,7	10,7 $\pm$ 1,0*	11,1 $\pm$ 1,0**
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение	6,7 $\pm$ 1,7	8,4 $\pm$ 1,5*	8,1 $\pm$ 1,5**
Тест Бентона, количество ошибок	4,22 $\pm$ 1,13	3,29 $\pm$ 1,08*	4,17 $\pm$ 1,24
TMT A	59,78 $\pm$ 19,53	54,17 $\pm$ 14,07	59,87 $\pm$ 15,8
TMT B	150,15 $\pm$ 59,89	123,34 $\pm$ 42,29*	130,98 $\pm$ 40,04**
Digit span	11,54 $\pm$ 1,67	12,24 $\pm$ 1,37*	11,78 $\pm$ 1,39
Шкала субъективной оценки здоровья	68,3 $\pm$ 11,2	77,1 $\pm$ 7,8*	80,1 $\pm$ 6,5**
Госпитальная шкала депрессии, общий балл	7,9 $\pm$ 3,74	6,8 $\pm$ 3,2*	6,4 $\pm$ 2,68**

* $p < 0,05$ сравнение визита 1 и визита 2.

** $p < 0,05$ сравнение визита 1 и визита 3.



образом, положительного эффекта терапии удалось достичь в первые полтора месяца занятий. Далее, несмотря на период отдыха, выраженность когнитивных нарушений не нарастала.

Анализ отдельных когнитивных симптомов и их динамики показал наибольшую положительную динамику в отношении уровня внимания (тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, digit span, $p < 0,05$), памяти (в том числе первичных модально-неспецифических мнестических расстройств, тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, количество ошибок, тест Бентона, $p < 0,05$), логических операций (ТМТ В, $p < 0,05$). Максимальный уровень внимания и зрительной памяти отмечался через полтора месяца лечения. Сравнительный анализ этих показателей через три месяца выявил отсутствие статистически достоверных различий по сравнению с начальным уровнем. Вместе с тем улучшение качества и скорости исполнительных функций, а также полученный через полтора месяца лечения положительный эффект в отношении мнестических расстройств были стойкими и сохранялись в течение трех месяцев наблюдения (сравнение визитов 1 и 3, $p < 0,05$). Проведенный анализ динамики отдельных когнитивных симптомов у пациентов групп индивидуального и коллективного КТ не показал достоверных различий. Оценка удовлетворенности состоянием собственного здоровья продемонстрировала, что пациенты довольны результатом, полученным в процессе когнитивного тренинга. Субъективная оценка состояния здоровья была достоверно выше как через полтора, так и через три месяца наблюдения по сравнению с базовой оценкой. Достоверных отличий в отношении субъективной оценки состояния здоровья между пациентами групп индивидуального и коллективного КТ не выявлено.

Результаты проведенного нами исследования подтвердили, что на фоне когнитивно-моторного тренинга достоверно снижается выраженность депрессии (средний балл госпитальной шкалы депрессии, $p < 0,05$). Указанные различия достигали степени статистической достоверности через полтора месяца от момента включения в исследование (визит 2) и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения как в группе индивидуального, так и в группе коллективного КТ (сравнение визитов 1 и 3, $p < 0,05$). Достоверных различий в отношении динамики эмоциональных симптомов у пациентов исследуемых групп не установлено.

Таким образом, согласно результатам исследования, разработанные нами методические рекомендации эффективны в качестве КТ у пациентов с когнитивными нарушениями вследствие нейродегенеративной и сосудистой патологии головного мозга. Зафиксирована положительная динамика познавательных функций у пациентов с деменцией и пациентов с УКР. Наибольшего положительного эффекта удалось достичь в отношении таких когнитивных симптомов, как внимание, исполнительные функции, нарушения памяти (в том числе первичные модально-неспецифические мнестические расстройства) – достижение статистической достоверности наблюдалось через полтора месяца терапии. Этот эффект сохранялся и далее, в течение трех месяцев наблюдения.

Положительный эффект также был достигнут в отношении зрительного внимания (тест Бентона) и пространственного мышления (digit span, символично-цифровое кодирование), но был нестойким, и через три месяца показатели не достигли статистически достоверных различий по сравнению с базовыми параметрами.

Доказанное влияние разработанного нами когнитивно-моторного тренинга на основные этапы познавательного процесса свидетельствует о правильной наполненности данной методики и целесообразности ее внедрения в лечебный процесс у пациентов с когнитивными расстройствами. Необходимо также отметить, что участники исследования имели в основном УКР или легкую деменцию. Поэтому сказать, насколько полезен такой метод пациентам с умеренной деменцией или здоровым пожилым лицам, не представляется возможным. Проведенное исследование показало удовлетворенность пациентов полученным КТ, а также уменьшение выраженности эмоциональных расстройств. Важно учитывать, что включенные в исследование пациенты изначально не имели выраженных симптомов депрессии. Следовательно, положительная динамика когнитивных функций не может быть обусловлена исключительным регрессом симптомов депрессии.

Сравнительный анализ индивидуального и группового КТ не продемонстрировал достоверных преимуществ какого-либо из вариантов лечения. На наш взгляд, индивидуальный КТ является предпочтительным, поскольку значительно легче выполняется. Однако при наличии в медицинском учреждении условий для проведения группового КТ это также возможно. Отметим, что у пациентов групп ИКТ и ГКТ когнитивный тренинг проводился единообразно, с использованием одних и тех же методических рекомендаций и одной и той же программы. Поэтому сложно сказать, насколько будут различаться результаты индивидуального и группового КТ при разных заданиях, выполняемых пациентами.

Важный момент: на эффективность лечения пациентов с когнитивными расстройствами влияет использование базисной симптоматической терапии. Все включенные в исследование пациенты получали базисную симптоматическую терапию. Препараты базисной симптоматической терапии отличаются от препаратов неспецифического лечения доказанной эффективностью в уменьшении выраженности когнитивных, поведенческих, эмоциональных нарушений, снижении потребности в других лекарственных препаратах и времени госпитализации, улучшении качества жизни пациентов, уменьшении скорости прогрессии когнитивных расстройств, а также фармакоэффективностью – снижением прямых и непрямых расходов на лечение при назначении препаратов базисной симптоматической терапии. Базисная симптоматическая терапия включает два класса лекарственных препаратов – АХЭС-И и антагонисты NMDA-рецепторов. Проведенные рандомизированные многоцентровые плацебоконтролируемые клинические исследования АХЭС-И показали их эффективность у пациентов с БА и смешанной деменцией. Исследования эффективности препаратов этой

фармакотерапевтической группы при сосудистой деменции и недементных СКР были прекращены в связи с недоказанной эффективностью [33]. Таким образом, антагонисты NMDA-рецепторов (Акатинол Мемантин) используются значительно чаще. Согласно результатам исследований, Акатинол Мемантин эффективен как у пациентов с деменцией, так и у пациентов с УКР. Метаанализ J. Folch и соавт. [31] убедительно показал эффективность акатинола в отношении нейродегенеративной патологии (в том числе вследствие его влияния на амилоидогенез), сосудистых когнитивных расстройств (в том числе за счет уменьшения апоптоза при церебральной ишемии). Сходные данные приводят и другие исследователи [35].

В рамках настоящего исследования особый интерес вызывает вопрос влияния терапии антагонистами NMDA-рецепторов на когнитивный тренинг и когнитивную реабилитацию пациентов. Некоторые данные, позволяющие ответить на этот вопрос, были получены при оценке эффективности акатинола у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом. S.M. Seyedsaadat и соавт. [36], проанализировав результаты 19 доклинических исследований эффективности Акатинола Мемантина на моделях ишемии, показали, что его назначение может быть эффективно как в остром и острейшем периоде острого нарушения мозгового кровообращения (предположительно, акатинол оказывает влияние через систему глутамата

и NMDA-рецепторов на зону ишемической полутени), так и при реабилитации пациентов после перенесенного события. В этом случае Акатинол Мемантин уменьшает срок и улучшает качество реабилитации пациентов, положительно влияя на нейро- и ангиогенез.

Выводы, сформулированные S.M. Seyedsaadat и соавт., подтверждены M.L. Berthier и соавт. [37]. Целью двойного слепого плацебоконтролируемого исследования стала оценка эффективности применения акатинола у пациентов с афазией после перенесенного инсульта. В исследование были включены пациенты с афазией Брока, Вернике, транскортикальной моторной и аномической, а также кондуктивной афазией. Всем пациентам проводилось количественное нейропсихологическое тестирование до начала терапии, затем в динамике через 16, 20, 24 недели терапии. Все участники исследования получали речевую реабилитацию. Пациенты основной группы принимали Акатинол Мемантин 20 мг/сут, пациенты контрольной группы – плацебо. Распределение в группы происходило случайным способом. Показано, что у пациентов основной группы восстановление речи происходило быстрее. Статистические различия между группами отмечались начиная с 16-й недели исследования и далее до финального визита. Таким образом, данный вид базисной симптоматической терапии способен улучшить результаты, достигнутые на фоне когнитивного тренинга и когнитивной реабилитации. *

Литература

1. Nemeth V.L., Must A., Horvath S., et al. Gender-specific degeneration of dementia-related subcortical structures throughout the lifespan. *J. Alzheimer's Dis.* 2017; 55: 865–880.
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015 – The Global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London, 2015.
3. Bahar-Fuchs A., Martyr A., Goh A., et al. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3 (3): CD013069.
4. Loewenstein D.A., Acevedo A., Czaja S.J., Duara R. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer's disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2004; 12: 395–402.
5. Brickman A.M., Siedlecki K.L., Stern Y. Cognitive and brain reserve / C.A. Depp, D.V. Jeste (eds). *Successful cognitive and emotional aging.* American Psychiatric Publishing, Inc.; Arlington, USA; 2010: 157–172.
6. Soldan A., Pettigrew C., Cai Q., et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2017; 60: 164–172.
7. Green C.S., Newcombe N.S. Cognitive training: how evidence, controversies, and challenges inform education policy. *Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences.* 2020; 7 (1): 80–86.
8. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1862: 860–868.
9. Kelley B.J., Petersen R.C. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol. Clin.* 2007; 25 (3): 577–609.
10. Palmer K., Wang H.X., Bäckman L., et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am. J. Psychiatry.* 2002; 159 (3): 436–442.
11. Beck C., Heacock P., Mercer S., et al. The impact of cognitive skills remediation training on persons with Alzheimer's disease or mixed dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 1988; 21: 73–88.
12. Bahar-Fuchs A., Webb S., Bartsch L., et al. Tailored and adaptive computerized cognitive training in older adults at risk for dementia: a randomized controlled trial. *J. Alzheimer's Disease.* 2017; 60 (3): 889–911.
13. Moore S., Sandman C.A., McGrady K., Kesslak J.P. Memory training improves cognitive ability in patients with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2001; 11 (3/4): 245–261.
14. Rodakowski J., Saghafi E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early-stage dementia: an updated Scoping Review. *Mol. Aspects Med.* 2015.
15. Da Cruz T.J., Sá S.P., Lindolpho M. da C., Caldas C.P. Cognitive stimulation for older people with Alzheimer's disease performed by the caregiver. *Rev. Bras. Enferm.* 2015; 68 (3): 450–456, 510–516.

АКАТИНОЛ.

Если дальше
не вяжется.

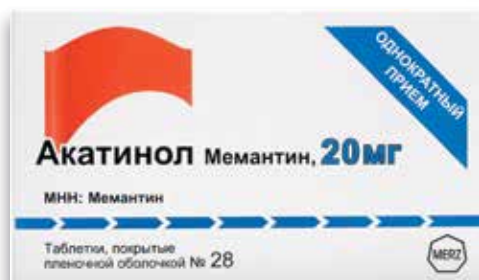
Проверено временем

Акатинол — оригинальный
препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол способствует улучшению
состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях¹
- снижении повседневной активности²
- поведенческих расстройствах³
- проблемах общения⁴



1. Pomara N. et al. Memantine Treatment of Cognitive Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer Disease: Secondary Analyses From a Placebo-controlled Randomized Trial. Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders 2007; 21 (1): 60–64. Помара Н. и др. Лечение Мемантином когнитивных симптомов при болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести: вторичные анализы из плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. Журнал о болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройствах. 2007; 21 (1): 60–64. 2. Winblad B. et al. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. Journal of Nutrition, Health & Aging 2010; 14 (9): 770–774. Виноград Б. и др. Влияние Мемантина на функциональные способности при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. Журнал о питании, здоровье и старении. 2010; 14 (9): 770–774. 3. Kishi T. et al. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017; 13: 1909–1928. Киши Т. и др. Влияние мемантина на поведенческие нарушения у пациентов с болезнью Альцгеймера: метаанализ. Психоневрологические заболевания и лечение. 2017; 13: 1909–1928. 4. Saxton J. et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. Journal of Alzheimer's Disease 2012. 28: 109–118. Сакстон Дж. и др. Мемантин и функциональная коммуникация при болезни Альцгеймера: итоги 12-недельного международного рандомизированного клинического исследования. Журнал о болезни Альцгеймера. 2012. 28: 109–118.

Акатинол Мемантин*. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (из инструкции к препарату Акатинол Мемантин 10 мг П N014961/01). Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Побочное действие: часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама.



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва, Пресненская наб., 10, блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555, Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru

Реклама

16. Yates L.A., Orrell M., Spector A., Orgeta V. Service users' involvement in the development of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) for dementia: a qualitative study. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 4.
17. Akbaraly T.N., Portet F., Fustini S., et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly results from the Three-City Study. *Neurology.* 2009; 73 (11): 854–861.
18. Orsman A.K., Nordmyr J., Wahlbeck K. Psychosocial interventions for the promotion of mental health and the prevention of depression among older adults. *Health Promot. Int.* 2011; 26 (1): i85–107.
19. Woods B., Aguirre E., Spector A., Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012.
20. Ball K., Berch D.B., Helmers K.F., et al. Advanced cognitive training for independent and vital elderly study group. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288 (18): 2271–2281.
21. Valenzuela M., Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009; 17 (3): 179–187.
22. Elke K., Mandy R., Kay P., et al. Effects of a cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: a follow-up 1 year after a randomized controlled trial. *Fron. Aging Neurosci.* 2018; 10: 407.
23. Levin O., Netz Y., Ziv G. The beneficial effects of different types of exercise interventions on motor and cognitive functions in older age: a systematic review. *Eur. Rev. Aging Phys. Act.* 2017; 14 (1): 1–23.
24. Karssemeijer E.G.A., Aaronson J.A., Bossers W.J., et al. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2017; 40 (11): 75–83.
25. Gates N.J., Vernooij R.W.M., Di Nisio M., et al. Computerised cognitive training for preventing dementia in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3: CD012279.
26. Giuli C., Papa R., Lattanzio F., Postacchini D. The effects of cognitive training for elderly: results from my mind project. *Rejuvenation Research.* 2016; 19 (6): 485–494.
27. Meiland F., Innes A., Mountain G., et al. Technologies to support community-dwelling persons with dementia: a position paper on issues regarding development, usability, effectiveness and cost-effectiveness, deployment, and ethics. *JMIR Rehabil. Assist. Technol.* 2017; 4 (1): e1.
28. Garcia-Casal J.A., Loizeau A., Csipke E., et al. Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. *Aging Ment. Health.* 2016; 21: 454–467.
29. Zokaei N., Mac Kellar C., Cepukaityte G., et al. Cognitive training in the elderly: bottlenecks and new avenues. *J. Cogn. Neurosci.* 2017; 29: 1–10.
30. Zhang H., Huntley J., Bhome R., et al. Effect of computerized cognitive training on cognitive outcomes in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9: e027062.
31. Hill N.T.M., Mowszowski L., Naismith S.L., et al. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry.* 2017; 174: 329–340.
32. Ten Brinke L.F., Best J.R., Crockett R.A., Liu-Ambrose T. The effects of an 8-week computerized cognitive training program in older adults: a study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2018; 18: 31.
33. Kishi T., Matsunaga S., Oya K., et al. Memantine for Alzheimer's Disease: an updated systematic review and meta-analyses. *J. Alzheimer's Disease.* 2017; 60 (2): 401–425.
34. Folch J., Busquets O., Etcheto M., et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *J. Alzheimer's Dis.* 2018; 62 (3): 1223–1240.
35. Inoue Y., Ueda M., Masuda T., et al. Memantine, a noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, attenuates cerebral amyloid angiopathy by increasing insulin-degrading enzyme expression. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56: 8573–8588.
36. Seyedsaadat S.M., Kalmes D.F. Memantine for the treatment of ischemic stroke: experimental benefits and clinical lack of studies. *Rev. Neurosci.* 2019; 30 (2): 203–220.
37. Berthier M.L., Green C., Lara J.P., et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann. Neurology.* 2009; 65 (5): 577–585.

Non-Drug Therapy of Cognitive Disorders: the Results of Our Own Research

A.A. Kindarova, D. Fantalis, I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

The article provides the results of research devoted to non-drug therapy of cognitive disorders. Discussed possible approaches to the treatment and rehabilitation of patients with cognitive impairment, various methods of non-drug therapy. Presented the results of our own research on the effectiveness of the original cognitive-motor training methodology developed at Sechenov University.

Key words: cognitive impairment, moderate cognitive impairment, dementia, cognitive training, rehabilitation, Alzheimer's disease, vascular cognitive disorders, NMDA receptor antagonists, Acatinol Memantine