

Науменко А.А., Преображенская И.С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия  
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

## Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией

**Цель исследования** – изучение эффективности когнитивно-моторного тренинга в качестве дополнительного метода к базисной терапии у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН).

**Пациенты и методы.** В исследование включен 41 пациент (15 женщин и 26 мужчин, средний возраст  $73,59 \pm 6,3$  года), из них 32 пациента с БА (средний возраст  $74,94 \pm 5,15$  года) и 9 с СКН (средний возраст  $72,31 \pm 4,98$  года). У 15 пациентов (5 женщин и 10 мужчин, средний возраст  $74,6 \pm 2,8$  года) когнитивные нарушения (КН) соответствовали степени легкой деменции и у 29 (10 женщин и 19 мужчин, средний возраст  $72,1 \pm 3,2$  года) – умеренной степени. Пациентов случайным образом распределяли в группы индивидуального, группового (ГКТ) и смешанного (индивидуальный, а затем групповой) когнитивного тренинга. С помощью количественных шкал оценивали динамику КН, эмоциональных и поведенческих расстройств через 1,5; 3 и 6 мес терапии.

**Результаты и обсуждение.** На фоне когнитивно-моторного тренинга во всех группах отмечалось достоверное уменьшение выраженности КН ( $p < 0,05$ ), депрессии, тревоги и апатии. На эффективность тренинга оказывали дополнительное влияние выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, степень апатии, приверженность тренингу, а также раннее начало базисной симптоматической терапии. Наибольшая положительная динамика тревожно-депрессивных расстройств отмечена у пациентов, получавших ГКТ.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют рекомендовать ГКТ как основной для лечения пациентов с сочетанием КН и эмоциональных расстройств.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; деменция; умеренные когнитивные нарушения; патогенетическая терапия; базисная симптоматическая терапия; антагонисты NMDA-рецепторов; акатинол; ингибиторы ацетилхолинэстеразы; нелекарственные методы лечения; когнитивно-моторный тренинг.

**Контакты:** Ирина Сергеевна Преображенская; [irinasp2@ya.ru](mailto:irinasp2@ya.ru)

**Для ссылки:** Науменко АА, Преображенская ИС. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):81–87.

### *Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia*

*Naumenko A.A., Preobrazhenskaya I.S.*

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021*

**Objective:** to investigate the effectiveness of cognitive and motor training as an additional method to basic therapy in patients with Alzheimer's disease (AD) and vascular cognitive impairment (VCI).

**Patients and methods.** The investigation enrolled 41 patients (15 women and 26 men; mean age.  $73.59 \pm 6.3$  years), including 32 patients with AD (mean age  $74.94 \pm 5.15$  years) and 9 patients with VCI (mean age,  $72.31 \pm 4.98$  years). Cognitive impairment (CI) corresponded to mild dementia in 15 patients (5 women and 10 men; mean age  $74.6 \pm 2.8$  years) and to moderate dementia in 29 (10 women and 19 men; mean age  $72.1 \pm 3.2$  years). The patients were randomly assigned to individual, group, and mixed (individual and then group) cognitive training groups. Quantitative scales were used to assess changes in CI and emotional and behavioral disorders after 1.5, 3, and 6 months of therapy.

**Results and discussion.** During cognitive and motor training, all the groups showed a significant decrease in the severity of CI ( $p < 0.05$ ), depression, anxiety, and apathy. The effectiveness of the training was further influenced by the severity of concomitant cardiovascular disease, the degree of apathy, adherence to the training, and the early initiation of basic symptomatic therapy.

The greatest positive changes in anxiety and depressive disorders were noted in the patients receiving group cognitive and motor training.

**Conclusion.** The results of the investigation allow group cognitive and motor training to be recommended as a mainstay in the therapy of patients with CI concurrent with emotional disorders.

**Keywords:** Alzheimer's disease; vascular cognitive impairment; dementia; moderate cognitive impairment; pathogenetic therapy; basic symptomatic therapy; NMDA receptor antagonists; acatinol; acetylcholinesterase inhibitors; non-drug treatments; cognitive and motor training.

**Contact:** Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; [irinasp2@ya.ru](mailto:irinasp2@ya.ru)

**For reference:** Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81–87.  
**DOI:** 10.14412/2074-2711-2018-4-81-87

Когнитивные нарушения (КН) – типичное проявление неврологической и соматической патологии, частота которого увеличивается с возрастом. Распространенность тяжелых КН у пациентов 65–69 лет составляет 1,5%, у пациентов 70–74 лет – 3,5%, у пациентов 75–80 лет – 6,3%. Для умеренных КН этот показатель еще выше: по данным R.C. Peterson и соавт. [1, 2], они могут быть выявлены у 11–17% пожилых людей.

Самая частая причина когнитивного снижения в пожилом возрасте – болезнь Альцгеймера (БА) [3–7]. Заболевание развивается медленно, в течение десятилетий: в результате отложения в веществе головного мозга патологического амилоидного белка [8] происходит массовая гибель нейронов коры больших полушарий мозга, преимущественно височных, теменных и затылочных долей и структур гиппокампового круга. Клиническими проявлениями БА являются первичные гиппокампальные модально-неспецифические нарушения памяти, а также диспраксия, дисгнозия, афазия, а на более поздних стадиях – нарушение исполнительных функций, утрата контроля за физиологическими отправлениями, поведенческие расстройства. Дебют заболевания обычно приходится на 60–70 лет.

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) – второе после БА по частоте расстройство, приводящее к развитию тяжелых КН и, возможно, лидирующее среди причин развития умеренных КН. Термин «сосудистые когнитивные нарушения» был предложен в 1994 г. V. Nachevski [3, 9–13]. Под СКН следует понимать КН любой степени выраженности (легкие, умеренные, тяжелые), причиной которых стало сосудистое поражение головного мозга.

Чрезвычайно важна связь БА и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. На поздних стадиях БА примерно у 25% пациентов развивается инсульт, что дополнительно усиливает выраженность деменции [3]. Вообще на любых этапах развития БА сочетание сосудистых и нейродегенеративных расстройств взаимно утяжеляет клинические проявления. В этом случае принято говорить о так называемых смешанных КН, на долю которых приходится примерно 15–20% всех случаев деменции [14, 15]. Нельзя исключить, что смешанный тип КН еще более распространен. Так, при клинико-морфологическом сопоставлении у 77% пациентов с прижизненным диагнозом сосудистой деменции были выявлены сенильные бляшки и нейрофибрилярные клубочки, в то время как у 16–48% пациентов с прижизненным диагнозом БА – лакунарные инфаркты и лейкоареоз [3, 5, 16–19].

Лечение КН традиционно следует начинать с оценки наличия и выраженности потенциально обратимых состояний и факторов риска, к которым относятся депрессия, инсомния, дефицит витаминов группы В, нарушения зрения и слуха, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, гиперхолестеринемия, гипергликемия, субклинический или клинический гипотиреоз, гемодинамически значимый стеноз сонных артерий, курение, избыточная масса тела, гиподинамия, низкая когнитивная активность, прием пре-

паратов, усиливающих КН, и др. Далее следует оценить перспективы патогенетического лечения и назначить препараты базисной симптоматической терапии.

Согласно последним исследованиям, наилучшего результата удается достичь при сочетании лекарственных и нелекарственных методов терапии, среди которых ведущее место отводится когнитивно-моторному тренингу.

**Целью** исследования было выяснение влияния когнитивно-моторного тренинга на когнитивные функции у пациентов с умеренными КН и легкой деменцией.

**Пациенты и методы.** В исследование был включен 41 пациент (15 женщин и 26 мужчин, средний возраст  $73,59 \pm 6,3$  года). Уровень образования (продолжительность обучения) у пациентов варьировался от 13 до 18 лет (средняя продолжительность  $15,6 \pm 1,53$  года). 32 пациента (13 женщин и 19 мужчин, средний возраст  $74,94 \pm 5,15$  года, средняя продолжительность образования  $15,5 \pm 1,4$  года) основной группы соответствовали диагнозу БА и 9 (7 мужчин и 2 женщины, средний возраст  $72,31 \pm 4,98$  года, средняя продолжительность обучения  $14,8 \pm 2,1$  года) – СКН. Диагноз БА устанавливали в соответствии с международными критериями NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), исследовательскими критериями БА В. Dubois и соавт., критериями МКБ-10; диагноз СКН – в соответствии с международными критериями V. Nachevski и соавт., а также критериями МКБ-10. Пациенты с БА и СКН были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования.

Средняя длительность заболевания у пациентов составила  $5,0 \pm 2,1$  года, при БА –  $5,0 \pm 2,0$  года, а при СКН –  $3,2 \pm 1,5$  года. Отмечалась тенденция к несколько большей длительности заболевания у пациентов с БА, однако без статистически достоверных различий.

Диагноз деменции устанавливали в соответствии с критериями деменции МКБ-10 и DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders). КН, достигающие тяжести деменции, были выявлены у 15 пациентов с БА (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $74,6 \pm 2,8$  года, средний уровень образования  $17,3 \pm 1,3$  года, средняя продолжительность заболевания  $6,8 \pm 1,5$  года). У 26 пациентов (16 мужчин и 10 женщин, средний возраст  $72,1 \pm 3,2$  года) отмечались умеренные КН. Пациенты с деменцией были сопоставимы с пациентами без деменции по полу, возрасту и уровню образования, однако превосходили последних по длительности заболевания (средняя длительность заболевания у пациентов без деменции составила  $4,1 \pm 1,7$  года;  $p < 0,05$ ).

Все включенные в исследование пациенты получали базисную симптоматическую терапию (антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, АХЭС-И). Дозы препаратов базисной симптоматической терапии были стабильны в течение 3 мес до включения пациентов в настоящее исследование и далее на всем его протяжении.

У пациентов оценивали соматический и неврологический статус, проводили нейропсихологическое исследование с использованием количественных шкал, определяли уровень тревоги, депрессии, апатии.

Нейропсихологическое исследование выполняли с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), проб Digit Span, «кулак-ребро-ладонь» (в модификации А.Р. Лурия), тестов на литеральные ассоциации, категориальные ассоциации, теста слежения (trial making test, TMT), части А и В, тестов «12 слов» (в модификации Гробера и Бушке) и символично-цифрового кодирования.

Для оценки эмоционального фона и особенностей поведения использовались: шкала депрессии Гамильтона (ШДГ), личностная шкала проявлений тревоги (J. Teylor, ЛШПТ), шкала апатии (S.E. Starkstein, ША), шкала астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), шкала оценки качества жизни (Quality of Life Scale, QLS; качество жизни оценивалось у пациента и у ухаживающего лица). Пациентов с выраженной тревогой и депрессией ( $\geq 14$  баллов по ШДГ,  $\geq 20$  баллов по ЛШПТ) из исследования исключали.

Далее пациентов случайным образом распределяли в одну из трех групп. Пациенты 1-й группы получали индивидуальный когнитивно-моторный тренинг (ИКТ), пациенты 2-й группы – групповой когнитивно-моторный тренинг (ГКТ), пациенты 3-й группы – сначала ИКТ, а затем ГКТ (группа смешанного тренинга, СКТ). Во всех группах когнитивный тренинг состоял из восстановительной (восстановление утраченной когнитивной функции) и компенсаторной (улучшение сохранных когнитивных функций) частей.

Программа когнитивно-моторного тренинга была разработана на кафедре нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Моторный тренинг включал в себя аэробные упражнения, упражнения на сопротивление, растяжение, силовые, баланс-упражнения. Когнитивный тренинг состоял из периода обучения (1 мес), когда пациент выполнял задания 1 раз в неделю вместе с исследователем, а в промежутке между визитами в клинику занимался дома. Одновременно ухаживающих лиц обучали поддержке пациента при выполнении когнитивного тренинга на дому. После периода обучения пациент выполнял задания самостоятельно на дому в течение 5 мес. Рекомендуемая частота и длительность занятий – 3–5 раз в неделю по 20–30 мин.

Пациенты группы ГКТ после периода обучения занимались в группе с другими больными. Пациенты группы СКТ сначала занимались дома в течение 4 мес, а затем в группе в течение 1 мес. Частота и длительность занятий у пациентов исследуемых групп были сопоставимы.

Через 1,5; 3 и 6 мес после включения в исследование проводили количественное нейропсихологическое исследование пациентов, а также оценку выраженности тревоги, депрессии, апатии, качества жизни. Определяли приверженность пациентов когнитивно-моторному тренингу и ее влияние на результаты тренинга, а также влияние выраженности КН, поведенческих, эмоциональных расстройств на приверженность тренингу. Выполнение более 90% тренинга расценивали как оптимальную приверженность, 70–90% – как хорошую, 40–70% – как среднюю, менее 40% – как плохую.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью IBM SPSS, версия 23,0. Использовали методы описательной статистики, а также параметрические и непараметрические сравнительные методы. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$  и коэффициенте корреляции ( $R$ )  $> 0,5$ .

**Результаты.** Выраженность КН у пациентов достоверно зависела от длительности заболевания (общий балл MoCA  $R = -0,436$ ,  $p < 0,05$ ; тест «12 слов», скорость психических процессов  $R > 0,5$ ,  $p < 0,05$ ), а также оказывала непосредственное воздействие на качество жизни (QLS,  $R = -0,473$  при оценке пациентом и  $R = -0,413$  при оценке ухаживающим лицом,  $p < 0,05$ ).

Было выявлено, что своевременное начало и достаточная длительность базисной симптоматической терапии положительно сказываются на выраженности КН. Так, у пациентов с ранним началом базисной симптоматической терапии была меньше выраженность нарушений памяти (тест «12 слов»,  $R > 0,5$ ,  $p < 0,05$ ), беглости психических процессов (тест Digit Span,  $R = 0,633$ ,  $p < 0,05$ ). Чем раньше пациенты начинали получать базисную симптоматическую терапию, тем выше была оценка качества жизни ( $R = 0,752$ ,  $p < 0,05$  при оценке пациентом и  $R = 0,669$ ,  $p < 0,05$  при оценке ухаживающим лицом). Пациенты с ранним началом базисной симптоматической терапии также имели меньшую выраженность тревожных расстройств ( $R = 0,425$ ,  $p < 0,05$ ) и лучшую приверженность когнитивно-моторному тренингу ( $R = 0,402$ ,  $p < 0,05$ ).

Проведенное исследование показало, что на фоне когнитивно-моторного тренинга отмечаются достоверное уменьшение выраженности апатии, тревоги и депрессии, а также положительная динамика когнитивных функций. Указанные различия достигали степени статистической достоверности через 1,5 мес после включения в исследование (визит 2) и сохранялись в течение всего наблюдения ( $p < 0,05$ ; см. таблицу, рис. 1).

Оценка влияния апатии на другие симптомы, а также на эффективность терапии показала, что апатия была несколько более выражена у пациентов с СКН ( $R = 0,282$ ,  $p < 0,05$ ) и оказывала дополнительное негативное влияние на выраженность КН (мнестические нарушения, согласно результатам теста «12 слов», беглость психических процессов) у всех пациентов ( $p < 0,05$ ). Отмечалась не сильная, но тем не менее статистически достоверная связь между уровнем апатии и депрессии ( $R = -0,184$ ,  $p < 0,05$ ), качеством жизни ( $R = -0,297$ ,  $p < 0,05$ ), а также приверженностью когнитивно-моторному тренингу ( $R = -0,326$ ,  $p < 0,05$ ). Приверженность когнитивно-моторному тренингу ухудшалась под действием таких факторов, как наличие и выраженность сопутствующей соматической патологии ( $R = -0,252$ ,  $p < 0,05$ ).

Динамика депрессивных расстройств отличалась у пациентов исследуемых групп. Так, максимальная положительная динамика была отмечена у пациентов группы ГКТ через 1,5 мес после начала исследования, различия достигали статистической достоверности ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем различия между группами ГКТ и СКТ сглаживались, и к 3-му месяцу наблюдения динамика эмоциональных расстройств у пациентов этих групп была сопоставима (рис. 2). У пациентов группы ИКТ отмечалась наименьшая положительная динамика эмоциональных расстройств.

Динамика показателей шкал апатии, депрессии, тревоги, а также МоСА у включенных в исследование пациентов (общий балл,  $M \pm \delta$ )

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
ША	56,51±11,32	50,44±10,63*	50,78±13,75	47,66±9,93**
ШДГ	7,46±5,05	6,41±5,60*	6,22±5,18	6,12±4,87**
ЛШПТ	8,12±7,23	7,51±7,68*	7,37±7,35	6,44±6,48**
МоСА	16,24±4,95	17,46±5,49*	17,12±5,41	17,71±5,87**

\* $p < 0,05$  при сравнении показателей на момент визита 1 и визита 2; \*\* $p < 0,05$  при сравнении показателей на момент визита 1 и визита 4.

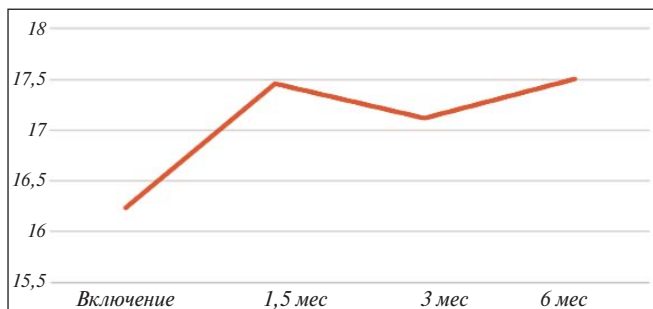


Рис. 1. Динамика когнитивных симптомов у пациентов исследуемых групп на фоне когнитивно-моторного тренинга (МоСА, общий балл)

Тем не менее, несмотря на лучшую динамику эмоциональных нарушений у пациентов в группах ГКТ и СКТ, наибольшая приверженность когнитивно-моторному тренингу наблюдалась при ИКТ ( $R = -0,193$ ,  $p < 0,05$ ).

У пациентов с высокой приверженностью когнитивно-моторному тренингу выявлена достоверно большая положительная динамика как КН, так и апатии и тревоги ( $p < 0,05$  для показателей ША, ЛШПТ, МоСА в зависимости от приверженности терапии, рис. 3). При этом максимальная динамика тревожных расстройств и апатии отмечалась у пациентов через 1,5 мес исследования, и далее выраженность тревоги и апатии существенно не менялась. В то же время максимальная положительная динамика когнитивных симптомов установлена через 3 и 6 мес наблюдения ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Таким образом, наше исследование показало, что сочетание базисной симптоматической терапии и нелекарственных методов лечения, а именно когнитивно-моторного тренинга, у пациентов с БА и СКН на стадии умеренных КН и легкой деменции оптимально.

Следует отметить, что выбор препаратов базисной симптоматической терапии в лечении БА и СКН разной степени тяжести является дифференцированным. Базовая симптоматическая терапия включает в себя два класса лекарственных препаратов – АХЭС-И и антагонисты NMDA-рецепторов. Применение АХЭС-И у пациентов с СКН спорно; исследователями высказываются разные точки зрения. Так, учитывая морфологию ацетилхолинергических путей (локализованы преимущественно в перивентрикулярных отделах белого вещества головного мозга и, соответственно, могут страдать вследствие как лейкоареоза, так и образования лакун и инфарктов в этих областях), можно предположить, что при СКН формируется дефицит ацетил-

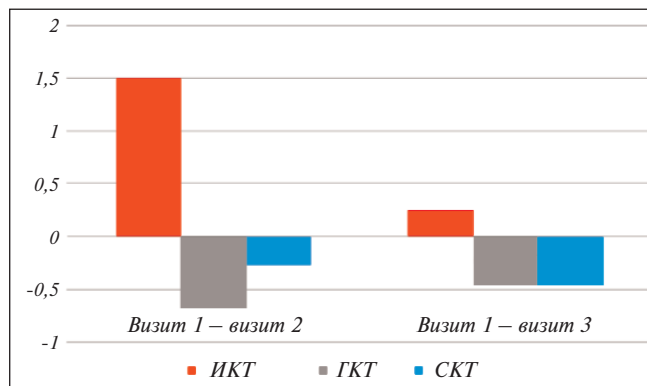


Рис. 2. Динамика депрессивных симптомов (ШДГ, баллы) у пациентов исследуемых групп в зависимости от вида когнитивно-моторного тренинга (ИКТ, ГКТ, СКТ). Максимальная положительная динамика депрессивных симптомов достигнута при ГКТ ( $p < 0,05$ ). При дальнейшем наблюдении межгрупповые различия динамики депрессивных симптомов сглаживаются

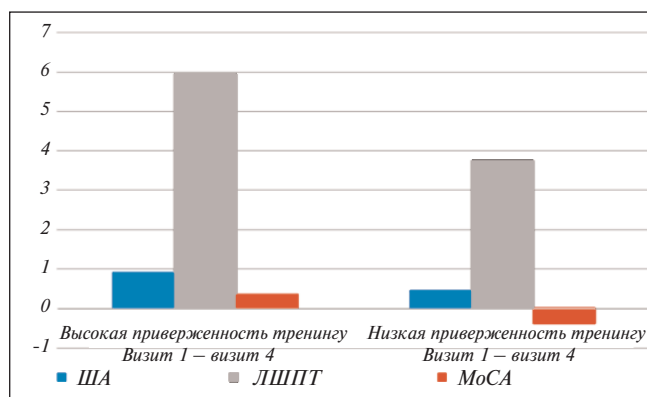


Рис. 3. Влияние приверженности когнитивно-моторному тренингу на выраженность апатии, тревоги и депрессии у пациентов. На фоне лечения у пациентов с высокой приверженностью тренингу отмечается достоверно большая положительная динамика КН, эмоциональных и поведенческих расстройств (сравнение динамики общих баллов МоСА, ЛШПТ, ША при включении в исследование и через 6 мес наблюдения;  $p < 0,05$ )

холина разной степени выраженности. Однако в большинстве исследований показано, что эффект АХЭС-И отмечается в основном у пациентов с сочетанием сосудистого и



нейродегенеративного процессов [20]. К сожалению, данные о применении препаратов этой группы в качестве базисной симптоматической терапии у пациентов с легкими и умеренными КН еще более неутешительны – проведенные исследования не выявили значимой эффективности терапии АХЭС-И при КН, не достигающих стадии деменции, как при БА, так и при СКН.

При БА на стадии деменции применение АХЭС-И оправданно и необходимо [3, 21]. Оптимальны максимально высокие дозы препаратов, которых удается достичь без побочных эффектов. Побочные эффекты связаны с ацетилхолинергической активностью препаратов этой группы – тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Методы преодоления или минимизации побочных эффектов – применение пролонгированных форм с медленным высвобождением активного вещества.

Для анализа эффективности второй группы препаратов базисной симптоматической терапии – антагонистов NMDA-рецепторов – следует более подробно остановиться на строении и функции глутаматергической системы. Глутаматергической синапс включает в себя два типа ионных каналов: медленные и быстрые. Первые снабжены NMDA-рецепторами и открываются только при активации вторых, снабженных AMPA-рецепторами, что, в свою очередь, приводит к изменению мембранного потенциала клетки [22–25]. Акатинол мемантин – обратимый блокатор NMDA-рецепторов, облегчает прохождение импульса по активным и функционально значимым нейрональным сетям [26, 27]. В условиях нарушения синаптической передачи в глутаматергических синапсах постсинаптическая потенциация развивается как в функционально значимых, так и в функционально незначимых синапсах, затрудняя процессы восстановления и обучения. В таком случае акатинол мемантин способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны [28].

Препарат хорошо переносится и обладает сравнительно малым числом побочных эффектов и противопоказаний. Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали эффективность акатинола мемантина в лечении сосудистой и смешанной деменции, а также деменции при БА любой степени выраженности (легкой, умеренной и тяжелой). Все выполненные исследования были рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми. На фоне лечения у пациентов основной группы были отмечены достоверное уменьшение выраженности КН [29, 30], а также нарушений поведения, увеличение адаптации в повседневной жизни и улучшение качества жизни в целом. Исследования показали также хороший эффект мемантина у пациентов с умеренными КН [31, 32]. Эти результаты делают акатинол мемантин средством выбора в терапии умеренных КН сосудистой и нейродегенеративной этиологии.

В нашем исследовании установлено, что дополнение схемы лечения когнитивно-моторным тренингом у пациентов с БА и СКН на стадии умеренных КН и легкой деменции, получающих стабильную терапию препаратами базисной симптоматической терапии, оправданно и необходимо. На фоне занятий у пациентов было отмечено достоверное уменьшение выраженности КН, а также уровня депрессии, тревоги и апатии. Наши данные согласуются с результатами

других исследователей. Так, В. Woods и соавт. [33] наблюдали положительное влияние когнитивного тренинга на выраженность познавательных расстройств, особенно мнестических, у пациентов с легкой и умеренной деменцией. Одновременно с уменьшением выраженности нарушений памяти отмечалось достоверное улучшение качества жизни пациентов. Сходные результаты были получены и другими исследователями в отношении как когнитивного, так и когнитивно-моторного тренинга [34, 35].

Предпочтительный тип когнитивного тренинга и вообще нелекарственных методов коррекции до сих пор обсуждается, и в различных исследованиях применяют разные типы когнитивного, моторного тренинга и другие нелекарственные методы. Так, к методам нелекарственной коррекции относятся: диета; физические упражнения; когнитивный тренинг; психологические и поведенческие методы коррекции (отдельное внимание уделяется нормализации сна, духовным практикам, арт-терапии, музыкотерапии); психотерапевтические подходы, медитация и йога.

Выделяют два типа когнитивного тренинга: компенсаторный (пациент обучается новым стратегиям решения поставленной задачи за счет сохраненных когнитивных функций) и восстановительный (упражнения направлены на улучшение сниженных когнитивных функций) [36]. Когнитивный тренинг проводится по разным схемам – как индивидуальное занятие, самостоятельно или с исследователем, занятие в группах, тренинг с использованием специально разработанных компьютерных программ и т. д. В настоящем исследовании мы попытались объединить компенсаторный и восстановительный тренинг: пациенты получали задания, касающиеся как нарушенных, так и сохраненных когнитивных функций. Такой подход представляется оптимальным, хотя, безусловно, требуются дальнейшие исследования и унификация используемых методик в зависимости от типа и тяжести КН при тех или иных заболеваниях.

Нет однозначной точки зрения на то, какие именно методы моторного тренинга наиболее эффективны. Особенно часто используются аэробные физические нагрузки, а также упражнения на сопротивление, растяжение, силовые нагрузки, на поддержание равновесия; часто применяется метод двойной задачи [37]. Наилучшие результаты дает разнообразная посильная двигательная активность в сочетании с компенсаторными и восстановительными когнитивными упражнениями, и именно такой подход был использован в настоящем исследовании.

Предполагается многокомпонентное влияние физической активности на состояние когнитивных функций. Так, результаты ряда исследований показывают, что регулярные физические упражнения оказывают положительное влияние на церебральный метаболизм, ангиогенез, ангиогенез, обучение нейронов, а также способствуют созданию новых и реорганизации уже существующих нейрональных сетей [38, 39]. Это предположение подтверждается, в частности, результатами функциональной нейровизуализации в ответ на длительную когнитивную и двигательную нагрузку [40–43].

М. Wada и соавт. [44] оценивали влияние когнитивных и двигательных упражнений на развитие и скорость прогрессирования БА. Пациенты 55–90 лет были распределены в диагностические группы: «здоровый контроль», амнестический вариант умеренных КН, деменция при БА. Всем па-

циентам проводили позитронно-эмиссионную томографию и магнитно-резонансную томографию в T1-взвешенном режиме. Результаты множественных регрессионных анализов связи между длительностью обучения и отложением β-амилоида (n=825), метаболизмом головного мозга (n=1304) и объемом головного мозга (n=1606) в трех группах пациентов показали, что длительность образования не коррелировала с отложением β-амилоида, однако была прямо пропорциональна общему объему головного мозга у пациентов с умеренными КН. Это и многие другие исследования подтверждают значение так называемого когнитивного резерва для появления первых симптомов и прогрессирования БА [37, 45–47].

Особенностью нашего исследования является совместная оценка динамики как КН, так эмоциональных и поведенческих расстройств. Показано, что через 1,5 мес когнитивно-моторного тренинга одновременно снижается как выраженность депрессии, так выраженность тревоги и нарушений познавательных функций. В таком случае можно предположить, что изначально выраженность КН у пациентов зависела от тяжести сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств и наибольшее влияние когнитивно-моторный тренинг оказывал именно на эмоциональное состояние. Однако дальнейшая положительная динамика когнитивных функций через 3 и 6 мес когнитивно-моторного тренинга у пациентов исследуемых групп без выраженной сопутствующей динамики эмоциональных симптомов позволяет предположить, что такие занятия оказывают непосредственное положительное влияние на когнитивные функции, а не только на сопутствующие им тревожно-депрессивные расстройства.

Эффективность когнитивно-моторного тренинга непосредственно связана с приверженностью терапии. При этом у пациентов без выраженных сопутствующих тревожно-

но-депрессивных расстройств может быть предпочтителен ИКТ, в то время как у пациентов с высоким уровнем тревоги и депрессии лучших результатов можно добиться при ГКТ. Наличие и выраженность апатии прямо коррелирует с последующей эффективностью терапии.

Также представляется важной взаимосвязь своевременного начала базисной симптоматической терапии и последующей эффективности нелекарственных методов лечения. Так, раннее начало такой терапии, по нашим данным, оказывает положительное влияние не только на качество познавательных функций, но и на приверженность когнитивно-моторному тренингу. Об оптимальном воздействии на когнитивные функции у пациентов с БА сочетания базисной симптоматической терапии и когнитивно-моторного тренинга сообщали и другие исследователи [48], однако, согласно нашим результатам, сочетанная лекарственная и нелекарственная терапия приводит к наилучшим результатам у пациентов как с БА, так и с СКН.

**Заключение.** Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что в алгоритм оптимального лечения пациентов с КН должны быть включены:

– обязательное максимально раннее начало базисной симптоматической терапии;

– сочетание методов патогенетической и базисной симптоматической терапии с нелекарственными методами, в частности с когнитивно-моторным тренингом. Вид тренинга следует выбирать в том числе и в зависимости от выраженности сопутствующих эмоциональных расстройств. Так, у пациентов с сочетанием депрессии и КН предпочтительнее проводить групповой когнитивно-моторный тренинг;

– обязательный совместный анализ КН, эмоциональных и поведенческих расстройств (в том числе апатии как неблагоприятного фактора развития КН), приверженности терапии и дальнейшей эффективности лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1133-42.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94.
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 106 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 106 p.]
- Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
- Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002 Oct-Dec;16(4):203-12.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M, et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1447-51.
- Skoog I, Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. In: Rockwood K, Gauthier S, editors. *Dementia therapeutic research*. London a New York: Taylor a Francis; 2006. P. 189-212.
- Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, et al, editors. *Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics*. J. Willey and sons; 1997. 831 p.
- Преображенская ИС. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение. *Фарматека*. 2013;(9):49-53. [Preobrazhenskaya IS. Post-stroke cognitive disorders: causes, clinical manifestations, treatment. *Farmateka*. 2013;(9):49-53. (In Russ.)].
- Barba R, Castro MD, del Mar Morin M, et al. Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):216-24.
- Hachinski V. Vascular dementia: radical redefinition. In: Carlson LA, Gottfries SG, Winblad B, editors. *Vascular dementia: etiology, pathogenesis and clinical aspects*. S. Karger; 1994. P. 2-4.
- Kawashima R. Mental Exercises for Cognitive Function: Clinical Evidence. *J Prev Med Public Health*. 2013 Jan;46 Suppl 1:S22-7. doi: 10.3961/jpmph.2013.46.S22. Epub 2013 Jan 30.
- Li X, Li D, Li Q, et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment. *Sci Rep*. 2016 Feb 15;6:20873. doi: 10.1038/srep20873.
- O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al, editors. *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia*. Second edition. Martin Dunitz; 2004.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to cognitive impairment and dementia: A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
- Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(3):8-13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's dis-

- ease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2011-159
17. Fu C, Chute DJ, Farag ES, et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Jan;128(1):32-8.
18. Hulette CM. Brain banking in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Jul;62(7):715-22.
19. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):569-75.
20. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327-35.
21. Kim GH, Lee JH, Seo SW, et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiol Aging*. 2015 Jan;36(1):485-91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.009. Epub 2014 Sep 28.
22. Захаров ВВ. Медикаментозная терапия в восстановительном периоде инсульта. *Фарматека*. 2015;(9):80-7. [Zakharov VV. Drug therapy in the recovery period of stroke. *Farmateka*. 2015;(9):80-7. (In Russ.)].
23. Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist*. 2004 Apr;10(2):163-73.
24. Lomo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003 Apr 29;358(1432):617-20.
25. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*. 2001 Jun;124(Pt 6):1171-81.
26. Захаров ВВ. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. *Неврология*. 2014;(4):6-16. [Zakharov VV. Glutamatergic therapy in the recovery period after ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya. Neurologiya*. 2014;(4):6-16. (In Russ.)].
27. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging*. 2009;4:367-77. Epub 2009 Oct 12.
28. Areosa Sastre A, Sheriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003154.
29. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöf fler A, et al. Efficacy and Safety of Memantine in Patients with Mild to Moderate Vascular Dementia a Randomized, Placebo-Controlled Trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9.
30. Wilcock G, Möbius HJ, Stöf fler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of Memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305.
31. Левин ОС, Юнищенко НА, Дударова МА. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(7):36-42. [Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. The effectiveness of akatinol memantine in patients with moderate cognitive disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;(7):36-42. (In Russ.)].
32. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitaryan EA. Efficacy of memantin in patients with non-dementia cognitive disorders. Results of a multicenter clinical observations. *Neurologicheskii zhurnal*. 2010;15(2):52-8. (In Russ.)].
33. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
34. Martin M, Clare L, Altgassen AM, et al. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD006220. doi: 10.1002/14651858.CD006220.pub2.
35. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 22;(4):CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub4.
36. Rodakowski J, Saghaei E, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015 Jun-Oct;43-44:38-53. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003. Epub 2015 Jun 10.
37. Науменко АА, Громова ДЮ, Преображенская ИС. Когнитивный тренинг и реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями. *Доктор. Ру*. 2017;(11):31-8. [Naumenko AA, Gromova DO, Preobrazhenskaya IS. Cognitive training and rehabilitation of patients with cognitive impairment. *Doktor. Ru*. 2017;(11):31-8. (In Russ.)].
38. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial. *Arch Neurol*. 2010 Jan;67(1):71-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.307.
39. Schmidt W, Endres M, Dimeo F, Jungehulsing GJ. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):303-12. doi: 10.1159/000347061. Epub 2013 Apr 10.
40. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Mar;1337:1-6. doi: 10.1111/nyas.12682.
41. Bherer L, Kramer AF, Peterson MS, et al. Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Exp Aging Res*. 2008 Jul-Sep;34(3):188-219. doi: 10.1080/03610730802070068.
42. Kolb B, Gibb R. Principles of neuroplasticity and behavior. In: Stuss D, Winocur G, Robertson I, editors. *Cognitive neurorehabilitation: Evidence and Application*. New York: Cambridge University Press; 2008. P. 6–21.
43. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Nov 13;69(20):1911-20. Epub 2007 Jun 27.
44. Wada M, Noda Y, Shinagawa S, et al. Effect of Education on Alzheimer's Disease-Related Neuroimaging Biomarkers in Healthy Controls, and Participants with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(2):861-869. doi: 10.3233/JAD-171168.
45. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2011 Jun;68(6):743-52. doi: 10.1001/archneurol.2011.125.
46. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Arch Neurol*. 2011 Jun;68(6):743-52. doi: 10.1001/archneurol.2011.125.
47. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1370-6.
48. Razzini L, Costardi D, Chilovi BV, et al. Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Patients with Mild Cognitive Impairment Treated with Cholinesterase Inhibitors. John Wiley & Sons; 2007. P. 356–60.

Поступила 15.10.2018

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.