

Преображенская И.С., Фанталис Д., Абдышова С.А., Киндарова А.А.

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

Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений

В обзоре рассмотрены основные методы нелекарственной коррекции когнитивных расстройств, а также комбинированный подход, включающий использование лекарственных средств и когнитивно-моторного тренинга в реабилитации пациентов с нарушениями познавательных функций. Представлены собственные данные об эффективности нелекарственных методов терапии у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: нелекарственные методы лечения; нефармакологические методы лечения; базисная терапия; антагонисты NMDA-рецепторов; акатинол мемантин; умеренные когнитивные нарушения; сосудистые когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; когнитивный тренинг; когнитивная стимуляция; когнитивно-моторный тренинг; физические упражнения; психотерапевтическое лечение; медитация; йога; нормализация сна; музыкотерапия; арт-терапия; диета.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Преображенская ИС, Фанталис Д, Абдышова СА, Киндарова АА. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):68–77.

Non-drug therapies for cognitive impairment

Preobrazhenskaya I.S., Fantalis D., Abdysheva S.A., Kindarova A.A.

*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*

The review considers basic methods for non-drug correction of cognitive disorders, as well as a combined approach, including the use of drugs and cognitive-motor training in the rehabilitation of patients with impaired cognitive functions. The authors present their own data on the efficiency of non-drug therapies in patients with Alzheimer's disease.

Keywords: non-drug treatments; non-pharmacological treatments; basic therapy; NMDA receptor antagonists; akatinol memantine; moderate cognitive impairment; vascular cognitive impairment; Alzheimer's disease; cognitive training; cognitive stimulation; cognitive-motor training; physical exercises; psychotherapeutic treatment; meditation; yoga; sleep normalization; music therapy; art therapy; diet.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@ya.ru

For reference: Preobrazhenskaya IS, Fantalis D, Abdysheva SA, Kindarova AA. Non-drug therapies for cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):68–77.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-68-77

Когнитивные нарушения (КН) широко распространены в популяции, и частота их, в том числе и больших нейрокогнитивных расстройств (термин, который сейчас, согласно классификации DSM-Y, рекомендовано использовать вместо термина «деменция»), продолжает нарастать с каждым годом. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в 2050 г. число пациентов с большими нейрокогнитивными расстройствами составит 115,4 млн человек (для сравнения: в 2006 г. — 26,6 млн человек) [1–4]. Распространенность умеренных КН (УКН; согласно классификации DSM-Y — малых нейрокогнитивных расстройств) в целом неизвестна; в зависимости от типа исследования и популяции, этот показатель колеблется от 7 до 41% включенных в исследование пациентов; однако практически все исследователи сходятся во мнении, что пациентов с УКН больше, чем пациентов с деменцией, и такое соотношение сохранится и в будущем [5, 6].

Столь высокая распространенность КН диктует необходимость максимально раннего их выявления, а также создания эффективных методов патогенетической и симптоматической терапии. Как в лечении, так и в профилактике КН оптимально сочетать лекарственные и нелекарственные методы терапии.

К нелекарственным методам профилактики и лечения КН относятся:

- диета,
- физические упражнения,
- когнитивный тренинг (КТ), в том числе когнитивная стимуляция,
- психологические и поведенческие методы коррекции (отдельное внимание уделяется нормализации сна, духовным практикам, арт-терапии, музыкотерапии),
- психотерапевтические подходы, медитация и йога.

Предположительными механизмами действия нелекарственных методов лечения являются нейрогенез, синап-

тогенез, переобучение нейронов (англ. neural networking), ангиогенез [7]. В исследованиях, проводимых сотрудниками Beckman Institute for Advanced Science and Technology Университета Иллинойса, было показано, что эти процессы активируются при когнитивной деятельности, особенно при обучении новым навыкам [6, 8–10]. Таким образом, повседневная когнитивная деятельность и обучение способствуют созданию новых и сохранению уже существующих нейрональных сетей, увеличивая когнитивный резерв человека и предотвращая развитие КН.

Различают когнитивный и церебральный резерв [11, 12]. Церебральный резерв представляет собой анатомические особенности вместимости черепа, размеры мозга, плотность нейронов и плотность синапсов между ними. Под когнитивным резервом подразумевают потенциальную возможность повышения эффективности работы мозга вследствие увеличения объема нейрональных сетей. Таким образом, церебральный резерв – относительно неизменяемая величина, в то время как когнитивный резерв может быть существенно увеличен. На объем когнитивного резерва могут оказывать влияние высокая интеллектуальная активность в течение жизни (образование, умственная работа, активный образ жизни в свободное от работы время), а также нелекарственные методы терапии, в частности, КТ [3, 13].

Рассмотрим подробнее различные нелекарственные методы терапии КН.

Когнитивный тренинг

Самым часто используемым и рекомендуемым методом является КТ, который также часто называют «фитнес для мозга» (англ. brain fitness). КТ с каждым годом становится все более популярным методом; сейчас различные способы тренировки познавательных функций довольно широко используются пожилыми людьми многих стран. Активно разрабатываются различные методики КТ для пациентов с УКН, деменцией, как при болезни Альцгеймера (БА), так и при других заболеваниях, приводящих к снижению когнитивных функций.

КТ представляет собой специальные программы и методики, позволяющие тренировать память, внимание и другие когнитивные функции, поддерживать существующие когнитивные способности, а также развивать те познавательные функции, которые находятся на низком уровне. Отдельное направление КТ – обучение родственников или ухаживающего персонала стратегиям, позволяющим компенсировать утраченные познавательные способности пациентов с деменцией.

Выделяют два типа КТ – компенсаторный и восстановительный [14]. Основной задачей компенсаторного КТ является поддержание или улучшение существующего уровня познавательных функций в целом, без упора на какую-либо отдельную когнитивную функцию. Чаще всего используются методики, облегчающие запоминание и воспроизведение информации (визуализация, подсказки, распределение по категориям), а также методы, способные повысить уровень произвольного внимания и мотивации (например, выполнение заданий с поощрением за определенное время). Основная задача восстановительного КТ – возвращение утраченной или нормализация сниженной когнитивной функции. Компенсаторный КТ пациент часто выполняет само-

стоятельно или с помощью родственника либо ухаживающего лица. Восстановительный КТ разрабатывается индивидуально для каждого пациента после проведения нейропсихологического исследования. Чаще всего восстановительный КТ выполняет врач или нейропсихолог.

Эффективность как компенсаторного, так и восстановительного КТ была доказана во многих исследованиях. Так, D.I. Sitzer и соавт. [15] провели метаанализ 17 опубликованных исследований, посвященных КТ у пациентов с БА. Проведенное исследование показало, что КТ эффективен у пациентов на начальных стадиях БА, в сочетании с лечением препаратами базисной симптоматической терапии. Сравнительный анализ восстановительного и компенсаторного КТ показал, что лучшей эффективности при БА можно достичь при применении восстановительного КТ.

R. Kawashima и соавт. [16] оценили возможности КТ у пациентов с БА в сравнении с таковыми у пациентов с сосудистой деменцией (СД). Задания были одинаковыми для пациентов с БА и СД и касались преимущественно так называемой «рабочей» памяти: пациент должен был прочитать рассказ, пересказать его и решить арифметические задачи. Все включенные в исследование пациенты получали препараты базисной симптоматической терапии в стабильных дозах. Пациенты основной группы, помимо лекарственной терапии, занимались по описанному выше алгоритму около 15 мин в день, 3–5 дней в неделю. Проведенное исследование показало, что даже столь недолгие занятия полезны для пациентов с деменцией: через 6 мес у пациентов основной группы сумма баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС; англ. mini-mental state examination, MMSE) увеличилась с 15,8 до 18,2, в то время как у пациентов контрольной группы, получавших только лекарственную терапию, отмечалось снижение общего среднего балла КШОПС на 2,5 по сравнению с исходным уровнем. Различия между выраженностью КН у пациентов основной и контрольной групп достигали статистической достоверности, в то время как при включении в исследование пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по тяжести КН. В группе КТ положительный результат был достигнут как в отношении тех функций, которые подвергались тренировке, так и в отношении тех когнитивных функций, которые не тренировали целенаправленно. Эту особенность динамики КН у пациентов после восстановительного КТ авторы сочли чрезвычайно полезной для реабилитации пациентов с КН разной степени выраженности и назвали «эффектом переноса».

Проведенные нейрофизиологические исследования показывают, что систематический КТ не только стимулирует нейрогенез, синаптогенез, нейронное обучение, но и приводит к ряду других изменений функциональной активности мозга [17]. Так, исследование, проведенное K.I. Erickson и соавт. [18], показало, что у пациентов во время проведения КТ и после него отмечается увеличение метаболизма глюкозы, в большей степени доминантной вен-тралатеральной префронтальной коры. Похожие результаты были получены J. van Raasschen и соавт. [19]. В исследование было включено 19 человек. Все пациенты страдали БА и получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии в стабильной дозе не менее 3 мес. Пациенты основной группы, помимо лечения препаратами базисной симптоматической терапии, получали КТ. Длительность КТ у

пациентов основной группы составила 1 ч несколько раз в неделю в течение 8 нед. Пациенты контрольной группы получали релаксационную терапию такой же схемы и длительности. Сравнительный анализ, проведенный через 8 нед, показал, что у пациентов основной группы при выполнении функциональной нейровизуализации с когнитивной нагрузкой (пациентам показывали фотографии известных людей с правильно и неправильно подписанными именами) отмечается усиление активности нейронов левой средней лобной извилины, островка, угловой извилины и префронтальной лобной коры с двух сторон, базальных ганглиев слева, а также правой поясной извилины. Пациенты контрольной группы выполняли задание достоверно хуже, при этом у них отмечалось снижение активности всех отделов коры, что также отличало их от пациентов основной группы.

Согласно проведенным исследованиям, КТ эффективен у пациентов с УКН. Так, S. Voripuntakul и соавт. [20] провели исследование эффективности КТ у пациентов с начальными стадиями БА. В исследование были включены 10 пациентов с амнестическим вариантом УКН. Диагноз БА был подтвержден изменением биомаркеров цереброспинальной жидкости [амилоидный белок, тау-протеин, гиперфосфорилированный тау-протеин (фосфо-тау-протеин)], а также атрофией преимущественно теменных, височных и затылочных отделов головного мозга, согласно результатам нейровизуализации. Затем пациенты были случайным образом рандомизированы в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы получили 18 сессий КТ в течение 6 нед. Сравнительный анализ, выполненный через 6 нед, показал, что у пациентов основной группы отмечалось достоверное улучшение памяти, внимания, а также управляющих функций. Уровень когнитивных функций у пациентов контрольной группы не изменился.

Сходные результаты при оценке эффективности КТ у пациентов с УКН показывают и другие исследования [12–16, 21]. Таким образом, можно предположить, что КТ может быть полезен не только для улучшения познавательных функций пациентов, но и как метод снижения скорости прогрессирования заболевания.

Библиотекой Cochrane было опубликовано исследование, выполненное M. Martin и соавт. [22] и посвященное анализу эффективности КТ у пациентов с УКН и у здоровых пожилых лиц. В анализ были включены исследования, посвященные оценке эффективности КТ, выполненные с января 1970 г. по сентябрь 2007 г. Проведенный метаанализ показал, что КТ, включающий задания на тренировку памяти, положительно влияет на состояние когнитивных функций как у пациентов с УКН, так и у здоровых пожилых. Вместе с тем исследование выявило основную проблему общей оценки результатов эффективности КТ: почти в каждом исследовании используется свой набор методик, включая как методы оценки тяжести КН, так и методы КТ, в результате чего качественно оценить результаты КТ, обобщив результаты различных исследований в один метаанализ, в настоящее время практически невозможно. Именно поэтому одно из направлений исследования возможностей КТ при КН различной этиологии и степени тяжести — создание общего унифицированного протокола тренинга или хотя бы использование похожих методик.

Когнитивная стимуляция

Один из вариантов КТ — когнитивная стимуляция. Своими истоками когнитивная стимуляция восходит к методу «ориентирования в реальности» (Reality orientation — RO), который возник в 50-х годах прошлого века в Северной Америке. Целями RO были улучшение качества жизни (КЖ), уменьшение дезориентации пациентов во времени, пространстве и собственной личности, а также улучшение поведения у пациентов с деменцией. В RO также принимали участие медсестры, осуществлявшие уход, и родственники пациента [23–25].

Когнитивная стимуляция — метод, который выполняет врач или нейропсихолог [26, 27]. В сессии участвует пациент с деменцией, его родственник или ухаживающее лицо. Обсуждаются проблемы ориентации в месте, времени, собственной личности, особенности поведения пациента. Далее врач объясняет родственнику пациента или ухаживающему лицу, с чем могут быть связаны проблемы поведения пациента, и вместе с пациентом исследует возможности и стратегии их преодоления. Так, одной из частых причин развития агрессии у пациентов с БА является систематическое напоминание родственниками пациентам об имеющихся у них нарушениях памяти («ты опять положил эту вещь сюда, хотя я столько раз просила тебя этого не делать, но ты опять забыл»), что, учитывая сохранность критики пациента к имеющимся у него расстройствам памяти, приводит к попытке защитить себя через неприятие или агрессию по отношению к лицу, осуществляющему уход. Таким образом, одна из задач когнитивной стимуляции — создание для пациента оптимального КЖ, исходя из имеющегося у него когнитивного уровня.

Вторая задача когнитивной стимуляции — создание достаточной социальной активности для пациента, с учетом выраженности его познавательных расстройств. Пациенту и ухаживающему за ним лицу предлагают выполнять различные неспецифические задания: отгадывание кроссвордов, чтение книг, газет, журналов, совместный просмотр кинофильмов, игра в домино, карты, вязание, шитье, туризм, посещение выставок и т. д. Обсуждаются возможности выполнения той или иной активности, преодоление потенциальных трудностей, выбираются варианты, оптимальные для пациента.

Пациенты и ухаживающие лица, прошедшие курс когнитивной стимуляции, в основном подчеркивают ее важность, в том числе в отношении понимания трудностей, возникающих при выполнении простых бытовых заданий и действий, и создания эффективной стратегии их преодоления. Проведенные исследования показывают, что результатом когнитивной стимуляции является улучшение КЖ пациента, а также его настроения и памяти [23, 27].

Сходные результаты демонстрируют и другие исследователи. Так, В. Woods и соавт. [28] опубликовали в библиотеке Cochrane анализ 15 исследований, посвященных эффективности когнитивной стимуляции. В исследованиях суммарно приняли участие 718 пациентов с деменцией легкой и умеренной степени тяжести, при этом 407 пациентов составили основную группу и 311 пациентов — группу контроля. Все пациенты получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии в стабильных дозах. Проведенный метаанализ показал, что, помимо влияния на КЖ, когнитивная стимуляция также благоприятно влияет на память

и мыслительные функции пациентов. Возможно, положительная динамика когнитивных функций — результат снижения тревоги пациента вследствие улучшения его взаимодействия с ухаживающим лицом и родственниками.

Регулярная двигательная активность

Второе, часто используемое вместе с КТ, направление нелекарственных методов терапии — регулярная двигательная активность. Как и при КТ, различают два важных аспекта двигательной активности, влияющих на состояние познавательных функций пациентов. Во-первых, регулярная двигательная активность, как и регулярная умственная активность, оказывает благотворное влияние на состояние познавательных функций человека. Многочисленные проведенные исследования показали, что регулярные физические упражнения позволяют пожилому человеку дольше сохранять умственную и социальную активность, а также предупреждают развитие КН. Помимо стимуляции нейрогенеза, синаптогенеза и нейронального обучения, регулярные физические нагрузки стимулируют ангиогенез и артериогенез, т. е. способствуют развитию новой капиллярной сети и увеличению диаметра уже существующих сосудов и, таким образом, улучшают мозговой кровоток и формируют большее потребление питательных веществ и кислорода мозгом [29].

S. Colcombe и соавт. [30] провели метаанализ 18 исследований, посвященных влиянию физических упражнений на состояние когнитивных функций у пожилых пациентов. Всех участников исследований разделили на три группы: молодые пожилые (55–65 лет), пожилые среднего возраста (66–70 лет) и старые (старше 71 года). Включенные в исследование добровольцы выполняли как аэробные, так и силовые упражнения. Проведенный метаанализ показал, что наилучший эффект в отношении когнитивных функций был достигнут у пожилых пациентов среднего возраста (66–70 лет), регулярно выполняющих аэробные упражнения. При этом длительная и регулярная физическая активность оказалась более эффективной, в то время как кратковременные и эпизодические физические упражнения не оказывали существенного влияния на состояние когнитивных функций пациентов.

Следует отметить, что в библиотеке Cochrane также опубликован метаанализ 12 исследований, посвященных оценке влияния физической активности на состояние познавательных функций у пациентов, не имеющих когнитивного снижения [31]. В исследование были включены 754 пациента старше 55 лет. Проведенный метаанализ показал, что регулярная физическая активность никак не связана с когнитивным уровнем испытуемых. Следует отметить, что сами авторы, публикуя выводы исследования, предполагают, что эти результаты могут быть следствием особенностей выборки и у пациентов с когнитивным снижением, или же более старшего возраста, или же при больших физических нагрузках могут быть получены другие результаты.

Помимо профилактики развития КН, регулярная двигательная активность используется с целью уменьшения выраженности уже имеющихся у пациента познавательных расстройств (так называемый «моторный тренинг» — МТ). Оценка эффективности МТ у пациентов с КН различной степени тяжести посвящено множество исследований. Так, L. Baker и соавт. [32] провели исследование оценки эффективности аэробного МТ в терапии пациентов с БА. В исследова-

ние были включены 33 пациента в возрасте от 55 до 85 лет с амнестическими УКН. Диагноз БА был подтвержден изменением биомаркеров в цереброспинальной жидкости (амилоидный белок, тау-протеин), а также наличием атрофии коры преимущественно височных, теменных, затылочных долей и гиппокампов при нейровизуализации. Далее пациенты были рандомизированы в две группы. Пациенты основной группы выполняли высокоинтенсивные аэробные упражнения. Пациенты контрольной группы выполняли преимущественно упражнения на растяжение. Занятия проходили под руководством фитнес-тренера; график занятий у пациентов основной и контрольной групп был одинаковым.

Проведенное исследование показало, что 6-месячное выполнение аэробных упражнений оказывало зависимый от пола эффект на когнитивные функции, метаболизм глюкозы, состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У женщин аэробные упражнения улучшали выполнение множества тестов на функции регуляции и контроля когнитивной деятельности; улучшалась утилизация глюкозы клетками, снижался уровень инсулина натощак в плазме крови, изменялась концентрация кортизола и мозгового нейротрофического фактора (BDNF). У мужчин аэробные упражнения увеличивали уровень инсулиноподобного фактора роста I в плазме и благоприятно влияли только на выполнение теста слежения части В (англ. trial making test, TMT, part B). Независимо от пола и возраста пациентов, влияние аэробных нагрузок на познавательные функции было достоверно большим по сравнению с другими типами физической активности.

Сходные результаты приводят и другие исследователи. Так, T. Suzuki и соавт. [33], оценив влияние мультикомпонентных физических упражнений на состояние когнитивных функций у пациентов с начальными проявлениями БА, показали, что физические упражнения повышают или, по крайней мере, поддерживают когнитивные функции пациентов. Так, у пациентов основной группы не было отмечено прогрессирования КН в течение 12 мес наблюдения. Вместе с тем исследование T. Suzuki и соавт. поставило перед медицинским сообществом очень важный вопрос — необходимость оценивать эффективность МТ и КТ в зависимости от приверженности ему пациентов. Несмотря на относительно невысокую двигательную активность (продолжительность одного занятия 90 мин, 2 раза в неделю, в течение 12 мес), приверженность МТ у включенных в исследование пациентов составила 79,2%. Проведенный авторами анализ показал, что положительная динамика когнитивных функций прямо зависит от того, насколько пациенты готовы выполнять задания МТ.

Результаты собственных исследований

На кафедре нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено исследование эффективности когнитивно-моторного тренинга (КМТ) в отношении когнитивных функций пациентов с УКН и легкой деменцией [34]. В исследование включили 41 пациента, из них 15 женщин и 26 мужчин. Средний возраст пациентов составил $73,59 \pm 6,3$ года, средний уровень образования (число лет, затраченных на получение образования) $15,6 \pm 1,53$ года. Состояние 32 пациентов соответствовало диагнозу БА, 9 пациентов — сосудистым КН (СКН). Пациенты с БА и СКН были сопоставимы по полу, возрасту

и уровню образования. Основные характеристики пациентов с БА и СКН представлены в табл. 1.

Все включенные в исследование пациенты получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии (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 протяжении исследования.

Включенным в исследование пациентам проводились оценка соматического и неврологического статуса, нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических шкал, оценка тревоги, депрессии, апатии. Пациенты с выраженной тревогой и депрессией [≥ 14 баллов по шкале депрессии Гамильтона (ШДГ) ≥ 20 баллов по личностной шкале проявлений тревоги J. Taylor (ЛШПТ)] из исследования исключались.

Далее пациенты были рандомизированы в одну из трех групп. Пациенты первой группы получали индивидуальный когнитивно-моторный тренинг (ИКМТ), пациенты второй группы – групповой когнитивно-моторный тренинг (ГКМТ), пациенты третьей группы – сначала индивидуальный, а затем групповой КМТ (группа «смешанного» тренинга – СКМТ). Во всех группах КТ включал как восстановительную (восстановление утраченной когнитивной функции), так и компенсаторную (улучшение сохранных когнитивных функций) части.

Программа КМТ была разработана нами. МТ включал в себя аэробные упражнения, упражнения на сопротивление, растяжение, силовые, баланс-упражнения. КТ состоял из периода обучения (1 мес), когда пациент выполнял задания 1 раз в неделю вместе с исследователем, а в промежутке между визитами в клинику – назначенные занятия дома. Одновременно ухаживающие лица проходили обучение поддержке пациента при выполнении КТ 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 ГКМТ после периода обучения занимались в группе вместе с другими пациентами. Пациенты, составившие группу СКМТ, занимались дома в течение 4 мес и затем в группе вместе с другими пациентами 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 пациентам проводилось количественное нейропсихологическое исследование, а также оценка выраженности тревоги, депрессии, апатии, КЖ. Оценивалась приверженность пациентов КМТ, влияние приверженности на результаты тренинга, а также влияние выраженности когнитивных, поведенческих, эмоциональных расстройств у пациентов на приверженность тренингу. Выполнение $>90\%$ тренинга расценивалось как оптимальная приверженность, $70–90\%$ – как хорошая, $40–70\%$ – как средняя приверженность, $<40\%$ – как плохая приверженность.

Основные результаты проведенного нами исследования представлены в табл. 2.

Проведенное нами исследование показало, что на фоне КМТ отмечается достоверное уменьшение выраженности апатии, тревоги и депрессии, а также положительная динамика когнитивных функций. Указанные различия достигали степени статистической достоверности через 1,5 мес от включения в исследование (визит 2) и сохранялись на всем протяжении наблюдения пациентов ($p < 0,05$).

Оценка влияния апатии на другие симптомы у пациентов исследуемых групп, а также на эффективность терапии показала, что апатия была несколько более выражена у пациентов с СКР ($R=0,282$; $p < 0,05$) и в целом оказывала негативное влияние на выраженность КН у всех включенных в исследование пациентов ($p < 0,05$). Отмечалась несильная статистически достоверная взаимосвязь между уровнем апатии и приверженностью пациентов КМТ ($R=-0,326$; $p < 0,05$). На приверженность КМТ негативное влияние оказывали наличие и выраженность сопутствующей соматической патологии ($R=-0,252$; $p < 0,05$).

Динамика депрессивных расстройств различалась у пациентов исследуемых групп. Так, максимальная положительная динамика была отмечена у пациентов группы ГКТ через 1,5 мес от начала исследования, различия достигали

Таблица 1. Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	БА	СКН
Общее число пациентов	32	9
Возраст, годы	74,94 \pm 5,15	72,31 \pm 4,98
Длительность получения образования, годы	15,5 \pm 1,4	14,8 \pm 2,1
Средняя длительность заболевания, годы	5,0 \pm 2,0	3,2 \pm 1,5
Деменция, n	15	0
Тяжесть КН, баллы (Montreal Cognitive Assessment scale – МОСА-тест)	22,8 \pm 5,1	24,1 \pm 3,9

Таблица 2. Динамика показателей шкал апатии, депрессии, тревоги, а также МОСА у включенных в исследование пациентов, $M \pm m$

Характеристики	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Шкала апатии, общий балл	56,51 \pm 11,32	0,44 \pm 10,63*	50,78 \pm 13,75	47,66 \pm 9,93**
ШДГ, общий балл	7,46 \pm 5,05	6,41 \pm 5,60*	6,22 \pm 5,18	6,12 \pm 4,87**
ЛШПТ, общий балл	8,12 \pm 7,23	7,51 \pm 7,68*	7,37 \pm 7,35	6,44 \pm 6,48**
МОСА, общий балл	16,24 \pm 4,95	17,46 \pm 5,49*	17,12 \pm 5,41	17,71 \pm 5,87**

* – $p < 0,05$, сравнение визита 1 и визита 2; ** – $p < 0,05$, сравнение визита 1 и визита 4.

степени статистически достоверных ($p < 0,05$). В дальнейшем различия между группами ГКТ и СКТ сглаживались, и к 3-му месяцу наблюдения динамика эмоциональных расстройств у пациентов этих групп была сопоставима. Пациенты группы ИКТ демонстрировали наименьшую положительную динамику эмоциональных расстройств.

Тем не менее, несмотря на лучшую динамику эмоциональных нарушений у пациентов в группах ГКТ и СКТ, наибольшая приверженность КМТ отмечалась при индивидуальных занятиях (группа ИКТ, $R = -0,193$; $p < 0,05$).

У пациентов с высокой приверженностью КМТ отмечалась как достоверно большая динамика КН, так и снижение выраженности апатии и тревоги ($p < 0,05$). 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 была отмечена через 3 и 6 мес.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что сочетание базисной симптоматической терапии и нелекарственных методов лечения, а именно — КМТ у пациентов с БА и СКН на стадии УКН и легкой деменции — оптимально.

Особенностью проведенного нами исследования является совместная оценка динамики как когнитивных, так и эмоциональных и поведенческих расстройств у включенных в исследование пациентов. Было показано, что через 1,5 мес КМТ одновременно снижается как выраженность депрессии, так и выраженность тревоги и нарушений познавательных функций. В таком случае можно предположить, что изначально выраженность КН у включенных в исследование пациентов зависела от тяжести сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств и наибольшее влияние КМТ оказывал именно на эмоциональное состояние пациентов. Однако дальнейшая положительная динамика когнитивных функций через 3 и 6 мес у пациентов исследуемых групп, без выраженной сопутствующей динамики эмоциональных симптомов, позволяет предположить, что КМТ оказывает непосредственное положительное влияние на когнитивные функции, а не только на сопутствующие им тревожно-депрессивные расстройства.

Проведенное нами исследование показывает, что эффективность КМТ прямо связана с приверженностью пациентов лечению. При этом у пациентов без выраженных сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств может быть предпочтителен ИКМТ, в то время как у пациентов с высоким уровнем тревоги и депрессии лучших результатов можно добиться при ГКМТ.

Психотерапия

Из других нефармакологических методов лечения КН следует отдельно упомянуть о психотерапии. Исходя из того что тревога и депрессия обязательно оказывают негативное влияние на познавательные функции пациентов, вне зависимости от тяжести КН, можно предположить, что психотерапия — один из обязательных методов для улучшения состояния пациентов с нарушением познавательных функций. Однако следует отметить, что эффективность психотерапии была доказана только у пациентов с УКН; по результатам пилотных рандомизированных контролируемых исследований не получено достоверных дока-

зательств эффективности этого метода у пациентов с деменцией [35, 36].

Медитация, йога

Техники медитации или йога, по данным ряда исследователей, также оказывают положительное влияние на состояние познавательных функций. Так, исследование R.E. Wells и соавт. [37] было посвящено оценке влияния медитативных техник на состояние познавательных функций у пожилых пациентов. В исследование были включены 14 пациентов в возрасте от 55 до 90 лет, продолжительность исследования составила 8 нед. Проведенное исследование показало, что на фоне регулярных медитаций у включенных в исследование пациентов было зафиксировано увеличение функциональных связей между корой задней части поясной извилины, билатеральной медиальной префронтальной корой и левым гиппокампом.

Исключение из исследований, посвященных когнитивным функциям и функциональному состоянию мозга, пациентов, активно практикующих медитацию, основано на результатах нескольких исследований — так, согласно проведенным исследованиям, снятие стресса путем медитативного сосредоточения, а также стандартные медитации осознанности и интервенция йогой положительно коррелируют с плотностью серого вещества гиппокампа у здоровых взрослых [38–40]. Более того, у длительно медитирующих отмечается достоверно больший объем гиппокампа в сравнении с таковым у пациентов сходного возраста, входящих в контрольную группу [41, 42].

Качество сна

Отдельного обсуждения заслуживает качество сна пациентов с КН. Известно, что пациенты, длительное время страдающие бессонницей, имеют достоверно более высокий риск развития КН, при этом недостаточное качество или количество сна оказывает неблагоприятное влияние на развитие как нейродегенеративных КН, так и СКН. Во время сна отмечается снижение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыханий, уровня сахара, а также увеличение клиренса амилоидного белка. Таким образом, недостаток сна будет приводить к развитию обратных процессов, к повышению скорости амилоидогенеза и формированию сосудистых ФР либо усугублению выраженности уже имеющихся сердечно-сосудистых расстройств [43–48].

Музыкотерапия

Одним из направлений нелекарственной терапии КН является музыкотерапия. Согласно обзору A.C. Vink и соавт. [49], в работе с пациентами, страдающими КН, целесообразно использовать как активную, так и рецептивную музыкотерапию. В первом случае пациент вовлекается в музыкальную деятельность (поет, играет на музыкальном инструменте, импровизирует, танцует), во втором — слушает (композиции исполняются или отбираются терапевтом). Музыкотерапия обладает высокой эффективностью при когнитивной стимуляции [50]. Следует отметить и влияние музыки на выраженность тревоги и депрессии — так, анализ влияния хорового пения на состояние когнитивных и эмоциональных функций показал, что этот вид хобби снижает выраженность депрессии, тревоги и одновременно увели-

чивает уровень мотивации, целеустремленность и КЖ у пациентов с деменцией [48, 49, 51, 52].

Арт-терапия

Отдельного внимания заслуживает такой широко распространенный и продолжающий набирать популярность метод воздействия, как арт-терапия — метод психотерапии, основанный на искусстве и творчестве. Эффективность арт-терапии описана у пациентов с хроническими заболеваниями [38, 53], в лечении посттравматического стрессового расстройства [54], у пациентов с онкологической патологией [55, 56]. По данным некоторых авторов, арт-терапия оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций и поведения у пациентов с деменцией [57–61], улучшает самооценку, способность к общению [62], уменьшает тревогу и депрессию [35, 58, 63].

Питание

Многочисленно описана взаимосвязь питания и КН. Так, известно, что положительное влияние на состояние когнитивных функций оказывает диета с низким содержанием животных жиров и достаточным количеством рыбы, овощей, фруктов и оливкового масла [64, 65]. Предполагаются различные механизмы действия этой диеты — антиоксидантный эффект, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, положительное влияние на амилоидогенез и т. д. При уже развившейся деменции, в частности при БА, влияние диетических предпочтений на состояние когнитивных функций спорно. Так, согласно исследованию, выполненному М.С. Morris и соавт. [65] и включившему 3700 пожилых людей, было отмечено достоверное снижение риска развития КН при соблюдении диеты у пациентов с БА, напротив, богатое антиоксидантами питание не оказало какого-либо эффекта на скорость прогрессирования и выраженность нарушений познавательных функций [66, 67].

Комбинация с лекарственной терапией

При деменции нелекарственные методы лечения и коррекции КН обязательно должны сочетаться с лекарственной терапией. Используется два подхода к лечению — патогенетическая и базисная симптоматическая терапия. Патогенетическим лечением для БА является уменьшение скорости амилоидогенеза [2, 68]. Патогенетическое лечение СКН состоит из своевременного выявления и лечения сердечно-сосудистой патологии и сосудистых ФР. При выявлении у пациента СКН основными и главными методами лечения КН являются нормализация артериального давления, уровня глюкозы крови, коррекция гиперлипидемии, нарушений сердечного ритма, назначение препаратов, улучшающих показатели свертываемости крови, отказ от курения и т. д. Многочисленные проведенные клинические исследования показали, что адекватная коррекция сердечно-сосудистой и иной соматической патологии, даже без дополнения схемы лечения препаратами базовой симптоматической терапии, позволяет достичь существенной положительной динамики когнитивных функций, а также отсрочить риск дальнейшего развития КН и наступления деменции [20, 50, 69–72].

Базовая симптоматическая терапия как сосудистых, так и нейродегенеративных КН включает два класса лекарственных препаратов — АХЭС-И и антагонисты NMDA-рецепторов.

Применение АХЭС-И у пациентов с СКН, достигающими степени деменции, спорно; исследователями высказываются разные точки зрения. Большинство исследователей отмечают, что преимущественный эффект АХЭС-И отмечается у пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени выраженности при наличии сопутствующего нейродегенеративного заболевания [2, 73]. Использование препаратов этой фармакотерапевтической группы у пациентов с УКН любой этиологии не рекомендуется. Таким образом, основной точкой приложения препаратов из группы АХЭС-И является деменция, в патогенезе которой существенное значение имеет снижение уровня церебрального ацетилхолина. К таким деменциям относятся БА, смешанная (сосудистая и БА) деменция, деменция с тельцами Леви.

Для анализа эффективности второй группы препаратов базовой симптоматической терапии — антагонистов NMDA-рецепторов — следует более подробно остановиться на строении и функции глутаматергической системы. Глутаматергической синапс включает два типа ионных каналов: быстрые и медленные. Медленные ионные каналы снабжены NMDA-рецепторами и открываются только при активации быстрых ионных каналов, снабженных AMPA-рецепторами. Результатом этого процесса является изменение мембранного потенциала нервной клетки [19, 56, 74]. В состоянии покоя ионы магния держат «закрытыми» кальциевые каналы. При открытии кальциевых каналов происходит поступление ионов натрия в клетку и выход ионов кальция из клетки. Мемантин — обратимый блокатор NMDA-рецепторов — фактически выполняет функцию ионов магния, но с большим сродством к белкам мембраны нейрона [75–77]. При отсутствии последующей активации мембранный потенциал клетки длительно находится в «отклоненном» состоянии, в связи с чем повторное возбуждение постсинаптической мембраны достигается существенно легче, что дает основание для развития так называемого феномена «проторения пути» (облегчение прохождения импульсов по активным и функционально значимым нейрональным сетям).

В условиях нарушения синаптической передачи в глутаматергических синапсах постсинаптическая потенциация развивается как в функционально значимых, так и в функционально незначимых синапсах, тем самым затрудняя процессы восстановления и обучения. В таком случае акатинол мемантин способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны [78].

Препарат хорошо переносится и обладает сравнительно малым числом побочных эффектов и противопоказаний. Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали эффективность акатинола мемантина в лечении сосудистой, смешанной и нейродегенеративной деменции любой степени выраженности (легкой, умеренной и тяжелой). Все выполненные исследования были рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми. На фоне лечения в большинстве исследований было показано не только достоверное улучшение когнитивных функций на фоне лечения мемантином, но и положительный эффект лечения в отношении поведения пациентов, а также улучшения КЖ и адаптации к повседневной деятельности [79, 80].

Ввиду мультимодального эффекта антагонистов NMDA-рецепторов на ацетилхолинергические, дофаминергические, норадренергические, глутаматергические ме-

диаторные системы эффект может быть достигнут у пациентов с различной нейродегенеративной деменцией (БА, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви).

Проведенные клинические исследования показали также хороший эффект акатинола мемантина в лечении недементных (умеренных) КН [81–83]. Так, препарат показал свою эффективность как средство базисной симптоматической терапии у пациентов с СКН, амнестическими УКН, у пациентов с болезнью Паркинсона, в раннем и позднем восстановительном периоде черепно-мозговой травмы. Исследования, посвященные оценке эффективности акатинола мемантина у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта, показали, что на фоне лечения этим пре-

паратом отмечается не только положительная динамика когнитивных функций, но и уменьшение инвалидизации пациента в целом [84, 85]. Анализ эффективности применения акатинола мемантина в остром периоде ишемического инсульта показал достоверное положительное влияние терапии как на скорость и качество восстановления когнитивных функций, так и на качество реабилитации пациентов [86]. Эти результаты делают акатинол мемантин средством выбора в терапии УКН, в том числе развившихся в остром и восстановительном периоде инсульта.

На стадии УКН и легкой деменции, по данным большинства исследователей, наибольшего эффекта можно достичь при комбинации лекарственных и нелекарственных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделевич ЕГ. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):65-70 [Mendelevich EG. Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):65-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-65-70
2. Науменко АА, Вахнина НВ. Болезнь Альцгеймера под маской инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):100-6 [Naumenko AA, Vakhnina NV. Alzheimer's disease under the mask of stroke. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):100-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-100-106
3. Науменко АА, Громова ДО, Трофимова НВ, Преображенская ИС. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):91-7 [Naumenko AA, Gromova DO, Trofimova NV, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: Diagnosis and treatment. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):91-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-91-97
4. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:1911-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb
5. Старчина ЮА. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):71-6 [Starchina YuA. Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):71-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-71-76
6. Bherer L, Kramer AF, Peterson MS, et al. Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control. *Acta Psychol*. 2006;123:261-78. doi: 10.1016/j.actpsy.2006.01.005
7. Kolb B, Gibb R. Principles of neuroplasticity and behavior. In: Stuss D, Winocur G, Robertson I, eds. *Cognitive Neurorehabilitation: Evidence and Application*. 2nd ed. NY, USA: Cambridge University Press, 2008. P. 6-21.
8. Bherer L, Kramer AF, Peterson MS, et al. Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging*. 2005;20:695-709. doi: 10.1037/0882-7974.20.4.695
9. Bherer L, Kramer AF, Peterson M, 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;34:1-32. doi: 10.1080/03610730802070068
10. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *PERFORM Centre and Psychology Department, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada. Ann N Y Acad Sci*. 2015;1337:1-6. doi: 10.1111/nyas.12682
11. Коберская НН, Табеева ГР. Современная концепция когнитивного резерва. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):96-102 [Koberskaya NN, Tabeeva GR. The modern concept of cognitive reserve. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):96-102 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-96-102
12. Brickman AM, Siedlecki KL, Stern Y. Cognitive and Brain reserve. In: Depp CA, Jeste D, eds. *Successful Cognitive and Emotional Aging*. Arlington, USA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2010. P. 157-72.
13. Stern Y, Habeck C, Moeller J, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*. 2005;15(4):394-402. doi: 10.1093/cercor/bhh142
14. Rodakowski J, Saghaei A, 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;43-44:38-53. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003:1-16
15. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatry Scand*. 2006;114(2):75-90. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00789.x
16. Kawashima R. Mental Exercises for Cognitive Function: Clinical Evidence. *J Prev Med Public Health*. 2013;46:522-7. doi: 10.3961/jpmph.2013.46.S22
17. Belleville S, Bherer L. Biomarkers of cognitive training effects in aging. *Curr Transl Geriatric Exp Gerontol Rep*. 2012;1:104-10. doi: 10.1007/s13670-012-0014-5
18. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, et al. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging*. 2007;28:272-83. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.12.012
19. Van Paasschen J, Clare L, Yuen KS, et al. Cognitive rehabilitation changes memory-related brain activity in people with Alzheimer disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(5):448-59. doi: 10.1177/1545968312471902
20. Boripuntakul S, Kothan S, Methapatara P, et al. Short-Term Effects of Cognitive Training Program for Individuals with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. 2nd ed. Taylor & Francis, UK; 2012. P. 138-49.
21. Palmer K, Wang H-X, Backman L, et al. Differential evolution of cognitive impairment in non-demented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002;159:436-42. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.436
22. 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;1:CD006220. doi: 10.1002/14651858.CD006220.pub2
23. Менделевич ЕГ. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):129-34 [Mendelevich EG. Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric dis-

- orders. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):129-34 (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-129-134
24. Patton D. Reality orientation: its use and effectiveness within older person mental health care. *J Clin Nurs*. 2006 Nov;15(11):1440-9. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01450.x
25. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. WITHDRAWN: Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3): CD001119.
26. Cruz TJP, Sa SPC, Lindolpho MC, Caldas CP. Cognitive stimulation for older people with Alzheimer's disease performed by the caregiver. *Rev Bras Inform*. 2015;68(4):450-6. doi: 10.1590/0034-7167.2015680319i
27. Yates L, Orrell M, Spector A, Ortega V. Service users' involvement in the development of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) for dementia: a qualitative study. *BMC Geriatrics*. 2015;15(4):1-10. doi: 10.1186/s12877-015-0004-5
28. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2
29. 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
30. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003;14(2):125-30. doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430
31. 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; 4:CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub4
32. Baker L, Frank L, Foster-Schubert K, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial. *Arch Neurol*. 2010;67(1):71-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.307
33. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2012;12:128. doi: 10.1186/1471-2377-12-128
34. Науменко АА, Преображенская ИС. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):81-7 [Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-81-87
35. Волець БА, Петелин ДС, Ахаккин РВ, Малютин АА. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(1):78-82 [Volec BA, Petelin DS, Akhapkin RV, Maljutina AA. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):78-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-78-82
36. Stanley MA, Calleo J, Bush A, et al. The peaceful mind program: a pilot test of a cognitive-behavioral therapy-based intervention for anxious patients with dementia. *Am J Geriatric Psychiatry* 2013;21(7):696-708. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.007
37. Wells RE, Yeh GY, Kerr CE, et al. Meditation's impact on default mode network and hippocampus in mild cognitive impairment: a pilot study. *Neurosci Lett*. 2013;556:15-9. doi: 10.1016/j.neulet.2013.10.001
38. Hogan S. Healing Arts: The history of art therapy. London: Jessica Kingsley Publishers; 2001.
39. Kabat-Zinn J. Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness. New York: Random House; 1990.
40. Lazar SW, Bush G, Gollub RL, et al. Functional brain mapping of the relaxation response and meditation. *Neuro Report*. 2000;11:1581-5. doi: 10.1097/00001756-200005150-00042
41. Luders E, Toga AW, Lepore N, et al. The underlying anatomical correlates of long-term meditation: Larger hippocampal and frontal volumes of gray matter. *Neuroimaging*. 2009;45:672-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.061
42. Wells RE, Kerr CE, Wolkin J, et al. Meditation for adults with mild cognitive impairment: a pilot randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(4):642-5. doi: 10.1111/jgs.12179
43. Боголепова АН. Нарушения сна и болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):74-7 [Bogolepova AN. Sleep disorders and Alzheimer's disease. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):74-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-74-77
44. Alfano CA, Zakem AH, Costa NM, et al. Sleep problems and their relation to cognitive factors, anxiety, and depressive symptoms in children and adolescents. *Depress Anxiety*. 2009; 26:503-12. doi: 10.1002/da.20443
45. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:46. doi: 10.3389/fnsys.2014.00046
46. Goder R, Baier PC, Beith B, et al. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 2013;144:153-4. doi: 10.1016/j.schres.2012.12.014
47. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93:681-766. doi: 10.1152/physrev.00032.2012
48. Wiks A, Kumar K, Anand K. Non Pharmacological Cognitive Enhancers – Current Perspectives. *J Clin Diagnost Res*. 2015 Jul;9(7):VE01-VE06.
49. Vink AC, Bruinsma MS, Scholten RJPM. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD003477. doi: 10.1002/14651858.CD003477.pub2
50. Wan CY, Schlaug G. Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span. *Neuroscientist: Rev J Bring Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2010;16(5):566-77. doi: 10.1177/1073858410377805
51. Chu H, Yang CY, Lin Y, et al. The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study. *Biol Res Nurs*. 2014; 16:209-17. doi: 10.1177/1099800413485410
52. Robertson-Gillam K. Hearing the voice of the elderly: The potential for choir work to reduce depression and meet spiritual needs. In: McKinley E, ed. Ageing, Disability and Spirituality: addressing the challenge of disability in later life. London: Jessica Kingsley; 2008.
53. Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A. Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias. *J Alzheimer's Dis*. 2014;39:1-11. doi: 10.3233/JAD-131295
54. Stuckey HL, Nobel J. The connection between art, healing, and public health: A review of current literature. *Am J Public Health*. 2010;100: 254-63. doi: 10.2105/AJPH.2008.156497
55. Geue K, Goetze H, Buttstaedt M, et al. An overview of art therapy interventions for cancer patients and the results of research. *Complement Ther Med*. 2010;18:160-70. doi: 10.1016/j.ctim.2010.04.001
56. Lomo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003; 358(1432):617-20. doi: 10.1098/rstb.2002.1226
57. Kahn-Denis KB. Art therapy with geriatric dementia clients. *Art Ther J Am Art Ther Assoc*. 1997;14:194-9. doi: 10.1080/07421656.1987.10759281
58. Peisach C, Lawrence G, Reutens S. Creative solutions for severe dementia with BPSD: A case of art therapy used in an inpatient and residential care setting. *Int Psychogeriatric*. 2011;23:1011-3. doi: 10.1017/S1041610211000457
59. Safar LT, Press DZ. Art and the brain: Effects of dementia on art production in art therapy. *Art Therapy*. 2011;28:96-103. doi: 10.1080/07421656.2011.599734
60. Stewart EG. Art therapy and neuroscience blend: Working with patients who have dementia. *Art Ther J Am Art Ther Assoc*. 2004;21:148-55. doi: 10.1080/07421656.2004.10129499
61. Wald J. Art therapy and brain dysfunction in a patient with a dementing illness. *Art Ther J Am Art Ther Assoc*. 1993;10:88-95. doi: 10.1080/07421656.1993.10758987
62. Stallings JW, Emporia KS. (2010) Collage as a therapeutic modality for reminiscence in patients with dementia. *Art Ther J Am Art Ther Assoc*. 2010;27:136-40.

- doi: 10.1080/07421656.2010.10129667
63. Hattori H, Hattori C, Hokao C, et al. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2011;11:431-7. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00698.x
64. 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
65. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology.* 2006;67:1370-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000240224.38978.d8
66. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Группа Ремедиум; 2014. С. 1-106 [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium Grupp; 2014. P. 1-106 (In Russ.)].
67. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull.* 2006;69:1-19. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.09.020
68. Skoog I, Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. In: Rockwood K, Gauthier S, eds. *Dementia therapeutic research.* London, New York: Taylor a Francis, 2006. P. 189-212.
69. Абдураимова СК, Захаров ВВ, Кабаева АР. Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):116-22 [Abduraimova SK, Zakharov VV, Kabaeva AR. Cognitive, emotional, and behavioral disorders in hypertensive patients. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):116-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-116-122
70. Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):32-6 [Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):32-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36
71. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):55-61 [Zakharov VV, Vakhnina NV. Vascular and neurodegenerative cognitive impairments: a clinical case report. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):55-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-55-61
72. Остроумова ОД, Каравашкина ЕА. Комбинированная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):84-9 [Ostroumova OD, Karavashkina EA. Combination therapy for cognitive and emotional impairments in patients with arterial hypertension. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(1):84-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-84-89
73. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Intervent Aging.* 2007;2(3):327-35.
74. Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist.* 2004;10:163-73. doi: 10.1177/1073858403262152
75. Захаров ВВ. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. *Неврология.* 2014;42(4):6-14 [Zakharov VV. Glutamatergic therapy in the recovery period after ischemic stroke. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Neurologiya.* 2014;42(4):6-14 (In Russ.)].
76. Parson CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist — a review of preclinical data. *Neuropharmacology.* 1999;38:735-67. doi: 10.1016/S0028-3908(99)00019-2
77. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Intervent Aging.* 2009;4:367-77. doi: 10.2147/CIA.S6666
78. Sastre A, Sheriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154. pub.4
79. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller 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;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.STR.000020094.08790.49
80. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of Memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):297-305. doi: 10.1097/00004850-200211000-00005
81. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при депрессии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия.* 2015;(1):18-27 [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in depression. *Effektivnaya farmakoterapiya. Neurologiya i psikhiatriya.* 2015;(1):18-27 (In Russ.)].
82. Левин ОС, Юнищенко НА, Дударова МА. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2009;(7):36-42 [Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. The effectiveness of acatinol memantine with moderate cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii.* 2009;(7):36-42 (In Russ.)].
83. 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 memantine in patients with non-degraded cognitive disorders. The results of a multicenter clinical observation. *Neurologicheskii Zhurnal.* 2010;15(2):52-8 (In Russ.)].
84. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(2):8-16 [Zakharov VV, Vakhnina NV. Stroke and cognitive disorders. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(2):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-141
85. Парфенов ВА, Вахнина НВ, Никитина ЛЮ. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином. *Клиническая геронтология.* 2005;11(8):49-52 [Parfenov VA, Vakhnina NV, Nikitina LYu. Cognitive impairment after stroke and their treatment with memantine. *Klinicheskaya Gerontologiya.* 2005;11(8):49-52 (In Russ.)].
86. Kleiser B, Diepers M, Geiger S, et al. Combined therapy with flunarizine and Memantine of experimental intracerebral hematoma in rats. *Neurol Psych.* 1995;3:219-24.

Поступила 10.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.