https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15

УДК 616.892; 615.2

Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера

Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Цель исследования: сравнительная оценка трехлетнего наблюдения динамики показателей когнитивной дисфункции при проведении повторных курсов превентивной терапии холина альфосцератом (Церетон), назначавшейся родственникам 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). **Материал и методы:** в исследование были включены родственники 1-й степени родства пациентов с БА. Сравнили изменение показателей когнитивного функционирования в группе из 30 родственников (9 с синдромом мягкого когнитивного снижения и 21 с признаками когнитивной недостаточности), получивших на протяжении трех лет три курса 3-месячной терапии холина альфосцератом (Церетоном) в суточной дозе 1200 мг, и в группе из 32 родственников, не получавших медикаментозного лечения. **Методы:** клинико-психологический, психометрический, молекулярно-генетический, нейроинтраскопический, статистический. **Результаты:** в терапевтической группе установлено обратное развитие синдрома мягкого когнитивного снижения (MCI) в 28,7% случаев. Существенное уменьшение когнитивной дисфункции в рамках синдрома MCI, а также уменьшение выраженности когнитивной дисфункции у лиц с минимальным когнитивным ухудшением отмечено в 66,7% случаев. Положительный эффект лечения, оцененный по шкале CGI (Clinical Global Impression scale), установлен у 56,7% включенных с исследование родственников. В терапевтической группе достигнуто статистически значимое улучшение показателей шкал MMSE (Mini-Mental State Examination) и MoCA (Montreal Cognitive Assessment) и тестов, дифференцированно оценивающих различные составляющие когнитивной деятельности, тогда как в группе родственников, не получавших медикаментозную терапию, установлено значимое ухудшение показателей когнитивного функционирования. **Заключение:** результаты превентивной курсовой терапии холина альфосцератом показали положительное воздействие препарата на когнитивный статус кровных родственников пациентов с БА вплоть до обратного развития синдрома мягкого когнитивного снижения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; родственники 1-й степени родства пациентов; когнитивные дисфункции; профилактика; холина альфосцерат.

Для цитирования: Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия*. 2020;18(1):6–15. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15.

Конфликт интересов отсутствует

A Comparative Prospective Multidisciplinary Research of Efficiency of Choline Alphoscerate in Prevention of Cognitive Deficiency Progressing in Relatives of Patients with Alzheimer's Disease

Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I.
FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

The objective: of the study was to perform the comparative evaluation of three-year observation of cognitive dysfunction indices dynamics during conducting repeated courses of preventive treatment with choline alfoscerate (Cereton), which was assigned to first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD). **Materials and methods:** first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease were included in the study. Changes in cognitive functioning indices were compared between the group, consisting of 30 relatives (9 subjects with mild cognitive impairment syndrome and 21 participants with signs of cognitive impairment), who had received three courses of 3-months therapy with choline alfoscerate (Cereton) at a daily dose of 1200 mg for three years, and the group, including 32 relatives, who had not received treatment with drugs. **Methods.** Clinical-psychological, psychometric, molecular-genetic, neurointrascopic, and statistical methods were used. **Results:** transition from mild cognitive impairment (MCI) syndrome was established in 28.7% of cases in therapeutic group. Significant reduction in cognitive dysfunction within the framework of MCI syndrome, as well as a decrease in cognitive dysfunction intensity were noticed in 66.7% of cases. Positive effect of treatment, assessed according to CGI (Clinical Global Impression scale) was established in

56.7% of relatives, included in the study. Statistically significant improvement of MMSE (Mini-Mental State Examination) and MoCA (Montreal Cognitive Assessment) indices, as well as indices of tests, differentially assessing various components of cognitive functioning, was achieved in therapeutic group, while in the group of relatives, who had not received drug treatment, significant worsening of cognitive functioning indices was revealed. **Conclusion:** the results of preventive course treatment with choline alfoscerate showed positive effect of the drug on the cognitive status of close relatives of patients with AD up to transition of the syndrome of mild cognitive impairment.

Keywords: Alzheimer's disease; first degree relatives; cognitive disfunctions; prevention; choline alfoscerate.

For citation: Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. A Comparative Prospective Multidisciplinary Research of Efficiency of Choline Alphoscerate in Prevention of Cognitive Deficiency Progressing in Relatives of Patients with Alzheimer's Disease. *Psychiatry*. 2020;18(1):6–15. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15.

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

По прогнозам экспертов Международной альцгеймеровской ассоциации (Alzheimer's Disease International) [1], численность больных болезнью Альцгеймера (БА) в мировой популяции имеет тенденцию к неуклонному возрастанию с 50 млн чел. в 2020 г. до 70 млн чел. в 2030 г. и достигнет более 130 млн чел. в 2050 г., что сопряжено с огромным ростом экономических затрат и возможностью кризиса национальных систем здравоохранения.

По данным популяционного клинико-эпидемиологического исследования С.И. Гавриловой и Я.Б. Калына (2002), частота БА в возрасте 60 лет и старше в российской популяции составляет 4,5%, увеличиваясь к 80 годам до 16,5% [2]. На основании метода математического моделирования [3] установлена общая численность больных БА в России, составившая более 1 млн 800 тыс. чел., затраты на содержание которых (без учета стоимости лекарственной терапии) на тот период приближались к 74,8 млрд руб. в год.

L.F. Jarvik и D. Brazer (2005) на основе метаанализа 18 эпидемиологических исследований, проведенных в США, показали распространенность БА у лиц 65 лет и старше, равную 5,7%, возрастающую по мере старения американцев от 1,1% в 65–69 лет до 4,6% в 75–79 лет и до 17,8% в 85–89 лет, достигая 52,5% в возрасте 95 лет [4]. В эпидемиологических исследованиях 8 европейских стран выявлена аналогичная тенденция роста показателей болезненности БА по мере увеличения возраста от 1,1% у лиц 65–69 лет до 9,1% у 75–79-летних и до 35,3% в возрасте 85–89 лет.

Степень риска развития БА зависит от носительства аллеля ε4 гена ApoE, присутствующего у его носителя. Изучение ряда популяций показало достоверное повышение частоты аллеля ε4 гена ApoE (по сравнению с контрольной группой того же этнического происхождения) не только у больных с поздно начинающейся БА, но и в спорадических случаях ранней формы заболевания [4–8]. В выборках европейцев, белых американцев и этнических русских из российской популяции, не имеющих признаков деменции, частота носителей аллеля ε4 составляет 10–15%, тогда как в аналогичных группах больных БА аллель ε4 встречается в 30–50% [7–9].

Исследования, проведенные в ФГБНУ НЦПЗ, свидетельствуют о том, что генотип ApoE4(+) присутствует у 38,1% родственников 1-й степени родства больных БА [10, 11], что согласуется с данными зарубежных исследований [12]. Эти данные указывают на значимость поиска у кровных родственников пациентов с БА ранних прогностических маркеров будущей БА, что позволит выделить среди них лиц с наиболее высоким риском развития болезни.

В кросс-секционных и лонгитудинальном исследованиях установлены возможные факторы риска прогрессирования когнитивной дефицитарности у родственников 1-й степени родства больных БА [10, 11, 13]. К ним относятся объективно выявляемые признаки легкой когнитивной дисфункции: нарушение концентрации внимания, трудности усвоения новой информации, затруднения в воспроизведении событий отдаленного прошлого. А также такие конституциональные особенности, как низкий уровень успеваемости в школе, трудности в овладении счетом в детском и школьном возрасте, в запоминании цифрового материала и в пространственной ориентировке, в приобретении мануальных навыков. Нередко имеет место сочетание одновременно присутствующих разных видов когнитивной конституциональной недостаточности.

Полученные клинические данные в сочетании с наличием генетического фактора риска развития БА (одного или двух аллелей ε4 в генотипе ApoE) позволяют отнести таких родственников к группе максимально высокого риска развития БА, остро нуждающихся в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции. В частности, с применением средств комплексной медикаментозной терапии препаратами, обладающими нейропротективной, нейротрофической, метаболической и антиоксидативной активностью. К таким препаратам относятся церебролизин, обладающий действием, сходным с NGF (фактором роста нервов); холина альфосцерат, воздействующий на улучшение пластичности нейрональных мембран и увеличивающий производство ацетилхолина; актовегин, улучшающий метаболические нейронные процессы, и цитиколин — промежуточный метаболит в генерации фосфатидилхолина из холина и повышающий плотность нейрональных рецепторов.

Холина альфосцерат обладает нейропротективным мультимодальным действием, являясь полусинтетическим дериватом лецитина. Он увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, стимулируя синаптическую передачу; улучшает

фосфолипидный и глицеролипидный синтез, улучшая функциональное состояние клеточных мембран [14, 15]; увеличивает массу тел рибосом и митохондрий; оказывает положительное влияние на процессы фосфорилирования и состояние цитоскелета нейронов [16].

В проведенном ранее исследовании [17] оценена эффективность курсовой терапии холина альфосцератом у 39 родственников (средний возраст — 57,9 + 14,9 года), получавших в течение 3 мес. пероральную терапию этим препаратом в суточной дозировке 1200 мг. По шкале CGI выраженное и умеренное улучшение установлено в 71,8% случаев. Также улучшались (статистически значимо) показатели шкал MMSE и MoCA, Бостонского теста называния, тестов запоминания и воспроизведения 5 геометрических фигур, зрительной памяти Бентона, запоминания и отсроченного воспроизведения 10 слов.

Цель настоящего исследования — определить динамику показателей когнитивной дисфункции у родственников больных деменцией на протяжении трех лет наблюдения в условиях проведения повторных курсов терапии холина альфосцератом и в отсутствие терапии.

Обследованные родственники 1-й степени родства больных деменцией при болезни Альцгеймера

В когорту клинико-проспективного исследования включено 62 родственника 1-й степени родства пациентов с БА (дети и сибсы — братья и сестры). У всех обследованных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г., одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

1-я группа родственников (терапевтическая) получала каждые полтора года курсы нейрометаболической терапии холина альфосцератом. Она состояла из 30 чел. (9 мужчин и 21 женщина), средний возраст — 51,8 + 13,1 года (от 39 лет до 81 года). Во 2-ю группу (контрольную) включено 32 родственника (5 мужчин и 27 женщин), средний возраст — 55,7 + 11,3 года (от 31 года до 76 лет) (*табл. 1*).

Группы формировались с учетом возрастного и генетического факторов (наличие генотипа ApoE4(+)) с целью исключения влияния основных факторов риска по БА — возраста и присутствия генотипа ApoE4(+).

В 1-й группе число лиц с генотипом ApoE4(+) составило 18 чел., с ApoE4(–)-генотипом — 12 чел. Во 2-й группе наличие ApoE4(+)-генотипа установлено у 17 чел., ApoE4(–)-генотипа — у 15 чел. (см. табл. 1).

Различия по возрастному распределению и частоте генотипов ApoE4(+) и ApoE(–) между группами статистически незначимо.

По результатам клинической и психометрической оценки когнитивного статуса сравниваемые группы родственников отличались по степени выраженности когнитивной когнитивной дисфункции. В 1-ю группу вошло 9 человек с синдромом мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI; шифр по МКБ-10 — F06.7) и 21 — с объективно подтвержденными признаками легкой когнитивной дефицитарности, характеризующейся проявлениями дисмнезии, пространственной и зрительной дисгнозии, диспраксии и дисфазии (*табл. 2*).

Таблица 1. Сравнительная характеристика 1-й и 2-й групп по возрасту, полу и ApoE-генотипу
Table 1. Comparative characteristics of groups 1 and 2 by age, gender, and ApoE genotype

Группы/Groups / Признаки/Signs	1-я группа (терапевтическая)/1st group (therapeutic) *n* = 30	2-я группа (контрольная)/ 2nd group (control) *n* = 32
Средний возраст (лет)	51,8 + 13,1 (39– 81)	55,7 + 11,3 (31– 76)
Пол: – мужчины – женщины	 9 (30,0%) 21 (70,0%)	 5 (15,6%) 27 (84,4%)
ApoE-генотип: – ApoE4(+) – ApoE4(–)	 18 (60,0%) 12 (40,0%)	 17 (53,1%) 15 (46,9%)

Таблица 2. Когнитивный статус родственников больных БА в начале исследования
Table 2. Baseline characteristics of cognitive functioning in relatives of patients with AD

Группы/Groups / Когнитивный статус/ Cognitive state	1-я группа/1st group		2-я группа/2nd group	
	n_1	%	n_2	%
	30	100,0	32	100,0
Синдром мягкого когнитивного снижения (MCI)	9	30,0	0	0
Объективные признаки когнитивной недостаточности	21	70,0	8	25,0
Отсутствие когнитивной дефицитарности	–	–	24	75,0

2-ю группу обследованных родственников составили 8 человек с признаками когнитивной дисфункции и 24 человека, когнитивное функционирование которых соответствовало возрастной норме.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки динамики показателей когнитивного функционирования применялся мультидисциплинарный подход с использованием следующих методов обследования: клинико-психопатологического, психометрического, молекулярно-генетического, интраскопического, статистического.

Психометрический комплекс включал следующие шкалы и тесты: шкалу Мини-тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination, MMSE; Folstein M. et al., 1975); Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); шкалу оценки депресии Гамильтона

(Hamilton M., 1960); шкалу Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton M., 1959); модифицированную шкалу Хачински (Hachinski V.C., 1978); шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale, CGI); тест произвольного запоминания 10 слов (Лурия А.Р., 1963); Бостонский тест называния (Boston naming test, BNT); субтест 6 теста Векслера (David Wechsler's Scale, subtest 6); тест рисования часов (Clock Drawing Test, CDT); тест запоминания 5 геометрических фигур (Хомская Е.Д., 2007); тест Бентона (Benton Visual Retention Test, BVRT); субтест «звуковые» ассоциации и субтест «категориальные» ассоциации Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency); тест Мюнстерберга (Munsterberg Test).

Проспективное клиническое наблюдение продолжалось 3 года.

Молекулярно-генетический метод включал исследование геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови с помощью стандартной методики фенол/хлороформной экстракции. Генотипирование ApoE-аллелей проводилось методом полимеразной цепной реакции по стандартной процедуре [8].

Безопасность препарата оценивалась по шкале оценки побочного действия UKU (Lingjaerdeetal O., 1987).

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoftInk. (США) (Реброва О.Ю., 2002). Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев: U-критерия Манна–Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

МЕТОДИКА ТЕРАПИИ

1-я группа родственников на протяжении трех лет получила 3 курса пероральной терапии холина альфосцератом с перерывами в полтора года. Длительность курса лечения — 3 мес. Суточная доза составляла 1200 мг (по 400 мг 3 раза в день).

Родственники, включенные во 2-ю группу, в течение трех лет медикаментозной терапии не получали.

МЕТОД ОЦЕНКИ

Состояние когнитивных функций в 1-й группе оценивалось до начала каждого курса терапии и после его окончания, во 2-й группе — в начале наблюдения и в дальнейшем — каждые полтора года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным книнико-психометрического обследования, к окончанию трех курсов терапии у 7 из 9 родственников 1-й группы, состояние которых соответствовало синдрому MCI, отмечалось значимое улучшение когнитивного функционирования, эти лица

Таблица 3. Изменение состояния когнитивного статуса по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) в сравниваемых группах родственников за три года
Table 3. Change of cognitive state assessed with CGI-I in compared groups of relatives three years after

Группы/Groups / Шкала общего клинического впечатления/CGI-I	1-я группа/ 1st group		2-я группа/ 2nd group	
	n	%	n	%
	30	100,0	32	100,0
Выраженное улучшение	4	13,3	–	–
Умеренное улучшение	13	43,4	–	–
Минимальное улучшение	12	40,0	–	–
Отсутствие изменений	1	3,3	3	9,4
Минимальное ухудшение	–	–	18	56,3
Умеренное ухудшение	–	–	10	31,2
Выраженное ухудшение	–	–	1	3,1

переставали соответствовать критериям синдрома MCI [18]. У 2 обследованных с синдромом MCI улучшение отмечено в рамках указанного синдрома. У остальных родственников 1-й группы в когнитивном статусе отмечалось улучшение различной степени выраженности. Только в 1 случае уровень когнитивной дисфункции остался на исходном уровне.

Во 2-й группе к окончанию трех лет наблюдения в 2 случаях был диагностирован синдром MCI, в 27 случаях когнитивная дисфункция значимо усилилась, у 3 человек изменений не произошло.

По шкале CGI-Improvement в терапевтической группе выраженное и умеренное улучшение достигнуто в большей части случаев — в 56,7% (выраженное в 13,3%, умеренное — в 43,3%). В 40,0% случаев улучшение имело минимальную степень, в 3,3% состояние не изменилось (*табл. 3*).

Во 2-й группе родственников, не получавших медикаментозную терапию, более чем в половине случаев (56,3%) установлено ухудшение минимальной степени выраженности. Реже отмечено умеренное ухудшение (31,2%), в единичных случаях ухудшение было выраженным (3,1%). В 9,4% случаев ухудшения когнитивного статуса не отмечено (см. табл. 3).

В 1-й группе показатели шкал и тестов улучшались после каждого из курсов терапии. Статистически значимое улучшение отмечено по всем применявшимся шкалам и тестам. Во 2-й группе родственников показатели шкал и тестов по мере проспективного наблюдения, напротив, значимо ухудшались.

В 1-й группе исходная среднегрупповая оценка по шкале MMSE значимо улучшилась к окончанию трехлетнего наблюдения на 1,6 балла, среднегрупповая оценка по шкале MoCA — на 2,6 балла (*табл. 4*). По тесту запоминания 10 слов улучшение оценки составило 0,5 балла, по тесту воспроизведения 10 слов после интерференции — на 2,6 балла. Показатель Бостонского теста называния 55 рисунков улучшился на 5,4 балла.

Таблица 4. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение трехлетнего наблюдения в 1-й группе
Table 4. Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during a three-year observation in 1st group

1 группа/1st group, *n* = 30	Время оценки/Points of assessment						
Шкалы и тесты/Scales and Tests	0-й день/ Baseline	Окончание 1-го курса/ End of 1st course	*p*	Окончание 2-го курса/ End of 2nd course	*p*	Окончание 3-го курса/ End of 3rd course	*p*
	M + SD	M + SD		M + SD		M + SD	
Шкала MMSE	27,8 + 1,3	29,1 + 0,9	*	28,9 + 1,2	*	29,4 + 0,9	*
Шкала MoCA	26,0 + 2,2	27,6 + 1,7	*	27,6 + 1,4	*	28,6 + 1,6	*
Запоминание 10 слов/Direct reproduction of 10 words	7,1 + 3,5	7,1 + 1,3	*	7,3 + 1,3	*	7,6 + 1,3	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов/10 words delayed playback	5,3 + 2,0	6,0 + 1,9	*	7,8 + 1,6	*	7,9 + 1,9	*
Бостонский тест называния/Boston naming test	47,4 + 4,4	50,4 + 3,5	*	51,0 + 3,7	*	52,8 + 2,4	*
Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6: – повторение цифр в прямом порядке/repeating digital rows in direct order – повторение цифр в обратном порядке/repeating digital rows in reverse order	 6,4 + 1,4 4,6 + 1,4	 7,1 + 1,3 5,4 + 1,5	 * *	 7,3 + 1,1 5,5 + 1,4	 * *	 7,7 + 1,3 6,3 + 1,7	 * *
Тест рисования часов/Clock drawing test	9,4 + 1,0	9,5 + 1,7	*	9,8 + 0,7	*	10,0 + 0,0	*
Тест запоминания 5 фигур/Memorization test 5 geometric shapes	3,2 + 1,3	4,0 + 9,9	*	4,1 + 0,9	*	4,4 + 0,8	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	9,8 + 2,6	12,1 + 1,9	*	12,3 + 2,1	*	13,3 + 0,9	*
Шкала Маттиса/Mattis Dementia Rating Scale (Verbal fluency): – звуковые ассоциации/sound associations – категориальные ассоциации/categorical associations	 15,3 + 4,0 17,1 + 4,4	 19,9 + 4,5 21,9 + 5,5	 * *	 19,7 + 5,4 21,7 + 5,2	 * *	 22,2 + 4,5 25,3 + 4,6	 * *
Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test	17,0 + 3,9	20,4 + 3,9	*	20,4 + 4,3	*	22,2 + 3,9	*

* — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

По субтесту 6 теста Векслера (называние цифр в прямом порядке) среднегрупповая оценка возросла на 1,3 балла, оценка называния цифр в обратном порядке — на 1,7 балла.

Значимо улучшились среднегрупповые оценки по тесту рисования часов (на 0,6 балла), по тесту запоминания 5 фигур (на 1,2 балла), по тесту Бентона (на 3,5 балла), тесту вербальных ассоциаций и концептуализации (на 6,9 балла и 8,2 балла), а также по тесту Мюнстерберга (на 5,2 балла).

Важно отметить, что показатели когнитивного функционирования лиц, включенных в 1-ю группу, не связаны с немедленным ответом на проведение последнего курса терапии, поскольку перед началом 3-го курса лечения (т.е. через 12–14 мес.) после предшествующей курсовой терапии соответствующие показатели значимо улучшились по сравнению с исходными в 20 случаях из 30 (66,7%). У остальных 10 родственников (33,3%) исходные оценки оставались на прежнем уровне.

Во 2-й группе родственников, не получавших медикаментозной терапии, наблюдалась обратная картина. Исходная среднегрупповая оценка по шкале MMSE значимо ухудшилась к окончанию 3-го года наблюдения на 1,2 балла, оценка по шкале MoCA — на 1,1 балла (*табл. 5*). Оценка по тесту запоминания 10 слов ухудшилась на 1,0 балла, по тесту воспроизведения 10 слов после интерференции — на 1,4 балла. Показатель Бостонского теста называния 55 рисунков ухудшился на 3,2 балла. По субтесту 6 теста Векслера (называние цифр в прямом порядке) оценка снизилась на 1,2 балла, оценка называния цифр в обратном порядке — на 1,1 балла.

Значимое ухудшение среднегрупповых оценок установлено по следующим тестам: рисования часов (на 0,2 балла), запоминания 5 фигур (на 1,1 балла), тесту Бентона (на 2,2 балла), вербальным ассоциациям, концептуализации (на 2,0 балла и 4,3 балла) и по тесту Мюнстерберга (на 3,8 балла) (см. табл. 5).

Разность среднегрупповых оценок по показателям различных шкал и тестов между 0-м днем и окончанием наблюдения в 1-й и 2-й группах имела статистически значимую величину — $p < 0,05$ (рис. 1, А, Б, В).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное проспективное клинико-психометрическое обследование состояния когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства больных БА за трехлетний период наблюдения показало возможность обратного развития синдрома MCI в 28,7% случаев в группе, получавшей нейрометаболическую терапию препаратом холина альфосцерат, проводимую каждые полтора года (3 курса в течение трех лет), или существенное уменьшение когнитивной дисфункции в рамках синдрома MCI. У большинства лиц с минимальным когнитивным ухудшением, не достигающим уровня, соответствующего синдрому MCI,

Таблица 5. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение трехлетнего периода наблюдения во 2-й группе
Table 5. Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during a three-year observation in 2nd group

2-я группа/2nd group, *n* = 32	Время оценки/Points of assessment				
Шкалы и тесты/Scales and Tests	0-й день/Baseline	1,5 года/1,5 years after	*p*	3 года/Three years after	*p*
	M + SD	M + SD		M + SD	
Шкала MMSE	29,4+ 0,4	28,5 + 0,9	*	28,2 + 1,1	*
Шкала MoCA	27,4 + 3,7	27, 0+ 1,6	*	26,3 + 2,1	*
Запоминание 10 слов/Direct reproduction of 10 words	7,1 + 1,0	6,8 + 4,1	*	6,1 + 1,4	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов /10 words delayed playback	6,8 + 1,7	5,9 + 1,7	*	5,4 + 1,9	*
Бостонский тест называния/Boston naming test	50,4 + 2,7	48,9 + 3,1	*	47,2 + 3,6	*
Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6: – повторение цифр в прямом порядке/repeating digital rows in direct order – повторение цифр в обратном порядке/repeating digital rows in reverse order	 7,1 + 1,1 5,7 + 0,9	 6,4 + 1,1 5,0 + 1,1	 * *	 5,9 + 1,2 4,6 + 1,1	 * *
Тест рисования часов/Clock drawing test	9,8 + 0,8	9,8 + 0,5	*	9,6 + 0,9	*
Тест запоминания 5 фигур/Memorization test 5 geometric shapes	3,9 + 0,9	3,2 + 0,8	*	2,8 + 0,9	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	11,5 + 1,9	10,4 + 2,1	*	9,3 + 2,8	*
Шкала Маттиса/Mattis Dementia Rating Scale (Verbal fluency): – звуковые ассоциации/sound associations – категориальные ассоциации/categorical associations	 19,3 + 5,1 22,2 + 5,9	 18,2 + 4,2 19,5 + 6,7	 * *	 16,2 + 4,7 17,9 + 6,1	 * *
Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test	20,7 + 3,2	18,4 + 3,3	*	16,9 + 3,7	*

* — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

также установлено уменьшение выраженности когнитивных дисфункций.

По общему клиническому впечатлению (в соответствии со шкалой CGI-1) курсовая терапия холина альфосцератом привела к моменту окончания трехлетнего наблюдения к выраженному и умеренному улучшению более чем в половине случаев (56,7%). Показатели шкал MMSE и MoCA, суммарно оценивающие когнитивной статус, статистически значимо улучшались в результате каждого из курсов терапии, оставаясь на значимом уровне в каждом межкурсовом периоде. Результаты тестов, дифференцированно оценивающих различные составляющие когнитивной деятельности (ассоциативное мышление, произвольное запоминание в слухоречевой сфере, запоминание цифровых рядов в прямом и обратном порядке, номинативная функция речи, зрительно-пространственная деятельность, зрительно-пространственный гнозис), статистически значимо улучшались после 3 курсов терапии по всем применявшимся шкалам и тестам.

Анализ динамической оценки когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства, не получавших на протяжении трех лет медикаментозной терапии, показал нарастание когнитивной дефицитарности в 71,9% случаев, включая 6,2% случаев, когда когнитивная недостаточность стала соответствовать критериям диагностики синдрома MCI.

Установлена безопасность применения повторных курсов нейрометаболической терапии препаратом холина альфосцерат, при которой не было отмечено ни одного нежелательного явления.

В отечественной клинической психиатрии впервые проведено сравнительное проспективное трехлетнее исследование, направленное на поиск эффективных медикаментов, оказывающих превентивное воздействие на возможность прогрессирования когнитивной дефицитарности у родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

Основанием для проведения настоящего исследования были результаты ранее проведенных исследований эффективности нейрометаболических препаратов, в частности холина альфосцерата, у лиц с синдромом MCI, которые показали эффективность и безопасность такой курсовой терапии. К таким исследованиям относится выполненное в отделении болезни Альцгеймера ФГБНУ НЦПЗ изучение эффектов препарата церетон (холина альфосцерат) у 20 пациентов в возрасте от 51 года до 82 лет (средний возраст 70,3 ± 9,1 года) [19]. Состояние пациентов соответствовало критериям диагностики синдрома аМКС. Пациентам назначали церетон в дозе 400 мг 3 раза в день. Продолжительность курса терапии составляла 90 дней. В процессе наблюдения была проведена психометрическая оценка эффективности терапии на 0-й, 45-й и 90-й дни терапии (MMSE, FAB, звуковые и категориальные ассоциации по шкале MDRS, тест рисования часов, BNT, тест запоминания 10 слов, отсроченное воспроизведение 10 слов). При анализе результатов оценки эффективности лечения выявлено статистически значимое улучшение показателей когнитивного функционирования по шкале MMSE, Бостонскому тесту называния и тесту рисования ча-

сов, тесту прямого и отсроченного воспроизведения 10 слов, вербальным и категориальным ассоциациям ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона). Анализ пролонгированного действия церетона (через 3 мес. после окончания курса терапии) показал, что у 13 (65%) пациентов состояние оставалось стабильным, у 6 (30%) отмечалось легкое когнитивное снижение показателей, у 1 (5%) развилось состояние деменции [19, 20].

В следующем исследовании изучались пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом MCI амнестического типа [21]. В работу было включено 50 пациентов, получавших курсовую терапию церетоном в капсулах по 400 мг 3 раза в день (1200 мг в сутки). При сравнении показателей когнитивного функционирования к началу 1-го и 2-го курсов терапии (разделенных временными промежутком

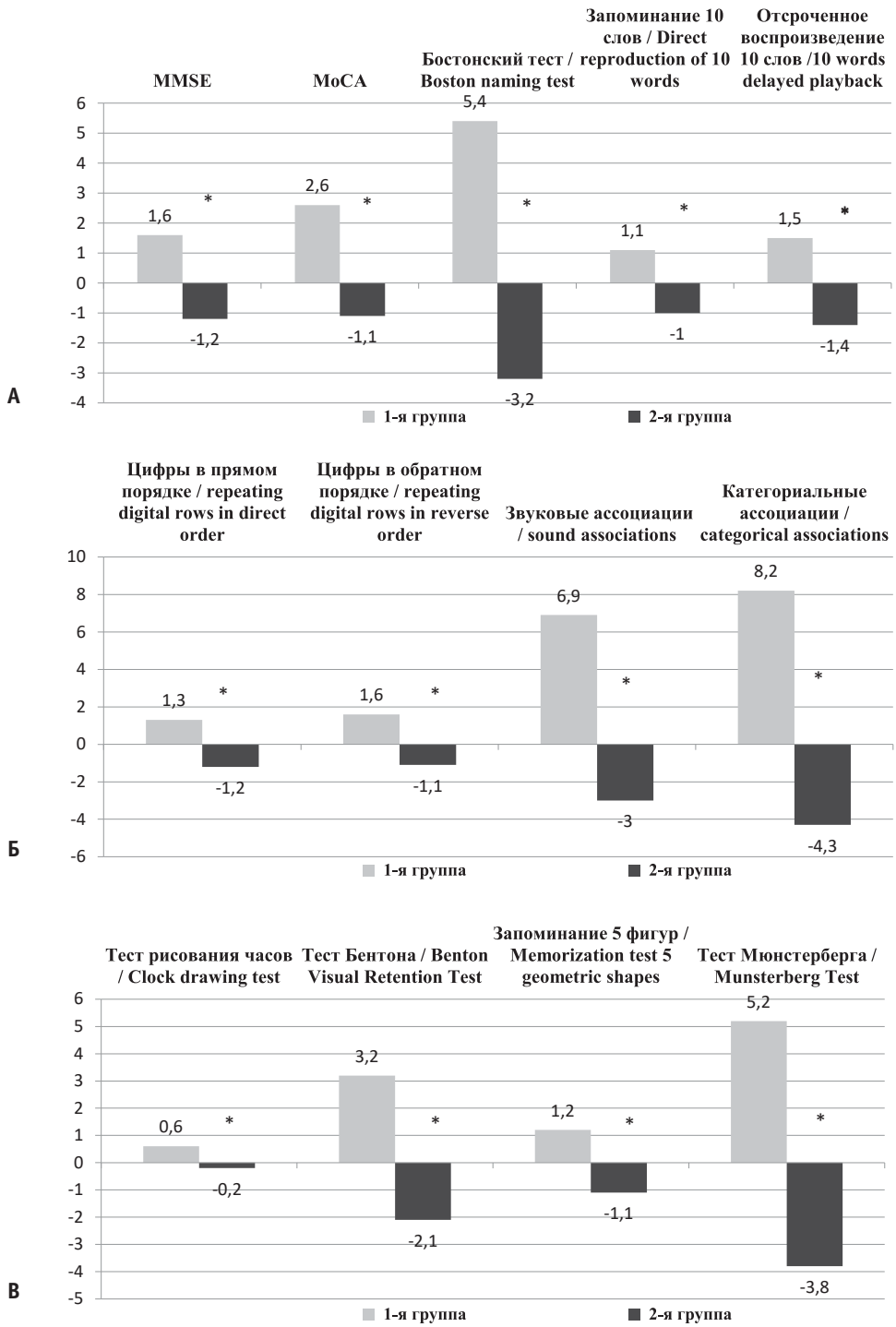

Рис. 1. Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в 1-й и 2-й группах

Fig. 1. Comparison of the dynamics of indicators of cognitive functioning (by the difference in estimates between 0 day and the end of observation) in groups 1 and 2

в 10–12 мес.) установлено, что по прошествии этого достаточно длительного периода времени состояние когнитивных функций больных оставалось на более высоком уровне по сравнению с исходным. А по отдельным тестам выявлено улучшение показателей на уровне статистической значимости.

Сопоставление результатов настоящей работы с результатами зарубежных исследований не представляется возможным, поскольку в доступных источниках литературы не обнаружено аналогичных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проспективного трехлетнего наблюдения за группой родственников 1-й степени родства больных БА показал, что проведение курсовой терапии холина альфосцератом оказывает положительное воздействие на когнитивный статус пролеченных родственников независимо от выраженности у них когнитивной недостаточности. Это подтверждается результатами оценки когнитивного функционирования по шкалам MMSE и MoCA, а также показателями, оценивающими ассоциативное мышление, произвольное запоминание в слухоречевой сфере, запоминание цифровых рядов в прямом и обратном порядке, номинативную функцию речи, зрительно-пространственную деятельность, зрительно-пространственный гнозис. В отличие от пролеченных родственников за тот же период наблюдения состояние родственников, не получавших терапии, обнаружило негативную динамику, хотя по исходным показателям эта группа оценивалась как когнитивно более сохранная. Таким образом, проведение повторных курсов нейрометаболической терапии холина альфосцератом (с периодичностью в 1–1,5 года) можно предположительно рассматривать в качестве возможной модели превентивной терапии, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у лиц с высоким риском по БА (т.е. у лиц, имеющих генетический риск и проявления минимальной когнитивной недостаточности).

Ограничением исследования является относительно небольшая выборка родственников и относительно короткая продолжительность проспективного наблюдения. В связи с этим необходимо провести изучение долговременных (не мене 5 лет) эффектов препарата холина альфосцерат на большей по численности выборке родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prince M, Wimo AGM, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *London: Alzheimer's DiseaseInternational*. 2015:1–23. https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015.
2. Гаврилова СИ, Калын ЯБ. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование). *Вестник РАМН*. 2002;9:15–20.
   Gavrilova SI, Kalyn YaB. Social and environmental factors and condition of mental health of the elderly population (clinico-epidemiological research). *Vestnik RAMN*. 2002;9:15–20. (In Russ.).
3. Чикина ЕС, Медников ОИ, Белоусов ЮБ. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. *Русский медицинский журнал*. 2005;13(20):1354–1360.
   Chikina ES, Mednikov OI, Belousov YuB. Pharmacoeconomic aspects of treatment of dementia in the Russian Federation. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2005;13(20):1354–1360. (In Russ.).
4. Jarvik LF, Brazer D. Children of Alzheimer parents: An Overview. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 2005;18:181–186. DOI.org/10.1177/0891988705281859.
5. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, St George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-Mac Lachlan DR, Alberts MJ, Hulette C, Crain B, Goldgaber D, Roses AD. Association of apolipoprotein E allele ε4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43:1467–1472. DOI:10.1212/wnl.43.8.1467.
6. Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron*.1993;11:575–580. DOI:10.1016/0896-6273(93)90070-8.
7. Roses AD. Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. Ann. *Neurol*. 1995;38:6–14. DOI:10.1002/ana.410380105.
8. Коровайцева ГИ, Щербатых ТВ, Селезнева НД, Гаврилова СИ, Голимбет ВЕ, Воскресенская НИ, Рогаев ЕИ. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера. *Генетика*. 2001;37(4):529–535. https://DOI.org/10.1023/A:1016610727938.
   Korovaytseva GI, Chipped TV, Selezneva ND, Gavrilova SI, Golimbet VE, Voskresenskaya NI, Rogayev EI. Genetic association between alleles of a gene of E (APOE) apolipoprotein and various forms of Alzheimer's disease. *Genetics*. 2001;37(4):529–533. (In Russ.). https://DOI.org/10.1023/A:1016610727938
9. Corbo RM, Scacchi R. Apolipiprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a "thrifly" allele? *Ann. Hum. Genet*. 1999;63:301–310. DOI:10.1046/j.1469-1809.1999.6340301.x.
10. Селезнева НД, Рощина ИФ, Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Гантман МВ, Коровайцева ГИ, Кунижева СС, Рогаев ЕИ. Психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии*

имени С.С. Корсакова. 2012;112(10):8–13. DOI. org/10.1177/0891988705281882.
Selezneva ND, Roshchina IF, Gavrilova SI, Fedorova YaB, Gantman MV, Korovaytseva GI, Kunizheva SS, Rogayev EI. Mental disturbances of a cognitive and not cognitive range at relatives of 1 degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(10):8–13. (In Russ.). DOI. org/10.1177/0891988705281882.

11. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Рощина ИФ, Коровайцева ГИ. ApoE-генотип и психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия*. 2013;1(57):13–23.
Selezneva ND, Gavrilova SI, Roshchina IF, Korovaytseva GI. ApoE genotipe and mental disturbances of a cognitive and not cognitive range at relatives of the 1st degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry*. 2013;1(57):13–23. (In Russ.).
12. Sager MA, Hermann B, La Rue A. Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 2005:18(4):245–249.
13. Селезнева НД, Рощина ИФ. Комплексное катамнестическое клинико-психологическое исследование когнитивных особенностей психической деятельности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия*. 2017;76(04):27–36.
Selezneva N, Roshchina IA. comprehensive follow-up clinical and psychological study of cognitive features of mental activity in relatives of the first degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry*. 2017;76(04):27–36. (In Russ.).
14. Amenta F, Franch F, Ricci A, Vega JA. Cholinegic neurotransmission in the hippocampus of ages rats: influence of alpha-glycerilphosphorylcholine treatment. *Ann. NY Acad. Sci*. 1993;695:311–313. DOI:10.1111/j.1749-6632.1993.tb23073.x.
15. Aleppo G, Nicoletti F, Sortino MA, Casabona G, Scapagnini U, Canonico PL. Chronic alpha-glycerilphosphorylcholine increases inisitol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures. *Pharmacol. Toxicol*. 1994;74:5–100. DOI. org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb01082.x.
16. Ban TA, Pansarasa RM, Borra S., Del Duchetto D, Fjetland OK. Choline alphoscerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness. *New Trends of Clinical Neuropharmacology*. 1991;5:1–35. DOI:10.1016/s0047-6374(01)00312-8.
17. Селезнева НД, Рощина ИФ, Гаврилова СИ. Методы нейрометаболической терапии в профилактике когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2018;3-4:8–18.
Selezneva ND, Roshchina IF, Gavrilova SI. Methods of neurometabolic therapy in prevention of cognitive deficiency at relatives of 1 degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Sovremennaya terapiya v psihiatrii i nevrologii*. 2018;3-4:8–18. (In Russ.).
18. Dubois P, Albert M. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*. 2004;3:246–248. DOI:10.1016/S1474-4422(04)00710-0.
19. Гаврилова СИ, Алесенко АВ, Колыхалов ИВ, Федорова ЯБ, Селезнева НД, Пономарева ЕВ, Гурьянова СВ, Гутнер УА, Шупик МА. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Психиатрия*. 2017;1(73):5–15. DOI 10.1007/s11055-018-0708-z.
Gavrilova SI, Alesenko AV, Kolykhalov IV, Fedorova YaB, Selezneva ND, Ponomareva EV, Guryanova SV, Gutner UA, Shupik MA. Clinical and biological effects of Cereton in the treatment of a syndrome of amnestic mild cognitive impairment. *Psychiatry*. 2017;1(73):5–15. (In Russ.) DOI 10.1007/s11055-018-0708-z.
20. Алесенко АВ, Гаврилова СИ, Гутнер УА, Лебедева АО, Шупик МА, Колыхалов ИВ, Пономарева ЕВ, Селезнева НД, Федорова ЯБ. Исследование эффективности церетона при мягком когнитивном снижении амнестического типа на основе тестирования маркеров липидной природы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;6:21–27. DOI:10.17116/jnevro20171176121-27.
Alesenko AV, Gavrilova SI, Gutner UA, Lebedeva AO, Shupik MA, Kolykhalov IV, Ponomareva EV, Seleznyova ND, Fedorova YaB. Detection of effective treatment of amnestic mild cognitive impairment with Cereton by testing of lipids markers *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6):21–27. (In Russ.). DOI:10.17116/jnevro20171176121-27.
21. Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(1):18–22. DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22.
Kolykhalov IV, Gavrilova SI. The prolonged effects of Choline alphoscerate at patients with a syndrome of mild cognitive impairmentof amnestic type. *Pacific medical J.* 2019;(1):18–22. (In Russ.). DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22.

Информация об авторах

Селезнева Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6999-3280

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Колыхалов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Москва, Россия

E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

Гаврилова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Москва, Россия

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Information about the authors

Natalia D. Selezneva, PhD, MD, Dr. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6999-3280

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Igor V. Kolykhalov, PhD, MD, Dr. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

Svetlana I. Gavrilova, Professor, PhD, MD, Dr. of Sci. (Med.), Head Of Geriatric Psychiatry Department, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Селезнева Наталья Дмитриевна/Natalia D.Selezneva

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Дата поступления 02.10.2019 Received 02.10.2019	Дата рецензии 30.10.2019 Revised 30.10.2019	Дата принятия 22.01.2020 Accepted for publication 22.01.2020