https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40

УДК 616.892; 615.2

Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование

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

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Резюме

Цель исследования: изучение пролонгированных эффектов трехмесячных курсов терапии препаратом цитиколин, проведенной трижды в течение трех лет и направленной на профилактику прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). **Участники исследования:** родственники 1-й степени родства пациентов с установленным диагнозом БА. **Дизайн исследования:** открытое сравнительное проспективное изучение динамики когнитивного статуса у родственников, принимавших каждые 1,5 года на протяжении трех лет повторные курсы трехмесячной терапии цитиколином в суточной дозе 1000 мг (1-я группа) и не получавших терапию (2-я группа). В 1-ю группу вошли 48 человек (11 с синдромом мягкого когнитивного снижения и 37 с признаками минимальной когнитивной дисфункции). Во 2-ю группу были включены 32 родственника (8 с признаками минимальной когнитивной дисфункции, 24 с возрастной нормой когнитивного функционирования). Обе группы не имели значимых различий по демографическим характеристикам и по носительству генотипа ApoE4(+). **Методы:** клинико-психологический, психометрический, генотипирование, статистический. **Результаты:** в терапевтической группе установлено значимое улучшение когнитивного статуса как у пролеченных родственников с синдромом мягкого когнитивного снижения, так и у лиц с минимальной когнитивной дисфункцией. Положительный эффект лечения по шкале общего клинического впечатления установлен у 75,0% родственников по большинству шкал и тестов, за исключением теста рисования часов. В группе родственников, не получавших медикаментозную терапию, установлено значимое ухудшение по всем показателям когнитивного функционирования — в 2 случаях с формированием синдрома мягкого когнитивного снижения, в 21 случае — с появлением признаков минимальной когнитивной дисфункции. **Заключение:** результаты превентивной курсовой терапии цитиколином показали значимое положительное воздействие препарата на когнитивный статус кровных родственников больных БА, имевших до начала терапии признаки когнитивного снижения, не достигающего уровня деменции.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; родственники 1-й степени родства; мягкое когнитивное снижение; минимальная когнитивная дисфункция; профилактика; цитиколин.

Для цитирования: Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Пономарева Е.В. Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование. *Психиатрия.* 2020;18(4):33–40. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40

Конфликт интересов отсутствует

Efficacy and Safety of Citicoline to Prevent Cognitive Deficiency Progression in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Prospective Study

Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Ponomareva E.V.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Objective: study of the prolonged effects of a three-month course of therapy with citicoline, carried out three times for three years, to prevent the progression of cognitive deficit in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD). **Study participants:** the study involved first-degree relatives of patients with an established diagnosis of AD. **Study design:** an open-label comparative three-year prospective study of the dynamics of cognitive status in two groups of relatives, one of whom received citicoline therapy (1st group), and the other did not (2nd group). The 1st group made up 48 relatives (11 — with mild cognitive impairment syndrome and 37 — with signs of minimal cognitive dysfunction). 32 relatives who had not received drug treatment for 3 years (8 of them had objectively confirmed signs of minimal cognitive dysfunction, in 24 people — cognitive functioning corresponded to the normal aging) were included to 2nd group. The groups did not have significant differences in demographic characteristics and distribution of the ApoE4(+) genotype carriers. **Methods:** clinical and psychological, psychometric, ApoE genotyping, statistical. **Results:** in the therapeutic group, a significant improvement in the cognitive status was found in 75.0%

of the treated relatives with cognitive disfunction on most scales and tests, with the exception of the clock drawing test. In the group of relatives who did not receive drug therapy, there was a significant deterioration of cognitive functioning — in 2 cases with the formation of mild cognitive impairment syndrome, in 21 cases — with the appearance of minimal cognitive signs. **Conclusion:** the results of a three-year preventive course of citicoline therapy showed a significant positive effect of the drug on the cognitive status of the 1st degree relatives of AD patients who had signs of cognitive impairment that did not reach the level of dementia.

Keywords: Alzheimer's disease; first-degree relatives of patients; mild cognitive impairment, minimal cognitive dysfunction; prevention; citicoline.

For citation: Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Ponomareva E.V. Efficacy and Safety of Citicoline to Prevent Cognitive Deficiency Progression in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Prospective Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):33–40. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Исследование особенностей когнитивной сферы у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) обусловлено накоплением научных данных о том, что развитие нейродегенеративного процесса, лежащего в основе деменции при БА, начинается задолго (за 15–20 лет) до установления диагноза БА. В связи с этим проблема диагностики заболевания на наиболее раннем этапе приобретает особую актуальность и практическую значимость, поскольку открывает новые возможности терапевтического воздействия на доклинической (асимптоматической) или ранней симптоматической стадии развития нейродегенеративного процесса. Поскольку ранее было установлено, что родственники 1-й степени родства пациентов с БА имеют значимо более высокий по сравнению с общей популяцией риск развития БА (соответственно 30–48% vs 13–19%) [1], то предупреждение развития деменции у этой наиболее уязвимой категории населения приобретает максимальную практическую значимость. У недементных родственников 1-й степени родства пациентов с БА выявляются специфические когнитивные особенности психической деятельности в виде легкой дефицитарности именно тех когнитивных функций, которые в наибольшей степени разрушаются при развитии БА, однако у родственников они не сопровождаются нарушением социальной или повседневной активности [2].

В исследовании L.F. Jarvik and D. Brazer (2005) у кровных родственников больных БА выявлены более низкие (по сравнению с группой контроля) показатели вербальной и зрительной памяти, исполнительных функций, абстрактного мышления и худшие способности к обучению [3]. R.J. Caselli и соавт. (2004) установили, что если эти лица являются носителями генотипа ApoE4(+), то для них характерны более низкие показатели вербальной памяти (запоминание и воспроизведение) и усвоения практических навыков по сравнению с родственниками — носителями генотипа ApoE4(–) [4].

Сходная закономерность обнаружена J.A. Levy и соавт. (2004). Их данные свидетельствуют о том, что у родственников, которые являются носителями ε4-аллеля (в отличие от неносителей аллеля ε4), результаты по тестам, оценивающим вербальное запоминание и воспроизведение, внимание и рабочую память, являются более низкими [5]. В исследовании M.A. Sager и соавт. (2005) у родственников, имеющих ApoE4(+)-генотип, установлена значимо более выраженная зрительно-пространственная дисфункция по сравнению с лицами с генотипом ApoE4(–) [6].

Исходя из вышеизложенного, проблема разработки методов предупреждения прогрессирования когнитивного дефицита для этой наиболее уязвимой в плане развития деменции группы населения приобрела особую значимость.

В современных отечественных исследованиях приводятся данные о множественных нейропротективных и прокогнитивных компонентах фармакологического действия цитиколина [7]. Установлена также клиническая эффективность его применения при лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI) и больных БА на стадии мягкой деменции [7–9].

Цитиколин является предшественником фосфатидилхолина (лецитина) — основного структурного компонента нейрональных мембран. Фармакологические эффекты цитиколина изучались в многочисленных экспериментальных работах, проводившихся в течение более чем 20 лет [10–14]. В исследовании, проведенном в отделении болезни Альцгеймера ФГБНУ НЦПЗ С.И. Гавриловой и соавт. (2011), получены статистически значимые данные о положительном воздействии цитиколина, применявшегося в виде питьевого раствора в суточной дозе 1000 мг в течение 3 месяцев, на когнитивное функционирование пациентов с синдромом МКС амнестического типа (аМКС) [9].

Лечение цитиколином пациентов с аМКС, в отличие от группы лиц, получавших плацебо, значимо улучшало показатели когнитивных тестов («звуковые ассоциации», Бостонский тест называния), что коррелировало с повышением активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) в плазме крови на 33 и на 19% соответственно по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Результаты работы свидетельствуют о возможности восстановления на додементном этапе БА показателей функционирования холинергической системы мозга, в наибольшей мере задействованной в реализации механизмов памяти, при использовании лекарственного препарата цитиколин у пациентов с аМКС [7].

Таблица 1. Возраст, пол и ApoE-генотип в 1-й и 2-й группах
Table 1. Age, sex and ApoE genotype in the 1st and 2nd groups

Группы/Groups Признаки/Signs	1-я группа (терапевтическая)/ 1st group (therapeutic), *n* = 48	2-я группа (контрольная)/ 2nd group (control), *n* = 32
Средний возраст (лет)/Mean age (y)	56,4 ± 13,4 (31–84)	55,7 ± 11,3 (31–76)
Пол/Sex distribution: – мужчины/male – женщины/female	 12 (25,0%) 36 (75,0%)	 5 (15,6%) 27 (84,4%)
ApoE-генотип/ApoE genotype: – ApoE4(+) – ApoE4(–)	 23 (47,9%) 25 (52,1%)	 17 (53,1%) 15 (46,9%)

В клинической работе A. Agnoli и соавт. (1989) показано положительное действие цитиколина на когнитивные дисфункции пациентов с синдромом МКС и высказано предположение о том, что цитиколин при долговременном его приеме может оказывать нейропротективное воздействие, препятствующее прогрессированию нейродегенеративного процесса [8].

Цель настоящего исследования состояла в изучении пролонгированных эффектов курсовой трехмесячной терапии препаратом цитиколин, проведенной в течение трех лет, направленной на профилактику прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА).

Участники исследования: группы для проведения исследования формировались из числа родственников 1-й степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом БА, которые в период с 2014 по 2019 г. находились под наблюдением в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. Диагноз вероятной БА у пробандов был поставлен амбулаторно в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 (1992), рубрики F00.0 и F00.1.

Дети, братья и сестры пациентов с БА также находились под наблюдением, поскольку они относятся к группе наиболее высокого риска по развитию БА. В когорту клинико-проспективного наблюдения было включено 80 родственников 1-й степени родства больных БА (дети и сибсы). У всех родственников было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования: открытое сравнительное трехлетнее проспективное изучение динамики когнитивного статуса у двух групп родственников. Родственники 1-й группы получала курсы терапии цитиколином, 2-я группа родственников терапию не получала.

Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 2013 г., одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

1-я группа (терапевтическая) состояла из 48 чел. (12 мужчин и 36 женщин), средний возраст — 56,4 ± 13,4 года (от 31 года до 84 лет). Все они в течение 3 лет получали каждые полтора года курсы нейрометаболической терапии цитиколином.

Во 2-ю группу (контрольную) включены 32 родственника (7 мужчин и 25 женщин), средний возраст — 55,7 ± 11,3 года (от 31 года до 76 лет), не получавшие на протяжении 3 лет медикаментозной терапии, но находившиеся весь период исследования под наблюдением (табл. 1).

Группы формировались с учетом возрастного и генетического факторов (наличие ApoE4(+)-генотипа) с целью исключения влияния основных факторов риска по БА — возраста и присутствия ApoE4(+)-генотипа на вероятность прогрессирования когнитивного дефицита и развития БА.

Группы оказались сопоставимыми по основным демографическим параметрам и близкими по распределению лиц с генетическим фактором риска БА — генотипом ApoE4(+) (см. табл. 1).

По результатам клиническо-психометрической оценки группы оказались разнородными по степени выраженности когнитивной дефицитарности. В 1-ю группу вошло 11 родственников с синдромом МКС (шифр по МКБ-10 — F06.7) и 37 родственников с объективно подтвержденными признаками минимальной когнитивной дисфункции (МКД), характеризующейся признаками дисмнезии, пространственной и зрительной дисгнозии, диспраксии и дисфазии. Критерии диагностики МКД включали наличие легких мнестических затруднений, касающихся событий текущего времени и новой, особенно цифровой, информации, усвоения мануальных навыков и пространственных взаимоотношений; выявление особенностей когнитивного статуса, характеризующихся легким снижением показателей оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухо-речевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, а также легкими трудностями произвольной регуляции деятельности; социальная и повседневная активность оставалась полностью сохранной (табл. 2).

Диагностические критерии МКС (MCI) основаны на соглашении международной исследовательской группы (Petersen R. et al., 2005), т.е. на основании предъявляемых пациентом и подтверждаемых объективным информантом жалоб на снижение памяти и/или легкие когнитивные нарушения, которые можно было подтвердить с помощью нейропсихологического тестирования; выраженность когнитивного снижения должна соответствовать оценке > 24 баллов по шкале MMSE (Folstein M.F. et al., 1975), оценке < 1 по шкале тяжести деменции (Clinical Dementia Rating — CDR) (Morris J.C.,

Таблица 2. Показатели когнитивного функционирования лиц, включенных в 1-ю и 2-ю группы, к началу исследования
Table 2. Characteristics of cognitive functioning of persons included in groups 1st and 2nd at the beginning of the study

Группы/Groups	1-я группа/1st group		2-я группа/2nd group	
	n	%	*n*	%
Когнитивный статус/Cognitive state	**48**	**100,0**	**32**	**100,0**
Синдром МКС/Mild cognitive impairment	11	22,9	0	0
Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction	37	77,1	8	25,0
Возрастная норма/Age norm	0	0	24	75,0

1993), и 1–3-й стадии по шкале общего ухудшения (Global Deterioration Scale — GDS) (Reisberg B., 1982) при сохранной повседневной активности пациентов (возможно только легкое ухудшение в наиболее сложных видах повседневной или социальной активности); диагноз деменции в соответствии с критериями МКБ-10 еще не может быть поставлен.

2-ю группу составили родственники, у 8 из которых выявлены признаки МКД, а у 24 человек состояние когнитивных функций соответствовало возрастной норме. На протяжении трех лет они не получали медикаментозной профилактической терапии. Их когнитивный статус оценивался каждые 1,5 года. По степени выраженности когнитивной дисфункции в целом эта группа была более легкой на момент включения в исследование, чем 1-я (терапевтическая) группа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки исходных клинических показателей и динамики показателей когнитивного функционирования применялся мультидисциплинарный подход с использованием следующих методов обследования: клинико-психологический, психометрический, молекулярно-генетический, статистический.

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 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» (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency, DRS); тест Мюнстерберга (Munsterberg Test).

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 [15].

Безопасность препарата оценивалась по шкале оценки побочного действия UKU (Lingjaerdeetal O., 1987) [16].

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 цитиколином с периодичностью в 1,5 года. Длительность курса лечения — 3 месяца. Суточная доза составляла 1000 мг 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 курса терапии, после окончания 1-го, 2-го и 3-го курсов; во 2-й группе — в начале наблюдения и в дальнейшем — каждые полтора года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе в целом к концу 1-го курса терапии выраженное и умеренное улучшение по шкале CGI-I отмечено в 58,4% случаев, к окончанию 2-го и 3-го курсов — соответственно в 70,8 и 75,0% наблюдений. К моменту окончания трех курсов терапии в 14,6% случаев улучшение оценивалось как минимальное, в 10,4% состояние не изменилось (рис. 1). К окончанию 2-го курса (по сравнению с окончанием 1-го курса) число родственников с улучшением выраженной степени значимо превышало число родственников с отсутствием изменения состояния: $p = 0,02$; к окончанию 3-го курса значимость различий оказалась еще более выраженной: $p = 0,02$.

У 6 родственников из 1 группы с диагностированным синдромом МКС когнитивное функционирование улучшилось в рамках указанного синдрома (в 5 случаях

Таблица 3. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение трехлетнего наблюдения в 1-й группе родственников

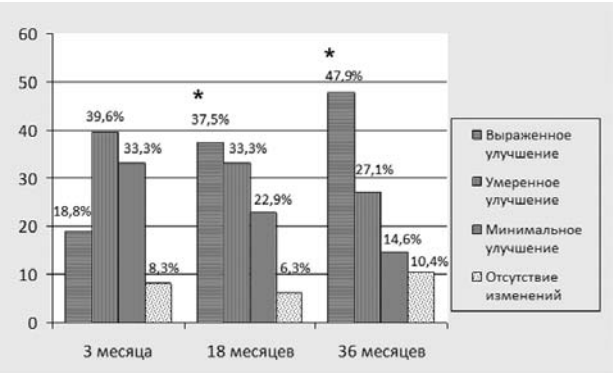
Table 3. Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during a three years observation in 1st group

1-я группа/1st group, *n* = 48	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	**28,1 ± 1,6**	**29,0 ± 1,2**	*	**29,3 ± 1,1**	*	**29,1 ± 1,4**	*
Шкала MoCA	26,7 ± 2,1	27,7 ± 1,9	*	28,1 ± 2,4	*	28,4 ± 2,1	*
Запоминание 10 слов/Direct reproduction of 10 words	6,5 ± 1,1	7,2 ± 1,0	*	7,3 ± 1,3	*	7,2 ± 1,4	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов/10 words delayed playback	5,6 ± 1,5	6,3 ± 1,6	*	6,3 ± 1,8	*	6,4 ± 1,9	*
Бостонский тест называния/Boston naming test	48,2 ± 4,4	51,0 ± 3,4	*	51,6 ± 3,7	*	52,1 ± 3,6	*
Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6:							
– повторение цифр в прямом порядке/repeating digital rows in direct order	6,5 ± 1,1	7,0 ± 1,2	*	7,2 ± 1,3	*	7,3 ± 1,4	*
– повторение цифр в обратном порядке/repeating digital rows in reverse order	5,0 ± 1,6	5,4 ± 1,8	*	5,4 ± 1,8	*	5,6 ± 1,9	*
Тест рисования часов/Clock drawing test	9,5 ± 1,1	9,7 ± 0,8		9,7 ± 0,8		9,7 ± 0,9	
Тест запоминания 5 фигур/Memorization test 5 geometric shapes	3,2 ± 1,1	3,9 ± 1,1	*	4,0 ± 1,1	*	4,0 ± 1,1	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	10,8 ± 2,0	12,2 ± 1,8	*	12,2 ± 2,8	*	12,4 ± 2,2	*
Mattis Dementia Rating Scale (Verbal fluency):							
– «звуковые ассоциации»/sound associations	17,3 ± 5,0	20,0 ± 5,6	*	20,7 ± 7,1	*	22,8 ± 6,4	*
– «категориальные ассоциации»/categorical associations	18,7 ± 5,1	21,9 ± 5,8	*	23,3 ± 6,6	*	2,48 ± 6,4	*
Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test	17,6 ± 4,2	20,1 ± 4,2	*	20,1 ± 5,0	*	21,6 ± 4,4	*

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

минимально, в 1 — умеренно). У остальных 5 родственников с синдромом МКС состояние не изменилось.

Во 2-й группе (не получавшей медикаментозной терапии) к концу 1,5 года наблюдения в половине случаев (50,0%) по шкале CGI-I установлено ухудшение минимальной степени выраженности. К окончанию трехлетнего периода наблюдения минимальное ухудшение отмечено в 62,5% случаев, в 25,0% ухудшение



* — различия статистически значимы

Рис. 1. Динамика когнитивного состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) в 1-й группе родственников после каждого из курсов терапии цитиколином в течение трехлетнего периода наблюдения

Fig. 1. The dynamics of cognitive status on the scale of general clinical impression (CGI-I) in the 1st group of relatives after each of the courses of citicoline therapy during a three-year observation period

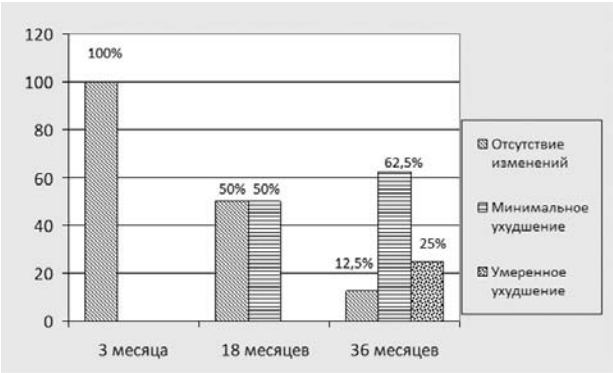


Рис. 2. Динамика когнитивного статуса по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) во 2-й группе родственников за период трехлетнего наблюдения

Fig. 2. The dynamics of cognitive status on the scale of general clinical impression (CGI-I) in the 2nd group of relatives for the period of three years of observation

Таблица 4. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение трехлетнего периода наблюдения во 2-й группе

Table 4. Dynamics of group-average 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/Evaluation time				
Шкалы и тесты/Scales and Tests	0-й день	1,5 года	*p*	3 года	*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	*
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 ($p < 0,05$).

оценено как умеренное; в 12,5% случаев изменения состояния не отмечено (рис 2). Число случаев с ухудшением состояния возрастало спустя 1,5 и 3 года наблюдения, однако различия по сравнению с исходным состоянием не достигали статистически значимой величины — $p = 0,16$.

В 1-й группе средне-групповые показатели шкал и тестов улучшались после каждого курса терапии, причем статистически значимое улучшение отмечено по большинству применявшихся шкал и тестов, за исключением теста рисования часов (табл. *3*). Во 2-й группе показатели шкал и тестов по мере проспективного наблюдения, напротив, значимо ухудшались (табл. *4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное проспективное клинико-психометрическое обследование состояния когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства больных БА в группе, получавшей каждые полтора года терапию препаратом цитиколин, показало, что к окончанию трехлетнего наблюдения когнитивное функционирование лиц с синдромом MCI значимо улучшилось в 54,5% случаев. У большинства лиц с исходно определявшейся минимальной когнитивной дефицитарностью также значимо уменьшилась выраженность когнитивных дисфункций.

Важно отметить, что улучшение показателей когнитивного функционирования к окончанию трехлетнего периода наблюдения у лиц, включенных в 1-ю группу, нельзя связать исключительно с немедленным ответом на проведение последнего курса терапии. Поскольку и перед началом этого курса лечения (т.е. через 15 мес. после окончания предшествующего 2-го курса терапии) в 29 случаях из 48 (60,4%) соответствующие показатели также значимо улучшились по сравнению с исходными оценками, а у остальных 19 чел. (39,6%) оценки оставались на исходном уровне.

По общему клиническому впечатлению (в соответствии со шкалой CGI-I) курсовая терапия цитиколином привела к моменту окончания трехлетнего наблюдения к выраженному и умеренному улучшению в 75,0% случаев. Показатели шкал MMSE и MoCA, суммарно оценивающие когнитивной статус, значимо улучшались после каждого из курсов терапии. Результаты тестов, дифференцированно оценивающих различные составляющие когнитивной деятельности, также значимо улучшались после каждого из 3 курсов терапии по всем шкалам и тестам, исключая тест рисования часов.

Анализ динамической оценки когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства больных БА, не получавших на протяжении трех лет медикаментозной терапии, показал нарастание когнитивной дефицитарности в 87,5% случаев, в том числе в 6,2% случаев был диагностирован синдром MCI.

Установлена безопасность применения повторных курсов терапии цитиколином. В период проведения лечения и в межкурсовых промежутках не было отмечено ни одного нежелательного явления. Лабораторные показатели также не претерпели негативной динамики.

Таким образом, впервые проведенное сравнительное проспективное трехлетнее исследование, направленное на поиск эффективной медикаментозной пре-

вентивной терапии, показало возможность предупреждения прогрессирования когнитивной дефицитарности у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, с помощью применения повторяющихся (с периодичностью в полтора года) курсов пероральной трехмесячной терапии цитиколином (в суточной в дозе 1000 мг).

Сопоставление результатов настоящей работы с результатами зарубежных исследований не представляется возможным, поскольку в доступных источниках литературы не обнаружено аналогичных исследований. Существенным недостатком проведенного исследования является его применение в рамках открытого сравнительного исследования, в связи с чем существует необходимость дальнейшего изучения превентивных возможностей цитиколина в группах высокого риска по БА в рамках проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение повторных курсов нейрометаболической терапии цитиколином (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 менее 5 лет) эффектов превентивной терапии препаратом цитиколин на большей по численности выборке родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGuffin P, Owen MC, O'Donovan AT, Gottesman Gaskell II. Seminars in Psychiatric Genetics. 1994. London: Gaskell. DOI: 10.1136/bmj.309.6957.818a
2. La Rue A, O'Hara R, Matsuyama SS, Jarvik LF. Cognitive changes in young-old adults: effect of family history of dementia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 1995;17:60–70. DOI: 10.1080/13803399508406582
3. Jarvik LF, Brazer D. Children of Alzheimer parents: An Overview. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 2005;18:181–186. DOI: 10.1177/0891988705281859
4. Caselli RJ, Reiman EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JL Alexander GG. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*. 2004;62:1990–1995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000129533.26544.bf
5. Levy JA, Bergeson J, Putnam K, Rosen V. Context-specific memory and apolipoprotein E (APOE) epsilon 4: cognitive evidence from the NIMH prospective study of risk for Alzheimer's disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2004;10:362–370. DOI: 10.1017/s1355617704103044
6. 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. DOI: 10.1177/0891988705281882
7. Журавин ИА, Наливаева НН, Козлова ДИ, Кочкина ЕГ, Федорова ЯБ, Гаврилова СИ. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(12):110–117. DOI: 10.17116/jnevro2015115112110-117
   Zhuravin IA, Nalivaeva NN, Kozlova DI, Kochkina EG, Fedorova YaB, Gavrilova SI. Plasma cholinesterase and neprilysin activity as potential biomarkers of mild cognitive decline syndrome and Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):110–117. DOI: 10.17116/jnevro2015115112110-117 (In Russ.).
8. Agnoli A, Bruno G, Fioravanti M, Yanagi M. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline. In: Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging. Eds. R. Wurtman, S. Corkin, J. Growden, Boston, MA: Birkhauser. 1989;649–654.
9. Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Гантман МВ, Калын ЯБ, Колыхалов ИВ. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2011;111(12):16–20. WOS:000301827600003
   Gavrilova SI, Fedorova YaB, Gantman MV, Kalyn YaB, Kolykhalov IV. Ceraxon (Citicoline) in the treatment of mild cognitive decline syndrome. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(12):16–20. WOS:000301827600003 (In Russ.).
10. Lopez-Coviella I, Agut J, Savci V, Alonso Ortiz J, Richard J. Wurtman. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipids composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J. Neurochem*. 1995;65:889–894.
11. Spiers PA, Myers M, Hochanadel GS, Lieberman HR, Wurtman RJ. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch. Neurol*. 1996;53:441–448. DOI: 10.1001/archneur.1996.00550050071026
12. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol*. 1999;56:303–308. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303
13. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient

forebrain ischemia? *Brain Res*. 2001;893:268–272. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)03280-7

14. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res*. 2003;73:308–315. DOI: 10.1002/jnr.10672
15. 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):529–533. DOI: 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.). DOI: 10.1023/A:1016610727938
16. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale. Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl*. 1987;334:1–100. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566

Сведения об авторах

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

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Гаврилова Светлана Ивановна, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделом гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0001-6683-0240

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Пономарева Елена Валерьевна, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-2835-5706

E-mail: elena-pon@hotmail.com

Information about the authors

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

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Svetlana I. Gavrilova, Professor, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of Geriatric Psychiatry Department, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0001-6683-0240

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Elena V. Ponomareva, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-2835-5706

E-mail: elena-pon@hotmail.com

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Селезнева Наталья Дмитриевна/Natalia D. Selezneva

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Дата поступления 27.07.2020 Received 27.07.2020	Дата рецензии 31.08.2020 Revised 31.08.2020	Дата принятия 03.09.2020 Accepted for publication 03.09.2020