

© Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рощина, Е.В. Пономарева,
С.И. Гаврилова, 2021

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.892;615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>

Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии

Наталья Д. Селезнева, Ирина Ф. Рощина, Елена В. Пономарева, Светлана И. Гаврилова

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Дмитриевна Селезнева, nselezneva@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: изучение ближайших и отдаленных (посттерапевтических) эффектов курсовой трехмесячной терапии препаратом цитиколин у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Включенные в исследование родственники обнаруживали признаки минимальной когнитивной дисфункции (МКД) или синдрома мягкого когнитивного снижения (МКС; в английской транскрипции MCI — Mild Cognitive Impairment, по МКБ-10 рубрика F06.7). **Участники исследования:** в исследовании приняли участие 90 родственников 1-й степени родства пациентов с установленным диагнозом БА: 24 человека с синдромом МКС и 66 человек с МКД. **Дизайн исследования:** открытое сравнительное мультидисциплинарное изучение полугодовой динамики когнитивного функционирования двух групп родственников, получавших трехмесячные курсы терапии цитиколином. Исходные показатели когнитивного функционирования родственников с синдромом МКС и МКД сравнили с показателями к моменту окончания трехмесячной курсовой терапии цитиколином в суточной дозе 1000 мг и спустя 3 мес. после окончания курса лечения. **Методы:** клинико-психопатологический, нейропсихологический, психометрический, генетический, статистический. **Результаты:** значимое позитивное влияние курсовой терапии цитиколином на когнитивную недостаточность родственников 1-й степени родства больных БА установлено как у лиц с минимальной когнитивной дисфункцией, так и с более выраженными когнитивными расстройствами, соответствующими критериям диагностики синдрома МКС. Значимо большая величина как ближайшего, так и отдаленного терапевтического эффекта цитиколина при МКД по сравнению с синдромом МКС регистрировалась по психометрическим и нейропсихологическим показателям, характеризующим произвольное заучивание вербальных и зрительных стимулов, оптико-пространственную деятельность, произвольное внимание и ассоциативное вербальное мышление. **Заключение:** результаты исследования могут быть положены в основу модели профилактики прогрессирования когнитивного дефицита и деменции у лиц с высоким риском развития БА, т.е. у лиц, имеющих как генетический риск, так и проявления когнитивной недостаточности.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, синдром мягкого когнитивного снижения, минимальная когнитивная дисфункция, цитиколин

Для цитирования: Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В., Гаврилова С.И. Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии. *Психиатрия*. 2021;19(4):42–51. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>

RESEARCH

UDC 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>

Citicoline in the Treatment of Mild Cognitive Impairment in Blood Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Immediate and Long-Term Effects of Course Therapy

Natalia D. Selezneva, Irina F. Roshchina, Elena V. Ponomareva, Svetlana Iv. Gavriloa

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Natalia D. Selezneva, nselezneva@yandex.ru

Summary

The aim was to study immediate and long-term (post-therapeutic) effects of a three-month course of therapy with citicoline in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD). All the included relatives of patients with AD revealed signs of minimal cognitive dysfunction (MCD) and mild cognitive decline syndrome (MCI — Mild Cognitive Impairment, ICD-10 code F06.7). **Study participants:** the study involved 90 first-degree relatives: 24 with MCI and 66 with MCD. **Study design:** an open-label comparative multidisciplinary study of the six-month dynamics of cognitive functioning of two groups of relatives who received

a three-month course of citicoline therapy. The baseline indicators of the cognitive functioning of relatives with MCI syndrome and MKD were compared with the indicators at the end of the three-month course of therapy with citicoline at a daily dose of 1000 mg as well as 3 months after the end of the course of treatment. **Methods:** clinical, psychopathological, neuropsychological, psychometric, genetic, statistical ones. **Results:** a significant positive effect of the course therapy with citicoline on the cognitive impairment of 1st degree AD-patients' relatives with minimal cognitive dysfunction and more pronounced cognitive impairments met the diagnostic criteria for MCI syndrome has been found. A significantly greater value of both immediate and long-term therapeutic effect of MKD compared with MCI in relatives was established by psychometric and neuropsychological indicators characterizing voluntary memorization of verbal and visual stimuli, optical and spatial activity, voluntary attention, and associative verbal thinking. **Conclusion:** the results of the study can be used as the basis for a model of prevention of the progression of cognitive deficit and the development of dementia in persons with a high risk of developing AD, i.e. in individuals with both genetic risk and signs of cognitive impairment.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive decline syndrome, minimal cognitive dysfunction, Citicoline

For citation: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Ponomareva E.V., Gavrilova S.Iv. Citicoline in the Treatment of Mild Cognitive Impairment in Blood Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Immediate and Long-Term Effects of Course Therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):42–51. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность настоящей работы определяется полученными ранее данными о выявлении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) задолго до возможного развития у них клинически диагностированной БА, что предположительно может свидетельствовать о наиболее ранних симптомах начинающегося нейродегенеративного процесса. При изучении когнитивной сферы кровных родственников больных БА (по сравнению с контрольными группами соответствующего возраста, не являющимися родственниками больных БА) получены доказательства мнестической дисфункции [1]. Обнаружены сниженные когнитивные способности [2], дефицитарность исполнительной деятельности, вербальной и зрительной памяти, недостаточность абстрактного мышления и способности к обучению [3], недостаточность зрительной и слухоречевой памяти, оптико-пространственной деятельности и произвольной регуляции деятельности, а также дефицитарность пространственной и кинетической организация праксиса [4].

В ряде исследований установлено негативное влияние носительства $\epsilon 4$ -аллеля ApoE-гена на состояние когнитивной деятельности родственников больных БА, проявляющееся в большей выраженности дисфункции внимания и рабочей памяти, усвоения практических навыков, вербальной памяти (запоминание и воспроизведение), зрительно-пространственной дисфункции по сравнению с родственниками, не имеющими $\epsilon 4$ -аллеля ApoE-гена [5–7].

Это объясняется тем, что полиморфный $\epsilon 4$ -аллель гена ApoE является основным генетическим фактором риска БА, повышающим вероятность заболевания более чем в три раза. Белок, кодируемый $\epsilon 4$ -аллелем, имеет измененную функциональную активность, что способствует ускоренному развитию нейродегенерации, обусловленному нарушением обмена липидов в ЦНС, увеличением формирования нейротоксичных олигомеров амилоида-бета, замедлением клиренса амилоида-бета из ЦНС, а также нарушением регуляции иммунных процессов в ЦНС [8].

Результаты проведенных исследований указывают на необходимость разработки мер, направленных на профилактику нарастания дефицита когнитивного функционирования у лиц с высоким риском развития БА.

Известны зарубежные исследования, в которых установлено позитивное влияние цитиколина на когнитивные расстройства в пожилом возрасте [9, 10].

С 2011 г. в отделении гериатрической психиатрии НЦПЗ проводятся исследования, направленные на разработку методов предупреждения прогрессирования когнитивной недостаточности у кровных родственников больных БА с помощью ряда препаратов с нейрометаболическим механизмом действия (церебролизин, холина альфосцерат, цитиколин, актовегин) [11, 12].

В современных отечественных исследованиях установлены множественные нейропротективные и прокогнитивные компоненты фармакологического действия цитиколина, в том числе доказана клиническая эффективность препарата при синдроме мягкого когнитивного снижения амнестического типа (аМСИ) и при БА на стадии мягкой-умеренной деменции [13, 14].

Цитиколин является предшественником основного структурного компонента мембран нейронов — фосфатидилхолина. Препарат оказывает стимулирующее действие на регенерацию ацетилхолинергических нейронов, нормализует их функциональную активность, увеличивает синтез ацетилхолина, предупреждает повреждающее воздействие свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза [15, 16].

Цель настоящего исследования — изучение ближайших и отдаленных (посттерапевтических) эффектов трехмесячного курса терапии цитиколином признаков МКД или синдрома МКС у родственников 1-й степени родства больных БА.

Дизайн исследования: открытое сравнительное мультидисциплинарное изучение ближайших и отдаленных эффектов курсовой трехмесячной терапии родственников больных БА цитиколином в суточной дозе 1000 мг.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации 1964 г., ее пересмотренному варианту 2013 г. и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

Участники исследования: когорта родственников 1-й степени родства пациентов с БА, наблюдавшихся в период 2014–2020 гг. в отделении гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. Все участники исследования подписывали информированное согласие на лечение и наблюдение в рамках исследования.

Диагноз вероятной БА у пробандов соответствовал диагностическим критериям МКБ-10 (1992), рубрики F00.0 и F00.1.

Когорту родственников составили 28 мужчин и 62 женщины (соответственно 31,1 и 68,9%) в возрасте от 30 до 84 лет (средний возраст $55,8 \pm 14,0$ лет) (табл. 1). Число детей больных БА, вошедших в когорту (84,4%), преобладало над числом сестер и братьев (15,6%). В 48,9% случаев у родственников больных БА установлен генотип ApoE4(+), в 51,1% — генотип ApoE4(-).

У 24 родственников диагностирован синдром мягкого когнитивного снижения (МКС; код F06.7 по МКБ-10). У 66 родственников при объективном обследовании выявлена минимальная когнитивная дисфункция (МКД), характеризующаяся легкими признаками дисмнезии, пространственной и зрительной дисгнозии, диспрагии и/или дисфазии (табл. 2).

Диагноз МКС (в англоязычной терминологии MCI, Mild Cognitive Impairment) основывался на критериях международной исследовательской группы R. Petersen и соавт. (1999), а именно на жалобах пациентов на ухудшение памяти, подтвержденное объективным информантом. Выявленное при объективном нейропсихологическом обследовании когнитивное функционирование должно соответствовать оценке > 24 баллов по шкале MMSE, оценке 0,5 по шкале тяжести деменции Clinical Dementia Rating scale (CDR) [Morris J.C., 1993] и 1–3-й стадии по шкале общего ухудшения Global Deterioration Scale (GDS) [Reisberg B., 1982]; повседневная активность пациентов оставалась сохранной [17].

Диагностика МКД основывалась на субъективных жалобах на легкие мнестические затруднения, касающиеся событий текущего времени и новой, особенно цифровой, информации, на трудности усвоения мануальных навыков и пространственных взаимоотношений; на объективном выявлении легкого снижения показателей зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, оптико-пространственной деятельности, а также легких трудностей произвольной регуляции деятельности, обнаруживаемых при углубленном нейропсихологическом обследовании. Социальная, профессиональная и повседневная активность этих лиц оставались полностью сохранной [12].

Группы с синдромом МКС и МКД по соотношению генотипов ApoE4(+) и ApoE4(-) не различались (табл. 3).

Таблица 1. Половозрастная и генетическая характеристика когорты обследованных родственников
Table 1. Age, sex and genetic characteristics of the cohort of examined relatives

Признаки/Signs	Когорта в целом/Cohort as a whole, n = 90
Средний возраст (лет)/Mean age (y)	55,8 ± 14,0 (30–84)
Мужчины/Male	28 (31,1%)
Женщины/Female	62 (68,9%)
ApoE4(+)	44 (48,9%)
ApoE4(-)	46 (51,1%)

Таблица 2. Распределение по показателям когнитивного статуса в когорте обследованных лиц к началу исследования

Table 2. Distribution on the indicators of cognitive status in examined persons of cohort before the beginning of the study

Когнитивный статус/Cognitive state	Когорта в целом/Cohort as a whole	
	n	%
	90	100,0
Синдром МКС/Mild cognitive impairment	24	26,7
Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction	66	73,3

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки показателей когнитивного функционирования применялись клинично-психологический, нейропсихологический, психометрический, генетический и статистический методы.

Нейропсихологическое обследование проводилось с использованием «Экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте» с количественной и качественной оценкой различных составляющих психической деятельности (Корсакова Н.К. и соавт., 2009) [18].

Психометрическое обследование включало шкалы, оценивающие когнитивные функции в целом: мини-тест оценки когнитивных функций (MMSE — Mini-Mental State Examination) (Folstein M. et al., 1975), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA — Montreal Cognitive Assessment); шкалу общего клинического впечатления (CGI — Clinical Global Impression scale). Применялись тесты, дифференцированно оценивающие различные когнитивные функции: тест произвольного запоминания 10 слов (Лурия А.Р., 2003); Бостонский тест называния (BNT — Boston naming test); субтест 6 теста Векслера (David Wechsler's Scale, subtest 6); тест рисования часов (CDT — Clock Drawing Test); тест запоминания пяти геометрических фигур (Хомская Е.Д., 2007); тест Бентона (Benton Visual Retention Test, BVRT); субтесты «звуковые» ассоциации и «категориальные» ассоциации (DRS — Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency); тест Мюнстерберга (Munsterberg Test).

Таблица 3. Число лиц с генотипами ApoE(+) и ApoE4(-) в группах с синдромом МКС и МКД
Table 3. Number of individuals with genotypes ApoE(+) and ApoE4(-) in groups with MCI syndrome and MKD

ApoE-генотип/ ApoE genotype	Синдром МКС/ Mild cognitive impairment		Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction	
	n	%	n	%
ApoE4(+)	12	50,0	32	48,5
ApoE4(-)	12	50,0	34	51,5
Всего/Total	24	100,0	66	100,0

Таблица 4. Оценка результатов терапии групп родственников с МКС и МКД по шкале CGI-I непосредственно после окончания курса терапии и спустя 3 мес. после его окончания

Table 4. Assessment of the therapy results in relatives with MCD and MCI according to the CGI-I scale immediately after the end of the therapy course and 3 months after its completion

Шкала CGI-I/CGI-I scale	Группы/Groups	Время оценки/Evaluation time							
		3 мес./3 months				6 мес./6 months			
		Синдром МКС/Mild cognitive impairment, n = 24				Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction, n = 66			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Выраженное улучшение/Marked improvement	0	0	0	0	24	36,4	31	47,0	
Умеренное улучшение/Moderate improvement	8	33,3	4	16,7	28	42,4	30	45,4	
Минимальное улучшение/Minimal improvement	12	50	8	33,3	13	19,7	5	7,6	
Отсутствие изменений/No change	4	16,7	12	50,0	1	1,5	0	0	

Геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови, исследовалась по стандартной методике фенол-хлороформной экстракции. Методом полимеразной цепной реакции по стандартной процедуре проводилось генотипирование ApoE-аллелей [19].

По шкале оценки побочного действия UKU оценивалась безопасность препарата (Lingjaerdeetal O., 1987) [20].

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoft Inc. (США) (Реброва О.Ю., 2002). Для сравнения показателей между двумя независимыми группами использовали непараметрические U-критерии Манна–Уитни и критерий Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методика терапии

На протяжении трех месяцев назначалась терапия цитиколином в суточной дозе 1000 мг перорально.

Метод оценки

Сравнили показатели когнитивного функционирования у родственников с МКС и МКД до начала курса терапии цитиколином (0-й день), сразу после его окончания (3 мес.) и спустя 3 мес. после окончания лечебного курса (6 мес.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По шкале CGI-I улучшение выраженной и умеренной степени к окончанию курса терапии при МКД достигалось наиболее часто (в 78,8% случаев). При МКС в одной трети части случаев (33,3%) достигнуто улучшение умеренной степени; улучшения выраженной степени

ни в одном случае не установлено; наиболее часто (в 50,0% случаев) отмечалось минимальное улучшение; в 16,7% наблюдалось отсутствие изменений (табл. 4).

Анализ отдаленных (посттерапевтических) эффектов спустя 3 мес. после окончания курсового лечения показал возрастание числа лиц с выраженным и умеренным улучшением при МКД до 92,4%. При синдроме МКС отмечалось снижение частоты умеренного улучшения до 16,6%, минимального улучшения — до 33,3% и увеличение частоты лиц с отсутствием улучшения (в 50% случаев).

Оценка ближайших и отдаленных эффектов при МКД (по шкалам и тестам)

При МКД к окончанию курса терапии практически по всем шкалам и тестам отмечено статистически значимое улучшение среднегрупповых оценок. Исключение составил тест рисования часов, по которому исходные оценки оставались близкими к максимальным (табл. 5).

Спустя 3 мес. после окончания курса лечения величина улучшения оставалась на статистически значимом уровне по всем шкалам и тестам (исключая тест рисования часов). Существенное значение имеет тот факт, что степень улучшения исходных среднегрупповых оценок по сравнению с оценкой к окончанию терапевтического курса также возростала. Исключение составил среднегрупповой показатель шкалы MMSE, снизившийся на 0,2 балла к 6-му месяцу по сравнению с 3-м месяцем.

Оценка ближайших и отдаленных эффектов при МКС (по шкалам и тестам)

При МКС значимое улучшение к окончанию курса терапии достигнуто по мини-тесту оценки когнитивных

Таблица 5. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (в баллах) при синдроме МКС и при МКД**Table 5.** Dynamics of the average group indicators of cognitive functioning (in points) in patients with MCI syndrome and with MKD

Шкалы и тесты/ Scales and Tests	Группы/Groups		Время оценки/Points of assessment							
			Синдром МКС/Mild cognitive impairment				Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction			
	0-й день/ Baseline	3 мес./ 3 months	p	6 мес./ 6 months	p	0-й день/ Baseline	3 мес./ 3 months	p	6 мес./ 6 months	p
MMSE	26,3 ± 0,7	27,3 ± 0,9	*	26,9 ± 1,0	*	27,2 ± 0,9	29,7 ± 0,6	*	29,5 ± 0,6	*
MoCA	22,8 ± 1,8	24,0 ± 2,3	*	23,6 ± 2,4	*	27,2 ± 1,5	28,8 ± 1,1	*	29,0 ± 1,1	*
Запоминание 10 слов/Direct reproduction of 10 words	5,3 ± 0,9	6,0 ± 0,8	*	5,5 ± 1,0	*	6,8 ± 0,9	7,8 ± 0,9	*	7,9 ± 0,9	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов/10 words delayed playback	3,8 ± 0,9	3,8 ± 1,0	–	3,8 ± 1,0	–	6,2 ± 1,3	6,9 ± 1,3	*	7,2 ± 1,4	*
Бостонский тест называния/Boston naming test	42,6 ± 2,1	44,4 ± 2,4	*	43,8 ± 2,1	*	50,0 ± 3,5	52,7 ± 2,3	*	53,1 ± 2,0	*
Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6:										
— повторение цифр в прямом порядке/ repeating digital rows in direct order	5,3 ± 1,0	5,9 ± 0,8	–	5,3 ± 1,1	–	6,9 ± 1,1	7,8 ± 1,3	*	8,0 ± 1,1	*
— повторение цифр в обратном порядке/ repeating digital rows in reverse order	3,5 ± 0,7	3,5 ± 0,7	–	3,0 ± 0,9	–	5,3 ± 1,4	5,9 ± 1,6	*	6,1 ± 1,5	*
Тест рисования часов/Clock drawing test	7,8 ± 1,4	8,7 ± 1,3	*	8,2 ± 1,5	*	9,8 ± 0,4	9,9 ± 0,1	–	10,0 ± 0,1	–
Тест запоминания 5 фигур/Memorization test 5 geometric shapes	1,8 ± 0,7	2,2 ± 0,9	–	2,2 ± 1,0	–	3,7 ± 1,0	4,3 ± 0,8	*	4,7 ± 0,6	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	7,7 ± 1,0	8,6 ± 1,1	*	8,2 ± 1,1	*	11,6 ± 1,5	13,1 ± 0,9	*	13,3 ± 0,9	*
Тест Маттиса/Mattis Dementia Rating Scale (Verbal fluency):										
— звуковые ассоциации/sound associations	12,5 ± 2,0	14,5 ± 2,6	*	13,3 ± 2,1	*	17,7 ± 4,3	22,0 ± 4,7	*	22,6 ± 4,5	*
— категориальные ассоциации/categorical associations	13,7 ± 2,2	16,1 ± 3,0	*	15,3 ± 3,3	*	20,3 ± 4,7	24,6 ± 4,7	*	25,0 ± 4,5	*
Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test	14,0 ± 2,5	15,9 ± 3,0	*	15,3 ± 3,0	*	19,1 ± 3,5	22,1 ± 2,9	*	22,7 ± 2,6	*

* Различия статистически значимы/Significant differences ($p < 0,05$).

функций (MMSE) и по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), а также по большинству применявшихся тестов. По тестам воспроизведения 10 слов после интерференции и повторению цифр в прямом порядке среднегрупповые оценки не улучшились. Незначимым оказалось улучшение исходного показателя теста повторения цифр в обратном порядке, а исходный показатель теста запоминания пяти фигур к концу терапевтического курса снизился (табл. 5).

Спустя 3 мес. после окончания лечения исходные показатели шкал MMSE и MoCA, оставаясь улучшенными на статистически значимом уровне, незначительно снизились (на 0,4 балла). На статистически значимом уровне также оставались улучшенными среднегрупповые показатели большинства тестов, хотя величина улучшения по сравнению с ближайшей посттерапевтической оценкой была меньшей. Оценка по тесту запоминания пяти фигур не изменилась по сравнению с достигнутой к концу курса терапии. Показатель повторения цифр в прямом порядке оставался на исходном уровне. Оценка воспроизведения 10 слов после интерференции вернулась к исходному уровню. Показатель теста повторения цифр в обратном порядке

по сравнению с исходным показателем незначимо снизился.

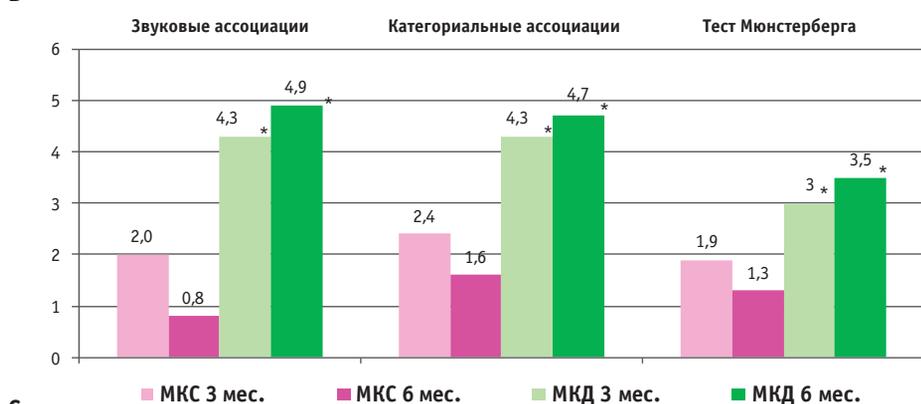
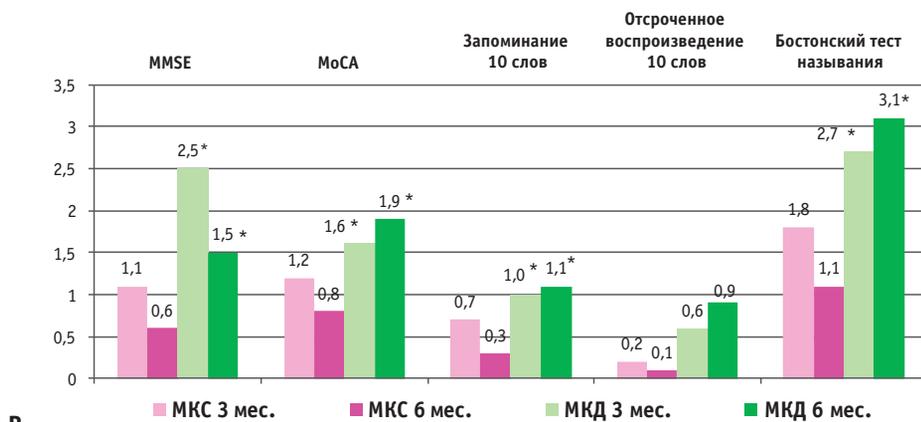
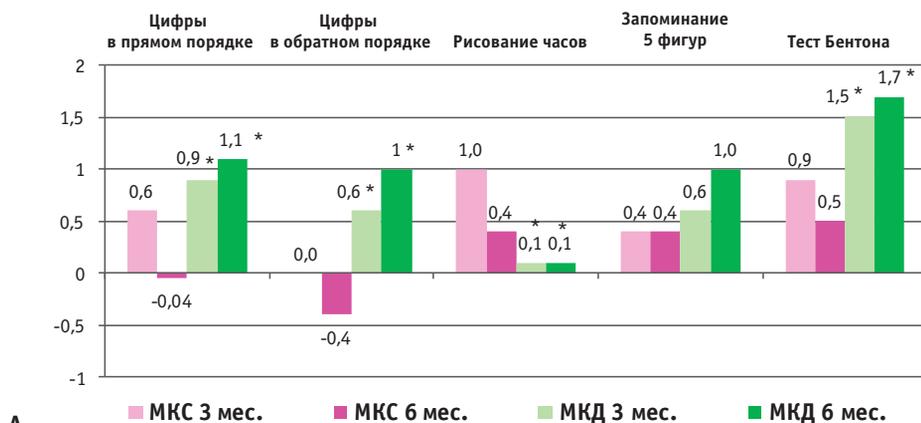
Оценка величины терапевтического эффекта (по разнице в степени улучшения показателей когнитивного функционирования между группами с синдромом МКС и МКД) показала значимо большее улучшение исходных оценок при МКД как к окончанию курса терапии, так и спустя 3 мес. после завершения лечения по преобладающему большинству применявшихся шкал и тестов (за исключением тестов воспроизведения 10 слов после интерференции и рисования 5 фигур) (рис. 1А, 1Б, 1В). Это свидетельствует о значимом улучшении произвольного заучивания вербальных и зрительных стимулов, оптико-пространственной деятельности, произвольного внимания и ассоциативного вербального мышления.

Результаты нейропсихологической оценки после окончания курса лечения показали значимое улучшение по сравнению с исходными показателями по всем 10 пробам «Экспресс-методики» в группе родственников с МКД. Наблюдалось улучшение показателей динамического, пространственного и регуляторного праксиса, конструктивной деятельности, зрительной,

вербальной и семантической памяти, самостоятельного программирования в вербальном мышлении. В группе родственников с синдромом МКС значимое улучшение установлено по пяти пробам и общему баллу «Экспресс-методики»: к окончанию лечения отмечалось улучшение показателей выполнения конструктивной деятельности, увеличение объема зрительной и семантической памяти, улучшение показателей вербального мышления, а также уменьшение ошибок в пространственном праксисе (табл. 6). При этом не получены

значимые различия в слухоречевой памяти (по параметрам объема непосредственного запоминания и отсроченного воспроизведения), в динамическом и регуляторном праксисе, в семантической организации речи.

Результаты нейропсихологического обследования спустя 3 мес. после окончания курса терапии в группе родственников с МКД показали, что в течение этого времени сохраняется значимое улучшение по всем пробам и общему баллу «Экспресс-методики». У родственников этой группы сохранялись высокие показатели



* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рис. 1. Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования между группами лиц с синдромом МКС и МКД (по разности среднегрупповых оценок между 0-м днем и оценок к окончанию курса лечения, а также спустя 3 мес. после завершения курса терапии)

Fig. 1. Comparison of the dynamics of the indicators of cognitive functioning between the groups of persons with the MCI syndrome and MKD (according to the difference between the mean group assessments between day 0 and assessments by the end of the treatment course, as well as 3 months after the completion of the therapy course)

Таблица 6. Динамика среднегрупповых показателей (в баллах) по результатам выполнения проб «Экспресс-методики» при МКС и МКД

Table 6. Dynamics of the average group indicators (in points) according to the results of the «Express-methods» tests in MCI and MKD

Показатели «Экспресс-методики» /Indicators of the «Express-methods»	Группы/Groups		Время оценки/Points of assessment							
	Синдром МКС/Mild cognitive impairment				Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction					
	0-й день/ Baseline	3 мес./ 3 months	p	6 мес./ 6 months	p	0-й день/ Baseline	3 мес./ 3 months	p	6 мес./ 6 months	p
	M ± SD	M ± SD		M ± SD		M ± SD	M ± SD		M ± SD	
Объем непосредственного запоминания вербальных стимулов/The amount of direct memorization of verbal stimuli	1,44 ± 0,5	1,34 ± 0,6	–	1,41 ± 0,6	–	1,64 ± 0,6	0,59 ± 0,5	*	0,59 ± 0,5	*
Конструктивная деятельность/Constructive activity	1,09 ± 0,7	0,56 ± 0,6	*	0,57 ± 0,5	*	0,85 ± 0,6	0,12 ± 0,3	*	0,13 ± 0,3	*
Динамический праксис/Dynamic praxis	1,35 ± 0,5	1,29 ± 0,7	–	1,32 ± 0,5	–	0,89 ± 0,6	0,13 ± 0,3	*	0,14 ± 0,3	*
Объем отсроченного воспроизведения вербальных стимулов/Delayed playback verbal stimuli	1,44 ± 0,5	1,41 ± 0,7	–	1,45 ± 0,5	–	1,15 ± 0,4	0,33 ± 0,5	*	0,41 ± 0,5	*
Объем зрительной памяти/Visual memory	4,84 ± 1,3	4,35 ± 1,2	*	4,82 ± 1,2	–	4,38 ± 0,9	3,46 ± 0,9	*	3,47 ± 0,9	*
Вербальное мышление/Verbal thinking	0,63 ± 0,5	0,35 ± 0,5	*	0,37 ± 0,5	*	0,31 ± 0,5	0,05 ± 0,2	*	0,05 ± 0,2	*
Семантическая память/Semantic memory	1,35 ± 0,7	0,67 ± 0,8	*	0,65 ± 0,5	*	0,59 ± 0,6	0,08 ± 0,3	*	0,09 ± 0,3	*
Понимание логико-грамматических конструкций/Understanding logical and grammatical constructions	1,28 ± 0,7	1,24 ± 0,8	–	1,25 ± 0,7	–	0,69 ± 0,7	0,10 ± 0,3	*	0,10 ± 0,3	*
Регуляторный праксис/Regulatory praxis	1,14 ± 0,7	1,05 ± 0,7	–	1,15 ± 0,7	–	0,62 ± 0,6	0,08 ± 0,3	*	0,09 ± 0,3	*
Пространственный праксис/Spatial praxis	1,42 ± 0,6	0,91 ± 0,8	*	1,40 ± 0,6	–	0,97 ± 0,6	0,15 ± 0,4	*	0,17 ± 0,4	*
Сумма по «Экспресс-методике»/Amount by the «Express-methods»	16,10 ± 5,7	13,17 ± 6,1	*	14,89 ± 6,3	–	12,10 ± 5,1	5,0 ± 2,8	*	5,26 ± 2,5	*

* Различия статистически значимы/Significant differences ($p < 0,05$).

запоминания зрительных и слухоречевых стимулов, семантической памяти, оптико-пространственной деятельности, семантической организации речи, кинетического и пространственного компонентов праксиса.

В группе с МКС через 3 мес. после окончания терапии значимое улучшение по сравнению с началом лечения наблюдалось по трем пробам из 10: сохранялись высокие результаты в конструктивной деятельности, в семантической памяти и вербальном мышлении. По остальным параметрам когнитивной сферы наблюдалось незначимое ухудшение выполнения проб по сравнению с начальными результатами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ терапевтической динамики показателей когнитивных функций когорты родственников 1-й степени родства больных БА показал улучшение к окончанию курсовой терапии препаратом цитиколин по большинству применявшихся шкал и тестов как у родственников с синдромом МКС, так и с МКД. Однако улучшение выраженной и умеренной степени по общему клиническому впечатлению вдвое чаще достигалось при МКД, чем при синдроме МКС (соответственно 78,8 и 33,3%). Кроме того, если при МКД статистически значимое улучшение установлено практически по всем шкалам

и тестам (исключение составил тест рисования часов, исходная оценка по которому в большинстве случаев являлась максимальной), то при синдроме МКС — только по большинству тестов (исключая тесты Векслера, воспроизведения 10 слов после интерференции запоминания 5 фигур).

При МКД спустя 3 мес. после окончания курсового лечения отмечено нарастание эффектов терапии. По общему клиническому впечатлению частота выраженного и умеренного улучшения достигла 92,4%. Напротив, при синдроме МКС частота умеренного улучшения снизилась до 16,6%, а в половине случаев состояние вернулось к исходному уровню.

При синдроме МКС через 3 мес. после окончания лечения показатели улучшения по сравнению с исходной оценкой, оставаясь на статистически значимом уровне по большинству тестов, тем не менее уменьшались, а среднегрупповые показатели отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом и обратном порядке оказались даже ниже исходных оценок. Оценки по тестам отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и повторения цифр в прямом порядке вернулись к исходному уровню, а оценка по тесту повторения цифр в обратном порядке снизилась по сравнению с исходной.

Результаты нейропсихологической оценки динамики когнитивных функций к концу курсовой терапии

цитиколином показали, что в группе МКД наблюдалось комплексное улучшение по всем показателям «Экспресс-методики», тогда как у родственников с МКС значимое улучшение наблюдалось только по 5 из 10 показателей.

Спустя 3 мес. после окончания лечения у родственников с МКД сохранялись стабильные результаты при оценке всех параметров когнитивных функций. У родственников с МКС значимый эффект лечения регистрировался только в конструктивной деятельности, при запоминании по смыслу организованных стимулов и в вербальном мышлении.

Показана безопасность применения курсовой терапии цитиколином: в период проведения курса лечения нежелательных явлений не было. Лабораторные показатели также не претерпели негативной динамики.

Отсутствие в доступных источниках результатов зарубежных исследований не позволяет провести сравнительное сопоставление данных, полученных в настоящей работе. Опубликованные данные отечественных исследований основывались на изучении небольших когорт родственников больных БА. Группы родственников, лечившихся цитиколином, имели небольшую численность [21, 22].

Ограничением настоящей работы является ее проведение в рамках открытого исследования и относительно короткая продолжительность наблюдения. В связи с этим необходимо изучение превентивных возможностей цитиколина в долговременных проспективных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов настоящей работы показал положительное воздействие курсовой терапии препаратом нейрометаболического действия цитиколином на когнитивный статус родственников 1-й степени при различной степени выраженности у них исходной когнитивной дисфункции — МКС и МКД.

На это указывает повышение среднегрупповых оценок по шкалам и психометрическим тестам, свидетельствующее о значимом улучшении в обеих исследованных группах родственников 1-й степени родства больных БА конструктивной деятельности, номинативной функции речи, зрительной памяти, произвольного внимания и вербального мышления.

Результаты углубленной нейропсихологической оценки различных параметров когнитивных функций также обнаружили значимый терапевтический эффект в обеих леченных цитиколином группах в отношении оптико-пространственной деятельности, пространственной составляющей праксиса, семантической памяти и вербального мышления. Можно отметить, что в группе МКД наблюдалось более комплексное улучшение когнитивных функций.

Установленный статистически более выраженный эффект лечения по большинству шкал и тестов при МКД (по сравнению с синдромом МКС) указывает

на целесообразность как можно более раннего (уже на этапе минимальной когнитивной дисфункции) применения нейрометаболической терапии, направленной на предупреждение развития нейродегенеративного процесса.

Таким образом, применение курсового лечения препаратом цитиколин, обладающим нейрометаболическим механизмом действия, можно рассматривать в качестве возможной модели превентивной терапии, целью которой служит предупреждение прогрессирования когнитивной дисфункции и формирования деменции при высоком риске развития БА, а именно у лиц с генетическим риском и проявлениями легкой когнитивной недостаточности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. 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. <https://doi.org/10.1080/13803399508406582>
2. Small GW, Okonek A, Mandelkern MA, La Rue A, Chang L, Khonsary A, Ropchan J., Bland WH. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study. *Int Psychogeriatr*. 1994;6:23–44. <https://doi.org/10.1017/S1041610294001596>
3. Jarvik LF, Brazer D. Children of Alzheimer parents: An Overview. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18:181–186. <https://doi.org/10.1177/0891988705281859>
4. Селезнева НД, Рошина ИФ, Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Гантман МВ, Коровайцева ГИ, Кунижева СС, Рогаев ЕИ. Психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10):8–13. Selezneva ND, Roshchina IF, Gavrilova SI, Fedorova YaB, Gantman M, 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 psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(10):8–13. (In Russ.)
5. 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. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129533.26544.bf>
6. 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. <https://doi.org/10.1017/s1355617704103044>
7. 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. <https://doi.org/10.1177/0891988705281882>
8. Малашенкова ИК, Крынский СА, Мамошина МВ, Дидковский НА. Полиморфизм гена АРОЕ: влияние аллеля АРОЕ4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Медицинская иммунология.* 2018;20(3):303–312. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-31222>
Malashenkova IK, Krynskiy SA, Mamoshina MV, Didkovskiy NA. Polimorfizm gena APOE: vliyanie allelya APOE4 na sistemnoe vospalenie i ego rol' v patogeneze bolezni Al'cgejmera. *Medicinskaya immunologiya.* 2018;20(3):303–312. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-31222>
 9. Garcia-Cobos R, Frank-Garcia A, Gutierras-Fernandes M, Diez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative. *J. Neurol Sci.* 2010;229 (1–2):188–192. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.08.027>
 10. Spiers PA, Myers D, Mochanadel GS, Lieberman HR, Wurman RJ. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol.* 1996;53:441–448. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550050071026>
 11. Селезнева НД, Рощина ИФ, Коровайцева ГИ, Гаврилова СИ. Профилактика прогрессирования когнитивной недостаточности (у родственников 1-й степени родства) пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(10):30–36. <https://doi.org/10.17116/Jnevro201811810330>
Selezneva ND, Roshchina IF, Korovaytseva GI, Gavrilova SI. Prevention of the progression of cognitive impairment (in 1st-degree relatives) of patients with Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(10):30–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Jnevro201811810330>
 12. Селезнева НД, Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. 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>
Selezneva ND, Kolykhalov IV, Gavrilova SI. Comparative prospective multidisciplinary study of the effectiveness of choline alfoscerate in the prevention of the progression of cognitive deficit in relatives of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* (In Russ.). 2020;18(1):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
 13. 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 neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* (In Russ.). 2011;111(12):16–20. WOS:000301827600003
 14. 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. <https://doi.org/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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(12):110–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112110-117>
 15. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? *Brain Res.* 2001;893:268–272. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03280-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03280-7)
 16. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2003;73:308–315. <https://doi.org/10.1002/jnr.10672>
 17. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
 18. Корсакова НК, Балашова ЕЮ, Рощина ИФ. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2009;2:44–50.
Korsakova NK, Balashova EYu, Roshchina IF. Express-method for assessing cognitive functions in normal aging. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2009;2:44–50. (In Russ.).
 19. Коровайцева ГИ, Щербатых ТВ, Селезнева НД, Гаврилова СИ, Голимбет ВЕ, Воскресенская НИ, Робаев ЕИ. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (АРОЕ) и различными формами болезни Альцгеймера. *Генетика.* 2001;37 (4):529–533. <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
Korovajceva GI, Shcherbatyh TV, Selezneva ND, Gavrilova SI, Golimbet VE, Voskresenskaya NI, Rogaev EI. Genetic association between alleles of the apolipoprotein E gene (APOE) and various forms of Alzheimer's disease. *Genetika.* 2001;37(4):529–535. (In Russ.). <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
 20. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
21. 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. eLIBRARY ID: 36907661
Selezneva ND, Roshchina IF, Gavrilova SI. Methods of neurometabolic therapy in the prevention of cognitive deficits in 1st degree relatives of patients with Alzheimer’s disease. *Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i nevrologii.* 2018;3–4:8–18. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36907661
22. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Пономарева ЕВ. 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>
Selezneva ND, Gavrilova SI, Ponomareva EV. The efficacy and safety of citicoline in preventing the progression of cognitive deficits in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer’s disease: a prospective study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiiatriya).* 2020;18(4):33–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>

Сведения об авторах

Наталья Дмитриевна Селезнева, доктор медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6999-3280>

nselezneva@yandex.ru

Ирина Федоровна Рощина, кандидат психологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2905-6791>

ifroshchina@mail.ru

Елена Валерьевна Пономарева, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

elena-pon@hotmail.com

Светлана Ивановна Гаврилова, доктор медицинских наук, профессор, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

sigavrilova@yandex.ru

Information about authors

Natalia D. Selezneva, Dr. of Sci (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6999-3280>

nselezneva@yandex.ru

Irina F. Roshchina, Cand. of Sci. (Psychol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2905-6791>

ifroshchina@mail.ru

Elena V. Ponomareva, Cand. of Sci (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

elena-pon@hotmail.com

Svetlana Iv. Gavrilova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

sigavrilova@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 13.06.2021
Received 13.06.2021

Дата рецензии 01.09.2021
Revised 01.09.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021