

# Эффективность нейрометаболической терапии при додементных когнитивных расстройствах у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: трехлетнее проспективное исследование

Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова

ФГНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – сравнительная оценка влияния долговременных эффектов повторных курсов нейрометаболической терапии (холина альфосцератом, цитиколином и актовегином) на показатели когнитивного функционирования при минимальной когнитивной дисфункции (МКД) и мягком когнитивном снижении (МКС) у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА).

**Участники исследования.** В когорту включено 198 родственников 1-й степени родства пациентов с БА, из них с МКД 134 чел. (67,7 %) и с МКС 64 чел. (32,3 %) (Mild cognitive impairment, ICD-11 rubric 6D71).

**Методы исследования:** открытое сравнительное исследование эффективности трехмесячной пероральной терапии холина альфосцератом, цитиколином или актовегином, применявшейся повторными курсами каждые 1,5 года (всего 3 курса) в группах родственников с МКД и МКС.

Для психометрической оценки использовались следующие шкалы и тесты: субшкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression-Improvement – CGI-I); краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination – MMSE); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA); тест произвольного запоминания десяти слов; Бостонский тест называния (Boston naming test – BNT); субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, substest 6); тест рисования часов (Clock Drawing Test – CDT); тест запоминания пяти геометрических фигур; тест Бентона (Benton Visual Retention Test – BVRT); субтест «звуковые» и «категориальные» ассоциации (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency – DRS) и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test).

Всего проведено 6 визитов, во время которых осуществлялась оценка когнитивного функционирования: до начала 1-го курса терапии и после его окончания (0-й день и 3 мес.), до начала и после окончания 2-го курса (18 и 21 мес.) и до начала и после окончания 3-го курса (36 и 39 мес.).

**Результаты.** По субшкале CGI-I при МКД по сравнению с МКС к концу всех курсов терапии наблюдалось втрое более частое выраженное и умеренное улучшение (соответственно 88,1 и 28,1 %), и ни в одном случае не отмечено ухудшения состояния. При МКД и при МКС установлено значимое улучшение по большинству шкал и тестов (по 12 из 13) исходных среднегрупповых оценок после каждого курса разных видов терапии ( $p < 0,05$ ). Исключением явился тест рисования часов при МКД, исходные оценки по которому значимо не изменялись после каждого курса терапии, что обусловлено высокой, приближенной к максимальной, исходной оценкой. По сравнению с МКС при МКД по двум шкалам и семи тестам (из 13) к окончанию каждого курса терапии установлено значимое большее увеличение среднегрупповых оценок по сравнению с исходными оценками.

**Заключение.** Повторные курсы нейрометаболической терапии (с периодичностью 1,5 года) позволяют предупредить нарастание когнитивного дефицита и замедлить развитие деменции у родственников 1-й степени родства больных БА с клинически диагностированными додементными когнитивными расстройствами и стать основой для внедрения метода нейрометаболической терапии (с применением одного или разных исследованных препаратов) в программу профилактики деменции, обусловленной БА, у лиц с высоким риском по этому заболеванию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Альцгеймера, синдром мягкого когнитивного снижения, минимальная когнитивная дисфункция, родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, терапия, холин альфосцерат, цитиколин, актовегин

**КОНТАКТ:** Селезнева Наталья Дмитриевна, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность нейрометаболической терапии при додементных когнитивных расстройствах у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: трехлетнее проспективное исследование // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 10–19. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.20.37.002

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Efficacy of Neurometabolic Therapy in Pre-Dementia Cognitive Impairment in 1st-degree Relatives of Patients with Alzheimers Disease: A Three-Year Prospective Study

N.D. Selezneva, I.F. Roshchina, S.I. Gavrilova

Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

## SUMMARY

**The aim** of the study was to compare the effect of long-term effects of repeated courses of neurometabolic therapy (choline alfoscerate, citicoline, and actovegin) on cognitive performance in patients with minimal cognitive dysfunction (MCI) and mild cognitive decline (MCD) in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD).

**Study participants.** The cohort included 198 first-degree relatives of AD patients, 134 of them with MCD (67.7 %) and with MCI 64 people (32.3 %) (Mild cognitive impairment ICD-11 rubric 6D71).

**Methods:** a prospective open comparative study of the effectiveness of three-month oral therapy with choline alfoscerate, citicoline or actovegin, used in repeated courses every 1.5 years (3 courses in total) in groups of relatives with MCD and MCI.

The following scales and tests were used for psychometric assessment: Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) subscale; Mini-Mental State Examination (MMSE); Montreal Cognitive Assessment (MoCA); test of arbitrary memorization of 10 words; Boston naming test (BNT); subtest 6 of the Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6; Clock Drawing Test (CDT); memorization test of 5 geometric shapes; Benton Visual Retention Test (BVRT); subtest "sound" and "categorical" associations (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency – DRS) and H. Munsterberg Test.

A total of 6 visits were carried out during which cognitive functioning was assessed: before the start of the 1st course of therapy and after its completion (day 0 and 3 months), before and after the end of the 2nd course (18 and 21 months), and before and after the end of the 3rd course (36 and 39 months).

**Results.** According to the CGI-I subscale, in MCD compared with MCI, by the end of all courses of therapy, a three times more frequent pronounced and moderate improvement was observed (88.1 and 28.1 %, respectively), and in no case was there a deterioration in the condition. In MCD and MCI, there was a significant improvement in most scales and tests (12 out of 13) of the initial mean group scores after each course of different types of therapy ( $p < 0.05$ ). The exception was the clock drawing test in MCD, the baseline scores for which did not change significantly after each treatment session, due to the high baseline score close to the maximum. Compared with the MCI, with MCD on 2 scales and 7 tests (out of 13), by the end of each course of therapy, a significant increase in the mean group scores was found compared to the baseline scores.

**Conclusion.** Repeated courses of neurometabolic therapy (with a frequency of 1.5 years) can prevent the growth of cognitive deficit and slow down the development of dementia in first-degree relatives of AD patients with clinically diagnosed pre-dementia cognitive disorders and become the basis for the introduction of a method of neurometabolic therapy (using one or different investigational drugs) into a program for the prevention of dementia due to AD in individuals at high risk for this disease.

**KEY WORDS:** Alzheimer's disease, mild cognitive decline syndrome, minimal cognitive dysfunction, first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease, therapy, choline alfoscerate, citicoline, actovegin.

**CONTACTS:** Selezneva Natalia Dmitrievna, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280

**CITATION:** Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Efficacy of neurometabolic therapy in pre-dementia cognitive impairment in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: a three-year prospective study // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 2. – Pp. 10–19. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.20.37.002 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

## Введение

Актуальность разработки мер профилактики деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера (БА), становится особенно значимой в связи с прогнозом экспертов Международной альцгеймеровской ассоциации, свидетельствующим о трехкратном увеличении численности популяции больных БА к 2050 г. от 55 млн чел. до 139 млн чел. (Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report 2021), т. е. о ее увеличении на 84 млн чел. по сравнению с 2021 г.

В связи с этим поиск методов превентивной лекарственной терапии деменции, обусловленной БА, приобретает особую значимость, и в первую очередь это касается родственников 1-й степени родства пациентов с БА, имеющих наиболее высокий риск развития БА. По данным Г.И. Коровайцевой и соавт. (2001) [1], риск развития БА зависит, в том числе, от носительства  $\epsilon_4$ -аллеля гена ApoE: в выборках евро-

пейцев, белых американцев и этнических русских из российской популяции, не имеющих признаков деменции, частота носителей  $\epsilon_4$ -аллеля составляет 10–15 %, тогда как в аналогичных группах пациентов с БА  $\epsilon_4$ -аллель встречается в 30–50 %.

Формированию деменции, удовлетворяющей критериям деменции при БА, предшествуют два инициальных этапа: начальный, характеризующийся минимальной когнитивной дисфункцией (МКД) [2], и последующий – синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) [3].

В ряде отечественных исследований установлена возможность медикаментозной профилактики прогрессирования когнитивной дефицитарности на додементном этапе БА [4–6]. Известен ряд препаратов, обладающих нейрометаболической активностью, способной оказывать позитивное воздействие на нейропатологические процессы, участвующие в сложном патогенезе нейродегенеративных процессов вообще и БА в особенности.

Одним из них является *холина альфосцерат* – полусинтетический дериват лецитина, обладающий нейропротективным мультимодальным действием. Увеличивая синтез и высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, он стимулирует синаптическую передачу; улучшая функциональное состояние клеточных мембран, увеличивает фосфолипидный и глицеролипидный синтез; повышает массу тела рибосом и митохондрий, а также положительно влияет на процессы фосфорилирования и состояние цитоскелета нейронов [7–9].

К нейрометаболической группе препаратов относится также *цитиколин*, предшественник фосфатидилхолина (лецитина), являющийся основным структурным компонентом нейрональных мембран. Механизм его действия состоит в защите клеток от повреждения путем ослабления накопления свободных радикалов в участках повреждения нейронов, в нормализации функциональной активности нейронов вследствие восстановления нейрональных мембран и функции поврежденных ацетилхолинэргических (AChE) нейронов. Фармакологические эффекты цитиколина изучались в многочисленных экспериментальных исследованиях, проводившихся *in vivo* и *in vitro* в отечественных исследованиях [10] и в различных странах мира на протяжении более 20 лет [11]. В исследовании, проведенном С.И. Гавриловой и соавт. (2011) [12], в группе пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа (аМКС) установлен значимый терапевтический ответ на применение курсовой терапии цитиколином на когнитивную дисфункцию.

Нейрометаболическим препаратом также является *актовегин*, обладающий высокой биологической активностью. В состав его входят органические низкомолекулярные соединения (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды), промежуточные продукты углеводного и жирового обмена (олигосахариды и гликолипиды), электролиты (калий, натрий, фосфор, магний, кальций, медь) и микроэлементы. Препарат повышает энергетический статус нейронов, увеличивая образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), потребление и утилизацию кислорода и глюкозы; повышает концентрацию аминокислот (глутамата,

аспартата, ГАМК); обладает антиоксидантным действием; улучшает микроциркуляцию; осуществляет активность, подобную эндогенным факторам роста, стимулируя образование полисинаптических связей между нейронами в пораженных участках мозга [13]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано положительное влияние препарата на улучшение при МКС когнитивных и социальных функций – памяти, концентрации внимания, поведения, способности к совместной деятельности, инициативности у пациентов с синдромом МКС [14].

*Цель исследования* – оценка влияния долговременных эффектов повторных курсов нейрометаболической терапии с применением холина альфосцерата, цитиколина или актовегина на показатели когнитивного функционирования при МКД и МКС у родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

*Участники исследования.* Когорта для проведения исследования формировалась из числа родственников 1-й степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом БА, которые на протяжении длительного времени (2008–2022) наблюдались в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ.

Диагноз БА у пробандов соответствовал диагностическим критериями ICD-11 (деменция вследствие болезни Альцгеймера с ранним началом – рубрика 6D80.0 и деменция вследствие болезни Альцгеймера с поздним началом – рубрика 6D80.1).

В когорту клинко-проспективного наблюдения было включено 198 человек с объективно подтвержденными при клинко-нейропсихологическом обследовании признаками МКД (134 чел., 67,7 %) и с МКС (64 чел., 32,3 %) (табл. 1).

Средний возраст в группе МКД был ниже, чем в группе МКС, – соответственно  $51,5 \pm 10,7$  и  $67,5 \pm 9,9$  лет. Число женщин более чем вдвое превышало число мужчин в группе МКД и больше чем втрое – в группе МКС. В обеих группах детей пациентов с БА было значимо больше, чем братьев и сестер.

Группы формировались с учетом генетического фактора (наличие ApoE4(+)) генотипа) с целью исключения влияния фактора риска по БА – носительства  $\epsilon_4$ -аллеля на вероятность прогрессирования

**Таблица 1.** Возрастной, половой, родственной и генетической (ApoE-генотип) состав в группах МКД и МКС (приведено число пациентов, в скобках указана процентная доля пациентов в группе)

**Table 1.** Age, sex, related and genetic (ApoE genotype) composition in the MCD and MCI groups (the number of patients is given, the percentage of patients in the group is indicated in brackets)

Признак	Когорта в целом, n = 198	Группа МКД, n = 134	Группа МКС, n = 64
Средний возраст (лет)	56,5±12,8	51,5±10,7	67,5±9,9
Пол:			
– мужчины	58 (29,3 %)	43 (31,1 %)	15 (23,4 %)
– женщины	140 (70,7 %)	91 (67,9%)	49 (76,6 %)
Родство:			
– дети	173 (87,4 %)	127 (94,8 %)	46 (71,9 %)
– братья, сестры	25 (12,6 %)	7 (5,2 %)	18 (28,1 %)
ApoE-генотип:			
– ApoE4(+)	100 (50,5 %)	65 (48,5 %)	35 (54,7 %)
– ApoE4(-)	98 (49,5 %)	69 (51,5 %)	29 (45,3 %)

когнитивного дефицита и развития БА (см. табл. 1). Значимые различия между группами МКД и МКС по носительству АроЕ4(+) и АроЕ4(-) отсутствуют.

**Критерии МКД** включали субъективные жалобы на мнестические нарушения, касающиеся событий текущего времени и новой (особенно цифровой) информации, а также легких трудностей в усвоении мануальных навыков и пространственных взаимоотношений. При нейропсихологическом обследовании у них обнаруживались минимальные трудности в оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, а также легких нарушений произвольной регуляции деятельности; социальная и повседневная активность таких лиц оставалась полностью сохраненной [15].

**Диагностические критерии МКС** (Mild cognitive impairment, рубрика ICD-11 6D71) основаны на соглашении международной исследовательской группы R. Petersen и соавт., 1999 [3], т. е. на основании предъявляемых пациентом и подтверждаемых объективным информантом жалоб на снижение памяти и/или легкие когнитивные нарушения, наличие которых подтверждается с помощью нейропсихологического тестирования. Выраженность когнитивного снижения должна соответствовать оценке более 24 баллов по шкале MMSE [16], оценке менее 1 по шкале тяжести деменции (Clinical Dementia Rating – CDR) [17] и 1–3-й стадии по шкале общего ухудшения (Global Deterioration Scale – GDS) [18] при сохранении повседневной активности пациентов (возможно только легкое ухудшение в наиболее сложных видах повседневной или социальной активности); диагноз деменции еще не может быть поставлен.

Исследование является фрагментом темы «Медикаментозная профилактика когнитивной недостаточности и развития деменции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера», выполняемой в Федеральном государственном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» в отделе гериатрической психиатрии.

## Этические аспекты

У всех родственников пациентов с БА получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 1975–2013 гг. и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 496 от 22.01.2019).

**Методы.** Для оценки динамики показателей когнитивного функционирования применялись психометрический, нейропсихологический и статистический методы.

**Генотипирование** АроЕ-аллелей проводили по описанной ранее Г.И. Коровайцевой и соавт. (2001) методике с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1]. Молекулярно-генетические исследования осуществляли с целью определения изоформ АроЕ-гена, поскольку установлено негативное влияние на эффективность терапии носительства генотипа АроЕ4(+) [19–21].

Исключение иных причин когнитивных нарушений проводили методом нейроинтраскопического исследования головного мозга (МРТ).

Для **психометрической оценки** использовали следующие шкалы и тесты: субшкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression-Improvement – CGI-I) [22]; краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination – MMSE) [16]; Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [23]; тест произвольного запоминания десяти слов [24]; Бостонский тест называния (Boston naming test – BNT) [25]; субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6) [26]; тест рисования часов (Clock Drawing Test – CDT) [27]; тест запоминания пяти геометрических фигур [28]; тест Бентона (Benton Visual Retention Test – BVRT) [29]; субтест «звуковые» и «категориальные» ассоциации (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency – DRS) [30] и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test) [31].

**Нейропсихологическое обследование** было основано на результатах выполнения «Экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте» с количественной и качественной оценкой когнитивных функций [32].

**Безопасность препарата** оценивали по шкале оценки побочного действия UKU (O. Lingjaerde et al., 1987) [33].

**Статистический анализ** данных проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы Stat Soft Inc. (США). 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  $p < 0,05$ .

**Дизайн исследования:** трехлетнее открытое проспективное сравнительное изучение эффективности курсовой нейрометаболической терапии при МКД и МКС.

**Методика терапии.** Все включенные в исследование родственники наблюдались в течение трех лет и трех месяцев (39 мес.), за этот период каждый из них получил по 3 курса пероральной терапии одним из нейрометаболических препаратов: холина альфосцератом (30 чел.), цитиколином (48 чел.) или актовегином (120 чел.) с периодичностью в 1,5 года. Длительность лечебных курсов – 3 месяца. Суточная доза холина альфосцерата составляла 1200 мг (по 400 мг 3 раза/сут), цитиколина – 1000 мг 1 раз/сут, актовегина – 600 мг (по 200 мг 3 раза/сут).

Соотношение разных лечебных курсов в группах МКД и МКС значимо не различалось. В группе МКД и МКС курсовую терапию холина альфосцератом получили соответственно 21 чел. (15,7 %) и 9 чел. (14,1 %); цитиколином – 37 чел. (27,6 %) и 11 чел. (17,2 %); актовегином – 76 чел. (56,7 %) и 44 чел. (68,7 %).

**Метод оценки.** В терапевтических группах сравнивали показатели когнитивного функционирования до начала курса терапии (0-й день) с показателями после окончания каждого лечебного курса – 1-го (3 мес.), 2-го (21 мес.) и 3-го (39 мес.).

## Результаты

В группе МКД по субшкале CGI-I отмечалось увеличение числа лиц с выраженным и умеренным улучшением после каждого курса терапии: после 1-го курса терапии оно составило 64,2 %, после 2-го – 79,1 %, после 3-го – 88,1 %. Число лиц с минимальным улучшением после каждого курса уменьшалось (соответственно 34,3, 20,9 и 11,9 %). В 1,5 % случаев состояние после 1-го курса осталось без изменений. Ни в одном случае состояние не ухудшилось (табл. 2).

В группе МКС по субшкале CGI-I выраженное улучшение (3,1 %) отмечено только к окончанию 3-го курса терапии; частота умеренного улучшения к окончанию 39 мес. осталась на уровне, достигнутом к окончанию 1-го курса (25,0 %); частота минимального улучшения уменьшилась с 65,6 % после 1-го курса до 48,5 % после 3-го курса; с 9,4 до 23,4 % увеличилась частота лиц с отсутствием изменений (см. табл. 2).

## Сравнительная оценка по когнитивным шкалам и тестам в группах МКД и МКС

Как при МКД, так и при МКС практически по всем когнитивным шкалам и тестам исходные среднегрупповые оценки значительно улучшались после каждого курса терапии (табл. 3, 4). Исключение составил тест рисования часов при МКД, исходная оценка по которому приближалась к максимальной.

При МКД наибольшее увеличение исходных оценок по большинству шкал и тестов отмечалось после 1-го курса терапии (см. табл. 3). После 2-го курса и 3-го курсов среднегрупповые оценки увеличивались в диапазоне 0,1–1,0 балла по сравнению с предыдущим курсом. Исключением явился тест произвольного запоминания десяти слов, оценка по которому после 2-го курса снизилась на 0,4 балла по сравнению с 1-м курсом, оставаясь при этом на значимом уровне при сравнении с 1-м курсом. По шкале Маттиса после 2-го и 3-го курсов диапазон увеличения оценок как по звуковым, так и по категориальным ассоциациям был более выраженным – в диапазоне 0,9–2,0 баллов.

При МКС, так же как при МКД, наибольшее увеличение исходных оценок по большинству шкал и тестов

отмечалось после 1-го курса терапии (0,5–3,0 балла) (см. табл. 4). И так же как при МКД, после 2-го и 3-го курсов среднегрупповые оценки увеличивались в меньшем диапазоне (0,1–1,0 балла) по сравнению с предыдущим курсом.

Результаты *нейропсихологической оценки* в группе МКД по «Экспресс-методике исследования когнитивных функций» показали значимое улучшение по всем десяти параметрам когнитивной сферы и общему баллу после каждого курса всех видов терапии. В группе МКС к окончанию 1-го курса терапии наблюдалось значимое улучшение произвольного внимания, конструктивной деятельности, зрительной памяти, динамического праксиса. При этом улучшались показатели слухоречевой памяти (непосредственного запоминания и отсроченного воспроизведения) и нейродинамического обеспечения психической активности, которые не достигали уровня значимости. По окончании 2-го и 3-го курсов терапии наблюдались стабильные результаты (достигнутые к окончанию 1-го курса терапии) без значимого ухудшения по всем исследуемым параметрам.

## Сравнительная характеристика терапевтического ответа в группах МКД и МКС (по величине улучшения исходных оценок к 39 мес. наблюдения)

Установлено значимое большее увеличение среднегрупповых исходных оценок к окончанию трех курсов терапии при МКД по сравнению с МКС по шкалам MMSE и MoCA, по Бостонскому тесту называния, повторению цифр в прямом порядке, тесту рисования часов, тестам Бентона, Маттиса (звуковые и категориальные ассоциации) и тесту Мюнстерберга.

Значимых различий между группами МКД и МКС по величине улучшения исходных оценок к окончанию наблюдения по тестам произвольного запоминания и отсроченного воспроизведения десяти слов, повторению цифр в обратном порядке и тесту запоминания пяти фигур не установлено.

На рис. 1–3 показаны различия между МКД и МКС в степени улучшения исходных (0-й день)

**Таблица 2.** Сравнительная динамика по субшкале CGI-I к окончанию 1-го, 2-го, и 3-го курсов терапии при МКД и МКС (приведено число пациентов, в скобках указана процентная доля пациентов в группе)

**Table 2.** Comparative dynamics on the CGI-I subscale by the end of 1, 2 and 3 courses of therapy in MCD and MCI (the number of patients is given, the percentage of patients in the group is indicated in brackets)

Субшкала общего клинического впечатления (CGI-I)	Время оценки					
	Группа МКД, n = 134			Группа МКС, n = 64		
	1-й курс (1st course)	2-й курс (2nd course)	3-й курс (3rd course)	1-й курс (1st course)	2-й курс (2nd course)	3-й курс (3rd course)
Выраженное улучшение	21 (15,7)	40 (29,8)	71 (53,0)	0	0	2 (3,1)
Умеренное улучшение	65 (48,5)	66 (49,3)	47 (35,1)	16 (25,0)	12 (18,7)	16 (25,0)
Минимальное улучшение	46 (34,3)	28 (20,9)	16 (11,9)	42 (65,6)	43 (67,2)	31 (48,5)
Отсутствие изменений	2 (1,5)	0	0	6 (9,4)	9 (14,1)	15 (23,4)

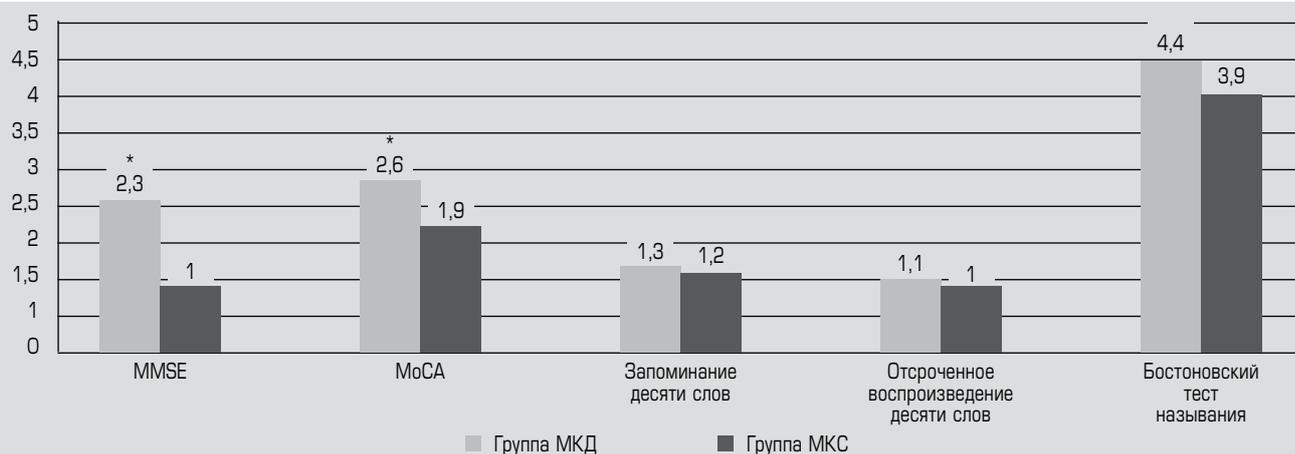
**Таблица 3.** Динамика средне-групповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение всего периода наблюдения в группе МКД (134 человека)**Table 3.** Dynamics of average group total indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in patients with MCD

Шкалы и тесты	Время оценки						
	0-й день M±SD	1-й курс M±SD	p	2-й курс M±SD	p	3-й курс M±SD	p
MMSE	27,3±1,2	29,3±0,8	*	29,5±0,7	*	29,6±0,6	*
MoCA	26,5±1,7	28,2±1,4	*	28,6±1,6	*	29,1±1,3	*
Произвольное запоминание десяти слов	6,6±1,0	7,5±1,0	*	7,1±1,1	*	7,9±1,1	*
Отсроченное воспроизведение десяти слов	5,8±1,2	6,5±1,4	*	6,6±1,4	*	6,9±1,5	*
Бостонский тест называния	48,7±3,2	51,5±2,6	*	52,3±2,5	*	53,1±2,2	*
Субтест 6 Теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке	6,5±1,0	7,3±1,1	*	7,6±1,0	*	7,8±1,1	*
– повторение цифр в обратном порядке	5,1±1,4	5,6±1,6	*	5,7±1,5	*	5,9±1,7	*
Тест рисования часов	9,8±0,7	9,9±0,4	–	9,9±0,5	–	9,9±0,3	–
Тест запоминания пяти фигур	3,3±1,0	4,1±0,8	*	4,2±0,8	*	4,3±0,8	*
Тест Бентона	10,9±1,5	12,6±1,4	*	12,8±1,8	*	13,3±1,4	*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации	17,5±4,8	21,1±5,0	*	22,1±5,5	*	24,0±5,0	*
– категориальные ассоциации	20,3±4,7	22,9±5,1	*	24,1±5,4	*	26,1±5,4	*
Тест г. Мюнстерберга	18,9±3,5	21,6±3,2	*	22,1±3,4	*	23,1±2,8	*

\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).\* Differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).**Таблица 4.** Динамика средне-групповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение всего периода наблюдения в группе МКС**Table 4.** Dynamics of average group total indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in patients with MCI

Шкалы и тесты	Время оценки						
	0-й день M±SD	1-й курс M±SD	p	2-й курс M±SD	p	3-й курс M±SD	p
MMSE	26,6±0,8	27,4±1,0	*	27,5±1,0	*	27,6±1,2	*
MoCA	23,3±2,0	24,5±1,9	*	24,6±2,2	*	25,2±2,4	*
Произвольное запоминание десяти слов	5,6±2,6	6,1±1,2	*	6,7±1,7	*	6,8±1,2	*
Отсроченное воспроизведение десяти слов	3,8±1,5	4,6±1,5	*	4,7±1,3	*	4,8±1,6	*
Бостонский тест называния	44,5±3,7	47,5±3,7	*	47,8±3,3	*	48,4±4,2	*
Субтест 6 Теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке	5,3±1,1	6,0±1,1	*	6,1±1,1	*	6,2±1,4	*
– повторение цифр в обратном порядке	3,5±1,0	4,0±1,0	*	4,1±1,2	*	4,2±1,5	*
Тест рисования часов	8,4±1,3	9,0±1,5	*	9,1±1,1	*	9,3±1,2	*
Тест запоминания пяти фигур	2,0±0,9	2,6±0,9	*	2,7±0,9	*	2,8±1,1	*
Тест Бентона	8,3±1,8	9,5±2,3	*	9,9±2,0	*	10,1±2,2	*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации	12,6±3,2	14,9±3,8	*	14,9±3,6	*	15,3±3,6	*
– категориальные ассоциации	14,5±3,6	16,7±4,3	*	16,8±4,1	*	17,8±4,8	*
Тест г. Мюнстерберга	14,9±3,6	16,2±4,0	*	16,8±4,1	*	17,6±4,8	*

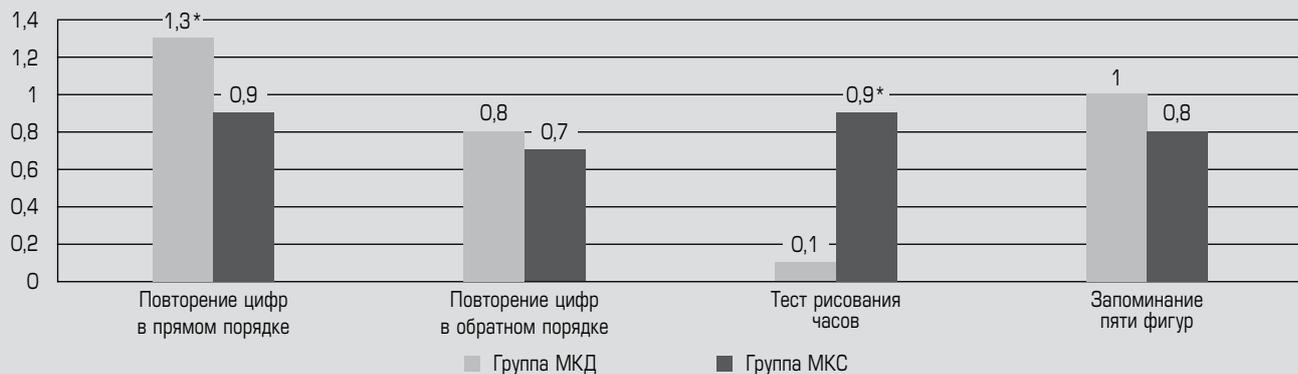
\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).\* Differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 1.** Сравнение терапевтической динамики показателей по шкалам MMSE, MoCA и тестам произвольного запоминания десяти слов, отсроченного воспроизведения десяти слов и Бостонского теста называния (по разности среднегрупповых оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в группах с МКД и МКС

**Figure 1.** Comparison of therapeutic dynamics of indicators on the MMSE, MoCA scales and tests of direct reproduction of 10 words random memorizing, 10 words delayed playback and Boston Naming Test (according to the difference in mean group scores between day 0 and the end of observation) in groups with MCD and MCI

\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).  
 \* Differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 2.** Сравнение терапевтической динамики показателей по шкалам повторения цифр в прямом порядке, повторения цифр в обратном порядке, тестам рисования часов и запоминания пяти фигур (по разности среднегрупповых оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в группах с МКД и МКС

**Figure 2.** Comparison of therapeutic dynamics of indicators on the scales of repeating digital rows in direct order right, repeating digital rows in reverse order backward, clock drawing test and 5 geometric shapes memorizing test (according to the difference in average group estimates between day 0 and the end of observation) in groups with MCD and MCI

\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).  
 \* Differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 3.** Сравнение терапевтической динамики показателей по тестам Бентона, звуковым и категориальным ассоциациям и тесту Мюнстерберга (по разности среднегрупповых оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в группах с МКД и МКС

**Figure 3.** Comparison of therapeutic dynamics of indicators according to Benton's tests, sound and categorical associations and Munsterberg's test (according to the difference in average group estimates between day 0 and the end of observation) in groups with MCD and MCI

\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).  
 \* Differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

среднегрупповых оценок по шкалам и тестам к окончанию исследования (39 мес.).

Установлена высокая безопасность применения повторных курсов нейрометаболической терапии: за время наблюдения не отмечено ни одного нежелательного явления.

## Обсуждение

Исследования особенностей когнитивной сферы родственников больных БА показывают, что задолго до развития БА у них выявляются специфические особенности когнитивного функционирования, что указывает на высокий риск развития деменции, обусловленной БА. В 22-летнем проспективном исследовании M.F. Elias и соавт. [34] у лиц, которым через 10 лет после базисного обследования поставлен диагноз БА, выявлены более низкие оценки по тестам вербальной памяти и абстрактного мышления. В исследовании С.Н. Kawas и соавт. [35] получены сходные результаты, показавшие, что спустя 15 лет после первичного тестирования БА развивалась в 2 раза чаще у лиц с более низкими показателями по тестам, оценивающим зрительную память. В 20-летнем проспективном исследовании L.F. Jarvik и соавт. [36] получены данные о значимо более низких показателях по шкале MMSE у взрослых детей пациентов с БА по сравнению с группой контроля. В работе L. Vackman и соавт. [37] установлена связь низких когнитивных показателей (способности к обучению, кратковременной памяти, исполнительных и вербальных функций) с последующим развитием деменции у родственников больных БА, достигших 65-летнего возраста, при этом временной интервал, предшествующий клиническим симптомам БА, составил от 2 до 10 лет.

У родственников 1-й степени родства пациентов с БА минимальной когнитивной дисфункции по сравнению с группой аналогичного возрастного контроля также отмечалась сниженная способность усвоения новой информации, невысокие показатели абстрактного мышления, кратковременной памяти, исполнительных функций, вербальной и зрительной памяти [38, 39].

В клинических исследованиях установлено положительное влияние актовегина на улучшение когнитивных функций, концентрацию внимания, социального поведения, способность к совместной деятельности и повышение инициативности у больных пожилого возраста с синдромом MCI сосудистого генеза [40].

Способность цитиколина предупреждать прогрессирование когнитивного дефицита при МКС получило подтверждение в клиническом исследовании С.И. Гавриловой и соавт. [41].

Установлен также высокий терапевтический эффект курсового лечения серетоном по когнитивным показателям у пациентов с МКС [42].

Однако в изученных литературных источниках не обнаружено работ, посвященных длительным эффектам курсовой нейрометаболической терапии при МКД и МКС у родственников 1-й степени родства пациентов с БА. Проведенное исследование подтвердило опубликованные ранее данные, свидетельствующие

о позитивном влиянии повторных курсов нейрометаболической терапии актовегином, холина альфосцератом и цитиколином на когнитивное функционирование пожилых людей с додементными когнитивными расстройствами, предположительно являющимися додементной стадией развития БА [12, 13, 21].

Отсутствие перехода в синдром деменции у пролеченных пациентов с синдромом МКС может свидетельствовать о наличии болезнь-модифицирующего эффекта при профилактическом применении нейрометаболической терапии, поскольку коэффициент конверсии синдрома МКС в деменцию должен был составить за 3 года не менее 30 % в соответствии с данными, приведенными в исследовании R.C. Petersen et al. (1999) [3], в котором ежегодная конверсия МКС в деменцию составляет 12 %.

## Заключение

Исследование выполнялось в рамках открытого проспективного исследования эффективности длительной курсовой нейрометаболической терапии когнитивных дисфункций у родственников 1-й степени родства больных БА и изучения возможности предупреждения развития деменции у лиц из группы высокого риска по БА.

Подтверждена эффективность повторных курсов терапии нейрометаболическими препаратами как у родственников с МКД, так и с МКС. Ни в одной группе не отмечено ухудшения когнитивного функционирования по сравнению с исходной оценкой.

У родственников с МКД по субшкале CGI-I к окончанию исследования выраженное и умеренное улучшение отмечалось значительно чаще, чем при МКС (соответственно в 88,1 и 28,1 % случаев). При МКД частота выраженного улучшения возрастала после каждого курса терапии, тогда как частота минимального улучшения постепенно снижалась. При МКД ни в одном случае состояние не осталось без позитивных изменений, тогда как в группе МКС в 23,4 % случаев состояние после трех курсов терапии по сравнению с исходным не изменилось.

Как при МКД, так и при МКС по когнитивным шкалам и тестам достигнуто значимое улучшение практически всех исходных среднегрупповых оценок после каждого курса разных видов терапии. Исключением явился тест рисования часов при МКД, исходные оценки по которому приближались к максимальным. Значимо большее увеличение среднегрупповых исходных оценок к окончанию трех курсов терапии при МКД по сравнению с МКС установлено по двум шкалам и семи тестам и не установлено по четырем тестам.

Преимуществами исследования является сравнительный дизайн исследования с учетом различных уровней когнитивного дефицита, длительность наблюдения когорты лиц с МКД и МКС, являющихся родственниками больных БА, проспективный и комплексный характер исследования. Применение превентивного антидементного подхода с использованием нейрометаболических препаратов, воздействующих на нейропатологические механизмы развития первичного нейродегенеративного процесса при БА, может стать основой для разработки

алгоритма применения комплексной нейротрофической (нейротрофической и нейрометаболической) медикаментозной терапии у лиц с высоким риском развития БА – родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

Ограничениями работы являются отсутствие изучения сравнительных особенностей влияния при-

меняющихся препаратов на когнитивное функционирование, а также отсутствие контрольной группы родственников 1-й степени родства больных БА, не получавших терапии. В связи с этим необходимо продолжать изучение эффектов превентивной нейрометаболической терапии в рамках плацебо-контролируемых рандомизированных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Голимбет В.Е., Воскресенская Н.И., Рогов Е.И. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера // Генетика. – 2001. – № 37 (4). – С. 529–533. – <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
2. 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). – С. 33–40. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>
3. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch Neurol. – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
4. Гаврилова С.И., Аlesenko A.B., Kolykhalov I.V., Федорова Я.Б., Селезнева Н.Д., Пономарева Е.В., Гурьянова С.В., Гутнер У.А., Шупик М.А. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа // Психиатрия. – 2017. – № 73. – С. 5–15.
5. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика прогрессирования когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное открытое клиническое исследование эффективности курсовой терапии препаратом актовегин // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 18, № 10. – С. 30–36.
6. 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). – С. 42–51. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М.: Экхо, 2003.
8. Aleppo G., Nicoletti F., Sortino M.A., Casabona G., Scapagnini U., Canonico P.L. Chronic alphasylcholine increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures // Pharmacol Toxicol. – 1994. – Vol. 74. – Pp. 5–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb01082.x>
9. Ban T.A., Pansarasa R.M., Borra S., Del Duchetto D., Fjetland O.K. Choline alfoscerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness // New Trends of Clinical Neuropharmacology. – 1991. – Vol. 5. – Pp. 1–35. – [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00312-8)
10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Экхо, 2007.
11. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // J Neurosci Res. – 2003. – Vol. 73. – Pp. 308–315. – <https://doi.org/10.1002/jnr.1067>
12. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Гантман М.В., Калын Я.Б., Кольхалов И.В. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова – 2011. – № 1 (12). – С. 16–20.
13. Elminger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. – 2011. – Vol. 13. – Pp. 266–274. – <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
14. Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – № 113 (7–2). – С. 69–76.
15. Селезнева Н.Д., Кольхалов 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). – С. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
16. Folstein M.F., Folstein S.E. and Mchugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiat Res. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198.
17. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current vision and scoring rules // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – Pp. 2412–2414.
18. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // Am J Psychiatry. – 1982. – Vol. 139 (9). – Pp. 1136–1139.
1. Korovaitseva G.I., Shcherbatykh T.V., Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Golimbet V.E., Voskresenskaya N.I., Rogoev E.I. Geneticheskaya assotsiatsiya mezdu allyalami gena apolipoproteina E (APOE) i razlichnymi formami bolezni Al'tsgeimera // Genetika. – 2001. – № 37 (4). – С. 529–533. – <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
2. Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Ponomareva E.V. Effektivnost' i bezopasnost' tsitikolina v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: prospektivnoe issledovanie. Psikihiatriya. – 2020. – № 18 (4). – С. 33–40. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>
3. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch Neurol. – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
4. Gavrilova S.I., Alesenko A.V., Kolykhalov I.V., Fedorova Ya.B., Selezneva N.D., Ponomareva E.V., Guryanova S.V., Gutner U.A., Shupik M.A. Kliniko-biologicheskie efekty Tseretona pri lechenii sindroma myagkogo kognitivnogo snizheniya amnesticheskogo tipa // Psikihiatriya. – 2017. – № 73. – С. 5–15.
5. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Profilaktika progressirovaniya kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: prospektivnoe otkrytoe klinicheskoe issledovanie effektivnosti kursovoi terapii preparatom aktovegin // Zhurnal neurologii i psikihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – Т. 18, № 10. – С. 30–36.
6. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Ponomareva E.V., Gavrilova S.I. Tsitikolin v lechenii legkoi kognitivnoi nedostatochnosti u krovnykh rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: blizhaishe i otdalennye efekty kursovoi terapii // Psikihiatriya. – 2021. – № 19 (4). – С. 42–51. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>
7. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV. – М.: Ekho, 2003.
8. Aleppo G., Nicoletti F., Sortino M.A., Casabona G., Scapagnini U., Canonico P.L. Chronic alphasylcholine increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures // Pharmacol Toxicol. – 1994. – Vol. 74. – Pp. 5–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb01082.x>
9. Ban T.A., Pansarasa R.M., Borra S., Del Duchetto D., Fjetland O.K. Choline alfoscerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness // New Trends of Clinical Neuropharmacology. – 1991. – Vol. 5. – Pp. 1–35. – [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00312-8)
10. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A. G. Chuchalina, Yu. B. Belousova, V. V. Yasnetsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – М.: Ekho, 2007.
11. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // J Neurosci Res. – 2003. – Vol. 73. – Pp. 308–315. – <https://doi.org/10.1002/jnr.1067>
12. Gavrilova S.I., Fedorova Ya.B., Gantman M.V., Kalyn Ya.B., Kolykhalov I.V. Tserakson (tsitikolin) v lechenii sindroma myagkogo kognitivnogo snizheniya // Zhurnal neurologii i psikihiatrii imeni S.S. Korsakova – 2011. – № 1 (12). – С. 16–20.
13. Elminger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. – 2011. – Vol. 13. – Pp. 266–274. – <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
14. Mikhailova N.M., Selezneva N.D., Kalyn Ya.B., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Effektivnost' lecheniya aktoveginom bol'nykh pozhilogo vozrasta s sindromom myagkogo kognitivnogo snizheniya sossudistogo genеза // Zhurnal neurologii i psikihiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski. – 2013. – № 113 (7–2). – С. 69–76.
15. Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. Sravnitel'noe prospektivnoe mult'idistsiplinarnoe issledovanie effektivnosti kholina alfostserata v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // Psikihiatriya. – 2020. – № 18 (1). – С. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
16. Folstein M.F., Folstein S.E. and Mchugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiat Res. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198.
17. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current vision and scoring rules // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – Pp. 2412–2414.
18. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // Am J Psychiatry. – 1982. – Vol. 139 (9). – Pp. 1136–1139.

19. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В. Цитиколин в лечении когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – № 121 (10, вып. 2). – С. 30–36. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
20. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность курсовой терапии Актовегином при минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа // Психиатрия. – 2023. – № 21 (1). – С. 52–61. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>
21. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика нарастания когнитивного дефицита при синдроме мягкого когнитивного снижения у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное мультидисциплинарное исследование // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 16–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003>
22. Padhi A., Fineberg N. Clinical Global Impression Scales // Stolerman, I.P. (eds) Encyclopedia of Psychopharmacology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – [https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1\\_1422](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1422)
23. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005, Apr. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
24. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы / Авт.-сост. Е.Ю. Балашова, М.С. Ковязина. – М.: Генезис, 2022.
25. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
26. Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale. – NY, 1955. – 230 p.
27. Shulman K.I., Shedletsky R. and Silver I.L. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 1986. – Vol. 1. – Pp. 135–140.
28. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Практическое руководство. Стимульный материал: в 2 кн. – М.: Психотерапия, 2010. – 224 с.
29. Benton A.L. A Visual Retention Test for Clinical Use // Archives of Neurology and Psychiatry. – 1945. – Vol. 54 (3). – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
30. Belayus A., Fernández L.A., Fariás-Sarquis Ya., Adrián M., Bueno M. Mattis dementia rating scale // Rev Chil Neuropsicol. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. – <https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03>
31. Раigorодский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. – М.: Бахрах-М, 2011.
32. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2009. – № 2. – С. 44–50.
33. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., 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. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
34. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A. et al. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // Arch Neurol. – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
35. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // Neurology. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
36. Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2005. – Vol. 18. – Pp. 187–191. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>
37. Backman L., Jones S., Berger A.K. et al. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // Neuropsychology. – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
38. Small G.W., Okonek A., Mandelkern M.A., La Rue A. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study // Int Psychogeriatr. – 1994. – Vol. 6. – Pp. 23–44. – <https://doi.org/10.1017/s1041610294001596>
39. Sager M.A., 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. – Vol. 18 (4). – Pp. 245–249. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281882>
40. Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – № 113 (7–2). – С. 69–76.
41. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Гантман М.В., Калын Я.Б., Кольхалов И.В. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – № 111 (12). – С. 16–20.
42. Селезнева Н.Д., Кольхалов 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). – С. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
19. Selezneva N.D., Gavriloa S.I., Roshchina I.F., Ponomareva E.V. Tsitikoлин в lechenii kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: vliyaniye ApoE genotipa // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2021. – № 121 (10, vyp. 2). – S. 30–36. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
20. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavriloa S.I. Effektivnost' kursovoi terapii Aktoveginom pri minimal'noi kognitivnoi disfunktsii u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: rol' ApoE genotipa // Psikihiatriya. – 2023. – № 21 (1). – S. 52–61. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>
21. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavriloa S.I. Profilaktika narastaniya kognitivnogo defitsita pri sindrome myagkogo kognitivnogo snizheniya u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: prospektivnoe multidisziplinarnoe issledovanie // Sovremennaa Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv. – 2022. – № 4. – S. 16–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003>
22. Padhi A., Fineberg N. Clinical Global Impression Scales // Stolerman, I.P. (eds) Encyclopedia of Psychopharmacology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – [https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1\\_1422](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1422)
23. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005, Apr. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
24. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы / Авт.-сост. Е.Ю. Балашова, М.С. Ковязина. – М.: Генезис, 2022.
25. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
26. Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale. – NY, 1955. – 230 p.
27. Shulman K.I., Shedletsky R. and Silver I.L. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 1986. – Vol. 1. – Pp. 135–140.
28. Rubinshtein S.Ya. Eksperimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike. Prakticheskoe rukovodstvo. Stimul'nyi material: v 2 kn. – М.: Психотерапия, 2010. – 224 с.
29. Benton A.L. A Visual Retention Test for Clinical Use // Archives of Neurology and Psychiatry. – 1945. – Vol. 54 (3). – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
30. Belayus A., Fernández L.A., Fariás-Sarquis Ya., Adrián M., Bueno M. Mattis dementia rating scale // Rev Chil Neuropsicol. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. – <https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03>
31. Raigorodskii D.Ya. Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy. – М.: Bakhrakh-M, 2011.
32. Korsakova N.K., Balashova E.Yu., Roshchina I.F. Ekspress-metodika otsenki kognitivnykh funktsii pri normal'nom starenii // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2009. – № 2. – S. 44–50.
33. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., 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. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
34. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A. et al. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // Arch Neurol. – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
35. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // Neurology. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
36. Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2005. – Vol. 18. – Pp. 187–191. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>
37. Backman L., Jones S., Berger A.K. et al. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // Neuropsychology. – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
38. Small G.W., Okonek A., Mandelkern M.A., La Rue A. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study // Int Psychogeriatr. – 1994. – Vol. 6. – Pp. 23–44. – <https://doi.org/10.1017/s1041610294001596>
39. Sager M.A., 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. – Vol. 18 (4). – Pp. 245–249. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281882>
40. Mikhailova N.M., Selezneva N.D., Kalyn Ya.B., Roshchina I.F., Gavriloa S.I. Effektivnost' lecheniya aktoveginom bol'nykh pozhilogo vozrasta s sindromom myagkogo kognitivnogo snizheniya sossudistogo genеза // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski. – 2013. – № 113 (7–2). – S. 69–76.
41. Gavriloa S.I., Fedorova Ya.B., Gantman M.V., Kalyn Ya.B., Kolykhalov I.V. Tserakson (tsitikoлин) в lechenii sindroma myagkogo kognitivnogo snizheniya // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2011. – № 111 (12). – S. 16–20.
42. Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavriloa S.I. Sravnitel'noe prospektivnoe multidisziplinarnoe issledovanie effektivnosti kholina alfostserata v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // Psikihiatriya. – 2020. – № 18 (1). – S. 6–15. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>