

Возможности дифференциальной диагностики сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера на додементной стадии



Гришина Д.А., Локшина А.Б., Метелкина Е.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Нарастающая с каждым годом тенденция к старению населения сопровождается ростом распространенности когнитивных нарушений (КН) разной степени тяжести. Основными причинами КН являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистые нарушения и их сочетание. Показано, что установление точной причины КН имеет большое значение для правильного ведения пациентов и прогноза заболевания. Приведены современные принципы диагностики и лечения синдрома умеренных КН (УКН). Показано, что нозологическая структура УКН в целом соответствует этиологии деменции в пожилом возрасте. Важность раннего выявления КН на стадии УКН обусловлена тем, что своевременная диагностика этих расстройств расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, что может отсрочить или даже предотвратить наступление деменции. Представлено наблюдение пациентки с полифункциональным амнестическим типом синдрома УКН, в этиологии которого можно обсуждать как сосудистые, так и нейродегенеративные механизмы. При исследовании цереброспинальной жидкости обнаружены биомаркеры БА, что позволило поставить диагноз БА с поздним началом на додементной стадии. Анализируются возможности современной нейропротективной и симптоматической терапии КН, место холина альфосцерата и цитиколина в лечении КН. Обсуждаются вопросы повышения приверженности пациентов лечению КН путем назначения новой удобной формы выпуска препаратов Нооцил (флакон 240 мл, жидкая форма цитиколина для приема внутрь) и Церпехол (флакон 240 мл, жидкая форма холина альфосцерата для приема внутрь), данные формы также могут использоваться при нарушениях глотания.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; холина альфосцерат; цитиколлин; Церпехол; Нооцил.

Контакты: Динара Александровна Гришина; dstepkina@mail.ru

Для ссылки: Гришина ДА, Локшина АБ, Метелкина ЕА. Возможности дифференциальной диагностики сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера на додементной стадии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-84-91

Opportunities for differential diagnosis of vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease at the predementia stage Grishina D.A., Lokshina A.B., Metelkina E.A.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The steadily increasing aging of the population is accompanied by a growing prevalence of cognitive impairment (CI) of varying severity. The main causes of CI are Alzheimer's disease (AD), vascular impairment, and their combination. It has been shown that establishing the exact etiology of CI is crucial for appropriate patient management and disease prognosis. The paper outlines current principles for the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment (MCI) syndrome. It is demonstrated that the nosological structure of MCI generally corresponds to the etiology of dementia in the elderly. Early detection of CI at the MCI stage is important because timely diagnosis broadens the potential for secondary prevention and therapeutic intervention, which can delay or even prevent the onset of dementia.

A clinical observation is presented of a female patient with a polyfunctional amnestic type of MCI syndrome, with both vascular and neurodegenerative mechanisms considered as potential etiological factors. Examination of the cerebrospinal fluid revealed biomarkers of AD, which enabled a diagnosis of late-onset AD at the predementia stage. The paper also analyzes the capabilities of modern neuroprotective and symptomatic therapies for CI, and the role of choline alfoscerate and citicoline in CI treatment.

The discussion includes ways to improve patient adherence to CI treatment using newly available dosage forms such as Noocil (240 ml bottle, oral liquid form of citicoline) and Cerpehol (240 ml bottle, oral liquid form of choline alfoscerate), which can also be used in patients with swallowing difficulties.

Keywords: cognitive impairment; mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; vascular cognitive impairment; choline alfoscerate; citicoline; Cerpehol; Noocil.

Contact: Dinara Aleksandrovna Grishina; dstepkina@mail.ru

For reference: Grishina DA, Lokshina AB, Metelkina EA. Opportunities for differential diagnosis of vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease at the predementia stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-84-91

Увеличение продолжительности жизни сопровождается ростом распространенности когнитивных нарушений (КН) разной степени тяжести [1–6]. В мире выраженными КН (деменцией) страдают более 50 млн человек, в ближайшие 25 лет ожидается возрастание данного показателя до 152 млн [1]. Распространенность деменции неуклонно увеличивается с возрастом. По данным популяционных исследований Всемирной организации здравоохранения, в странах Европы и Америки среди лиц в возрасте 60–64 лет деменция выявлялась в 0,93–1,05% случаев, а в группе лиц 90 лет и старше – в 36,32–37,95% [2]. Не менее 10–15% лиц старше 65 лет имеют КН, не достигающие выраженности деменции [3]. Основными причинами КН являются болезнь Альцгеймера (БА), хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и их сочетание [3, 6–10]. Хронические ЦВЗ часто сочетаются с нейродегенеративными заболеваниями [11]. Результаты клинико-патологических сопоставлений свидетельствуют, что у 40% пациентов с БА обнаруживается значимое сосудистое поражение головного мозга (инфаркты, церебральная амилоидная ангиопатия, атеросклероз или артериолосклероз), у 44% пациентов выявляется БА в сочетании с другой нейродегенеративной патологией и сосудистым поражением головного мозга и только в 9% случаев была обнаружена изолированная патология, характерная для БА [12]. По данным клинико-морфологических сопоставлений, дегенеративный процесс при БА начинается не менее чем за 15 лет до появления первых клинических симптомов (доклиническая стадия). Деменция в большинстве случаев развивается на финальной стадии основного заболевания, когда компенсаторные возможности головного мозга исчерпаны. Поэтому особое внимание врачей и исследователей в последние десятилетия привлекают недементные КН. Их выраженность может варьировать от субъективного когнитивного снижения до синдрома умеренных КН (УКН) [1–4, 6, 9–10].

УКН представляют собой расстройства когнитивных функций (КФ), которые не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни, но могут вызывать затруднения в наиболее сложных видах повседневной деятельности [6, 13–16]. Распространенность УКН увеличивается с возрастом и составляет от 6,7% в возрасте 60–64 лет до 25,2% в возрасте 80–84 лет [14]. В России распространенность УКН среди амбулаторных пациентов 60 лет и старше достигает 49,6% [5]. Частота перехода УКН в деменцию составляет до 15% случаев в течение двух лет и в 3,3 раза выше у таких пациентов, чем у их сверстников с нормальными показателями КФ. В то же время состояние ряда пациентов с УКН может оставаться стабильным (14–38%), а в отдельных случаях при соответствующей коррекции факторов риска и адекватной терапии наблюдается регресс имеющихся нарушений КФ [14]. Наиболее частой причиной развития УКН является БА, и нозологическая структура УКН в целом соответствует этиологии деменции

в пожилом возрасте [14]. По данным специализированного амбулаторного приема для пациентов с КН Клиники нервных болезней Сеченовского Университета, сосудистые УКН были выявлены у 63,3% пациентов, УКН, связанные с продромальным периодом БА, – у 12,6% и смешанные УКН (сосудисто-нейродегенеративные) – у 22,9%. У пациентов с сосудистыми УКН было выявлено большое число факторов сосудистого риска в анамнезе, значимо чаще отмечались признаки сосудистых изменений при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, что указывает на значимую роль ЦВЗ в развитии синдрома УКН в российской популяции [16]. Сосудистые факторы риска являются предикторами развития УКН и их трансформации в деменцию. Наличие артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД) и вредных привычек в среднем возрасте повышает риск развития деменции в более позднем возрасте на 20–40% [11].

Дифференциальная диагностика сосудистых КН и БА может представлять значительные трудности на стадии УКН. Как правило, она базируется на нейропсихологических, неврологических особенностях и результатах нейровизуализации [16–22]. При этом следует учитывать высокую распространенность коморбидных состояний, когда у одного и того же пациента присутствуют клинические и нейрорадиологические признаки обоих заболеваний. Разработка биомаркеров БА позволила достоверно диагностировать это заболевание на додементном этапе [17, 21, 23]. Для БА характерно снижение концентрации бета-амилоида (низкий уровень $A\beta_{42}$, рост соотношения $A\beta_{40}/A\beta_{42}$) и повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [3, 17, 21, 23]. Наиболее простым и относительно недорогим методом является анализ ЦСЖ, который начинает использоваться в нашей стране и позволяет установить или исключить БА во многих сложных в диагностическом плане случаях. Возможности современной диагностики УКН хорошо демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 73 лет, при обследовании в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета в марте 2024 г. предъявляла жалобы на тяжесть в голове, повышенную утомляемость при обычной умственной нагрузке. На снижение памяти и сообразительности пациентка самостоятельно не жаловалась, но при расспросе отмечала, что забывает имена давних знакомых, куда кладет свои вещи, иногда затрудняется при подборе слов во время разговора, стала хуже ориентироваться на незнакомых улицах города. Со слов дочери, 2 года назад пациентка не смогла освоить смартфон взамен кнопочного телефона. В быту пациентка адаптирована, ходит

в магазин за покупками, пользуется бытовыми приборами, готовит пищу. Память об отдаленных событиях жизни сохранна.

Из анамнеза жизни: раннее развитие — без особенностей. Травм, операций не было. В течение 15 лет отмечает стойкое повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. На фоне приема лозартана 50 мг/сут, амлодипина 10 мг/сут АД в пределах 120–140/80–90 мм рт. ст. Из других заболеваний у пациентки отмечаются СД 2-го типа, распространенный атеросклероз. Принимает диабетон, аторвастатин 20 мг/сут. Пациентка имеет высшее образование, по профессии — инженер, в настоящее время на пенсии. Замужем, живет с мужем. АГ и СД отмечались у отца пациентки (умер в 65 лет от ишемического инсульта). У мамы пациентки в пожилом возрасте отмечались выраженные КН.

При осмотре: пациентка повышенного питания — 86 кг при росте 167 см (индекс массы тела — 30,4 кг/м²), окружность талии — 101 см. АД — 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 62 в минуту, частота дыхания — 16 в минуту.

Пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте и времени. Черепная иннервация интактна, оживление рефлексов орального автоматизма: хоботковый рефлекс, двусторонний симптом Маринеску—Радовичи. Парезов нет. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушена. Координаторные пробы в конечностях выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Походка — без особенностей. Тазовые органы контролирует.

По Краткой шкале оценки психического статуса — 27 из 30 баллов. По Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) — 24 балла (норма — не менее 26). Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе. Тест соединения цифр (часть А) — 85 с (норма до 60 с), тест соединения цифр и букв (часть В) — 150 с (норма — до 90 с), что выходит за допустимые для возраста нормативы. Тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — 10 слов (7 слов назвала самостоятельно, 3 — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — 8 слов (самостоятельно назвала 3 слова,

5 слов — с подсказкой). Обнаружено 2 посторонних влечения. Снижена эффективность семантических подсказок, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. Собственная речь пациентки грамматически правильная. Беглость речи умеренно снижена: тест на название лтеральных ассоциаций (слова на букву «с») — 10 слов (норма — более 12 слов). В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала 7 слов, относящихся к категории «животные» (норма — более 15 слов). Легкие нарушения номинативной функции речи (называние предъявляемых предметов), подсказка первого слога помогла вспомнить нужное слово. Бостонский тест называния — 7 фонематических подсказок (норма — до 5 подсказок). В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Умеренные импульсивные ошибки при выполнении пробы на конструктивный праксис (стрелки на циферблате неправильной длины и показывают неверное время). Гнозис относительно сохранен. Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (15 баллов из 18 по результату Батарей тестов для оценки лобной дисфункции). В пробе на обобщение на вопрос: «Что общего между пальто и курткой?» пациентка ответила: «Пальто длинное, а куртка короткая». Серийный счет сохранен.

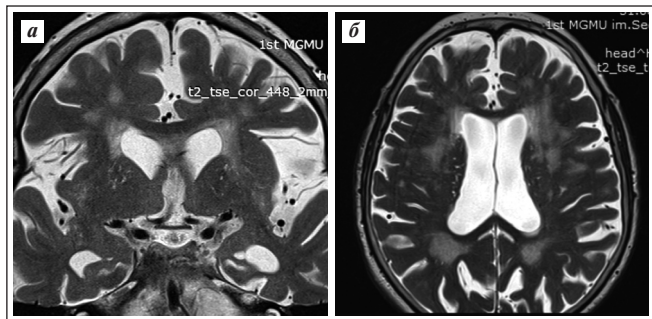
По Госпитальной шкале тревоги и депрессии пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (депрессия — 7 баллов, тревога — 8 баллов).

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования у данной пациентки выявляются умеренные нарушения управляющих лобных функций в сочетании с умеренными расстройствами мнестических функций по «гиппокампальному типу» и легкой амнестической дисфазией. Степень когнитивного дефекта соответствует УКН, так как пациентка сохраняет независимость и самостоятельность в повседневной жизни, затруднены лишь наиболее сложные виды деятельности.

Дополнительные методы исследования: рутинные анализы крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В₁₂) и мочи — без патологии. Биохимический анализ крови: холестерин — 6,8 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 3,9 ммоль/л (норма — 0–2,6 ммоль/л), триглицериды — 2,2 ммоль/л (норма — 0,2–1,7 ммоль/л), уровень глюкозы в крови — 6,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) — 7%. Электрокардиография: синусовый ритм, признаки гипертрофии миокарда. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: признаки стенозирующего атеросклероза бифуркации левой общей сонной артерии и левой внутренней сонной артерии до 45–50%, бифуркации правой общей сонной артерии до 30%, правой внутренней сонной артерии до 40%, правой подключичной артерии до 30%.

По данным МРТ головного мозга была обнаружена атрофия коры и атрофия гиппокампов (МТА-3; см. рисунок, а), гиперинтенсивность белого вещества (3-я степень по шкале Fazekas; см. рисунок, б).

Проведено исследование ЦСЖ с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой), при котором выявлено снижение уровня бета-амилоида (Aβ₄₂ — 609,7 пг/мл при норме ≥1030 пг/мл), нормальный уровень общего тау-протеина (tTau; 90,2 пг/мл при норме



МРТ головного мозга пациентки Ф.

а — T2-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов; б — T2-взвешенное изображение, аксиальный срез

MRI of the brain of patient F.

а — T2-weighted image, coronal section through the hippocampus region; б — T2-weighted image, axial section

≤ 300 пг/мл) и фосфорилированного тау-протеина (pTau; 8,14 пг/мл при норме ≤ 27 пг/мл), отношение tTau/Ab $_{1-42}$ — 0,134 (норма $\leq 0,28$), отношение pTau/Ab $_{1-42}$ — 0,012 (норма $\leq 0,023$). Общий анализ ЦСЖ — без патологии.

Диагноз: болезнь Альцгеймера с поздним началом. Синдром УКН по полифункциональному амнестическому типу на фоне: атеросклероза церебральных артерий, АГ, СД 2-го типа, ожирения 1-й степени, метаболического синдрома.

Пациентке даны рекомендации по модификации образа жизни: снизить массу тела, увеличить как физическую, так и умственную активность, изменить пищевые привычки и употреблять в пищу преимущественно овощи, фрукты, рыбу и мясо птицы. Рекомендовано вести дневник АД и гликемии. Продолжить антигипертензивную и сахароснижающую терапию, увеличить дозу аторвастатина до 40 мг/сут. Для коррекции КН: Цернехол внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) 2 раза в сутки в течение 3 мес.

При повторном осмотре через 4 мес на фоне данной терапии пациентка и ее родственники отметили уменьшение выраженности субъективных жалоб, повысилась толерантность к умственным и физическим нагрузкам, уменьшилась забывчивость пациентки в быту. Данные нейропсихологического обследования показали положительную динамику: МоСА-тест — 26 баллов (норма), тест соединения цифр (часть А) — 70 с, тест соединения цифр и букв (часть В) — 120 с.

Обсуждение

В клиническом наблюдении представлена пациентка с синдромом УКН, в этиологии которого можно обсуждать как сосудистые, так и нейродегенеративные механизмы. Причиной цереброваскулярной патологии является многолетнее течение АГ. Помимо АГ, у пациентки также наблюдается дислипидемия. Несмотря на проводимую терапию аторвастатином в дозе 20 мг/сут, целевой уровень триглицеридов ($<1,7$ ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности ($<2,6$ ммоль/л) не достигнут. К факторам, повышающим риск ишемического поражения головного мозга, которые имеются у пациентки, относятся также СД 2-го типа, гемодинамически незначимый ($<70\%$) стеноз сонных артерий, а также абдоминальное ожирение (окружность талии >90 см). Однако наличие базисного сосудистого заболевания является недостаточным условием для диагностики хронического ЦВЗ. Необходимо проанализировать особенности КН и данные нейровизуализации.

В приведенном клиническом случае КН, выявленные при нейропсихологическом обследовании, соответствует синдрому УКН, так как, по словам пациентки и ее дочери, имеется снижение когнитивных способностей, выходящее за пределы возрастной нормы, при сохранности повседневной активности. Признанные скрининговые методики для выявления КН, такие как МоСА-тест, при тестировании нашей пациентки выявляют отклонение от общепринятых норм, что также соответствует диагнозу УКН [4, 13, 15]. УКН в обсуждаемом случае можно отнести к полифункциональному амнестическому типу, так как у пациентки одновременно страдают несколько КФ (память, праксис, речь, управляющие функции и внимание) [14, 16]. В структуре когнитивного дефицита у пациентки обнаружены признаки, отражающие дисфункцию лобно-

подкорковых структур и являющиеся специфичными для сосудистого поражения головного мозга, — снижение темпа познавательной деятельности и нарушения управляющих функций [6, 7, 13, 16]. Это подтверждается в тестах, в которых фиксируются временные параметры когнитивной деятельности. Например, в тесте соединения цифр (часть А) и тесте соединения цифр и букв (часть В) демонстрируется увеличение времени выполнения задания. Кроме того, наблюдалось снижение речевой активности в пробе на литеральные ассоциации (слова букву «с»). Проба на обобщение, «кулак-ребро-ладонь» и тест рисования часов подтверждают наличие «лобной импульсивности»: пациентка в ответ на вопрос о сходстве между предметами озвучивала их различия, допускала ошибки в последовательности движений, неправильно поставила стрелки на циферблате часов.

Сосудистое поражение головного мозга у пациентки подтверждено с помощью МРТ, которая демонстрирует гиперинтенсивность белого вещества (3-й степени по шкале Fazekas) — так называемый лейкоареоз. Лейкоареоз — неспецифический феномен, который может отмечаться при большом круге заболеваний и даже у здоровых пожилых лиц [18]. Однако наряду с пожилым возрастом фактором риска лейкоареоза является хроническое ЦВЗ, вызванное патологией сосудов небольшого калибра [18]. Учитывая пожилой возраст пациентки, длительный анамнез АГ, СД 2-го типа, сосудистая природа лейкоареоза в данном случае не вызывает сомнений. Кроме того, во многих исследованиях показана очевидная связь между лейкоареозом и когнитивными симптомами лобной дисфункции [19].

Наряду с КН, специфичными для сосудистого поражения мозга, у пациентки обнаружен дефект эпизодической памяти (недостаточность запоминания новой информации). При нейропсихологическом обследовании в тесте «12 слов» отмечался дефицит отсроченного воспроизведения заучиваемых слов со снижением эффективности стратегии запоминания (подсказок при воспроизведении): пациентка после интерферирующей паузы не вспомнила 4 из 12 слов. Кроме того, пациентка давала конфабуляторные ответы (называла слова, которые отсутствовали в задании). Такой тип мнестических нарушений наблюдается при поражении структур гиппокампового комплекса и считается характерным признаком БА, хотя может встречаться и при других заболеваниях, в частности корсаковском синдроме или инфаркте в вертебробазилярной системе [6, 10, 13, 15, 16]. Результаты нашего прошлого исследования показали, что недостаточность запоминания новой информации выявляется не менее чем у 36% пациентов с УКН [16]. Это свидетельствует о значительной распространенности БА в нашей стране и существенной гиподиагностике нейродегенеративных заболеваний в повседневной клинической неврологической практике.

Характерной когнитивной особенностью БА является недостаточность номинативной функции речи, что проявляется трудностями называния предметов. Нашей пациентке в Бостонском тесте называния потребовалось 7 фонематических подсказок (первый слог нужного слова), что свидетельствует о легкой амнестической дисфазии и указывает на дисфункцию височной доли доминантного полушария

[6, 13]. Кроме того, было выявлено значительное снижение семантической речевой активности (слова, относящиеся к категории «животные»), что для пациентов с БА на стадии УКН может свидетельствовать о высоком риске трансформации в деменцию [20].

Эмоциональные нарушения, выявленные у нашей пациентки в виде субклинической тревоги и депрессии, могут быть проявлением как сосудистого, так и нейродегенеративного поражения головного мозга [4, 19, 22].

В пользу диагноза БА у пациентки также свидетельствуют изменения по результатам МРТ головного мозга в виде атрофии медиальных отделов височных долей и гиппокампов, что является патогномичным признаком БА [6, 9, 10, 13].

Подтверждением диагноза БА являются специфические изменения в ЦСЖ в виде уменьшения содержания бета-амилоида. Исследование биомаркеров БА в ЦСЖ позволяет установить диагноз БА на всех стадиях, включая додементные и даже бессимптомные [17, 21, 23]. С появлением в России систем оценки биомаркеров WC (Elecsys CSF от компании Roche) на бета-амилоид и тау-протеины (общий и фосфорилированный) стало возможным внедрение системы точной и ранней диагностики БА в клиническую практику [23–25].

Стратегически важно у пациентов с КН как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии оптимизировать процессы ацетилхолинергической синаптической передачи. На этапе УКН с этой целью успешно используется холина альфосцерат.

Церпехол (действующее вещество — холина альфосцерат) — прекурсор холина, который свободно пересекает гематоэнцефалический барьер благодаря своей электрической нейтральности, а затем расщепляется на холин, вовлекающийся в синтез ацетилхолина в головном мозге, и глицерофосфат, необходимый для восстановления мембран нейронов, повреждающихся в результате ишемических процессов. Под действием препарата происходит увеличение холинергической активности из-за увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина, а также увеличения передачи нервных импульсов в холинергических нейронах. Таким образом, оказывается нейропротективное действие, положительное влияние на память и другие КФ, которые страдают при различных заболеваниях головного мозга, сопровождающихся возникновением холинергического дефицита [26–32].

Эффективность холина альфосцерата в улучшении КФ после перенесенного инсульта была отмечена в многоцентровом исследовании (без плацебо-контроля), проведенном в Италии [28]. После перенесенного инсульта холина альфосцерат был назначен 2044 больным сначала внутримышечно в дозе 1000 мг в течение 28 дней, затем внутрь 1200 мг/сут в течение еще 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение КФ и показателей неврологического статуса у большинства больных [28].

Эффективность холина альфосцерата была показана в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании у больных (n=261) с легкой или умеренной степенью деменции при БА. Через 90 и 180 дней лечения в группе препарата отмечено улучшение КФ, в группе плацебо — ухудшение состояния или отсутствие изменений. В целом эффективность холина альфосцерата изуче-

на у 1570 больных с деменцией (при этом у 854 — с использованием плацебо-контроля), при этом установлены эффективность и безопасность применения препарата у больных с деменцией [29].

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ASCOMALVA оценивалась эффективность комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с действием одного донепезила у 113 пациентов с БА, сочетающейся с ЦВЗ. Наблюдение пациентов в течение 2 лет показало, что применение холина альфосцерата приводит к дополнительному положительному эффекту в виде замедления прогрессирования КН, а также существенному улучшению КФ и функционального состояния (в сравнении с приемом только донепезила) у пациентов с легкой и умеренной степенью деменции [30]. Проведенный позднее анализ результатов исследования ASCOMALVA показал, что добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшает выраженность поведенческих и эмоциональных нарушений. При этом преимущество данной комбинации было наиболее существенно у пациентов с исходно легкой степенью деменции [31]. Другой анализ результатов исследования ASCOMALVA показал, что добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшает прогрессирование атрофии головного мозга [32].

В настоящее время разработана новая уникальная форма выпуска холина альфосцерата (Церпехол) в виде большого флакона (240 мл) с раствором для приема внутрь. Рекомендуется принимать Церпехол внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) 2 раза в сутки. Применение такой формы повысит приверженность пациентов лечению и позволит использовать его у пациентов с нарушением глотания, для которых сложен прием препарата в таблетках.

Еще одним препаратом, положительно влияющим на процессы ацетилхолинергической синаптической передачи, является цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин; ЦДФ-холин) — эндогенное химическое соединение. В организме человека цитиколин расщепляется до цитидина и холина в ходе гидролиза и дефосфорилирования. Впоследствии цитидин и холин становятся субстратами для синтеза фосфатидилхолина и ЦДФ-холина в нейронах. Препарат обладает комплексными нейропротекторными свойствами. Будучи предшественником фосфатидилхолина, препарат служит одним из ключевых метаболитов, который участвует в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, обеспечивая репарацию последних при ишемическом повреждении. Будучи предшественником ацетилхолина, цитиколин активизирует церебральную ацетилхолинергическую систему, что оказывает положительное влияние на процессы устойчивости внимания и запоминания новой информации. Кроме того, в эксперименте было показано, что на фоне использования цитиколина повышается активность и в других нейротрансмиттерных системах, в том числе дофамин- и серотонинергической. Указанные нейромедиаторы участвуют в познавательной деятельности и регуляции эмоций. Цитиколин также препятствует развитию эксайтотоксичности, блокируя вызванный ишемией выброс глутамата, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран.

Эффективность цитиколина у пациентов с сосудистыми КН оценивалась в 14 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, в которых принимало участие более 800 пациентов. Препарат назначался в дозе 1000 мг/сут (12 исследований) или 600 мг/сут (два исследования) или постоянно на протяжении от как минимум 3 нед до нескольких месяцев. Было показано, что на фоне использования препарата отмечались статистически и клинически значимое улучшение памяти, других КФ и положительная динамика в эмоционально-поведенческой сфере. К настоящему времени накоплен положительный опыт использования цитиколина при БА. Препарат в дозе 1000 мг/сут в течение 1–3 мес принимали пациенты с БА с синдромом легкой или умеренной деменции. На фоне терапии улучшились показатели ориентировки, наблюдалась положительная динамика КФ в целом (суммарный балл по скрининговым шкалам) и увеличение церебральной перфузии [26, 32–36].

Сейчас существует новая форма выпуска препарата цитиколин (Нооцил) в виде раствора для приема внутрь 100 мг/мл во флаконе 240 мл. Рекомендуется принимать Нооцил внутрь во время еды или между приемами пищи, запивая водой, по 10 мл (1000 мг) 1 раз в сутки, перед применением препарат можно развести в небольшом количестве воды (120 мл, или 1/2 стакана). Применение такой формы также повысит приверженность пациентов лечению и позволит использовать его у пациентов с нарушением глота-

ния, для которых сложен прием препарата в таблетках. Например, одной упаковки Нооцила хватает на 24 дня терапии (по 10 мл 1 раз в день), и для трехмесячного курса требуется всего четыре упаковки.

Целесообразность применения предшественников ацетилхолина на стадии недементных КН отражена в клинических рекомендациях «Когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте» (2024). При деменции они могут использоваться в качестве адъювантной терапии (с целью усиления положительных эффектов базисных противодементных препаратов — ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина) [25]

Заключение

Таким образом, раннее выявление КН необходимо для оптимизации ведения пациентов, поскольку это позволяет максимально реализовать потенциал доступных в настоящее время видов терапии, обеспечить необходимую поддержку пациентов с целью снижения темпов прогрессирования заболевания и предотвращения трансформации недементных КН в деменцию. Проведенный обзор исследований подтверждает, что Церпехол (холина альфосцерат) и Нооцил (цитиколин) являются эффективными и обладающими высоким профилем безопасности препаратами в лечении пациентов с КН как сосудистой этиологии (на стадии недементных КН), так и БА (на стадии деменции при добавлении к донепезилу).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
- WHO: Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (accessed 14.01.2024).
- 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2024 May;20(5):3708–821. doi: 10.1002/alz.13809. Epub 2024 Apr 30.
- Гришина ДА, Локшина АБ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):118–24. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-118-124 [Grishina DA, Lokshina AB, Sokolov EA. Management of patients with cognitive impairment in old age. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):118–24. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-118-124 (In Russ.)].
- Чердак МА, Мхитарян ЭА, Шарашкина НВ и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4-2):5–11. doi: 10.17116/jnevro20241240425 [Cherdak MA, Mkhitarian EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):5–11. doi: 10.17116/jnevro20241240425 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 374 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementia*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 374 p. (In Russ.)].
- Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):106–13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 [Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):106–13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 (In Russ.)].
- Гришина ДА, Старчина ЮА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Сравнительная эффективность терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») при умеренных когнитивных нарушениях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):53–60. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-53-60 [Grishina DA, Starchina YuA, Sokolov EA, Parfenov VA. Comparative efficacy of inhaled nitric oxide therapy (Tianox device) in mild cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):53–60. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-53-60 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки приведении пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):95–100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 [Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95–100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.)].
- Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110–6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya,*

- neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.).]
11. Rundek T, Tolea M, Arikio T, et al. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022 Jan;19(1):68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y. Epub 2021 Dec 22.
12. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):74-83. doi: 10.1002/ana.25123
13. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.).]
14. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
15. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2022;16(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 [Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 (In Russ.).]
16. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.).]
17. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.
18. Celle S, Boutet C, Annweiler C, et al. Leukoaraiosis and Gray Matter Volume Alteration in Older Adults: The PROOF Study. *Front Neurosci*. 2022 Jan 13;15:747569. doi: 10.3389/fnins.2021.747569
19. Локшина АБ, Гришина ДА. Вопросы ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):114-20. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120 [Lokshina AB, Grishina DA. Issues of management of patients with post-stroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):114-20. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120 (In Russ.).]
20. Teng E, Leone-Friedman J, Lee GJ, et al. Similar verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013 Aug;28(5):400-10. doi: 10.1093/arclin/act039. Epub 2013 Jun 9.
21. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 Aug;20(8):5143-69. doi: 10.1002/alz.13859. Epub 2024 Jun 27.
22. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.).]
23. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 [Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, et al. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 (In Russ.).]
24. Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ, Тюрина АЮ. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 [Grishina DA, Khayalievna NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 (In Russ.).]
25. Ткачева ОН, Яхно НН, Незнанов НГ и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва; 2024. [Tkacheva ON, Yakhno NN, Neznanov NG, et al. Cognitive disorders in elderly and old people. Clinical recommendations. Moscow; 2024 (In Russ.).]
26. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
27. Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A, et al. A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-a-glycerylphosphorylcholine. *Curr Ther Res*. 1992;52(5):741-52. doi: 10.1016/S0011-393X(05)80518-1
28. Barbagallo Sangiorgi G, Barbagallo M, Giordano M, et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Jun 30;717:253-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x
29. Scapicchio PL. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci*. 2013;123:444-9. doi: 10.3109/00207454.2013.765870. Epub 2013 Feb 19
30. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 3:S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150
31. Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(2):805-15. doi: 10.3233/JAD-160675
32. Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):317-29. doi: 10.3233/JAD-190623
33. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandin S, Garcia AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina [Treatment of mild cognitive impairment: value of citicoline]. *Rev Neurol*. 2002 Oct 1-15;35(7):675-82 (In Spanish).
34. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016 Dec 23;63(S03):S1-S73.
35. Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients*. 2019 Jul 12;11(7):1569. doi: 10.3390/nul1071569
36. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
07.04.2025 / 02.06.2025 / 03.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Ozon. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>
Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>
Метелкина Е.А. <https://orcid.org/0009-0002-9565-7429>