

Профилактика нарастания когнитивного дефицита при синдроме мягкого когнитивного снижения у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное мультидисциплинарное исследование

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценка влияния долговременной курсовой терапии актовегином на динамику показателей когнитивного функционирования у кровных родственников больных болезнью Альцгеймера (БА) с когнитивными расстройствами, соответствующими синдрому мягкого когнитивного снижения (МКС), по сравнению с динамикой когнитивного функционирования в группе родственников с МКС, не получавших за тот же период (57 месяцев) прокогнитивной терапии.

Участники исследования. Когорта из 44 родственников 1-й степени родства больных БА с синдромом МКС (в английской транскрипции MCI – Mild cognitive impairment, рубрика МКБ–10 F06.7) и 42 родственника с МКС, не получавших лечения.

Дизайн исследования: проспективное мультидисциплинарное исследование терапевтической динамики показателей когнитивного функционирования в группе родственников с синдромом МКС, получивших на протяжении 4 лет и 9 месяцев четыре курса трехмесячной пероральной терапии актовегином в суточной дозе 600 мг, разделенной на три приема по 200 мг, по сравнению с динамикой когнитивного функционирования в группе нелеченных родственников.

Методы: клинико–психопатологический, психометрический, нейропсихологический, статистический.

Результаты. Подтверждена эффективность четырех повторных курсов терапии актовегином, проводившейся с периодичностью 1,5 года, у родственников 1-й степени родства больных БА с синдромом МКС. Ни в одном случае у пролеченных пациентов не отмечено ухудшения когнитивного функционирования. По шкале общего клинического впечатления (шкала CGI-I), к окончанию наблюдения более чем у половины получавших терапию пациентов (63,6 %) отмечено умеренное и минимальное улучшение. Установлено значимое улучшение по всем когнитивным шкалам и тестам исходных среднегрупповых оценок после каждого курса терапии. В группе родственников с МКС, не получавших терапию в течение того же периода, установлено значимое ухудшение оценок по всем шкалам и тестам уже через 21 месяц наблюдения. К окончанию периода наблюдения по шкале CGI-I в 50,0 % случаев отмечалось выраженное ухудшение, соответствующее деменции, обусловленной БА.

Заключение. Выраженный позитивный терапевтический ответ на курсовую терапию актовегином является основанием для проведения повторных курсов терапии актовегином с частотой один курс в 1,5 года у родственников 1-й степени родства больных БА с диагностированным синдромом МКС с целью предупреждения или замедления развития деменции у родственников 1-й степени родства больных БА, составляющих группу наиболее высокого риска развития БА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, синдром мягкого когнитивного снижения (МКС), лечение, 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. 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. –

DOI: 10.21265/PSYPH.2022.10.80.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of Progressive Cognitive Deficits in Mild Cognitive Decline in 1st-degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: A Prospective Multidisciplinary Study

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

Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of the study was to evaluate the effect of long-term course therapy with actovegin on the dynamics of cognitive functioning in blood relatives of patients with Alzheimer's disease (AD) with cognitive disorders corresponding to the mild cognitive impairment (MCI) in comparison with the dynamics of cognitive functioning in the group of relatives who did not receive the same period (57 months) of procognitive therapy.

Study participants. A cohort of 44 first-degree relatives of AD patients with mild cognitive impairment (MCI) (ICD-10 heading F06.7) and 42 relatives with MCI who did not receive treatment.

Study design: a prospective multidisciplinary study of the therapeutic dynamics of cognitive functioning indicators in a group of relatives with MCI who received 4 courses of three-month oral therapy with actovegin at a daily dose of 600 mg divided into three doses of 200 mg over 4 years and 9 months, in comparison with the dynamics of cognitive functioning in the group of untreated relatives.

Methods: clinical-psychopathological, psychometric, neuropsychological, statistical.

Results. The effectiveness of 4 repeated courses of therapy with actovegin, carried out at intervals of 1.5 years, was confirmed in relatives of the 1st degree of relationship of patients with AD with MCI. In no case the treated patients showed deterioration in cognitive functioning. According to the overall clinical impression scale (CGI-I scale), by the end of the follow-up, more than half of the treated patients (63.6 %) showed moderate and minimal improvement. There was a significant improvement in all cognitive scales and tests of the initial average group assessments after each course of therapy. In the group of relatives with MCI who did not receive therapy during the same period, a significant deterioration in scores on all scales and tests was found after 21 months of follow-up. By the end of the observation period, according to the CGI-I scale, in 50.0 % of cases there was a pronounced deterioration, corresponding to dementia due to AD.

Conclusion. A pronounced positive therapeutic response to course therapy with actovegin is the basis for repeated courses of therapy with actovegin with a frequency of 1 course every 1.5 years in relatives of the 1st degree of relatives of patients with AD diagnosed with MCI in order to prevent or slow down the development of dementia in relatives of the 1st the degree of relatedness of patients with AD, constituting the group with the highest risk of developing AD.

KEY WORDS: first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment (MCI), treatment, actovegin

CONTACT: Selezneva Natalia D. E-mail: nselezneva@yandex.ru ORCID: 0000-0001-6999-3280

CITATION: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Prevention of Progressive Cognitive Deficits in Mild Cognitive Decline in 1st-degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: A Prospective Multidisciplinary Study// *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 4. – Pp. – 16–24. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.10.80.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Как известно, наиболее частой причиной деменции у лиц пожилого и старческого возраста является болезнь Альцгеймера (БА), отличающаяся неуклонным прогрессированием когнитивного дефицита во всех сферах когнитивного функционирования, включая интеллектуально-мнестическую деятельность, речь, гнозис и праксис, и приводящая к полной социальной и бытовой дезадаптации на отдаленных этапах течения заболевания. Средств излечения заболевания до сих пор не существует. Зарегистрированные для лечения БА медикаменты ограничиваются симптоматическими эффектами и не могут остановить или существенно замедлить темп прогрессирования деменции. В связи с этим встает вопрос о поиске возможностей профилактики деменции, в первую очередь касающийся лиц с наиболее высоким риском развития БА, к которым относятся родственники 1-й степени родства больных БА.

Как было установлено ранее, у родственников 1-й степени родства выявляется ряд признаков легкой когнитивной недостаточности: более низкие оценки по тестам, оценивающим абстрактное мышление, вербальную и зрительную память [1, 2], способность

к обучению, кратковременную память, исполнительные функции [3, 4], трудности запоминания цифрового материала, затруднения в пространственной ориентировке, приобретение мануальных навыков, нарушение концентрации внимания, трудности усвоения новой информации и воспроизведения событий недавнего прошлого [5].

У значительной части родственников (33,0 %) признаки когнитивной недостаточности квалифицируются как синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) (неопубликованные данные: 97 МКС из 294 обследованных родственников). Эта категория лиц наиболее нуждается в профилактике развития деменции. Препараты, обладающие нейрометаболической активностью, с нашей точки зрения, являются наилучшими кандидатами для лекарственной профилактики нарастания когнитивного дефицита и развития деменции для лиц пожилого возраста с генетическим риском по БА и признаками начального когнитивного снижения.

Все более актуальной становится проблема ранней диагностики БА на додементном этапе ее течения, а также поиска методов лекарственной профилактики деменции у лиц пожилого возраста, относящихся к группе наиболее высокого риска по БА – родственников 1-й степени родства больных БА

с синдромом МКС. К числу таких препаратов относятся актовегин, содержащий компоненты, обладающие высокой биологической активностью: органические низкомолекулярные соединения (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды), промежуточные продукты углеводного и жирового обмена (олигосахариды и гликолипиды), электролиты (калий, натрий, фосфор, магний, кальций, медь) и микроэлементы. Молекулярная масса органических соединений, входящих в состав актовегина, не превышает 5000 дальтон. Технология получения актовегина исключает наличие компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами [6].

Препарат увеличивает энергообеспечение нервных клеток путем усиления потребления и утилизации кислорода и глюкозы в нейронах, оказывает активизирующее действие на метаболические процессы, стимулирует клеточный метаболизм, увеличивает концентрацию аминокислот (глутамата, аспартата и ГАМК), уменьшает содержание активных форм кислорода в гиппокампе, улучшает микроциркуляцию, позитивно воздействуя на эндотелий капилляров [7–9].

Доказано присутствие у актовегина активности, подобной действию эндогенных факторов роста нервов, которая стимулирует регенерацию пораженных нейронов и способствует образованию полисинаптических связей между нервными клетками пораженных участков мозга [10]. Установлено позитивное воздействие препарата на метаболические параметры головного мозга экспериментальных животных (на модели ишемии головного мозга), приводящее к значительному уменьшению числа погибших клеток гиппокампа и улучшению пространственного обучения и памяти [11].

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано положительное влияние препарата на улучшение когнитивных функций (память и концентрация внимания, социальное поведение, способность к совместной деятельности и инициативность) у пациентов с БА [12–14].

Цель исследования – сравнительная оценка одновременных эффектов повторных курсов терапии актовегином на показатели когнитивного функционирования в группе родственников больных БА с диагностированным синдромом МКС по сравнению с динамикой когнитивного функционирования в группе нелеченных родственников с МКС.

Участники исследования. Исследование является фрагментом темы «Медикаментозная профилактика когнитивной недостаточности и развития деменции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера», выполняемой в отделе гериатрической психиатрии. Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г., одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

У всех родственников больных БА получено информированное согласие на участие в исследовании.

Когорта для исследования формировалась на основе базы данных отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, наблюдение проводилось в период с 2008 по 2021 г. В когорту вошли 44 родственника 1-й степени родства больных БА с синдромом МКС (в английской транскрипции MCI – Mild cognitive impairment, рубрика МКБ-10 F06.7) (терапевтическая группа) и 42 родственника с МКС, не получавших лечения (контрольная группа).

Когорта состояла из 20 мужчин и 66 женщин. Значимых различий по среднему возрасту, гендерному составу, родству и носительству генотипа ApoE4(+) между терапевтической и контрольной группами не было (табл. 1).

Значимых различий между терапевтической и контрольной группой по исходным среднегрупповым оценкам (до начала первого курса терапии) по применявшимся шкалам и тестам не установлено.

У всех обследованных был диагностирован синдром МКС в соответствии с критериями международной исследовательской группы R. Petersen и соавт. (1999) [15].

Для оценки динамики показателей когнитивного функционирования применяли клинико-психопатологический, психометрический, нейропсихологический и статистический методы. Психометрический оценочный комплекс включал набор из 11 стандартизованных шкал и тестов, описанных в предыдущих публикациях [16, 17].

Безопасность препарата оценивали по шкале оценки побочного действия UKU Lingjaerdeetal O. [18].

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

Таблица 1. Возраст, пол, родство и генотип ApoE в терапевтической и контрольной группах

Table 1. Age, sex, relationship and ApoE genotype in therapeutic and control groups

Признак	Терапевтическая группа, n = 44	Контрольная группа, n = 42
Средний возраст (лет)	65,7±9,7	62,4±10,3
Пол:		
– мужчины	12 (27,3 %)	8 (19,0 %)
– женщины	32 (72,7 %)	34 (81,0 %)
Родство:		
– дети	34 (77,3 %)	31 (73,8 %)
– братья, сестры	10 (22,7 %)	11 (26,2 %)
Генотип ApoE:		
– ApoE4(+)	23 (52,3 %)	21 (50,0 %)
– ApoE4(-)	21 (47,7 %)	21 (50,0 %)

Таблица 2. Динамика по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) в течение всего периода наблюдения в терапевтической и контрольной группах (приведено число пациентов, в скобках указана процентная доля пациентов в группе)

Table 2. Dynamics on the scale of the general clinical impression (CGI-I) during the entire period of observation in the therapeutic and control groups (the number of patients is given, the percentage of patients in the group is indicated in brackets)

Шкала общего клинического впечатления (CGI-I)	Терапевтическая группа, n = 44				Контрольная группа, n = 42			
	Время оценки							
	Окончание 1-го курса (3 месяца)	Окончание 2-го курса (21 месяц)	Окончание 3-го курса (39 месяцев)	Окончание 4-го курса (57 месяцев)	3 месяца	21 месяц	39 месяцев	57 месяцев
Умеренное улучшение	7 (15,9)	7 (15,9)	13 (29,5)	16 (36,4)	0	0	0	0
Минимальное улучшение	34 (77,3)	31 (70,5)	21 (47,8)	12 (27,2)	0	0	0	0
Отсутствие изменений	3 (6,8)	6 (13,6)	10 (22,7)	16 (36,4)	42 (100)	4 (10,0)	0	0
Минимальное ухудшение	0	0	0	0	0	32 (76,2)	15 (35,7)	9 (21,4)
Умеренное ухудшение	0	0	0	0	0	2 (4,8)	16 (38,1)	12 (28,6)
Выраженное ухудшение	0	0	0	0	0	4 (10,0)	11 (26,2)	21 (50,0)

Методика терапии. Все включенные в исследуемые группы родственники наблюдались в течение 4 лет и 9 месяцев. За этот период родственники терапевтической группы получили 4 курса пероральной терапии актовегином, проводившейся с периодичностью в 1,5 года. Длительность курса лечения составляла 3 месяца. Суточную дозу, равную 600 мг, делили на 3 приема (по 200 мг 3 раза в день). Другие нейрорепротекторы не применяли ни в основной, ни контрольной в группах.

Метод оценки. Сравнивали показатели когнитивного функционирования терапевтической и контрольной групп до начала курса терапии актовегином (0-й день) с показателями после окончания каждого лечебного курса – 1-го курса (3 месяца), 2-го курса (21 месяц), 3-го курса (39 месяцев) и 4-го курса (57 месяцев).

Генотип АроЕ определяли для исключения влияния генотипа АроЕ4(+) на результаты эффективности медикаментозной терапии [19]. Для генотипирования АроЕ аллелей применяли методику с использованием ПЦР, описанную ранее Г.И. Коровайцевой и соавт. [20].

Результаты

В **терапевтической группе** ни у кого из пациентов, наблюдавшихся в течение 4 лет и 9 месяцев, значимого ухудшения когнитивного функционирования не отмечено. По шкале CGI-I к концу наблюдения в 36,4 % случаев отмечено умеренное улучшение, в 27,2 % – минимальное улучшение, в 36,4 % состояние осталось без изменений. Число лиц с умеренным улучшением постепенно возрастало после каждого курса терапии, тогда как доля больных с минимальным улучшением постепенно снижалась (табл. 2).

В **контрольной группе** по шкале CGI-I у всех обследованных за период наблюдения произошло снижение уровня когнитивного функционирования: к окончанию исследования у 50,0 % родственников наблюдалось выраженное ухудшение, у 28,6 % – умеренное и в 21,4 % случаев – минимальное ухудшение (см. табл. 2).

Только у пациентов этой группы был поставлен диагноз деменции при БА: спустя 21 мес. наблюдения – у четырех человек (10,0 %), к 39 мес. – еще в семи случаях (всего 11 чел., 26,2 %) и к окончанию исследования (57 мес.) – еще в десяти случаях, т. е. в общей сложности у 50,0 % лиц (21 чел.), вошедших в контрольную группу. Диагноз деменции при БА поставлен на основании выраженного снижения когнитивного функционирования и появившейся неспособности самостоятельно справляться с прежними социально-бытовыми видами деятельности, что требовало помощи родственников или ухаживающих лиц по меньшей мере 1–2 раза в неделю.

Оценка по когнитивным шкалам и тестам в терапевтической и контрольной группах

В терапевтической группе практически по всем шкалам и тестам исходные среднегрупповые оценки значительно улучшались после каждого курса терапии. Значимо улучшались также показатели объема непосредственного запоминания и узнавания в вербальной и зрительной памяти, номинативной функции речи, зрительно-пространственной деятельности, ассоциативного мышления, произвольного внимания.

Таблица 3. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение всего периода наблюдения в терапевтической группе (44 человека)**Table 3.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in the therapeutic group

Шкалы и тесты	Время оценки								
	0-й день M±SD	Окончание 1-го курса M±SD	p	Окончание 2-го курса M±SD	p	Окончание 3-го курса M±SD	p	Окончание 4-го курса M±SD	p
MMSE	26,5±0,7	27,5±0,8	*	27,4±0,9	*	27,5±1,1	*	27,5±1,4	*
MoCA	22,9±1,8	24,1±1,8	*	24,2±1,9	*	24,5±2,2	*	24,6±2,6	*
Произвольное запоминание 10 слов	5,1±1,1	6,0±1,1	*	6,9±1,4	*	6,1±1,2	*	6,1±1,4	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов	3,6±1,4	4,4±1,4	*	4,3±1,3	*	4,3±1,5	*	4,1±1,5	–
Бостонский тест называния	45,0±3,7	47,3±3,7	*	47,3±3,8	*	47,7±4,1	*	47,9±4,6	*
Субтест 6 теста Векслера – повторение цифр в прямом порядке	5,0±1,0	6,1±1,1	*	6,0±1,0	*	6,1±1,3	*	6,1±1,5	*
– повторение цифр в обратном порядке	3,3±1,0	4,0±1,0	*	3,9±1,1	*	3,9±1,3	*	3,8±1,5	–
Тест рисования часов	8,3±1,3	9,2±1,9	*	9,1±1,1	*	9,0±1,3	*	8,9±1,5	*
Тест запоминания пяти фигур	1,9±0,9	2,8±0,9	*	2,7±0,9	*	2,7±0,1	*	2,5±1,1	*
Тест Бентона	8,4±1,6	10,5±2,4	*	9,7±1,8	*	9,8±2,2	*	9,9±1,1	*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации	12,0±3,2	13,9±3,4	*	14,0±3,3	*	14,3±4,1	*	14,5±4,8	*
– категориальные ассоциации	14,3±3,7	16,4±3,7	*	16,3±3,0	*	16,8±4,4	*	16,9±3,1	*
Тест Мюнстерберга	15,0±4,1	17,0±4,2	*	16,8±4,1	*	17,0±4,4	*	17,0±5,4	*

* – 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 контрольной группе (42 человека)**Table 4.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in the control group

Шкалы и тесты	Время оценки								
	0-й день M±SD	3 месяца M±SD	p	21 месяц M±SD	p	39 месяцев M±SD	p	57 месяцев M±SD	p
MMSE	27,7±0,9	27,3±1,0	–	26,0±0,9	*	26,0±1,0	*	25,8±0,8	*
MoCA	25,5±1,5	25,3±1,9	–	24,2±1,4	*	22,8±1,4	*	21,7±1,5	*
Произвольное запоминание 10 слов	6,5±0,8	6,5±0,8	–	6,3±0,8	*	5,8±0,7	*	5,0±0,7	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов	5,1±0,9	5,0±1,0	–	4,4±0,9	*	3,8±0,7	*	3,5±0,7	*
Бостонский тест называния	48,5±3,0	48,7±3,1	–	46,9±3,2	*	45,0±3,2	*	45,0±2,1	*
Субтест 6 Теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке	6,2±0,7	6,2±0,6	–	5,4±0,6	*	4,8±0,7	*	4,7±0,7	*
– повторение цифр в обратном порядке	4,6±0,8	4,5±0,8	–	3,8±0,8	*	3,3±0,8	*	3,0±0,0	*
Тест рисования часов	9,7±0,6	9,6±0,6	–	9,2±1,0	*	8,7±1,4	*	8,2±0,9	*
Тест запоминания пяти фигур	3,4±0,8	3,3±0,8	–	2,7±0,7	*	2,3±0,7	*	2,0±0,7	*
Тест Бентона	10,8±1,6	10,7±1,8	–	9,5±1,5	*	8,5±1,6	*	8,5±1,4	*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации	15,3±3,6	15,4±3,5	–	13,5±3,2	*	12,5±2,9	*	12,0±3,3	*
– категориальные ассоциации	17,0±4,1	16,9±4,1	–	15,0±3,6	*	13,6±3,7	*	13,1±2,9	*
Тест Мюнстерберга	18,7±2,6	18,6±2,7	–	16,9±3,0	*	14,8±3,4	*	14,2±3,6	*

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$).* – differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Исключение составили тесты отсроченного воспроизведения 10 слов и повторения цифр в обратном порядке (объем оперативной вербальной памяти), оценки по которым оставались на значимом уровне по сравнению с исходными вплоть до окончания 3-го курса, но к окончанию 4-го курса снизились до незначимого уровня, хотя и не опустились до исходного уровня к началу 1-го курса (табл. 3).

У лиц контрольной группы исходные оценки по шкалам и тестам, постепенно ухудшаясь, достигли значимого уровня спустя 21 месяц наблюдения по всем шкалам и тестам и продолжали ухудшаться к окончанию исследования (57-й месяц) (табл. 4). К третьему месяцу наблюдались стабильные показатели непосредственного и отсроченного воспроизведения в вербальной и зрительной памяти, номинативной функции речи, зрительно-пространственной деятельности, произвольного внимания, ассоциативного вербального мышления. Значимое ухудшение всех перечисленных характеристик вербальной и зрительной памяти, оптико-пространственной деятельности, произвольного внимания, вербального мышления наблюдалось уже спустя 21 месяц наблюдения. Через 39 и 57 месяцев обнаружено постепенное значимое ухудшение всех исследуемых когнитивных функций у пациентов контрольной группы.

Также ухудшились и функциональные показатели – затруднения самостоятельно вести домашнее хозяйство и решать социальные задачи, что делало необходимым постоянный присмотр и помощь ухаживающих лиц.

На рис. 1–3 показано значимое улучшение (в терапевтической группе) исходных (0-й день) среднegrupповых оценок по шкалам и тестам к окончанию исследования (57 месяцев) и значимое их ухудшение в контрольной группе.

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

Обсуждение

В изученных литературных источниках *есть данные, полученные в лонгитудинальном исследовании R.C. Petersen и соавт.*, о том, что 12 % случаев синдрома МКС ежегодно переходит в мягкую деменцию [15]. Именно это определяет необходимость разработки и проведения профилактических мер по предупреждению усугубления когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с БА. Также не обнаружено работ, посвященных длительным эффектам курсовой терапии актовегином при синдроме МКС у родственников больных БА.

В проведенном исследовании подтверждена эффективность четырех повторных курсов терапии актовегином, проводившихся с периодичностью 1,5 года у родственников 1-й степени родства больных БА с синдромом МКС. *Ни в одном случае не*

отмечено ухудшения когнитивного функционирования. По общему клиническому впечатлению (шкала CGI-I), к концу наблюдения более чем у половины получавших терапию пациентов (63,6 %) отмечено улучшение (умеренное и минимальное). Установлено значимое улучшение по всем шкалам и тестам исходных среднegrupповых оценок после каждого курса терапии.

За период наблюдения, составивший 4 года и 9 месяцев, у родственников 1-й степени родства больных БА, не получавших терапию, происходило снижение исходного уровня когнитивного функционирования, о чем свидетельствовало значимое ухудшение оценок по всем шкалам и тестам уже спустя 21 месяц наблюдения. К окончанию исследования, по результатам оценки по шкале CGI-I, у половины обследованных лиц контрольной группы (50,0 %) отмечалось выраженное ухудшение, в остальных случаях – умеренное или минимальное ухудшение (28,6 и 1,4 % соответственно). Пациентам с выраженным ухудшением диагноз деменции при БА в 10,0 % случаев (4 чел.) поставлен спустя 21 месяц наблюдения, к 39-му месяцу число таких больных возросло до 26,2 % (11 чел.). К окончанию исследования (57 мес.) 50,0 % нелеченных родственников (21 чел.) был поставлен диагноз деменции, обусловленной БА.

Ограничением исследования является относительно небольшая выборка родственников 1-й степени родства с синдромом МКС, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение эффектов превентивной курсовой терапии с использованием актовегина на большей по численности выборке. Однако результаты исследования уже в настоящее время могут быть положены в основу разработки мер, направленных на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства больных БА, имеющих наиболее высокий генетический риск развития деменции.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило опубликованные ранее данные, свидетельствующие о позитивном влиянии длительной курсовой нейрометаболической терапии церебролизин, холина альфосцератом, цитиколином и актовегином на эффективность когнитивной деятельности [16, 17, 21–26].

Настоящая работа является этапом проспективного исследования эффективности различных видов нейропротективной и нейротрофической терапии у кровных родственников больных БА – лиц из группы высокого риска по БА, применяемой с целью изучения возможности замедлить или предотвратить прогрессирование когнитивного дефицита или развитие деменции на протяжении последующих 3–5 лет.

Результаты работы могут быть положены в основу разработки мер, направленных на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у родственников 1-й степени родства больных БА, имеющих наиболее высокий риск развития деменции.

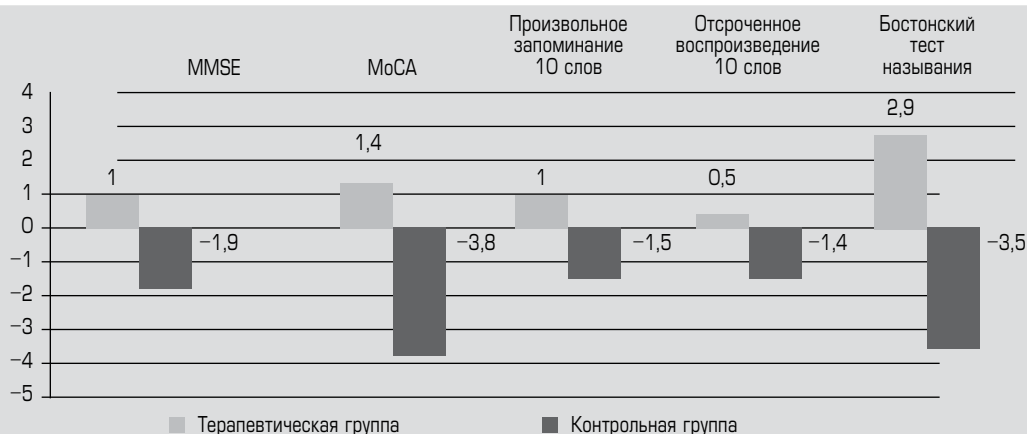


Рисунок 1. Сравнение динамики показателей по шкалам MMSE, MoCA и тестам произвольного запоминания десяти слов, отсроченного воспроизведения десяти слов и Бостонского теста называния (по разности оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в терапевтической и контрольной группах

Figure 1. Comparison of the dynamics of indicators on the MMSE, MoCA scales and tests of direct reproduction of 10 words, 10 words delayed playback and Boston naming test (based on the difference in scores between day 0 and the end of observation) in the treatment and control groups

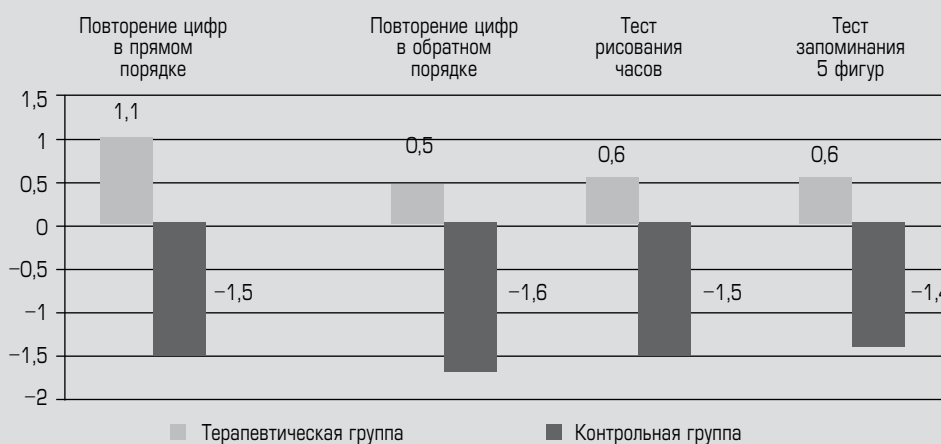


Рисунок 2. Сравнение динамики показателей по шкалам повторения цифр в прямом порядке, повторения цифр в обратном порядке, тестам рисования часов и запоминания пяти фигур (по разности оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в терапевтической и контрольной группах

Figure 2. Comparison of the dynamics of indicators on the scales of repetition of numbers in direct order, repetition of numbers in reverse order, Clock drawing tests and Memorizing 5 figures (according to the difference between day 0 and the end of observation) in the therapeutic and control groups

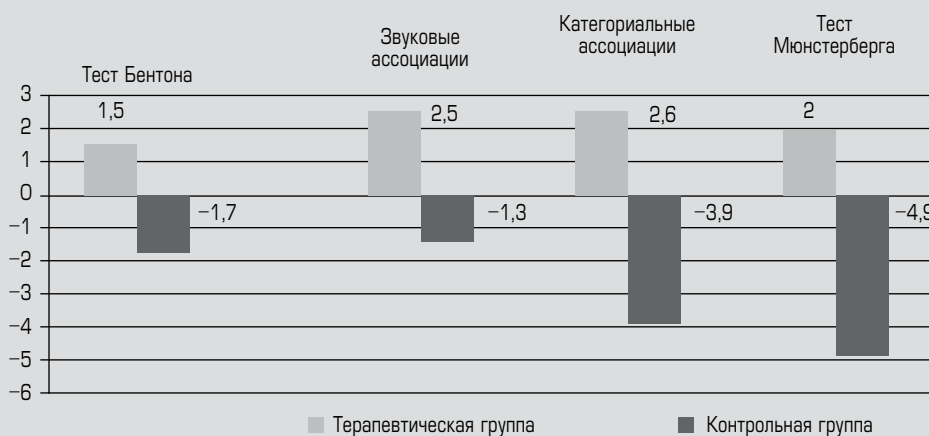


Рисунок 3. Сравнение динамики показателей по тестам Бентона, звуковым и категориальным ассоциациям и тесту Мюнстерберга (по разности оценок между 0-м днем и окончанием наблюдения) в терапевтической и контрольной группах

Figure 3. Comparison of the dynamics of indicators on the scales of Benton Visual Retention Test, sound and categorical associations and Munsterberg Test (according to the difference in assessments between day 0 and the end of observation) in the therapeutic and control groups

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., d'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
- Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B., Arenberg D. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
- Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Neuropsychology.* – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
- La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S., Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement.* – 2008. – Vol. 4 (4). – Pp. 285–290. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
- Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф. Комплексное катamnестическое клинко-психологическое исследование когнитивных особенностей психической деятельности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // *Психиатрия.* – 2017. – № 76 (04). – С. 27–36.
- Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 322. – Pp. 222–227. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069>
- Kuninaka T., Senga Y., Senga H., Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // *J Cell Physiol.* – 1991. – Vol. 146. – Pp. 148–55. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.1041460119>
- Elmlinger 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. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
- Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – № 11 (4). – С. 216–220.
- Румянцева С.А. Фармакологическая характеристика и механизм действия Актовегина // *Актовегин. Новые аспекты клинического применения.* – М., 2002. – С. 3–9.
- Meilin S., Machicao F., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia // *J Cell Mol Med.* – 2014. – Vol. 18 – Pp. 1623–1630. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12297>
- Летцел Х., Шиктигер У. Применение Актовегина у пожилых пациентов с органическим синдромом. Мультицентровое исследование 1549 пациентов // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – № 25. – С. 1428.
- Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz // *Z Geriatrie.* – 1992. – Vol. 5. – Pp. 6–55.
- Kanowsky S., Kinzler E., Lehman E. et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiat.* – 1995. – Vol. 28. – Pp. 125–133. – DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-979604>
- 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. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- 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. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
- Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Кольхалов И.В. Пролонгированные эффекты церебролизина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2020. – № 120 (10), вып. 2. – С. 32–39. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110232>
- 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. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
- 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. – DOI: <https://doi.org/10.30629/261>
- Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Голимбет В.Е., Воскресенская Н.И., Рогаев Е.И. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера // *Генетика.* – 2001. – № 37 (4). – С. 529–533.
- Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., d'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
- Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B., Arenberg D. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
- Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Neuropsychology.* – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
- La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S., Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement.* – 2008. – Vol. 4 (4). – Pp. 285–290. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
- Selezneva N.D., Roshchina I.F. Kompleksnoe katamnesticheeskoe kliniko-psikhologicheskoe issledovanie kognitivnykh osobennosti psikhicheskoi deyatelnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // *Psikhiatriya.* – 2017. – № 76 (04). – С. 27–36.
- Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 322. – Pp. 222–227. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069>
- Kuninaka T., Senga Y., Senga H., Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // *J Cell Physiol.* – 1991. – Vol. 146. – Pp. 148–55. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.1041460119>
- Elmlinger 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. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
- Shmyrev V.I., Ostroumova O.D., Bobrova T.A. Vozmozhnosti preparata Aktovegin v profilaktike i lechenii dementsii // *Russkii meditsinskii zhurnal.* – 2003. – № 11 (4). – С. 216–220.
- Rumyantseva S.A. Farmakologicheskaya kharakteristika i mekhanizm deistviya Aktovegina // *Aktovegin. Novye aspekty klinicheskogo primeneniya.* – М., 2002. – С. 3–9.
- Meilin S., Machicao F., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia // *J Cell Mol Med.* – 2014. – Vol. 18 – Pp. 1623–1630. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12297>
- Lettsel Kh., Shiktiger U. Primenenie Aktovegina u pozilykh patsientov s organicheskim sindromom. Multitsentrovoe issledovanie 1549 patsientov // *Russkii meditsinskii zhurnal.* – 2003. – № 25. – С. 1428.
- Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz // *Z Geriatrie.* – 1992. – Vol. 5. – Pp. 6–55.
- Kanowsky S., Kinzler E., Lehman E. et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiat.* – 1995. – Vol. 28. – Pp. 125–133. – DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-979604>
- 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. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. Sravnitel'noe prospektivnoe multidisciplinarnoe issledovanie effektivnosti kholina alfostserata v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // *Psikhiatriya.* – 2020. – 18 (1). – С. 6–15. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
- Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V. Prolongirovannye efekty tserebrolizina v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov 1 stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: rol' ApoE genotipa // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2020. – № 120 (10), vyp. 2. – С. 32–39. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110232>
- 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. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
- Selezneva N.D., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. Sravnitel'noe prospektivnoe multidisciplinarnoe issledovanie effektivnosti kholina alfostserata v profilaktike progressirovaniya kognitivnogo defitsita u rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // *Psikhiatriya.* – 2020. – № 18 (1). – С. 6–15. – DOI: <https://doi.org/10.30629/261>
- Korovaitseva G.I., Shcherbatykh T.V., Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Golimbet V.E., Voskresenskaya N.I., Rogayev E.I. Geneticheskaya assotsiatsiya mezdu allelyami gena apolipoproteina E (APOE) i razlichnyimi formami bolezni Al'tsgeimera // *Genetika.* – 2001. – № 37 (4). – С. 529–533.

21. 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 имени С.С. Корсакова. – 2021. – № 121 (10), вып. 2. – С. 30–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
22. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И., Гаврилова С.И. Профилактика прогрессирования когнитивной недостаточности у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – № 118 (10). – С. 30–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/Jnevro201811810330>
23. Selezneva N., Roshchina I., Ponomareva E., Gavrilo S. The effectiveness of citicoline in the treatment of cognitive impairment in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. Current Alzheimer Research journal (Original Article) // Scholarone Manuscript (November). – 2021. – Pp. 1–16. – Available at: <https://benthamscience.com/journals/current-alzheimer-research/> (accessed September 12, 2022).
24. 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. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>
25. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффекты курсовой терапии Актвегином при минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа // Психиатрия. – 2022. – № 4. – В печати.
26. 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.
21. Selezneva N.D., Gavrilo S.I., Roshchina I.F., Ponomareva E.V. Tsiticolin v lechenii kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: vliyanie ApoE genotipa // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – № 121 (10), vyp. 2. – S. 30–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
22. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Korovaitseva G.I., Gavrilo S.I. Profilaktika progressirovaniya kognitivnoi nedostatochnosti u rodstvennikov 1 stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – № 118 (10). – S. 30–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/Jnevro201811810330>
23. Selezneva N., Roshchina I., Ponomareva E., Gavrilo S. The effectiveness of citicoline in the treatment of cognitive impairment in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. Current Alzheimer Research journal (Original Article) // Scholarone Manuscript (November). – 2021. – Pp. 1–16. – Available at: <https://benthamscience.com/journals/current-alzheimer-research/> (accessed September 12, 2022).
24. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Ponomareva E.V., Gavrilo S.I. Tsiticolin v lechenii legkoi kognitivnoi nedostatochnosti u krovnykh rodstvennikov patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: blizhaishie i otdalennye efekty kursovoi terapii // Psikiatriya. – 2021. – № 19 (4). – S. 42–51. – DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>
25. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilo S.I. Efekty kursovoi terapii Aktoveginom pri minimal'noi kognitivnoi disfunktsii u rodstvennikov 1-i stepeni rodstva patsientov s boleznyu Al'tsgeimera: vliyanie AroE genotipa // Psikiatriya. – 2022. – № 4. – V pechaty.
26. Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilo 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 psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – T. 18, № 10. – S. 30–36.