

© Селезнёва Н.Д. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>

Эффективность курсовой терапии Актовегином при минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа

Наталья Дмитриевна Селезнёва, Ирина Федоровна Рощина, Светлана Ивановна Гаврилова
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

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

Резюме

Цель исследования: оценка влияния долговременных эффектов повторных курсов терапии Актовегином на показатели минимальной когнитивной дисфункции (МКД) у родственников больных, страдающих болезнью Альцгеймера (БА). **Участники исследования:** 76 человек с объективно подтвержденными при клинко-нейропсихологическом обследовании признаками минимальной когнитивной дисфункции. Все обследованные являются родственниками 1-й степени родства больных БА. **Дизайн исследования:** проспективное сравнительное изучение эффектов повторных курсов (всего четыре курса) трехмесячной пероральной терапии Актовегином (в суточной дозе 600 мг, разделенной на три приема по 200 мг) каждые 1,5 года в группах родственников с генотипами ApoE4(+) и ApoE4(-). **Методы:** психометрический, нейропсихологический, молекулярно-генетический, статистический. **Результаты:** установлена эффективность четырех повторных курсов терапии Актовегином у родственников с проявлениями МКД. Согласно субшкале Улучшение Шкалы общего клинического впечатления (CGI-I) ни в одном случае за 4 года и 9 мес. ухудшения не установлено. К окончанию исследования в 86,9% всех случаев достигнуто выраженное и умеренное улучшение. **Заключение:** минимальная когнитивная дисфункция у родственников 1-й степени родства больных БА, как у носителей генотипа ApoE4(-), так и особенно у носителей генотипа ApoE4(+), является основанием для особого внимания к мерам профилактики когнитивного дефицита.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, родственники 1-й степени родства, минимальная когнитивная дисфункция, лечение, Актовегин, ApoE генотип

Для цитирования: Селезнёва 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):52–61. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>

RESEARCH

UDC 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>

The Effectiveness of Course Therapy with Actovegin of Minimal Cognitive Dysfunction in 1st-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: the Role of ApoE Genotype

Natalia D. Selezneva, Irina F. Roshchina, Svetlana I. Gavrilova
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

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

Summary

The aim of the study: evaluation of the impact of long-term effects of repeated courses of Actovegin therapy on indicators of minimal cognitive dysfunction (MCD) in relatives of patients with Alzheimer's disease (AD). **Study participant:** 76 people with signs of minimal cognitive dysfunction objectively confirmed by clinical and neuropsychological examination, who are relatives of the 1st degree of relatives of patients with AD. **Study design:** a prospective comparative study of the effects of repeated courses (4 courses in total) of three-month oral therapy with Actovegin (at a daily dose of 600 mg divided into three doses of 200 mg) every 1.5 years in groups of relatives with ApoE4(+) and ApoE4(-) genotypes. **Methods:** psychometric, neuropsychological, molecular genetic, statistical. **Results:** in the study, the effectiveness of 4 repeated courses of Actovegin therapy in relatives with manifestations of MCD was established. According to the CGI-I subscale, no deterioration was found over a period of 4 years and 9 months. By the end of the study, in 86.9% of all cases, a pronounced and moderate improvement was achieved. **Conclusion:** minimal cognitive dysfunction in first-degree relatives of AD patients, both in carriers of the ApoE4(-) genotype and especially in carriers of the ApoE4(+) genotype, is the basis for special attention to measures to prevent cognitive deficits.

Keywords: Alzheimer's disease, 1st degree relatives, minimal cognitive dysfunction, treatment, Actovegin, ApoE genotype

For citation: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. The Effectiveness of Course Therapy with Actovegin of Minimal Cognitive Dysfunction in 1st-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: the Role of ApoE Genotype. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):52–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной деменции в позднем возрасте является болезнь Альцгеймера (БА). Это заболевание характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и приводит к полной социальной и бытовой дезадаптации больных. Синдром деменции включает нарушения памяти, речи, зрительно-пространственной сферы и др. Применяемые лекарственные препараты не способны привести к излечению заболевания, их эффективность ограничивается симптоматическими эффектами и замедлением темпа прогрессирования патологического процесса. Актуальность исследования обоснована необходимостью разработки мер, направленных на предупреждение развития или прогрессирования уже имеющейся минимальной когнитивной дисфункции (МКД) у родственников 1-й степени родства больных БА. Это касается, прежде всего, носителей $\epsilon 4$ аллеля гена АроЕ, т.е. лиц с наиболее высоким риском развития нейродегенеративной альцгеймеровской патологии.

АроЕ — это внеклеточный белок, синтезирующийся астроцитами и имеющий три основные изоформы — $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$. Полиморфный аллель АроЕ4(+) гена АроЕ (apolipoprotein E) — генетический фактор риска БА, повышающий вероятность заболевания более чем в три раза, тогда как изоформа $\epsilon 2$ защищает от заболевания. Основной функцией АроЕ является транспортировка холестерина и других липидов к месту миелинизации, необходимой для поддержания клеточных мембран [1]. АроЕ способствует очистке от β -амилоида (А β) и поврежденных мембран [2].

Роль АроЕ при БА связана с влиянием разных изоформ АроЕ на липидный гомеостаз: АроЕ2(+) обладает наибольшей эффективностью, АроЕ4(+) — наименьшей. Сниженная липидная активность АроЕ4(+) приводит к ухудшению защиты и восстановления нейронов, инициируя и ускоряя накопление, агрегацию и отложение А β в мозге, тем самым увеличивая риск БА. АроЕ2(+) ассоциируется с более медленным снижением когнитивных функций по сравнению с АроЕ3(+) и АроЕ4(+), что указывает на нейропротекторный эффект АроЕ2(+) при БА [3].

Наличие у кровных родственников больных БА минимальной когнитивной дисфункции установлено во многих исследованиях [4–7]. По сравнению с группой аналогичного возрастного контроля у них установлена сниженная способность усвоения новой информации, невысокие показатели абстрактного мышления, кратковременной памяти, исполнительных функций, вербальной и зрительной памяти, пространственного гнозиса и мануальных навыков.

Актуальность исследования определяется высокой распространенностью БА (в России предположительная численность больных составляет 1 млн 800 тыс. человек [8]) и прогнозируемой тенденцией к значительному росту этой популяции в мире [9]. Риск развития БА в пожилом возрасте составляет 5%, в то время как среди родственников 1-й степени родства больных БА — от 15 до 48% [10].

Возможность профилактического медикаментозного воздействия, направленного на минимальную когнитивную дисфункцию у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, основана на изучении экспериментальных и клинических эффектов препарата Актовегин, обладающего нейрометаболическими свойствами.

Актовегин является препаратом, полученным из крови телят путем ультрафильтрации. Его молекулярный вес составляет около 5000 Da. В состав Актовегина входит более 200 биологически активных компонентов с низким молекулярным весом — аминокислоты, биогенные амины, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и фосфолипиды, простагландины, полиненасыщенные жирные кислоты, свободные жирные кислоты и желчные кислоты.

Актовегин оказывает позитивное влияние на усвоение глюкозы в головном мозге [11]. Нарушение гомеостаза глюкозы в ЦНС приводит к снижению активности нейронов гиппокампа, ответственного за обучение и память, что проявляется когнитивной дисфункцией, включая обучение и память [12].

Показано, что в культуре нейронной ткани препарат способен увеличить число нейронов и их синаптических связей [13].

Действие Актовегина направлено на уменьшение накопления в головном мозге амилоидного β -пептида (А β), являющегося основным компонентом маркеров БА (амилоидных бляшек). Его фрагменты А β 25–35 обладают токсическими и крайне высокими агрегационными свойствами [14]. В доклинических исследованиях на животных установлено, что цитотоксические свойства А β 25–35 приводят к развитию нейродегенеративного процесса при БА [15].

В клинических исследованиях установлено положительное влияние Актовегина на улучшение когнитивных функций, концентрацию внимания, социально-го поведения, способность к совместной деятельности и повышение инициативности у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза [16].

Цель исследования: оценка долговременных эффектов повторных курсов терапии Актовегином на показатели минимальной когнитивной дисфункции (МКД) у родственников больных болезнью Альцгеймера (БА).

УЧАСТНИКИ И МЕТОДЫ

Исследованная когорта состояла из двух групп: 40 человек с генотипом ApoE4(–) и 36 человек, имеющих генотип ApoE4(+). Группы значимо не различались по среднему возрасту ($52,6 \pm 9,3$ и $49,5 \pm 12,4$ года соответственно) и по гендерному составу. Среди лиц с генотипом ApoE4(–) оказалось 30% мужчин и 70% женщин, а с генотипом ApoE4(+) — 36,1% мужчин и 63,9% женщин.

МКД в отличие от мягкого когнитивного снижения (МКС) (F06.7 по МКБ-10) характеризуется признаками дисмнезии, пространственной и зрительной дисгнозии, диспраксии и/или дисфазии. Критерии МКД включали наличие легких мнестических нарушений, в том числе на события текущего времени и новой, особенно цифровой информации, на трудности усвоения мануальных навыков и пространственных взаимоотношений; признаки снижения показателей оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, а также нарушения произвольной регуляции деятельности; социальная и повседневная активность таких лиц оставалась полностью сохранной [17].

Исследование является частью темы, выполняемой в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ (зав. отд. проф. С.И. Гаврилова, директор проф. Т.П. Ключник), «Медикаментозная профилактика когнитивной недостаточности и развития деменции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера».

Этические аспекты

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

Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 1975–2013 гг., одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 496 от 22.01.2019 г.).

Ethic approval

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol # 496 from 22.01.2019).

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

Генотипирование ApoE аллелей проводилось по описанной ранее Г.И. Коровайцевой и соавт. (2001) методике с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) [18].

Для психометрической оценки использовались следующие инструменты: краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); субшкала Улучшение Шкалы общего клинического впечатления

(Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I); тест произвольного запоминания 10 слов (А.Р. Лурия, 2002); Бостонский тест называния (Boston naming test, BNT); субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6); тест рисования часов (Clock Drawing Test, CDT); тест запоминания 5 геометрических фигур (Е.Д. Хомская, 2003); тест Бентона (Benton Visual Retention Test, BVRT); субтест «звук-высказывание» и «категориальные» ассоциации (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS, Verbal fluency); тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test).

Нейропсихологическое обследование основывалось на результатах выполнения «Экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте» с количественной и качественной оценкой когнитивных функций [19].

Методика терапии

Все включенные в исследование родственники наблюдались в течение 4 лет и 9 мес. За этот период все они получили по четыре курса пероральной терапии актовегином с периодичностью в 1,5 года. Длительность одного курса лечения составляла 3 мес. Суточная доза, равная 600 мг, делилась на три приема (по 200 мг три раза в день).

Безопасность препарата оценивалась по шкале оценки побочного действия UKU [20].

Дизайн исследования: проспективное сравнительное изучение эффектов трехмесячной пероральной терапии Актовегином (в суточной дозе 600 мг, разделенной на три приема по 200 мг) повторными курсами каждые 1,5 года (всего четыре курса) в группах родственников с генотипами ApoE4(+) и ApoE4(–).

Метод оценки

Сравнили показатели когнитивного функционирования у родственников с генотипом ApoE4(+) и генотипом ApoE4(–) до начала первого курса терапии актовегином (0-й день) с терапевтической динамикой этих показателей после окончания каждого лечебного курса — 1-го, 2-го, 3-го и 4-го.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft Inc., США). Показатели двух независимых групп сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, показатели связанных групп — с помощью критерия Вилкоксона (О.Ю. Реброва, 2002). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общий эффект терапии

Ни у кого из родственников, получавших Актовегин и наблюдавшихся в течение 4 лет и 9 мес., не отмечено ухудшения когнитивного функционирования.

Во всей когорте по субшкале CGI-I к концу наблюдения в 63,2% случаев отмечено выраженное улучшение, в 23,7% — умеренное улучшение, в 13,1% — минимальное улучшение.

Таблица 1. Сравнительная оценка степени улучшения (по CGI-I) к окончанию 1-го, 2-го, 3-го и 4-го курсов терапии в зависимости от генотипа ApoE**Table 1.** Comparative assessment of improvement degree on the CGI-I by the end of 1, 2, 3 and 4 courses of therapy, depending on the ApoE genotype

Группы/Groups Улучшение по шкале CGI-I/CGI-Improvement	ApoE4(–), n = 40				ApoE4(+), n = 36			
	Время оценки/Evaluation time							
	1-й курс/ 1 st course	2-й курс/ 2 nd course	3-й курс/ 3 rd course	4-й курс/ 4 th course	1-й курс/ 1 st course	2-й курс/ 2 nd course	3 курс/ 3 rd course	4-й курс/ 4 th course
	abs (%)	abs (%)	abs (%)	abs (%)	abs (%)	abs (%)	abs (%)	abs (%)
Выраженное/Marked improvement	11 (27,5)	22 (55,0)	33 (82,5)	34 (85,0)	0	1 (2,8)	12 (33,3)	14 (38,9)
Умеренное улучшение/Moderate improvement	23 (57,5)	16 (40,0)	7 (17,5)	6 (15,0)	17 (47,2)	18 (50,0)	9 (25,0)	12 (33,3)
Минимальное улучшение/Minimal improvement	6 (15,0)	2 (5,0)	0	0	19 (52,8)	17 (47,2)	15 (41,7)	10 (27,8)

У носителей генотипа ApoE4(–) к окончанию четырех курсов терапии в 85,0% случаев достигнуто выраженное улучшение и в 15,0% — умеренное улучшение по CGI-I. У лиц с генотипом ApoE4(+) выраженное улучшение установлено в 38,9% случаев, умеренное — в 33,3%, минимальное — в 27,8% (табл. 1).

После 1-го курса у лиц с генотипом ApoE4(–) наиболее часто достигалось умеренное улучшение (в 57,5%), а у родственников с генотипом с ApoE4(+) — умеренное и минимальное улучшение (соответственно в 47,2 и 52,8%).

После 2-го, 3-го и 4-го курсов у родственников с генотипом ApoE4(–) нарастало число лиц с выраженным улучшением (соответственно 55,0, 82,5 и 85,0%).

У лиц с генотипом ApoE4(+) после повторных курсов частота выраженного улучшения также увеличивалась, однако у меньшего числа лиц по сравнению с носителями генотипа ApoE4(–) (2,8, 33,3 и 38,9% соответственно). Умеренное и минимальное улучшение достигалось после 2-го курса приблизительно в равной степени (50,0 и 47,2% соответственно), а после 3-го курса чаще всего отмечено минимальное улучшение (41,7%) (табл. 1).

Оценка по когнитивным шкалам и тестам в зависимости от генотипа ApoE

У пациентов с генотипом ApoE4(+), так же как и у носителей генотипа ApoE4(–), среднегрупповые суммарные оценки по всем шкалам и тестам после каждого курса терапии значимо превышали оценки, полученные до начала терапии (табл. 2, 3).

У пациентов с генотипом ApoE4(+), так же как и у носителей генотипа ApoE4(–), исходные среднегрупповые суммарные оценки по всем шкалам и тестам значимо увеличивались после каждого курса терапии (табл. 3).

Сравнение величины улучшения суммарных среднегрупповых оценок при разном ApoE генотипе

У носителей генотипа ApoE4(–) после каждого курса терапии отмечено большее, чем у носителей генотипа ApoE4(+), увеличение исходных (до начала 1-го курса) среднегрупповых оценок практически по всем шкалам и тестам. Исключением явился тест запоминания 5

фигур, по которому увеличение оценок было равным при разных генотипах ApoE.

Статистически значимо более выраженное улучшение у носителей генотипа ApoE4(–), чем у носителей генотипа ApoE4(+), после каждого курса терапии наблюдалось по шкале MMSE, по тесту произвольного запоминания 10 слов, Бостонскому тесту называния, тесту Бентона и по шкале Матисса (звуковым и категориальным ассоциациям).

Не отмечено значимых различий между носителями разных ApoE генотипов по тестам отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом и обратном порядке, запоминания 5 фигур и тесту Мюнстерберга (рис. 1А, 1В, 1С).

Нейропсихологическое обследование

Результаты нейропсихологического исследования у родственников с генотипом ApoE4(–) показали, что после каждого курса терапии значимо улучшались ($p < 0,05$) результаты по 8 субтестам и общему баллу «Экспресс-методики». На протяжении всего времени исследования не изменялись результаты оценки вербального мышления и семантической памяти, которые оставались на первоначальном уровне. По окончании каждого курса терапии в этой группе наблюдалось улучшение вербальной памяти, оптико-пространственной и конструктивной деятельности, динамического и пространственного праксиса (при непосредственном и отсроченном запоминании и воспроизведении 9 слов, при непосредственном запоминании геометрических фигур, при выполнении пробы «кулак–ребро–ладонь», при выполнении рисунка геометрических фигур по речевой инструкции, при выполнении проб Хеда, при выполнении реакции выбора, при понимании логико-грамматических конструкций языка). Показатели по всем исследуемым параметрам когнитивной сферы по окончании 4-го курса терапии можно рассматривать в рамках нормальных возрастных особенностей нейропсихологического статуса родственников этой группы.

Нейропсихологическая оценка результатов выполнения «Экспресс-методики» в группе родственников с генотипом ApoE4(+) обнаружила значимое улучшение

Таблица 2. Динамика среднегрупповых суммарных показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) за весь период наблюдения у пациентов с генотипом ApoE4(–)

Table 2. Dynamics of average group total indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in patients with the ApoE4(–) genotype

Группа с генотипом ApoE4(–)/ Group with ApoE4(–) genotype, n = 40	Время оценки/Evaluation time								
	0-й день/ Baseline	1-й курс/ 1 st course	p	2-й курс / 2 nd course	p	3-й курс/ 3 rd course	p	4-й курс/ 4 th course	p
	M ± SD	M SD		M + SD		M + SD		M + SD	
Шкалы и тесты/Scales and Tests									
MMSE	27,4 ± 1,1	29,3 ± 0,7	*	29,6 ± 0,6	*	29,8 ± 0,4	*	29,9 ± 0,4	*
MoCA	26,2 ± 1,1	28,3 ± 1,3	*	28,7 ± 1,3	*	29,4 ± 0,9	*	29,5 ± 0,9	*
Произвольное запоминание 10 слов/Random memorizing 10	6,5 ± 0,7	7,6 ± 1,0	*	7,8 ± 0,9	*	8,1 ± 0,9	*	8,2 ± 1,0	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов/Delayed playback 10	5,8 ± 1,0	6,5 ± 1,2	*	6,6 ± 1,2	*	6,9 ± 1,2	*	7,0 ± 1,3	*
Бостонский тест называния/Boston naming test	47,8 ± 2,7	51,2 ± 2,8	*	51,9 ± 2,9	*	53,1 ± 2,4	*	53,4 ± 2,3	*
Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6: Digit Span									
– повторение цифр в прямом порядке/Right	6,4 ± 0,8	7,4 ± 1,0	*	7,7 ± 1,0	*	8,0 ± 1,0	*	8,1 ± 1,0	*
– повторение цифр в обратном порядке/Backward	5,4 ± 1,5	5,8 ± 1,7	*	5,9 ± 1,7	*	6,0 ± 1,7	*	6,1 ± 1,9	*
Тест запоминания 5 фигур/5 geometric shapes memorizing test	3,2 ± 1,0	4,1 ± 0,9	*	4,2 ± 0,9	*	4,3 ± 0,9	*	4,4 ± 0,9	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	10,6 ± 1,2	12,7 ± 1,5	*	13,1 ± 1,4	*	13,5 ± 1,3	*	13,6 ± 1,2	*
Шкала Маттиса. Тест беглости речи/Mattis Dementia Rating Scale Verbal fluency:									
– звуковые ассоциации/sound associations	17,2 ± 4,3	21,0 ± 4,9	*	22,9 ± 2,2	*	24,5 ± 5,1	*	24,8 ± 5,2	*
– категориальные ассоциации/categorical associations	19,2 ± 4,0	23,0 ± 4,3	*	24,7 ± 4,1	*	26,9 ± 4,3	*	27,4 ± 4,2	*
Тест Г. Мюнстерберга/H. Munsterberg Test	19,4 ± 3,0	21,9 ± 2,9	*	22,9 ± 2,2	*	23,8 ± 1,6	*	24,1 ± 1,4	*

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

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$).

Таблица 3. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) за весь период наблюдения у пациентов с генотипом ApoE4(+)

Table 3. Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in patients with the ApoE4(+) genotype

Группа с генотипом ApoE4(+) Group with ApoE4(+) genotype, n = 36	Время оценки/Evaluation time								
	0-й день/ Baseline	1-й курс/ 1st course	p	2-й курс/ 2 nd course	p	3-й курс/ 3 rd course	p	4-й курс/ 4 th course	p
	M ± SD	M ± SD		M ± SD		M + SD		M + SD	
Шкалы и тесты/Scales and Tests									
MMSE	27,6 ± 1,0	29,0 ± 0,9	*	29,3 ± 0,8	*	29,4 ± 0,6	*	29,5 ± 0,8	*
MoCA	26,2 ± 1,4	27,9 ± 1,4	*	28,2 ± 1,4	*	28,7 ± 1,5	*	29,0 ± 1,5	*
Произвольное запоминание 10 слов/Random memorizing 10	6,6 ± 1,2	7,4 ± 1,0	*	7,5 ± 1,1	*	7,7 ± 1,2	*	7,8 ± 1,2	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов/Delayed playback 10	5,6 ± 1,0	6,2 ± 1,3	*	6,3 ± 1,4	*	6,4 ± 1,5	*	6,5 ± 1,5	*
Бостонский тест называния/Boston naming test	48,9 ± 2,7	51,3 ± 2,4	*	52,0 ± 2,2	*	52,9 ± 1,9	*	53,2 ± 2,1	*
Субтест 6 Теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6 Digit Span:									
– повторение цифр в прямом порядке/Right	6,4 ± 0,8	7,3 ± 0,9	*	7,4 ± 0,9	*	7,6 ± 1,2	*	7,7 ± 1,1	*
– повторение цифр в обратном порядке/Backward	4,8 ± 0,9	5,1 ± 1,1	*	5,1 ± 1,0	*	5,2 ± 1,1	*	5,3 ± 1,1	*
Тест запоминания 5 фигур/5 geometric shapes memorizing	3,2 ± 0,9	3,9 ± 0,7	*	4,0 ± 0,7	*	4,1 ± 0,9	*	4,4 ± 2,0	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	10,7 ± 1,4	12,1 ± 1,2	*	12,4 ± 1,4	*	12,8 ± 1,4	*	13,0 ± 1,5	*
Шкала Маттиса. Тест беглости речи/Mattis Dementia Rating Scale, Verbal fluency:									
– звуковые ассоциации/sound associations	19,1 ± 5,1	20,8 ± 5,1	*	21,8 ± 5,4	*	23,2 ± 4,8	*	23,9 ± 4,8	*
– категориальные ассоциации/categorical associations	19,3 ± 5,4	22,5 ± 5,8	*	23,1 ± 6,0	*	24,2 ± 7,0	*	25,8 ± 6,0	*
Тест Г. Мюнстерберга/H. Munsterberg Test	19,1 ± 2,7	21,1 ± 2,6	*	22,4 ± 2,6	*	23,0 ± 2,6	*	23,5 ± 2,7	*

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

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$).

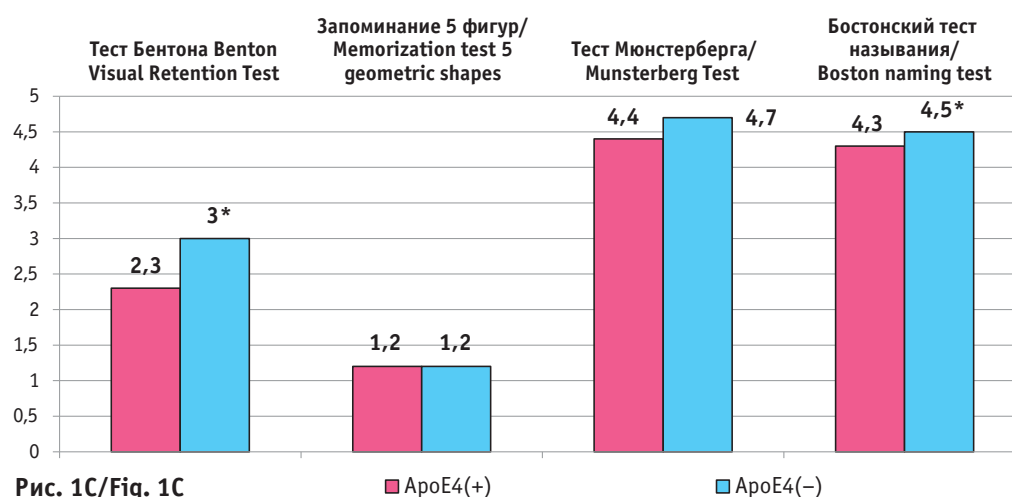
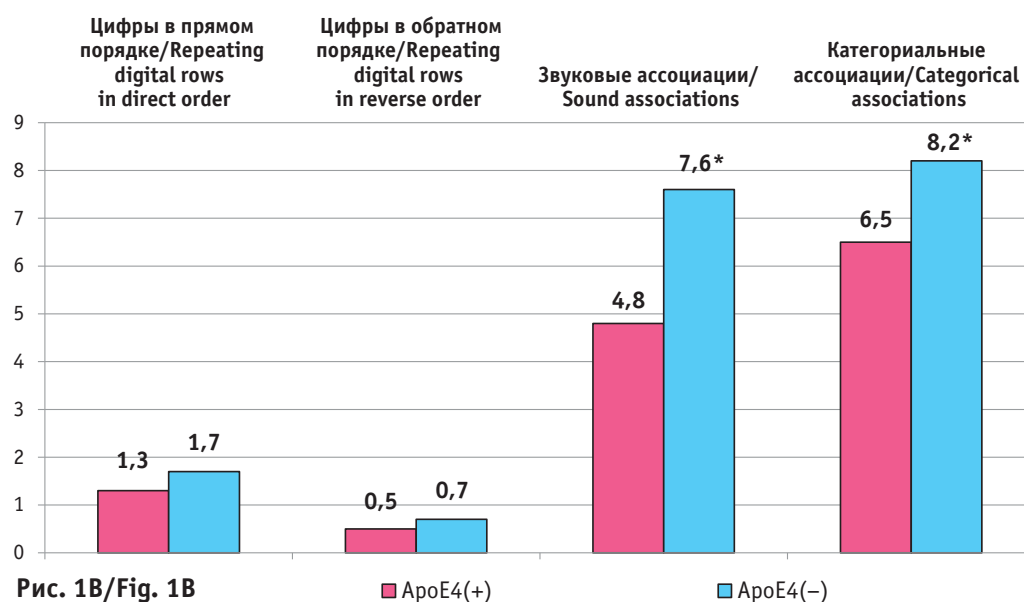
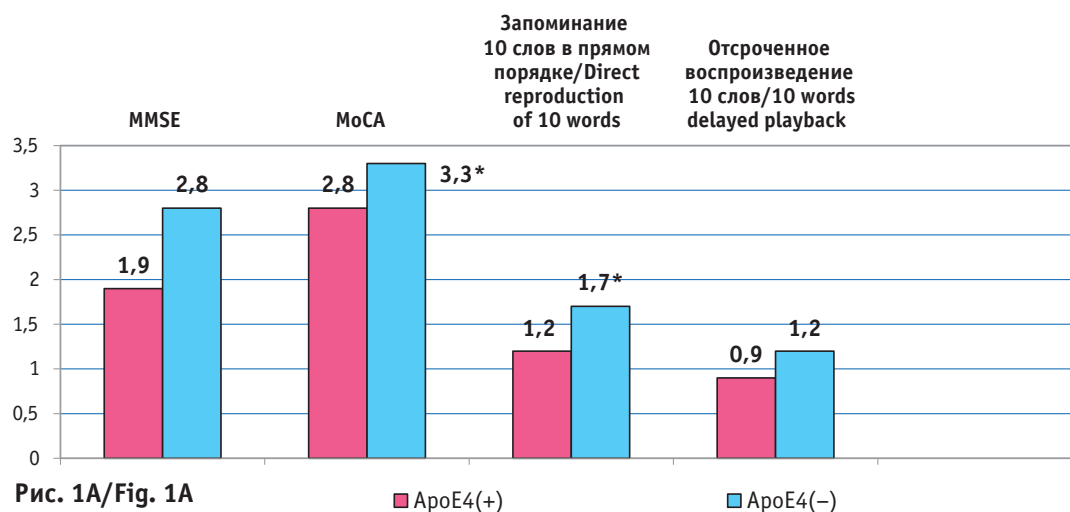


Рис. 1 (А, В, С). Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между днем 0 и окончанием наблюдения) в группах с разными генотипами

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

Fig. 1 (A, B, C). Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (according to the difference in estimates between day 0 and the end of observation) in groups with different genotypes

Note: * — differences are statistically significant ($p < 0.05$)

по 6 субтестам (и общему баллу) постепенно после 1-го, 2-го и 3-го курса: наблюдалось значимое улучшение возможностей непосредственного и отсроченного воспроизведения вербальных стимулов, объема запоминания зрительных стимулов, динамического и регуляторного праксиса, конструктивной деятельности. При этом не улучшались, но оставались на прежнем уровне возможности семантической организации речи и памяти, а также пространственного праксиса. По окончании 4-го курса терапии в этой группе не отмечалось улучшения запоминания, праксиса, конструктивной деятельности, а значимо улучшались семантическая организация речи и семантическая память.

Нежелательных явлений и побочных действий препарата Актовегин за весь период исследования не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данных о частоте перехода минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства больных БА в синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) или в деменцию за 3–5 лет в научных публикациях не найдено. Однако есть данные, полученные в лонгитудинальном исследовании R.C. Petersen и соавт. (1999), о том, что в 12% случаев синдром МКС ежегодно переходит в мягкую деменцию [21]. Именно это определяет необходимость разработки и проведения профилактических мер по предупреждению усугубления когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

Разработка подходов к превентивной терапии деменции у пожилых носителей генотипа ApoE4(+) с легкими когнитивными расстройствами имеет особую значимость. Проведенное исследование подтвердило опубликованные ранее данные, свидетельствующие о негативном влиянии генотипа ApoE4(+) на эффективность терапии холина альфосцератом, церебролизинном и цитиколином [17, 22–25].

В настоящем исследовании показано отрицательное влияние генотипа ApoE4(+) на результаты курсовой терапии Актовегином, о чем свидетельствует значительно меньшее увеличение исходных среднегрупповых оценок после каждого курса терапии по сравнению с носителями генотипа ApoE4(–) по двум шкалам и пяти тестам. Нейропсихологическая оценка результатов показала улучшение показателей по большему числу параметров когнитивной сферы у носителей генотипа ApoE4(–), чем у родственников с генотипом ApoE4(+).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании установлена эффективность четырех повторных курсов терапии Актовегином в течение почти пяти лет (с периодичностью каждые 1,5 года) у родственников больных БА с проявлениями МКД. Ни у одного из пролеченных Актовегином участников исследования не отмечено ухудшения

когнитивного функционирования. Выраженное или умеренное улучшение по шкале CGI-I достигнуто в 86,9% случаев.

Выявлено неблагоприятное влияние носительства генотипа ApoE4(+) на результаты курсовой терапии Актовегином, направленной на МКД. Если у носителей генотипа ApoE4(–) к окончанию четырех терапевтических курсов выраженное улучшение по CGI-I отмечено в 85,0% случаев, то у носителей генотипа ApoE4(+) оно регистрировалось вдвое реже — в 38,9% случаев.

Связь ApoE4(+) генотипа с меньшей выраженностью терапевтического эффекта Актовегина установлена и по данным психометрической и нейропсихологической оценки. Отсутствие аллеля ε4 в генотипе ApoE ассоциировалось с большей выраженностью позитивного ответа на терапию.

В изученной литературе не обнаружено работ, посвященных столь длительным эффектам курсовой прокогнитивной терапии при синдроме МКД у родственников 1-й степени родства больных БА. Попытки назначения тех или иных препаратов с превентивной целью родственникам больных БА проводились без учета носительства различных генотипов ApoE.

К преимуществам настоящего исследования относятся сравнительный дизайн с сопоставлением результатов терапии у носителей различных генотипов ApoE гена. Еще одним преимуществом следует считать длительность наблюдения когорты лиц с минимальной когнитивной дисфункцией, являющихся родственниками больных БА, проспективный и комплексный характер исследования.

К ограничениям относятся обсервационный характер исследования, отсутствие группы контроля из лиц с МКД, не получавших никакой терапии, а также относительно небольшой размер выборки лиц с синдромом МКД. Учет этих ограничений диктует необходимость дальнейшего изучения эффектов превентивной курсовой терапии с использованием Актовегина и других методов профилактического вмешательства на больших по численности выборках родственников больных БА.

Однако результаты проведенного анализа уже в настоящее время могут быть положены в основу разработки мер, направленных на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, особенно в случаях наиболее высокого генетического риска развития заболевания по результатам генотипирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Leduc V, Jasmin-Bélanger S, Poirier J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2010;16(10):469–477. doi: [10.1016/j.molmed.2010.07.008](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.008) PMID: 20817608.
2. Wahrle SE, Jiang H, Parsadanian M, Hartman RE, Bales KR, Paul SM, Holtzman DM. Deletion of Abca1 increases Abeta deposition in the PDAPP transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol*

- Chem.* 2005;280(52):43236–42. doi: [10.1074/jbc.M508780200](https://doi.org/10.1074/jbc.M508780200) Epub 2005 Oct 5. PMID: 16207708.
3. Rebeck GW. The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains. *J Lipid Res.* 2017;58(8):1493–1499. doi: [10.1194/jlr.R075408](https://doi.org/10.1194/jlr.R075408) Epub 2017 Mar 2. PMID: 28258087; PMCID: PMC5538293.
 4. Jarvik LF, Brazer D. Children of Alzheimer parents: An Overview. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18(4):181–186. doi: [10.1177/0891988705281859](https://doi.org/10.1177/0891988705281859)
 5. Small GW, Okonek A, Mandelkern MA, La Rue A. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study. *Int Psychogeriatr.* 1994;6(1):23–44. doi: [10.1017/s1041610294001596](https://doi.org/10.1017/s1041610294001596)
 6. Sager MA, Hermann B, La Rue A. Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18(4):245–249. doi: [10.1177/0891988705281882](https://doi.org/10.1177/0891988705281882)
 7. Селезнёва НД, Рощина ИФ. Комплексное катамнестическое клинко-психологическое исследование когнитивных особенностей психической деятельности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия.* 2017;(4):27–36.
Selezneva ND, Roshchina IF. A comprehensive follow-up clinical and psychological study of cognitive features of mental activity in relatives of the first degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2017;(4):27–36. (In Russ.).
 8. Чикина ЕС, Медников ОИ, Белоусов ЮБ. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. *РМЖ.* 2005;(20):1354–1360.
Chikina ES, Mednikov OI, Belousov YuB. Pharmacoeconomic aspects of treatment of dementia in the Russian Federation. *RMJ.* 2005;(20):1354–1360. (In Russ.).
 9. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. In: World Alzheimer Report 2015, Alzheimer's Disease International. London:1–23.
 10. Breitner JC. Clinical genetics and genetic counseling in Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 1991;115(8):601–616. doi: [10.7326/0003-4819-601](https://doi.org/10.7326/0003-4819-601) PMID: 1892331.
 11. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, Lauer G, Nell G, Sitte HH. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(3–4):80–88.
 12. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol.* 2004;490(1–3):71–81.
 13. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):266–274.
 14. Millucci L, Raggiaschi R, Franceschini D, Terstappen G, Santucci A. Rapid aggregation and assembly in aqueous solution of A beta (25–35) peptide. *J Biosci.* 2009;34(2):293–303. doi: [10.1007/s12038-009-0033-3](https://doi.org/10.1007/s12038-009-0033-3)
 15. Klementiev B, Novikova T, Novitskaya V, Walmod PS, Dmytriyeva O, Pakkenberg B, Berezin V, Bock E. A neural cell adhesion molecule-derived peptide reduces neuropathological signs and cognitive impairment induced by Abeta25–35. *Neuroscience.* 2007;145(1):209–224. doi: [10.1016/j.neuroscience.2006.11.060](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.060)
 16. Михайлова НМ, Селезнёва НД, Калын ЯБ, Рощина ИФ, Гаврилова СИ. 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):69–76.
Mikhaylova NM, Selezneva ND, Kalyn IaB, Roshchina IF, Gavrilova SI. Efficacy of actovegin in the treatment of elderly patients with vascular mild cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(7–2):69–76. (In Russ.).
 17. Селезнёва НД, Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия.* 2020;18(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15)
Selezneva ND, Kolykhalov IV, Gavrilova SI. A Comparative Prospective Multidisciplinary Research of Efficiency of Choline Alphoscerate in Prevention of Cognitive Deficiency Progressing in Relatives of Patients with Alzheimer's Disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2020;18(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15)
 18. Коровайцева ГИ, Щербатых ТВ, Селезнёва НД, Гаврилова СИ, Голимбет ВЕ, Воскресенская НИ, Рогаев ЕИ. Генетическая ассоциация между аллелями гена апополипротеина Е (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера. *Генетика.* 2001;37(4):529–533.
Korovaytseva GI, Chipped TV, Selezneva ND, Gavrilova SI, Golimbet VE, Voskresenskaya NI, Rogayev EI. Genetic association between alleles of a gene of E (APOE) apolipoprotein and various forms of Alzheimer's disease. *Genetics.* 2001;37(4):529–533. (In Russ.).
 19. Корсакова НК, Балашова ЕЮ, Рощина ИФ. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2009;109(2):44–50.
Korsakova NK, Balashova EYu, Roshchina IF. Express-method for assessing cognitive functions in

- normal aging. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(2):44–50. (In Russ.)
20. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale. Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1–100. doi:10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566
 21. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303–308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
 22. Селезнёва НД, Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ. Пролонгированные эффекты церебролизина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(10, вып. 2):32–39. doi: 10.17116/jnevro202112110232
 - Selezneva ND, Gavrilova SI, Kolykhalov IV. Delayed effects of cerebrolysin in the prevention of cognitive impairment progression in the first degree relatives of patients with Alzheimer's disease: the role of the ApoE genotype. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10, вып. 2):32–39. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112110232
 23. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Рощина ИФ, Пономарёва ЕВ. 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):30–36. doi: 10.17116/jnevro202112110230
 - Selezneva ND, Gavrilova SI, Roshchina IF, Ponomareva EV. Citicoline in the treatment of cognitive impairment in first-degree relatives of AD patients: the influence of the ApoE genotype. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10, вып. 2):30–36. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112110230
 24. Селезнёва НД, Гаврилова СИ, Пономарёва ЕВ. Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование. *Психиатрия*. 2020;18(4):33–40. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40
 - Selezneva ND, Gavrilova SI, Ponomareva EV. Efficacy and Safety of Citicoline to Prevent Cognitive Deficiency Progression in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Prospective Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):33–40. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40
 25. Селезнёва НД, Рощина ИФ, Пономарёва ЕВ, Гаврилова СИ. Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии. *Психиатрия*. 2021;19(4):42–51. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51
 - Selezneva ND, Roshchina IF, Ponomareva EV, Gavrilova SI. Citicoline in the treatment of mild cognitive impairment in blood relatives of patients with Alzheimer's disease: immediate and long-term effects of course therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):42–51. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51

Сведения об авторах

Наталья Дмитриевна Селёзнева, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6999-3280>

nselezneva@yandex.ru

Ирина Федоровна Рощина, кандидат психологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2358-1579>

ifroshchina@mail.ru

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

sigavrilova@yandex.ru

Information about the authors

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

nselezneva@yandex.ru

Irina F. Roshchina, Candidate of Psychological Sciences, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2358-1579>

ifroshchina@mail.ru

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

sigavrilova@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 04.07.2022 Received 04.07.2022	Дата рецензии 08.08.2022 Revised 08.08.2022	Дата принятия 13.12.2022 Accepted for publication 13.12.2022
--	--	---