

Нейрокогнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Андрющенко Алиса Владимировна, врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор кафедры психическое здоровье и клиническая психиатрия факультета психологии МГУ, руководитель отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга НКИЦ ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ»

Болезнь Альцгеймера - наиболее распространённая форма деменции, неизлечимое нейродегенеративное заболевание. Болезнь Альцгеймера является самой распространённой причиной деменции, вызывая ее в 60 - 70% случаях.

Первые заметные проявления обычно по ошибке связывают с преклонным возрастом или объясняют влиянием стресса.

Ход болезни подразделяют на четыре стадии, с прогрессирующей картиной когнитивных и функциональных нарушений:

1. Предеменция
2. Ранняя деменция
3. Умеренная деменция
4. Тяжелая деменция

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

БА диагностируют редко¹

До 30 % людей могут не получить диагноз¹.
Даже большинство людей с деменцией не получают официальный диагноз¹.

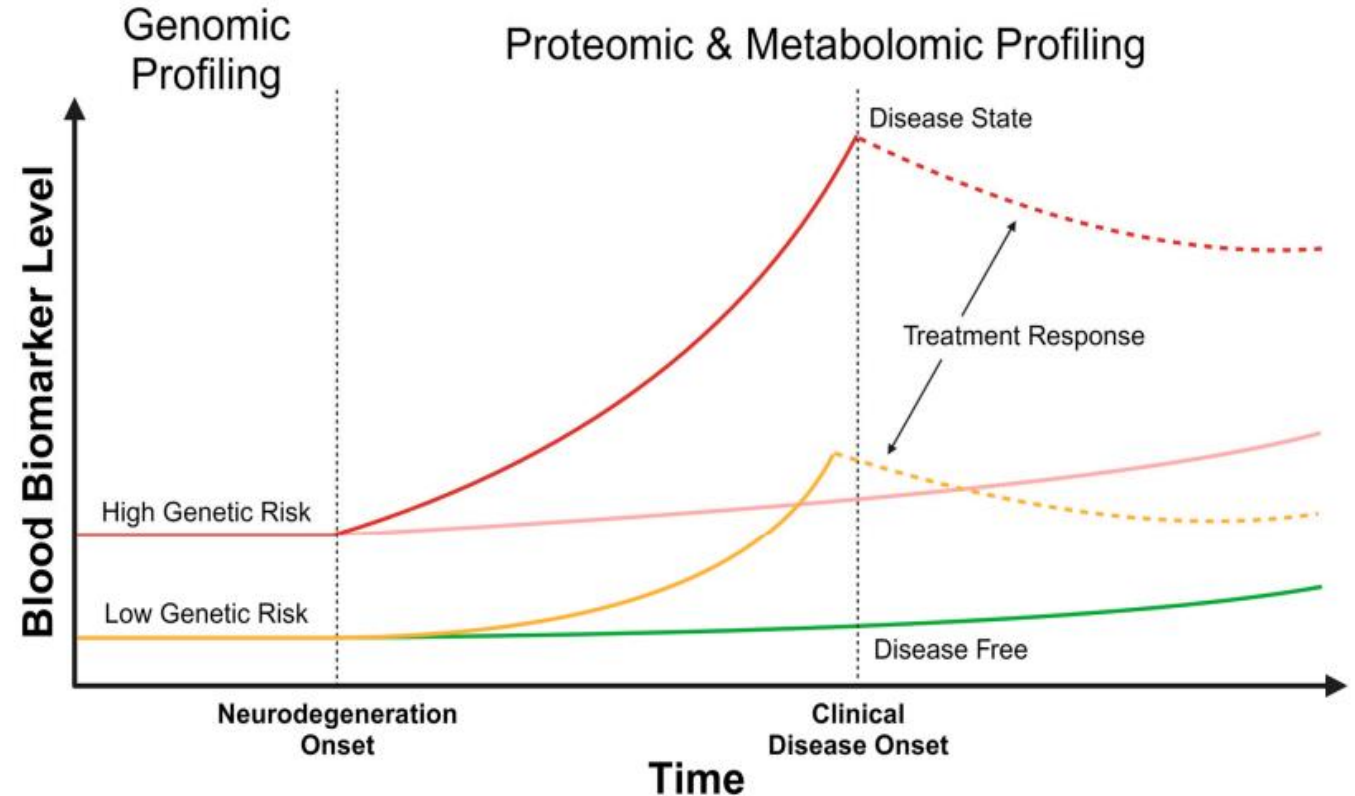
Трудности диагностики БА:

Отсутствие единого мнения об оптимальных инструментах на каждой стадии заболевания³

Ненадлежащий скрининг БА в условиях первичной помощи⁴

О симптомах не сообщается в связи со стигматизацией/страхом/ неосведомленностью^{4,5}

КОНТИНУУМ БА



Выявление пациентов из высокой группы риска и адекватная диагностика **БА на ранних стадиях** позволяют своевременно начать лечебно-профилактические меры, включая болезнь-модифицирующую терапию (БМТ), и снизить скорость прогрессирования дегенеративных процессов².

- 1. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimers Report*, 2021. Available at: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>;
- 2. Bhalala, Oneil G et al. "Multi-Omic Blood Biomarkers as Dynamic Risk Predictors in Late-Onset Alzheimer's Disease." *International journal of molecular sciences* vol. 25,2 1231 19 Jan. 2024, doi:10.3390/ijms25021231
- 3. Aisen PS, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:60; 4. Harrawood A, et al. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15:51–55; 5. Devi G. *N Engl J Med.* 2018;378:1073–1075;

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков.

Патогенез при БА:

- Нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида с образованием белка **β -амилоида (A β)**, который обладает нейротоксическими свойствами, откладывается в паренхиме головного мозга и в стенках сосудов (с формированием «**сенильных бляшек**»), что приводит к повреждению и гибели нейронов.
- Формирование интранейрональных «**нейрофибриллярных сплетений**» — это изменённые микротубулы цитоскелета, состоящие из **гиперфосфорилированного тау-протеина**, который ведет к нарушению мембран аксонов и к гибели нейронов.

Патогенез болезни Альцгеймера

При развитии болезни Альцгеймера за счет массового отмирания нейронов атрофируется гиппокамп и кора больших полушарий. Происходит увеличение объема желудочков, сужение извилин, углубление борозд. Наблюдается выраженная дегенерация синапсов в гиппокампе, височной доле и базальных ганглиях.

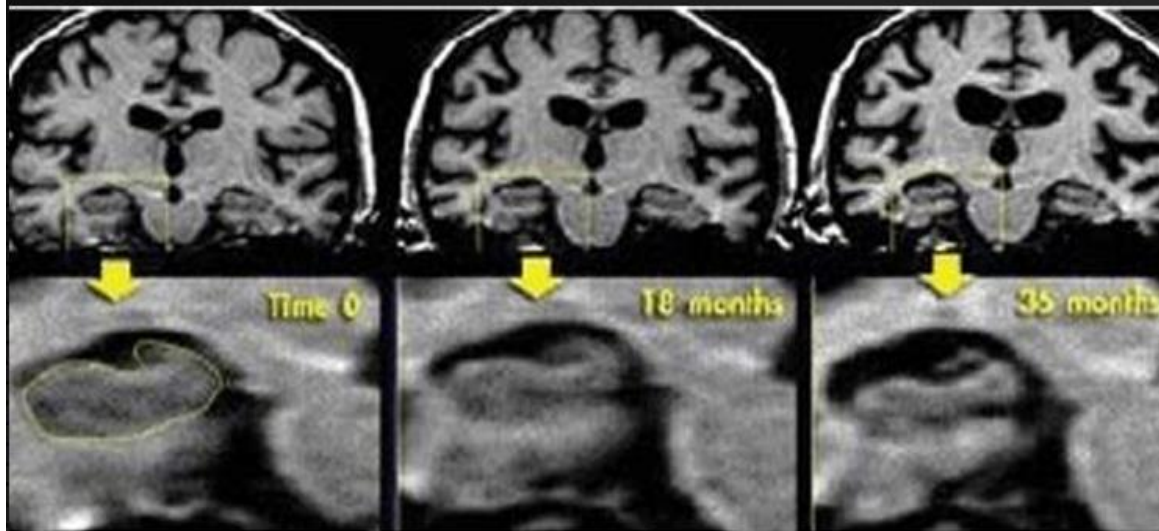


Рис. 6. Прогрессирование атрофии гиппокампа при болезни Альцгеймера (в течение 3 лет)

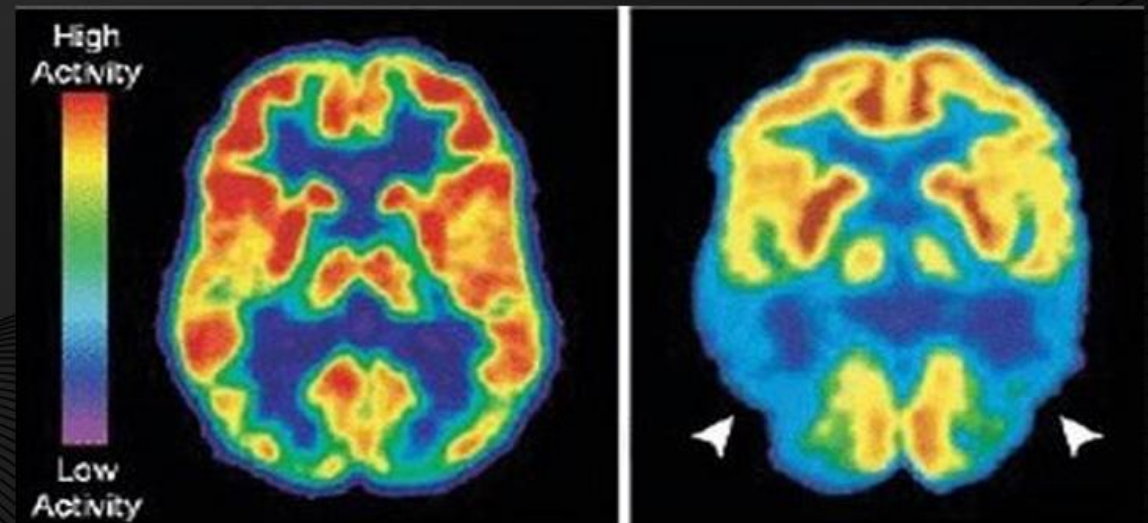
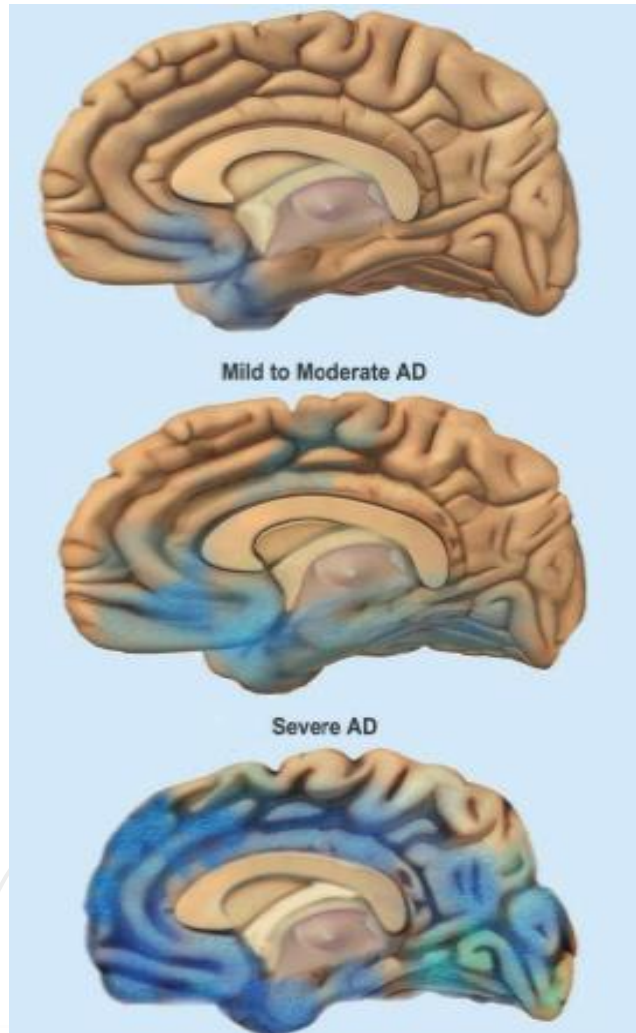


Рис. 8. ПЭТ в норме и при болезни Альцгеймера

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ОСНОВНЫЕ ФАЗЫ РАЗВИТИЯ

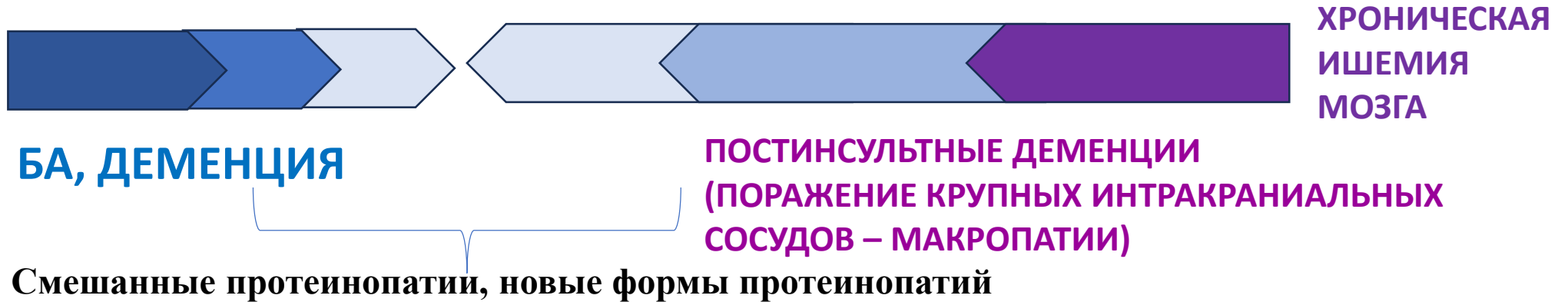


1. **ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ФАЗА**, при которой уже запущены все патогенетические механизмы заболевания, однако объективные клинические признаки отсутствуют;
2. **ПРОДРОМАЛЬНАЯ ФАЗА**, или фаза «умеренных когнитивных нарушений», при которой интеллектуально-мнестические нарушения не приводят к деменции;
3. **ФАЗА ДЕМЕНЦИИ** – развернутая клиническая картина когнитивных расстройств, приводящих к социальной, бытовой или трудовой дезадаптации

Патологический процесс может находиться на разных этапах в разных участках головного мозга в силу постепенности формирования и физиологических особенностей отдельных участков головного мозга, соответственно патологические механизмы не теряют своей актуальности по мере прогрессирования КР

ИШЕМИЯ МОЗГА И АМИЛОИДОПАТИЯ – ВЕДУЩИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

БА,
ДОКЛИНИЧЕСКИЙ
И ДОДЕМЕНТНЫЙ
ЭТАПЫ
ПРЕСЕНИЛЬНОЙ
ФОРМЫ,
СЕНИЛЬНОЙ
ФОРМЫ



- Спорадические случаи БА с поздним началом и сочетанные формы нейродегенеративной и сосудистой патологии составляют зону «перекрытия» патофизиологических процессов (эта зона занимает значительную часть упомянутого континуума):

Смешанная деменция: чаще всего это БА с цереброваскулярным заболеванием

50% деменция с тельцами Леви (ДТЛ): нерастворимый альфа-синуклеин + бета-амилоид

20% болезнь Паркинсона

20-50% ЛВД: белок FUS + програнулин + тау-белок + бета-амилоид

2018: новая форма TDP-43-патия (LATE) (склероз гиппокампа, повреждение миндаины, часто, 50% деменций после 80 лет, но есть трудности клинической верификации)

имеют признаки БА

ПРОТЕИНОПАТИИ – МИШЕНЬ ТЕРАПИИ

СОЧЕТАННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ МОЗГА

- Оба типа деменции имеют общее предрасположение, определяющееся как генетическими, так и средовыми факторами риска. Возможно взаимное усиление патологических процессов. Сосуществование двух патологических процессов выходит за рамки простой суммы их клинического эффекта и приобретает характер синергизма за счет взаимного влияния на уровне промежуточных звеньев патогенеза, формируя «порочный круг», основными звеньями являются:

СНИЖЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА

НЕЙРОГЕННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

КАСКАД ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ В НЕЙРОНЕ.
ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ,
ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС,
ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ

ИШЕМИЯ МОЗГА

НАРУШЕНИЕ КЛИРЕНСА И НАКОПЛЕНИЯ В-АМИЛОИДА, ТАУ

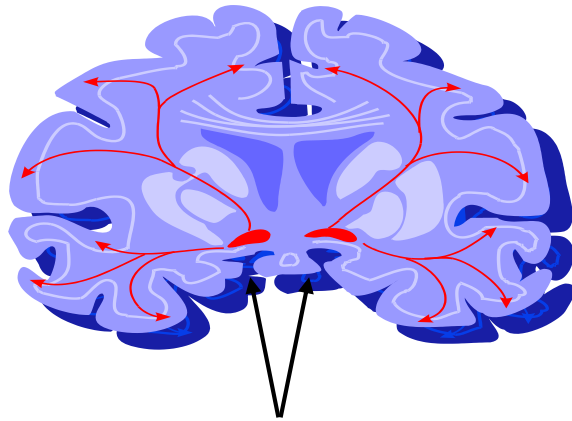
гибель холинергических и других нейронов, изменение их плотности в определенных областях, изменение структуры дендритов, снижение уровня нейромедиаторов (ацетилхолина – АХ, др), ослабление холинергической нейротрансмиссии, повышенная активность NMDA-рецепторов, избыточное высвобождение глутамата, отложение липофусцина в клетках сосудов.

Холинергическая гипотеза. Первое лекарство от болезни Альцгеймера, которое появилось на рынке являлось ингибитором холинэстеразы, которая катализирует гидролиз ацетилхолина и таким образом прекращает его воздействие на холинорецепторы. Сейчас вместо используют другие препараты, которые тоже являются ингибиторами холинэстеразы: донепезил, ривастигмин, галантамин. На данный момент остается открытым вопрос, что именно вызывает нарушение работы холинергической системы мозга при болезни Альцгеймера.

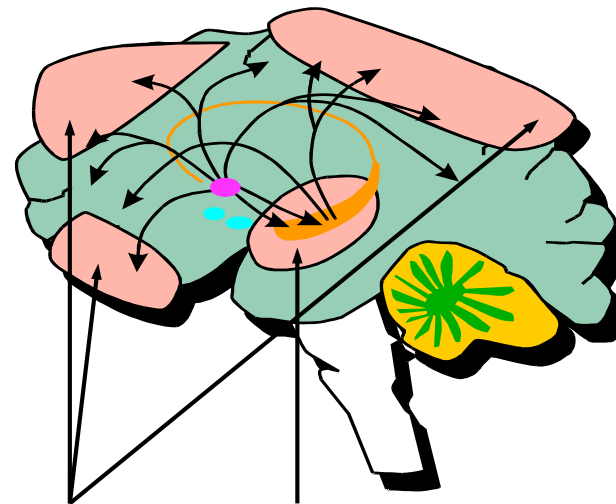
Также при болезни Альцгеймера *нарушается работа глутаматной системы мозга*: в межклеточное пространство начинает выделяться избыточное количество глутамата.

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ БА И ДРУГОЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ, СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ЧАСТО НАЧИНАЕТСЯ С АЦЕТИЛХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР

БАЗАЛЬНЫЙ МОЗГ



**Базальное ядро Мейнерта
(синтез АХ)**



Кора Гиппокамп

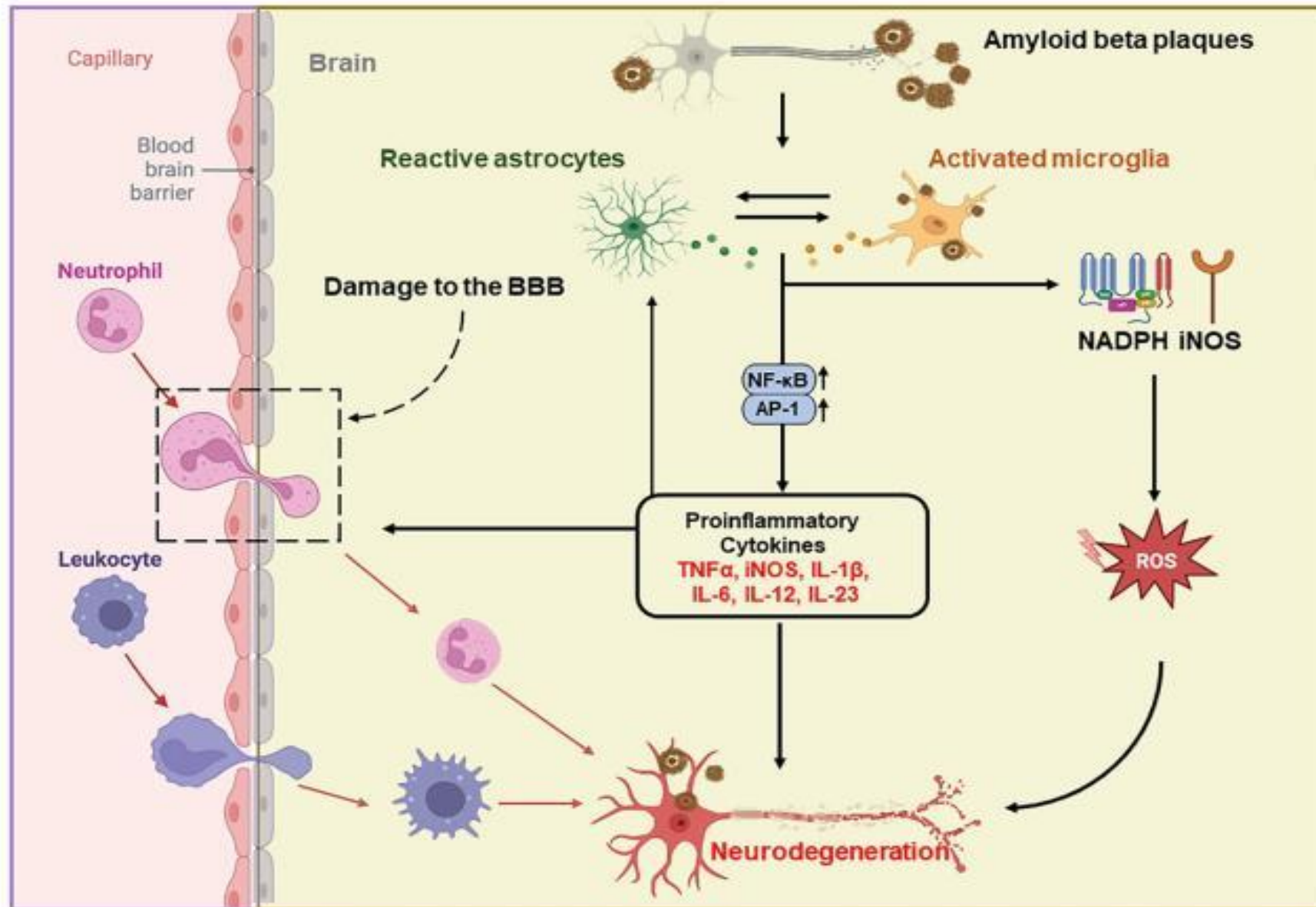
Ацетилхолин обеспечивает перевод информации из кратковременной памяти в долговременную. Другая важная функция ацетилхолина- поддержание устойчивости внимания - за счет активирующего влияния базального ядра Мейнерта на кору головного мозга.

**Утрата холинергических нейронов в ядре Мейнерта и септо-гиппокампальном пути
Снижение уровня холинацетилтрансферазы
Снижение уровня ацетилхолина в коре и гиппокампе**

СНИЖЕНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА - СИМПТОМЫ



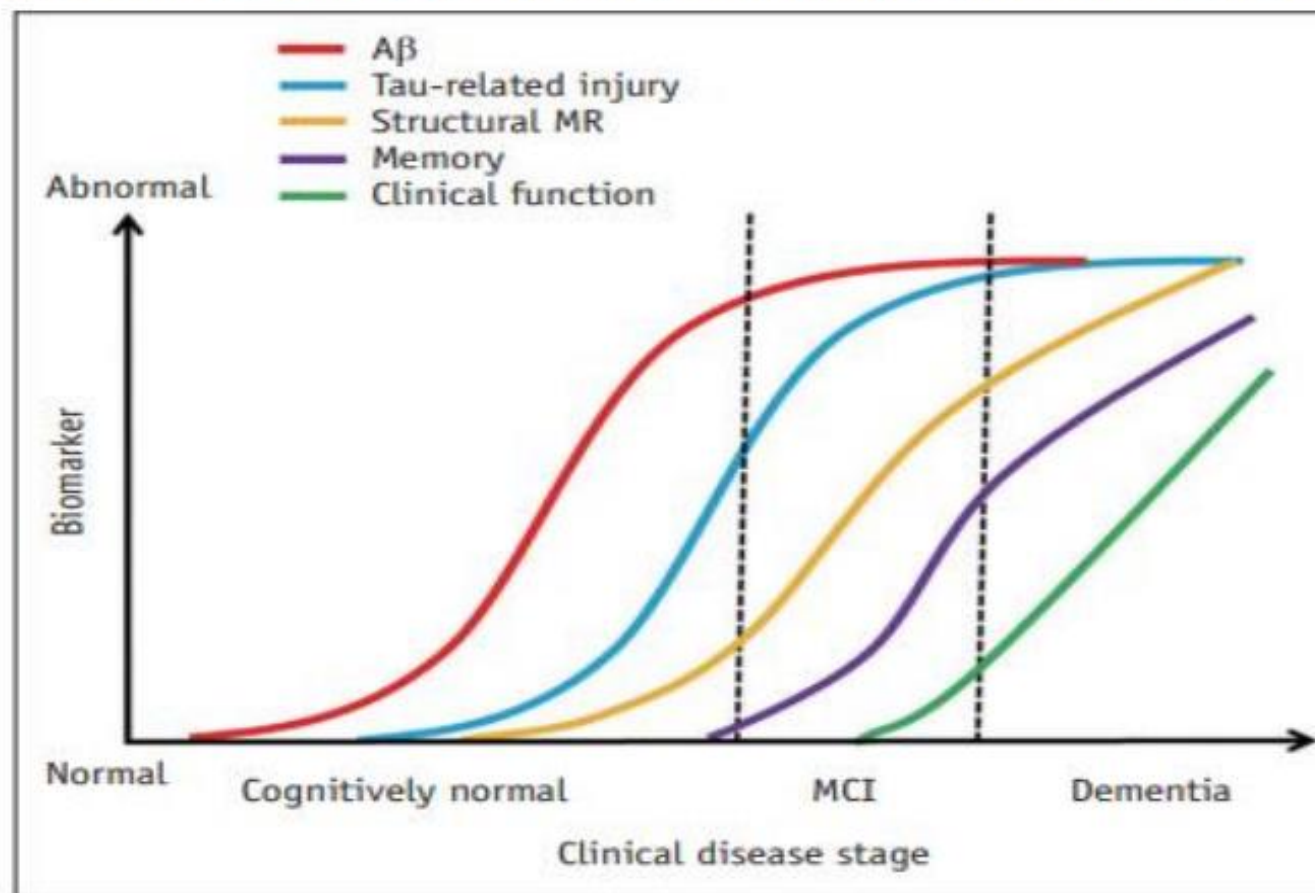
НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



ВАЖНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БА

ПЛАЗМЕННЫЕ И ЛИКВОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ОСНОВЕ ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ МОДЕЛИ ПАТОГЕНЕЗА

В настоящее время научно доказано, что амилоидная патология начинается в мозге примерно за 20 лет до проявления симптомов БА, что обеспечивает возможность ранней диагностики³



Aβ = β-амилоид, MCI = легкое когнитивное нарушение, MR = МРТ-структура

Jack et al. Lancet Neurol 2010;9:119-128, with permission of Elsevier

Важность ранней диагностики БА

Деменция может оставаться недиагностированной приблизительно у 60% пациентов в амбулаторных и стационарных учреждениях¹

- При этом среди пациентов с когнитивными нарушениями 60–80% пациентов имеют БА²
- Ранняя диагностика может быть необходима, чтобы обеспечить возможность вмешательств, способных эффективно лечить БА или замедлять ее прогрессирование⁴

Ранняя диагностика БА может:⁴



- Облегчить вмешательство на раннем этапе, улучшив качество жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц



- Улучшить доступность служб поддержки или вариантов ухода для пациентов



- Обеспечить возможность планирования ухода на раннем этапе

Недавно проведенный опрос показал, что 85% участников хотели бы узнать о наличии у них БА на раннем этапе и только 10% хотели бы узнать о болезни на более позднем этапе⁵

БА: болезнь Альцгеймера.

1. Lang L, et al. *BMJ Open* 2017;7:e011146; 2. Alzheimer's Association. 2021 *Alzheimer's Disease Facts and Figures*. *Alzheimers Dement* 2021;17:391–460; 3. Jack CR Jr, et al. *Lancet Neurol*. 2010;9:119; 4. Dubois B, et al. *J Alzheimers Dis*. 2016;49:617–631; 5. Alzheimer's Association. 2022. *Alzheimer's Disease Facts and Figures*. Available at: <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>. Accessed July 2022.

Возможности раннего выявления БА

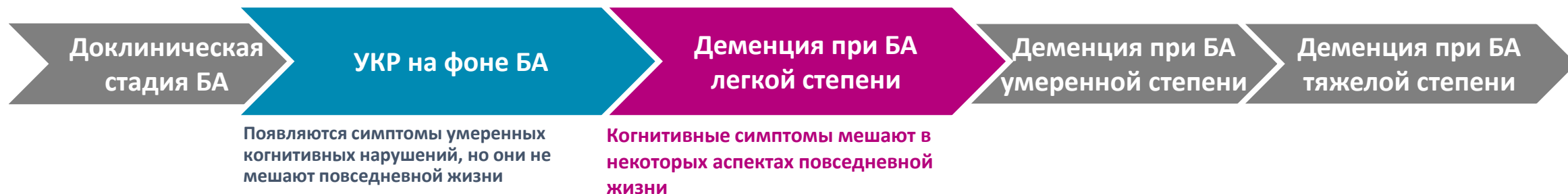
БА остается недиагностированной и замалчивается

- Патофизиологические изменения на фоне БА могут возникать за много лет до появления симптомов¹
- УКР на фоне БА дает возможность выявить и диагностировать БА до начала существенной нейродегенерации²
- Диагностирование БА задерживается в среднем на 2–3 года после начала симптомов³

УКР на фоне БА – самая ранняя стадия, на которой могут быть заметны симптомы БА

- Пациенты с подозрением на УКР должны пройти комплексный анализ анамнеза и физикальное обследование, чтобы можно было отличить УКР от нормального старения или деменции и исключить другие причины⁴
 - Биомаркеры БА могут показать первопричину⁵
- Около 16% пациентов с УКР не сообщают об ухудшении памяти, поэтому ранняя диагностика БА должна включать оценку по различным когнитивным доменам⁶

Стадии континуума БА для раннего выявления⁷



БА: болезнь Альцгеймера; УКР: умеренное когнитивное расстройство.

1. Jack CR, et al. *Lancet Neurol.* 2013;12:207–216; 2. Ji Y et al. *Front Neurosci.* 2021;15:669345; 3. Sabbagh MN et al. *Neurol Ther.* 2017;6(Suppl 1):83–95; 4. Langa KM and Levine DA. *JAMA.* 2014;312:2551–2561; 5. Biagioni MC and Galvin JE. *Neurodegener Dis Manag.* 2011;1:127–139; 6. Lopez OL, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:159–165; 7. Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2021;17:327–406.

Диагностика БА

Чтобы определить, имеется ли у пациента БА, проводится несколько оценок, включая:⁴

- обсуждение медицинского анамнеза пациента
- психологическую оценку
- оценку когнитивной активности
- анализы крови и мочи и дополнительные медицинские анализы
- визуализирующие исследования, такие как КТ, МРТ и ПЭТ

Диагностика БА сосредоточена преимущественно на исключении других причин ухудшения когнитивной активности и подтверждении амилоидной патологии при помощи амилоидной ПЭТ, анализа СМЖ или возможного анализа плазмы в будущем^{4,8–11}

Клинические симптомы в различных когнитивных сферах при БА



При деменции, обусловленной БА, проблемы с речью и памятью тесно связаны и пересекаются. На ранних стадиях могут наблюдаться нарушения в семантической памяти, например, при названии и распознавании объектов. Повторение и артикуляция остаются относительно без нарушений⁵

Эпизодическая память

- Забывание недавних личных и семейных событий¹
- Потеря вещей в доме¹
- Забывание о недавних разговорах,² повторяющиеся вопросы¹

Зрительно-пространственные функции

- Нарушение восприятия предметов и лиц¹
- Невозможность ориентироваться в знакомой обстановке³

Управляющие (регуляторные) функции

- Затруднения при выполнении ряда действий³
- Нарушение способности к суждению и решению задач¹

Внимание

- Нарушение концентрации внимания¹
- Потеря хода мыслей¹

Язык

- Трудности с подбором слов³
- Трудности с тем, чтобы следить за ходом разговора³

Практика

- Неспособность выполнить движение какой-либо частью тела⁴
- Неспособность имитировать жесты рук⁴

БА - болезнь Альцгеймера.

1. Kipps CM and Hodges JR. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(Suppl. 1):i22-i30; 2. Arvanitakis Z, Bennett DA. *JAMA* 2019;322:1728;

3. Alzheimer's Society. The dementia guide. Available from: https://www.alzheimers.org.uk/sites/default/files/2020-03/the_dementia_guide_872.pdf. Accessed October 2023;

4. Ward M, et al. *Dement Neuropsychol*. 2015;9:71-75; 5. Szatłoczek G, et al. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:195.

Примеры важных изменений для пациентов на ранних стадиях развития заболевания

Забывание списка предметов



Забывание имен людей и обычных предметов



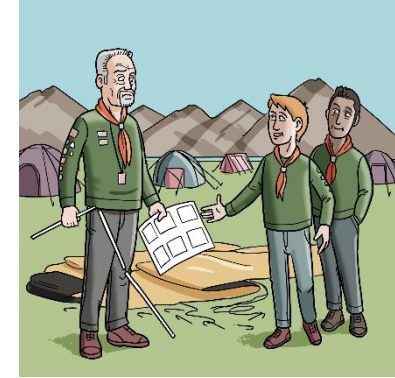
Неправильное расположение предметов



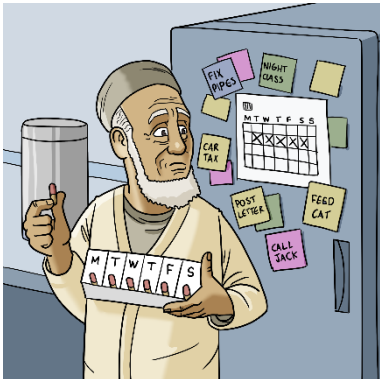
Забывание дат или встреч



Потеря способности следовать инструкциям



Забывание о приеме лекарств



Забывание своевременно платить счета



Путаница с датами и временем



Потеря независимости



Перемены в настроении



Деменция

Деменция характеризуется двумя ключевыми признаками:

1. **Когнитивные нарушения:** существенное прогрессирующее нарушение более чем в одной когнитивной сфере¹
2. **Функциональные нарушения:** когнитивные нарушения (и/или сопутствующие нейropsychиатрические симптомы (НПС)), которые оказывают заметное влияние на повседневную деятельность, включая социальную и профессиональную сферы. Человек больше не является полностью независимым и нуждается в помощи при повседневной активности^{1,2}

Функциональная зависимость является основным признаком, отличающим деменцию от УКР²

- Современная классификация по DSM-5 относит деменцию к основным нейрокогнитивным расстройствам³



- ✓ Деменция - это клиническое проявление основного нейродегенеративного заболевания (или обратимого состояния, влияющего на когнитивные функции)^{1,4}
- ✓ БА - наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание, которое в конечном итоге приводит к деменции³⁻⁵

БА - болезнь Альцгеймера; DSM - Руководство по диагностике и статистическому учету психических заболеваний; УКР - умеренное когнитивное расстройство.

1. Jack CR Jr, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535–562; 2. McKhann GM, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263–269; 3. Hugo J and Ganguli M. *Clin Geriatr Med.* 2014;30:421–442;

4. Chari D, et al. *J Geriatr Mental Health.* 2015;2:30–37; 5. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2022;18:700–789.

Болезнь Альцгеймера с ранним началом

(БА тип 2, пресенильная Д альцгеймеровского типа, болезнь Альцгеймера)

МКБ-10: Деменция при БА с началом до 65 лет с относительно быстро прогрессирующим течением и со множественными выраженными расстройствами высших корковых функций. На относительно ранних этапах деменции проявляются афазия, графия, алексия и апраксия.

Раннее начало (иногда в 40 лет), тяжелое и относительно быстрое течение.

Нейродегенерация преимущественно в теменно-височно-затылочных отделах ГМ.

Ослабление памяти: амнезия, прогрессирующая по закону Теодюля Рибо

Выраженное ослабление фиксации и, особенно, ретенции (удержания следов информации)

Скудные конфабуляции (чем раньше начало болезни – тем меньше конфабуляций)

Нет оживления прошлого и сдвига ситуации в прошлое.

Даже на этапе выраженной деменции частое осознание своей несостоятельности в момент выявления дефекта, адекватное реагирование на появление близких.

Выраженная асемическая симптоматика с преобладанием расстройств пространственного восприятия и синтеза: семантической афазии, симультанной и оптико-пространственной агнозии, конструктивной апраксии

Часто начало деменции маскируется развитием депрессии или реже – психотических симптомов.

Болезнь Альцгеймера: развитие

Первая стадия: СНИЖЕНИЕ ИНТЕЛЛЕКТА, ПАМЯТИ, ВНИМАНИЯ, БЕЗ ГРУБЫХ ОЧАГОВЫХ СИМПТОМОВ. ЧАСТО ИМ СОПУТСТВУЮТ АФФЕКТИВНЫЕ И ПСИХОТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Ослабление памяти воспроизведения и удержания полученной информации: сначала забывание хронологически близких событий, конфабуляции чаще не спонтанные, а выявленные при направлении речи больного

Ухудшение или утрата наиболее сложных навыков: *у врача – последовательно опрашивать больного и складно описывать анамнез, делать врачебные манипуляции; у домохозяйки – способности вкусно готовить.* При этом внешний фасад, манера поведения сохранены.

Изменение мелодии речи: запинания, нарушения ударений, отдельные парафазии

Параграфии: ошибки написания, пропуски букв.

Отказ от произвольного письма и уклонение от выполнения работы, которая требует навыков пространственного гнозиса и праксиса.

В ПСИХОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ:

Семантическая афазия – нарушение понимания логико-грамматических конструкций

Нарушение счета с ухудшением оперирования сложными (разрядными) числами.

Симультанная агнозия: нарушение целостного восприятия (непонимание сюжетных рисунков)

Амнестическая афазия – ухудшение воспроизведения отдельных имен, обеднение речи.

Оптико-пространственная агнозия – нераспознавание «зашумленных» рисунков.

Алексия литеральная (*ошибки узнавания сложных и схожих по начертанию букв, чтение возможно, но с ошибками и по мере развития болезни без понимания смысла прочитанного*)

Нарушение пространственного восприятия и праксиса: неспособность нарисовать схематические изображение или конгруэнтные рисунки, сложить фигурки (например. из спичек), нарисовать и определить время на схематических часах, пальцевая агнозия.

Болезнь Альцгеймера: развитие

Вторая стадия: ТЯЖЕЛАЯ АМНЕЗИЯ И АМНЕСТИЧЕСКАЯ ДЕЗОРИЕНТИРОВКА, СНИЖЕНИЕ ИНТЕЛЛЕКТА, ГРУБЫЕ ОЧАГОВЫЕ СИМПТОМЫ.

Утрата способности запоминать и удерживать новую информацию, способность воспроизводить лишь события отделанного прошлого.

Выраженная оптико-гностическая недостаточность: нарушение узнавания изображений предметов и неспособность описать их свойства, вплоть до оптической агнозии предметов.

Частые литеральные и вербальные парафазии вне смыслового поля нужного слова, логоклонии

Аграфия: грубое нарушение письменной речи вплоть до ее полной утраты, неспособность писать под диктовку и списывать, отказ от произвольного письма.

Афатически-аграфическая диссоциация – абсолютная аграфия при легкой сенсорной афазии.

Алексия – выраженная литеральная и агностическая (*неразличение букв от других знаков*)

Сенсорная афазия: ухудшение понимания обращенной речи, непонимание обращенной речи при способности ее повторять. Речевая аспонтанность, редко – наоборот, логоррея.

Тяжелая конструктивная апраксия: неспособность даже перерисовать изображения, грубая апраксия с ухудшением повседневных навыков и утратой сложных операций.

Третья стадия: ГЛУБОКОЕ СЛАБОУМИЕ, ВЕГЕТАТИВНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ.

Утрата повседневных навыков и неспособность к простым целенаправленным действиям.

Сенсорная афазия, распад экспрессивной речи, невозможность речевого контакта. Речевая продукция носит насильственный стереотипный характер.

Сенсорная афазия. Речевая аспонтанность, редко – наоборот, логоррея.

Прожорливость и при этом кахексия.

Болезнь Альцгеймера

АСЕМИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА:

Искажение мелодии речи (запинки, дрожание), неверные ударения, литеральные парафазии

Семантическая афазия: недоступность понимания квазипространственных логико-грамматических конструкций (*показать карандашом книгу, книга на карандаше, карандаш под книгой, отец брата и брат отца, дочкина мама*).

Акалькулия с преимущественной утратой представления о разрядном строении чисел.

Симультанная агнозия: нарушение целостного восприятия (непонимание сюжетных рисунков)

Амнестическая афазия – забывание имен собственных, обеднение речи существительными, но со временем более широкое нарушение номинативной функции речи – неспособность не только назвать, но и описать свойства и различить предметы.

Оптико-пространственная агнозия – нарушение узнавания плоских изображений предметов, наложенных предметов, «зашумленных» рисунков.

Аграфия – на ранней стадии с многочисленными параграфиями, неспособностью написать сначала сложные буквы, а затем с полной неспособностью не только произвольного письма, но даже переписывания слов и знаков.

Афатически-аграфическая диссоциация – абсолютная аграфия при легкой сенсорной афазии.

Алексия – сначала литеральная (*неспособность узнать некоторые знаки, чтение возможно, но с ошибками и без понимания смысла прочитанного*) и быстро развивающаяся агностической (*неузнавание и неразличение букв от других знаков*)

Сенсорная афазия, которая начинается с ухудшения понимания обращенной речи, нарушения фонематической дифференцировки (*неразличения схожих звуков или слов*), затем непонимание обращенной речи при способности ее повторять. Логоклония. Обычно речевая аспонтанность.

Апраксия конструктивная: сначала неспособность нарисовать или перерисовать простые изображения или сложить фигурки (например. из спичек), вскоре грубая апраксия с утратой навыков (неспособность застегнуться, умыться, отодвинуть стул).

Болезнь Альцгеймера с поздним началом

(БА тип 1, сенильная деменция, сенильная деменция альцгеймеровского типа)

МКБ-10: Деменция при БА, где имеется клинически установленное время начала заболевания после 65 лет (обычно в 70 лет и позднее). Отмечается медленное прогрессирование с нарушениями памяти как основная черта болезни.

Начало болезни после 65 лет и последующее медленное поступательное развитие интеллектуально-мнестических нарушений.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ ТОТАЛЬНАЯ ИЛИ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ АТРОФИИ В ТЕМЕННО-ВИСОЧНО-ЗАТЫЛОЧНЫХ ОТДЕЛАХ ГМ.

Постепенное ослабление памяти: амнезия, прогрессирующая по закону Теодюля Рибо с развитием амнестической дезориентировки, конфабуляциями и сдвигом ситуации в прошлое.

Преобладание в картине развернутой стадии болезни явлений сенильной спутанности (старческого делирия, пресбиофрении Вернике).

Отсроченное развитие асемической симптоматики, которая обнаруживается, но не доминирует в комплексе психических нарушений.

Первый признак – чаще всего изменения личности: заострение преморбидных черт характера, регресс индивидуальных и нравственных черт вплоть до разрушения ядра личности

Сенильная деменция: развитие

Первая стадия: СИНДРОМ СТАРЧЕСКОГО ОГРУБЕНИЯ ЛИЧНОСТИ

Инициальные психопатоподобные состояния: 1) Заострение преморбидных черт характера 2) разрушение ядра личности: эгоцентризм, безразличие к близким, подозрительность, упрямство, моральное оупение, цинизм, 3) снижение психической активности, живости восприятия, ригидность психики.

Постепенное, часто подкрадывающееся незаметно, ослабление памяти по закону Рибо: снижение памяти на ближайшие по времени события, резкое ухудшение запоминания. Часто нарушение памяти становится заметным по какому-то неожиданному нелепому высказыванию или поступку больного.

Кривая запоминания – плато. Нарушение механической и смысловой памяти. Забывается даже многократно повторенное.

Снижение уровня обобщения и отвлечения: суждения поверхностны, нарушено различие существенных и второстепенных признаков, оскудевает смысловая сторона речи больного.

Эпизодические парафазии комплексные с заменой нужного слова близким по смыслу или объясняющим его функцию (при назывании карандаша – «письменное», катушка – нитки для шитья), по созвучию (катушка – каток, построим - потрогаем), на основе контаминации (чайник – пьяник).

Аграфия: старческое дрожание и нарушение произвольного письма с аграмматизмами, искажением почерка и написания букв.

В эксперименте обнаруживаются проявления пространственной апракто-агнозии, но влияние их на поведение больного на начальной стадии менее выражено.

Сенильная деменция: развитие

Вторая стадия: АМНЕСТИЧЕСКАЯ ДЕЗОРИЕНТИРОВКА И ПРЕСБИОФРЕНИЯ

Амнестическая дезориентировка, конфабуляции и сдвиг ситуации в прошлое, экмнезии (стирается грань между событиями прошлого и настоящего), ложные узнавания и неузнавание близких и себя в зеркале (с-м зеркала). Сохранность аффективно окрашенных воспоминаний и способность запомнить эмоционально значимые переживания («аффективные эмболы»).

Острая или хроническая спутанность (сенильный делирий, острая пресбиофрения Вернике) – сочетание амнестической дезориентировки, нарушения осмысливания ситуации с возбуждением, суетливостью и бесплодной деятельностью. Спутанность возникает при сочетании с экзогенными вредностями или сосудистым фактором. По мере ликвидации вредностей и лечения острая спутанность может исчезнуть, но деменция остается. Чем больше участие сосудистого фактора – тем более стойкий характер имеет спутанность.

Преобладание эйфории, благодушия, но быстрая изменчивость аффекта с легкой его индукцией

Относительно высокая речевая активность: говорливость с отсутствием осмысливания ситуации, бессодержательностью и потерей цели высказывания, после чего обычно происходит переход к теме давней жизненной ситуации (атаксия повествовательной речи). Ненаправленные высказывания: разговор ни о чем с таким же слабоумным или беседа с отсутствующим собеседником. Сохранность естественных интонаций, привычных оборотов, мимики и жестов.

Откликаемость – ответы на посторонние слова и случайные реплики

Постепенное развитие аграфии от невозможности произвольного и под диктовку письма до неспособности списывания. Письмо превращается в автоматизированные энграммы – стереотипные каракули или даже штрихи (сенильная аграфия Крепелина).

Медленное развитие алексии с вербальными паралексиями (с заменой слов близкими по звучанию и смыслу) и последующим появлением литеральных паралексий.

Конструктивная апраксия, выраженность которой нарастает в конце второй стадии болезни.

Клинические характеристики атипичных проявлений БА

Атипичные проявления БА чаще всего включают синдромы, при которых нарушение эпизодической памяти появляется на поздних стадиях заболевания, а неамнестические фокальные корковые синдромы - на ранних.¹

Задняя корковая атрофия (ЗКА)

- Ассоциируется с целым рядом сопутствующих патологий, но БА является наиболее распространенной причиной ЗКА²
- Прогрессирующее снижение зрительно-пространственных, зрительно-перцептивных навыков, праксиса и навыков чтения и письма²
- Патология затрагивает теменную, затылочную и затылочно-височную области²
- Возраст начала клинического проявления обычно составляет от 50 до 65 лет²

Логопеническая прогрессирующая афазия

- Признан атипичной фокальной языковой формой БА³⁻⁵
- Характеризуется как первичное нарушение фонологической петли, приводящий к:³
 - Нарушению повторения и понимания предложений при медленной спонтанной речи
 - Долгим, частым паузам для подбора слов

Лобная форма

- Проявляется непропорциональной исполнительной дисфункцией и поведенческими изменениями, связанными с дефицитом памяти⁶
- Часто трудно отличить клинически от пациентов с поведенческим вариантом ЛВД⁶

СПЕКТР НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ДЕМЕНЦИЙ



- Спорадические случаи БА с поздним началом и сочетанные формы нейродегенеративной и сосудистой патологии составляют зону «перекрытия» патофизиологических процессов (эта зона занимает значительную часть упомянутого континуума)

Клинические характеристики БА со смешанной патологией

БА с сосудистой патологией

- Нарушения исполнительной функции и внимания, вероятно, являются ранним симптомом^{1,2}
- Более вероятно наличие нарушения походки²
- Особенно распространена среди пожилых людей³

БА с ДТЛ

- У отдельных людей могут наблюдаться более серьезные НПС, такие как бред, галлюцинации и двигательные нарушения⁴
- Возраст начала деменции и смерти ниже, чем при «чистой» БА⁴

БА с другими патологиями или сопутствующими заболеваниями

LATE⁵

- У людей старшего возраста, как правило, быстрее наступает ухудшение и более серьезные когнитивные нарушения
- Могут проявляться более выраженные нейропсихиатрические расстройства

Обструктивное апноэ сна^{6,7}

- Фрагментация сна и прерывистая гипоксия могут влиять на когнитивный профиль БА

Травматические повреждения головного мозга⁸

- Часто возникают нарушения внимания, эпизодической памяти и исполнительных функций

Депрессия⁹

- Обычно затронуты внимание, скорость психомоторной обработки, исполнительная функция и эпизодическая память

Апатия как ранний маркер и фактор риска развития БА



Апатия является распространенным НПС при деменции и фактором риска снижения когнитивных функций при УКР и легкой деменции при БА:^{1,2}

- Апатия и тревога являются клиническими проявлениями ранних стадий БА²
- **Наличие апатии может предсказать, у кого из людей с аУКР прогрессирует БА¹**
 - Риск прогрессирования аУКР до БА в ~7 раз выше у людей с апатией по сравнению с теми, у кого апатии нет¹

Апатия может быть использована для разграничения БА и повЛВД:³

- Апатия имеет разные характеристики в зависимости от течения БА и повЛВД:
 - На ранних стадиях заболевания (менее 5 лет после его начала) эмоциональная апатия при повЛВД выражена сильнее, чем при БА
 - На поздних стадиях заболевания (>5 лет с момента начала) исполнительная апатия была более выражена при БА, чем при повЛВД

Измерение апатии:⁴

- Нейропсихиатрический опросник (NPI-Q), раздел «Апатия/индифферентность»
- Шкала оценки апатии

поведенческие и психиатрические симптомы деменции : траектория по всему клиническому континууму БА



- НПС широко распространены во всем клиническом спектре БА¹
- В отличие от когнитивного ухудшения, которое прогрессирует по мере развития заболевания, течение НПС относительно стабильно на всех клинических стадиях БА¹
- **Аффективные симптомы, такие как тревога и депрессия, остаются стабильными на протяжении всего спектра когнитивных нарушений²**

Доклиническая БА

УКР, обусловленные БА

Легкая деменция при БА

Умеренная деменция при БА

Тяжелая деменция при БА



НПС

БА - болезнь Альцгеймера; УКР - умеренные когнитивные расстройства; НПС - нейropsychиатрические симптомы.

1. Eikelboom WS, et al. *Neurology*. 2021;97:e1276–e1287; 2. Wiels WA, et al. *Front Psychiatry*. 2021;12:707580.

Расшифровка связи между психическим расстройством и ранней нейродегенерацией

Психическое расстройство

- Депрессия и другие психические заболевания связаны с проблемами мышления, концентрации и памяти¹⁻³
- Исполнительные функции, рабочая память, эпизодическая память, внимание и скорость психомоторной обработки информации обычно страдают у людей с депрессией и другими психическими заболеваниями¹⁻³

НПС

- У людей с более высоким уровнем НПС выше вероятность прогрессирования БА и ниже вероятность возвращения к нормальному уровню когнитивных функций⁴
 - Более выраженные симптомы изменения настроения и гиперактивности во время оценок (например, NPI-Q) могут повысить вероятность перехода от УКР к деменции, опосредованной БА⁴
- Наличие НПС, особенно депрессии, у пациентов с УКР может привести к повышению вероятности ухудшения когнитивных функций, представляя собой раннюю нейродегенерацию⁵



Определение разницы между психическим расстройством и НПС может быть сложным⁶

Если когнитивные симптомы усиливаются и ослабевают в зависимости от симптомов настроения, то, скорее всего, первопричиной снижения когнитивных функций является депрессия⁶

БА - болезнь Альцгеймера; УКР - умеренные когнитивные расстройства; NPI-Q (апатия) - Нейропсихиатрический опросник, раздел "Апатия"; НПС - нейропсихиатрические симптомы.

1. McAllister-Williams RH, et al. *J Affect Disord.* 2017;207:346–352; 2. Marvel CL and Paradiso SP. *Psychiatr Clin North Am.* 2004;27:19–viii; 3. Trivedi JK. *Indian J Psychiatry.* 2006;48:10–20;

4. Sugarman MA, et al. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:1841–1855; 5. Yang AN, et al. *J Nutr Health Aging.* 2020;24:237–241; 6. Galvin JE. *Curr Geriatr Rep.* 2018;7:19–25.

Актуальные принципы диагностики при БА

Актуализированные основные принципы должны охватывать весь спектр заболевания – от доклинической стадии БА до тяжелой деменции^{1–3}

Актуализированные критерии NIA-AA⁴ и IWG-2³ дают преимущества для диагностики БА, а именно:

- обеспечивают возможность вмешательства на более ранних симптоматических стадиях (в продромальный период/УКР-БА)³
- способствуют проведению исследований в области вторичной профилактики БА³
- облегчают предоставление стандартизированной отчетности о результатах исследований в предметной области⁴
- идентифицируют доклинические и преддеменционные стадии с включением биомаркеров^{1,2}

Как критерии NIA-AA, так и критерии IWG-2 приняты ЕМА для диагностики БА в условиях проведения исследований⁵

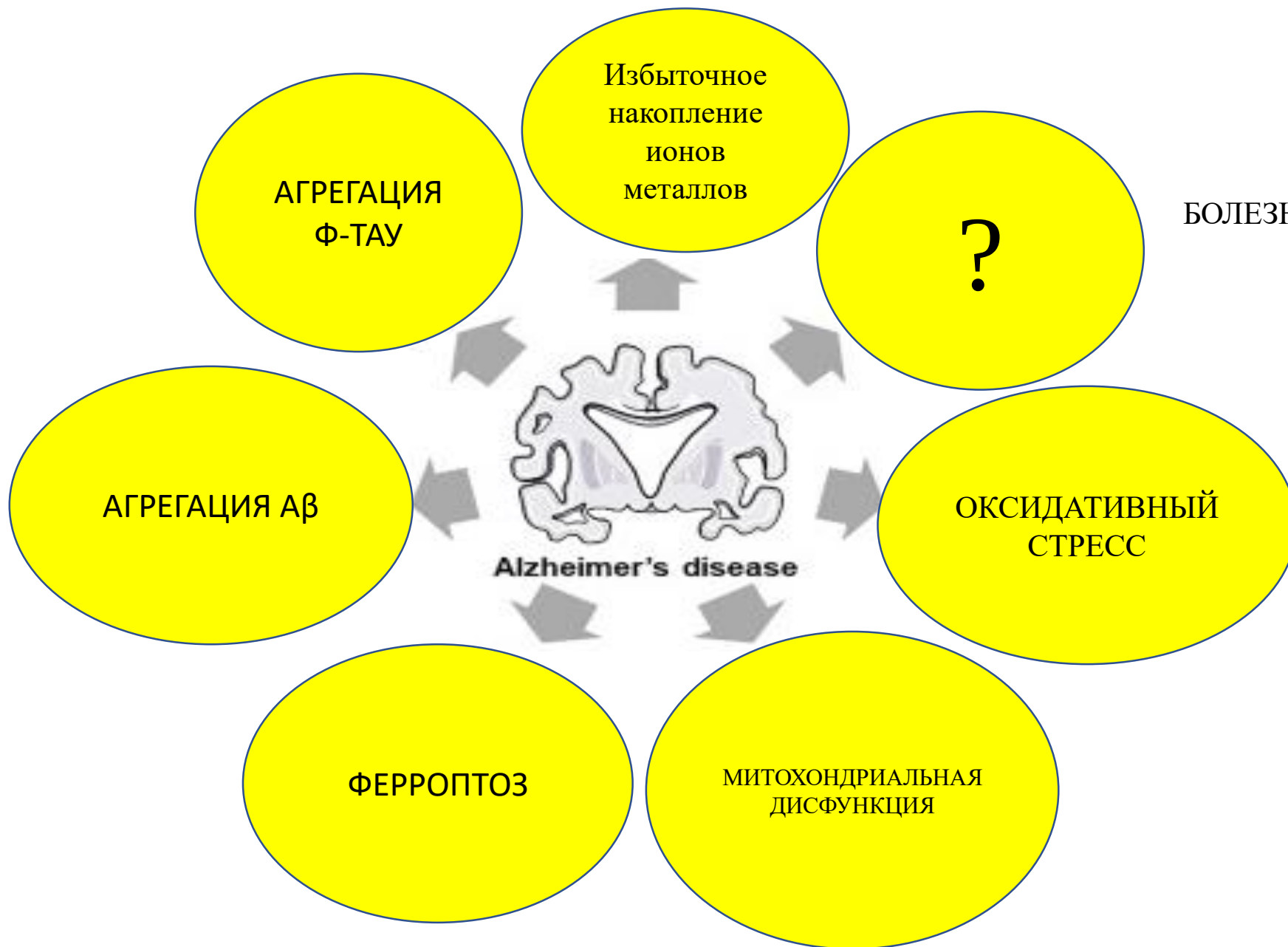
В 2018 году, NIA-AA ввели основу исследований АТ(N), которая определяет БА исключительно на основании биомаркеров, но система еще не предусмотрена для применения в общей клинической практике⁴

БА: болезнь Альцгеймера; ЕМА: Европейское агентство по оценке лекарственных средств; IWG: международная рабочая группа; УКР: умеренное когнитивное расстройство; NIA-AA: Национальный институт по проблемам старения-Ассоциация Альцгеймера.

1. Tolea M & Galvin JE. *Neurodegener Dis Manag*. 2013;3:565–573; 2. Dubois B, et al. *Alzheimer's Dement*. 2016;12:292–323; 3. Dubois B, et al. *Lancet Neurol*. 2014;13:614–629; 4. Jack CR Jr, et al. *Alzheimers Dementia*. 2018;14:535–562; 5. European Medicines Agency. 2018. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. Available at:

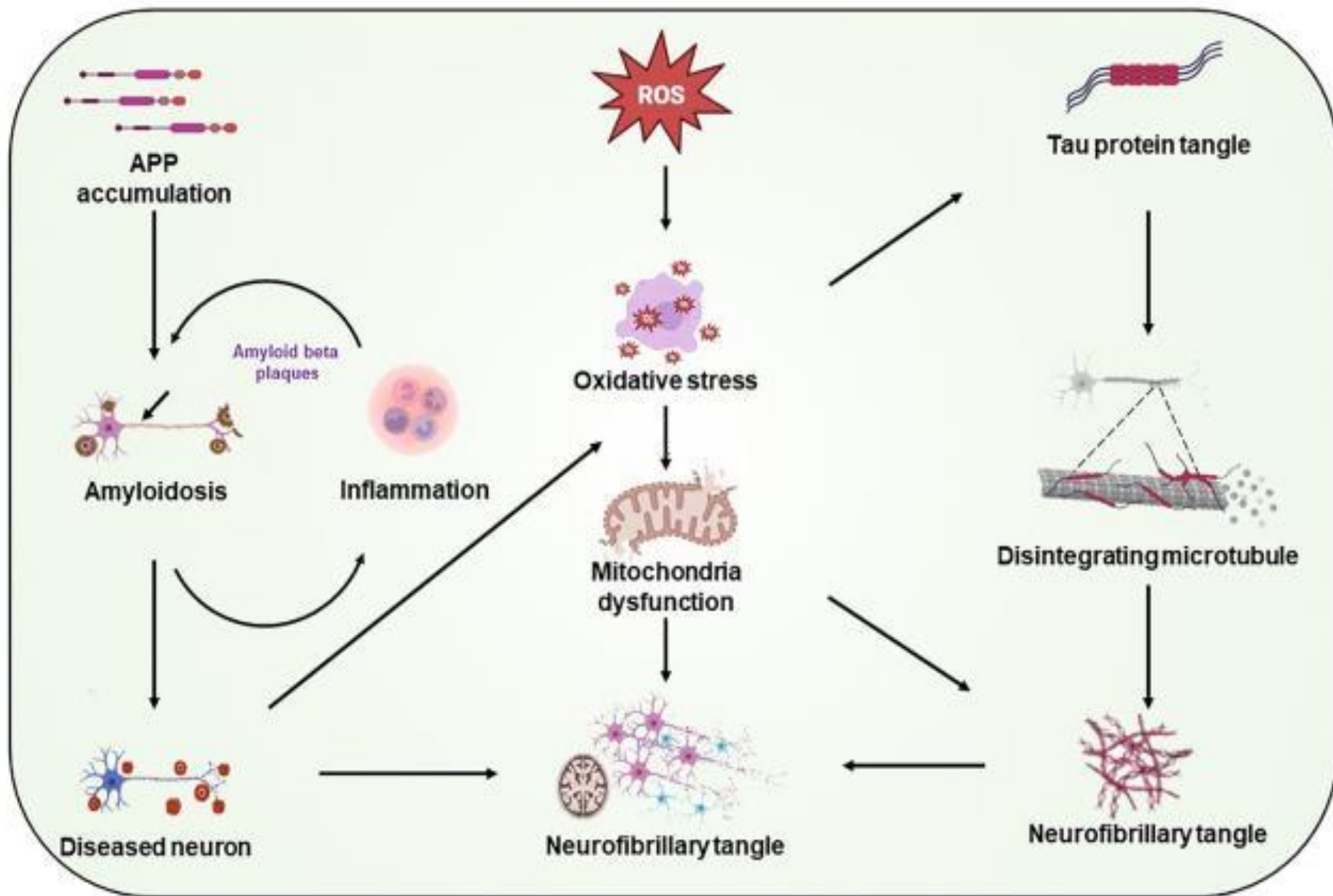
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf. Accessed July 2022.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ
БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

1. Амилоидный
2. Тау-белок
3. Протеинопатии
4. Метаболизм
5. Нейровоспаление
6. Нейротрансмиссерный
7. Окислительный стресс
8. Эпигенетический
9. Нейрогенез/ синаптическая пластичность
10. Сосудистая система
11. Другое

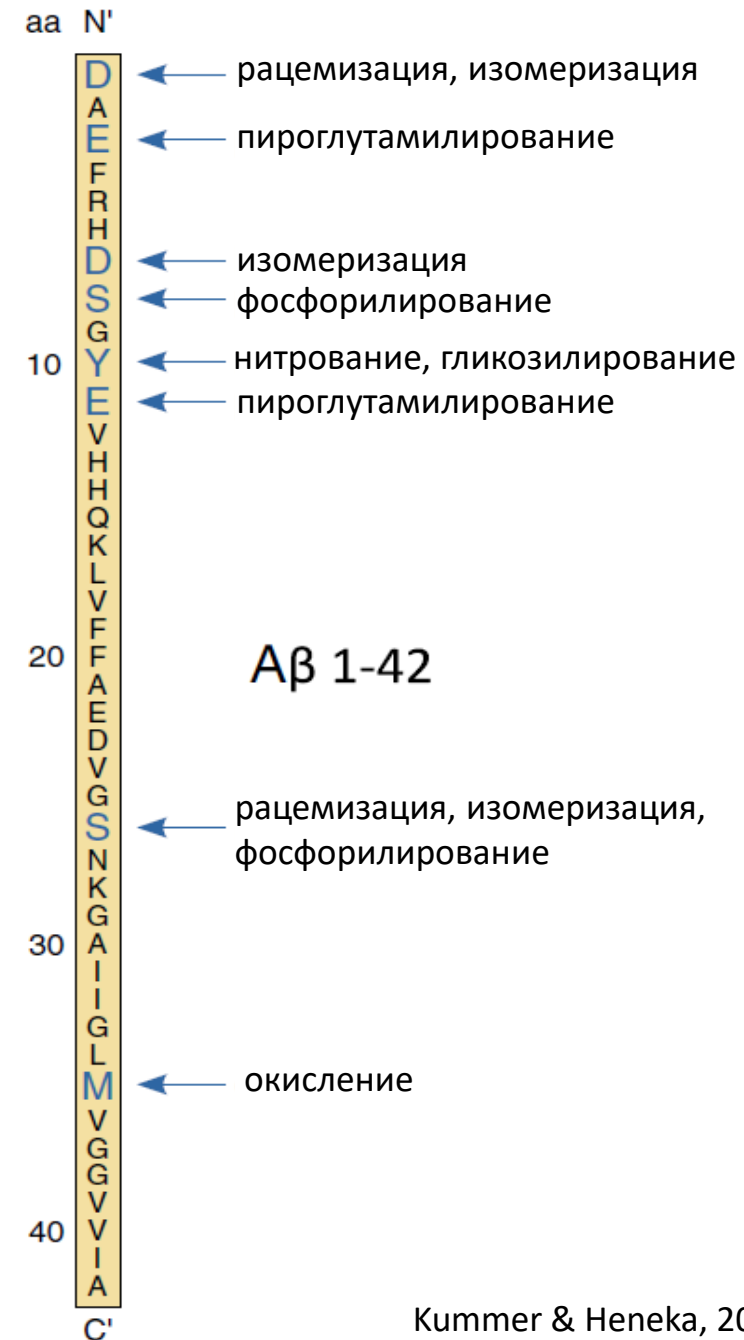


Модификации A β в патогенезе БА

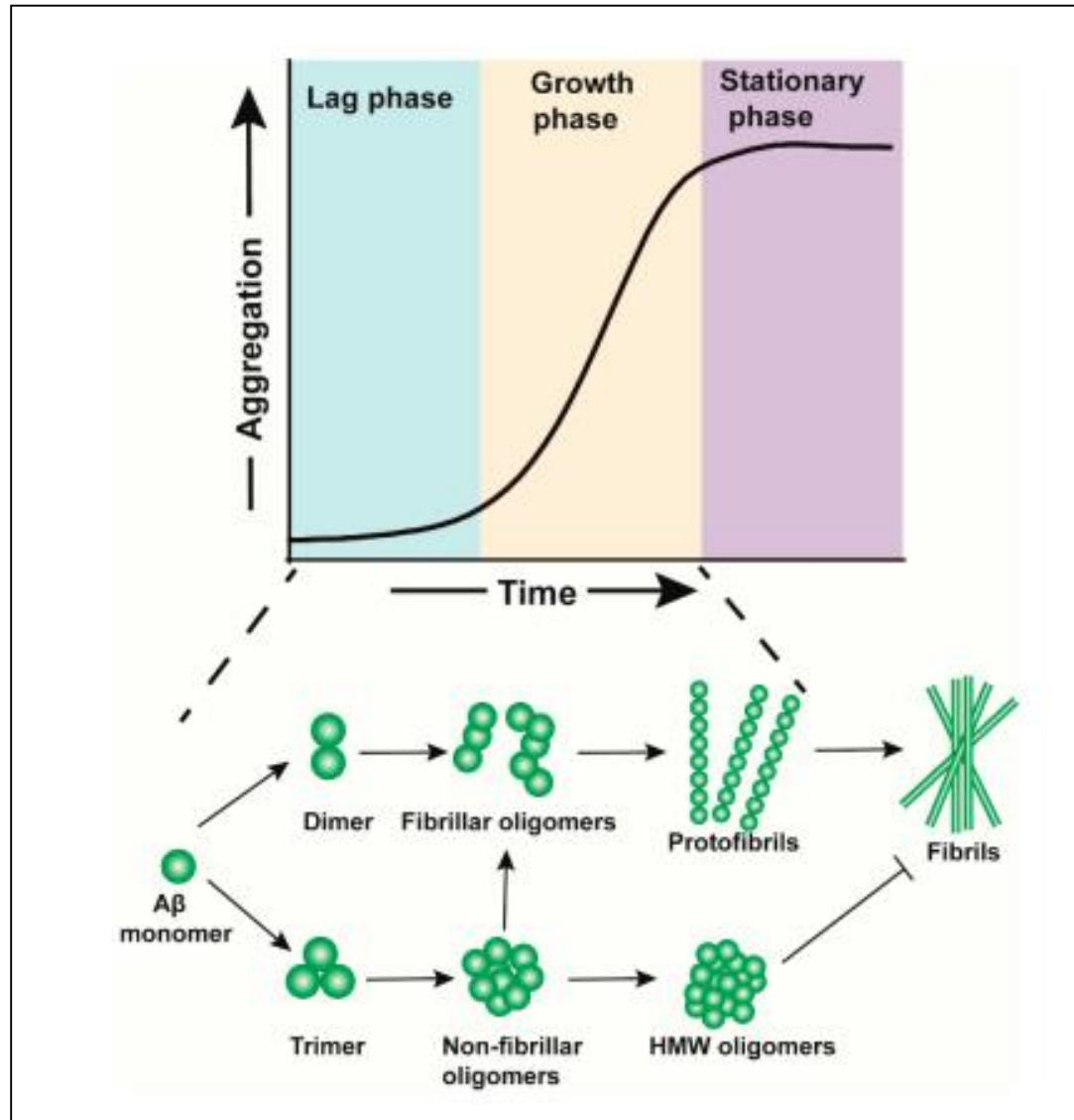
Развитие методов протеомики позволило обнаружить множество **модифицированных форм A β** как в составе бляшек, так и в растворимых олигомерах

Модификации A β изменяют его свойства: *нейротоксичность, способность к агрегации*

Последние данные указывают на различия в спектре модификаций A β у здоровых людей и пациентов с БА



Олигомеры A β



Нейротоксичность

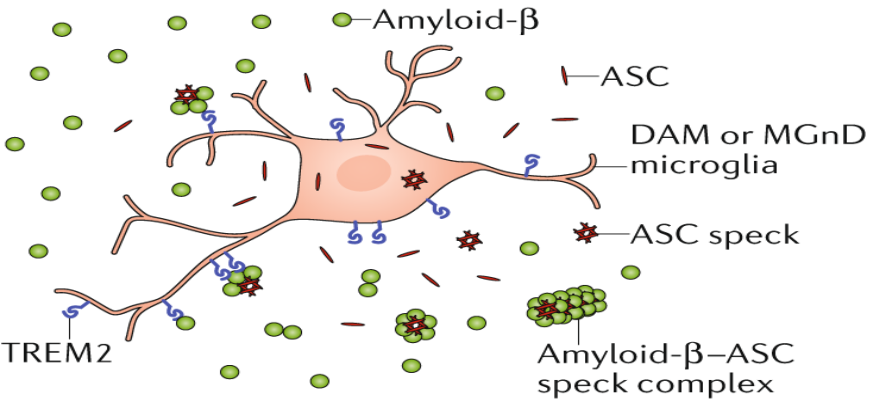
Разрушение клеточных мембран

Повреждение митохондрий

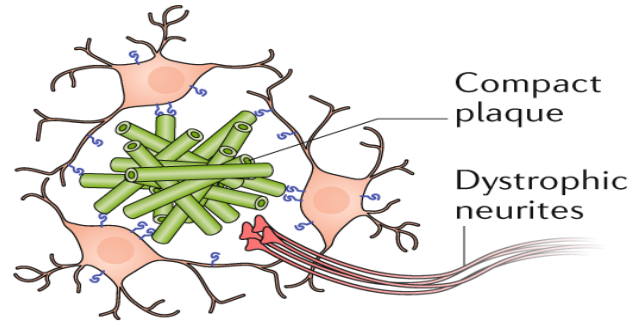
Инициация тау-патологии

ПРОЦЕССЫ БА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ: АМИЛОИДОПАТИЯ, ТАУПАТИЯ, АКТИВАЦИИ ГЛИИ, ДИСФУНКЦИЯ ОРГАНЕЛЛ

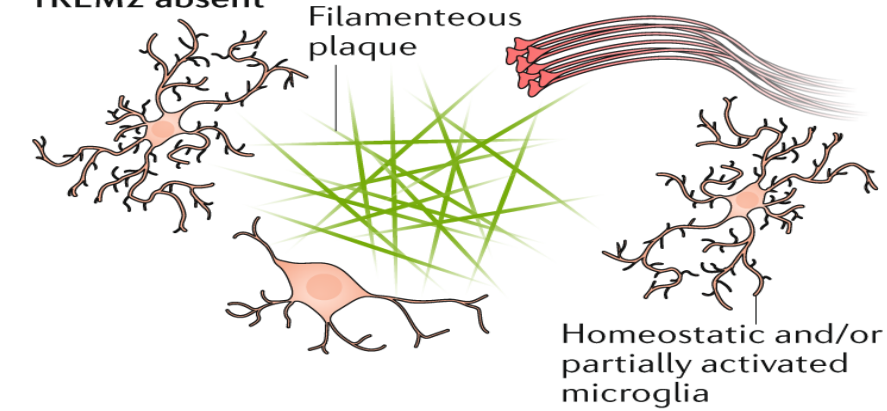
a Early-stage disease



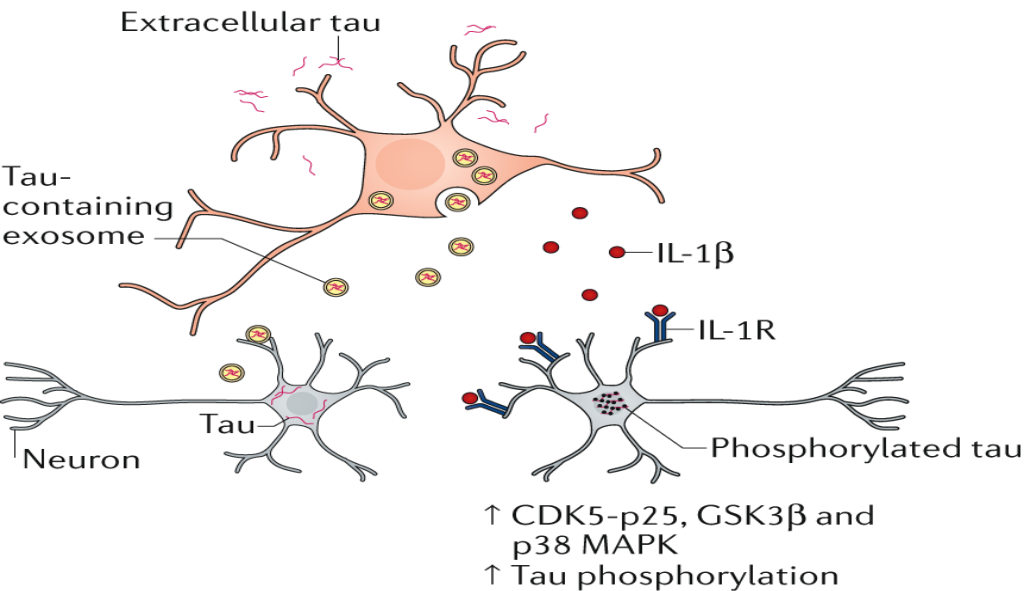
b Middle-stage disease TREM2 present



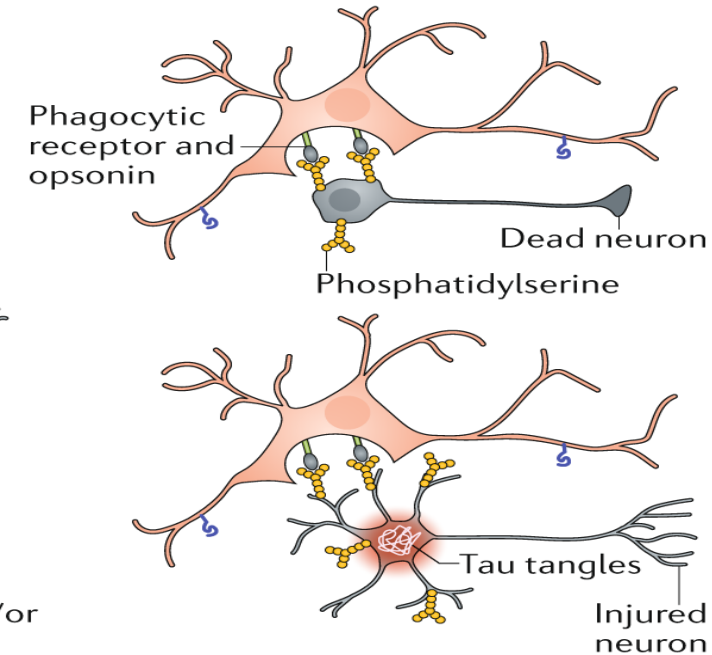
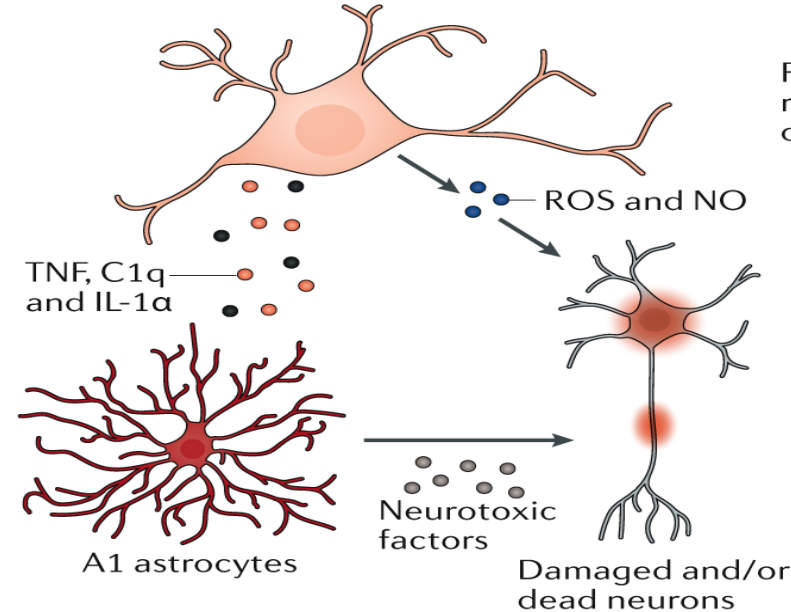
TREM2 absent



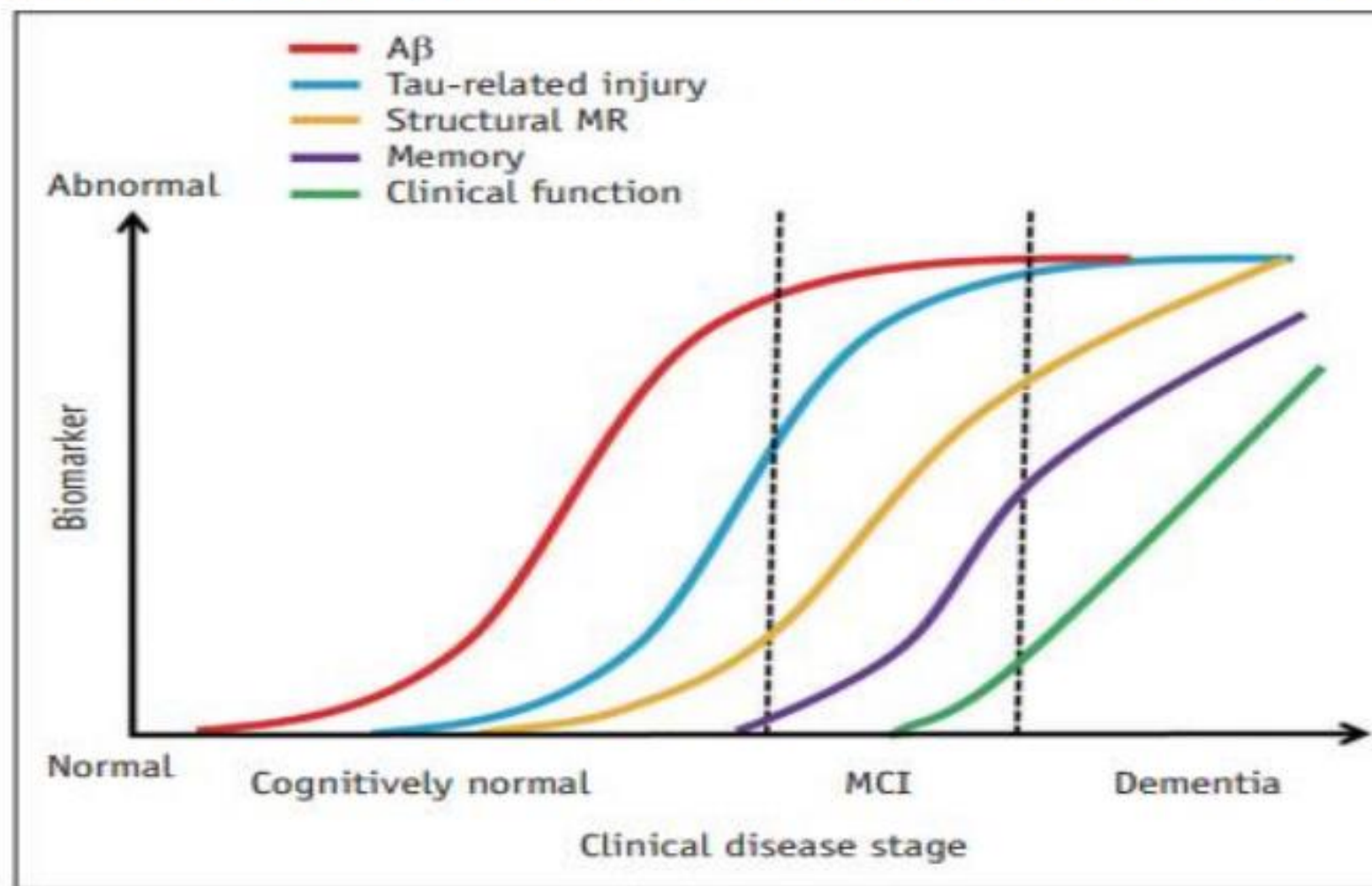
c Late-stage disease: tau pathogenesis



d Late-stage disease: neurodegeneration



ПЛАЗМЕННЫЕ И ЛИКВОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ОСНОВЕ ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ МОДЕЛИ ПАТОГЕНЕЗА



Aβ = β-амилоид, MCI = легкое когнитивное нарушение, MR = МРТ-структура

Jack et al. Lancet Neurol 2010;9:119-128, with
permission of Elsevier

АКТУАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ПО NIA-AA: СИСТЕМА АТ(N)

2018: NIA-AA года определяет нейробиологический диагноз БА по системе биомаркеров АТ(N) и расценивает когнитивные нарушения скорее как признак заболевания, нежели как определение болезни¹

АТХ(N) разработана для включения новых биомаркеров.
Х представляет биомаркеры, которые могут стать доступными в будущем. Например, при стандартизации критерия измерения ЦВЗ

АТ(N) - АТВ(N)¹

ГРУППИРОВКА БИОМАРКЕРОВ АТ(N)¹

- | | |
|------------|---|
| A | Агрегированные <u>Aβ</u> или связанное патологическое состояние <ul style="list-style-type: none">• Aβ42* СМЖ или соотношение Aβ42/Aβ40[#]• Амилоидная ПЭТ |
| T | Агрегированный <u>тау-белок</u> (нейрофибриллярные сплетения) или связанное патологическое состояние <ul style="list-style-type: none">• Фосфорилированный тау-белок в СМЖ• ПЭТ тау |
| (N) | Нейродегенерация или нейрональное повреждение <ul style="list-style-type: none">• Анатомическая МРТ• ПЭТ с ФДГ• Общий тау-белок в СМЖ |

*Aβ42 является более нейротоксичным, чем Aβ40, и используется в качестве биомаркера, независимо от концентрации Aβ40.^{1,2} [#] Соотношение β42/Aβ40 демонстрировало повышенную диагностическую достоверность при диагностике БА по сравнению с Aβ42.³

А: агрегированный бета-амилоид; Aβ: бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; СМЖ: спинномозговая жидкость; ФДГ: фтордезоксиглюкоза; МРТ: магнитно-резонансная томография; (N): нейродегенерация;

NIA-AA: Национальный институт по проблемам старения-Ассоциация Альцгеймера; ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография; Т: агрегированный тау-белок

1. Jack CR Jr, et al. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535–562; 2. Welander H, et al. *J Neurol Chem*. 2009;110:697–706; 3. Hansson O, et al. *Alzheimer's Res Ther*. 2019:11.

RDOC НА ПРИМЕРЕ ДИАГНОСТИКИ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ СИСТЕМЫ AT(N)

ПРОФИЛЬ БИОМАРКЕРОВ

КОНТИНУУМ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА			
	БЕЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ	УМЕРЕННОЕ КОГНИТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО/ МСИ	ДЕМЕНЦИЯ
$A^- T^- (N)^-$	Нормальные биомаркеры БА, без когнитивных нарушений	Нормальные биомаркеры БА с УКР	Нормальные биомаркеры БА с деменцией
$A^+ T (N)$ 	Патологические изменения при болезни Альцгеймера доклинической стадии	Патологические изменения на фоне БА с УКР	Патологические изменения на фоне БА с деменцией
$A^+ T^+ (N)^-$  $A^+ T^+ (N)^+$	БА доклинической стадии	БА с УКР (продромальная стадия БА)	БА с деменцией
$A^+ T (N)^+$ 	Патологические изменения на фоне БА или сопутствующие предполагаемые патологические изменения, не связанные с БА, без когнитивных нарушений	Патологические изменения на фоне БА или сопутствующие предполагаемые патологические изменения, не связанные с БА, с УКР	Патологические изменения на фоне БА или сопутствующие предполагаемые патологические изменения с деменцией, не связанные с БА
$A^- T^+ (N)^-$ $A^- T^- (N)^+$ $A^- T^+ (W)^+$	Патологические изменения, не связанные с БА, без когнитивных нарушений	Патологические изменения, не связанные с БА, с УКР	Патологические изменения с деменцией, не связанные с БА

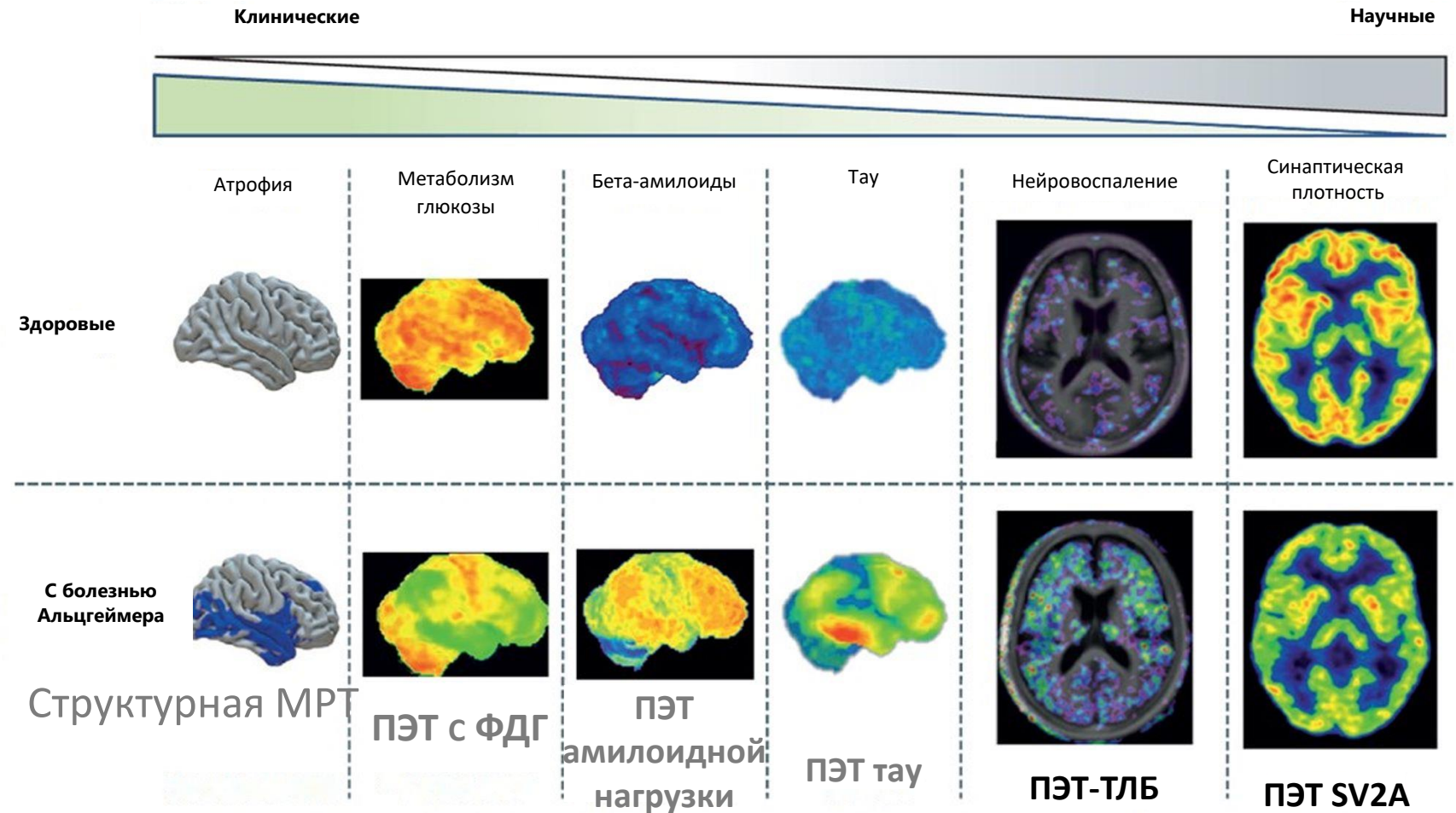
А: агрегированный бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; УКР: умеренное когнитивное расстройство; (N): нейродегенерация; NIA-AA: Национальный институт по проблемам старения-Ассоциация Альцгеймера; Т: агрегированный тау-белок.
Jack CR Jr, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535–562.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ БА В НАУКЕ И ПРАКТИКЕ

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАТОЛОГИИ ПРИ БА :

- Специфические особенности, соответствующие БА¹
- Исключить другие диагнозы, включая поддающиеся лечению причины деменции¹
- На молекулярном уровне подтвердить амилоидную или тау-патологию^{2,3}

**КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БА:**
МРТ для исключения обратимых причин когнитивного ухудшения и содействия в подтверждении подтипов деменции⁴



ПЭТ-ФДГ в сочетании с другими биомаркерами БА может прогнозировать прогрессирование из УКР в деменцию при БА^{5,6}

БА: болезнь Альцгеймера; КТ: компьютерная томография; ЦНС: центральная нервная система; ПЭТ с ФДГ: позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой; МРТ: магнитно-резонансная томография; NICE: Национальный институт здравоохранения и улучшения качества медицинской помощи; ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография; ПЭТ-SV2A-PET: позитронно-эмиссионная томография белка 2A синаптической везикулы; ПЭТ-ТЛБ: позитронно-эмиссионная томография транслокаторного белка.

1. Sorbi S, et al. *Eur J Neurol.* 2012;19:1159–1179; 2. Lashley T, et al. *Dis Model Mech.* 2018;11:dmm031781; 3. Rice L & Bisdas S. *Eur J Radiol.* 2017;94:16–24; 4. National Institute for Health and Care Excellence. 2018. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/chapter/Recommendations#diagnosis>. Accessed July 2022. Figure from Chételat G, et al. *Lancet Neurol.* 2020;19:951–962. 5. Rice L and Bisdas S. *Eur J Radiol.* 2017;94:16–24; 6. Caminiti S, et al. *Neuroimage Clin.* 2018;18:167–177; 6. Lashley T, et al. *Dis Model Mech.* 2018;11:dmm031781.

ПРИМЕР АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (БА)

I. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПСИХИЧЕСКОГО И КОГНИТИВНОГО СТАТУСА: СБОР ЖАЛОБ И АНАМНЕЗА, ОСМОТР ПСИХИАТРОМ ИЛИ НЕВРОЛОГОМ



*ПЭТ с ФДГ обычно рассматривают после диагностического обследования.
A-IADL-Q: Амстердамский опросник для оценки инструментальных действий по самообслуживанию; Аβ: бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; AD8: опросник для оценки деменции из 8 пунктов; СМЖ: спинномозговая жидкость; КТ: компьютерная томография; FAQ: опросник функциональной активности; FAST: инструмент для скрининга и функционального анализа; ПЭТ с ФДГ: позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой; GDS: шкала оценки депрессии у пожилых людей; IQCODE: опросник информанта о когнитивных ухудшениях у пожилых людей; Mini-Cog: инструмент миниоценки когнитивных функций; MMSE: краткая шкала оценки психического статуса; MoCA: Монреальская шкала когнитивной оценки; MPT: магнитно-резонансная томография; NPI-Q: опросник для оценки нейропсихиатрического состояния; ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография; ф-тау: фосфорилированный тау-белок; QRDS: система быстрой оценки деменции; ОФЭКТ: однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ТТГ: тиреотропный гормон;
1. Porsteinsson AP, et al. J Prev Alzheimers Dis. 2021;8:371–386; 2. Lane CA, et al. Eur J Neurol. 2018;25:59–70; 3. Frisoni GB, et al. Lancet Neurol. 2017;16:661–676; 4. Sorbi S, et al. Eur J Neurol. 2012;19:1159–1179; 5. Goldman JS, et al. Genet Med. 2012;13:597–605.

Виды оценки когнитивных функций при БА

Существует множество инструментов оценки когнитивных функций при БА, но нет единого мнения о том, какой из них лучше использовать¹⁻⁵

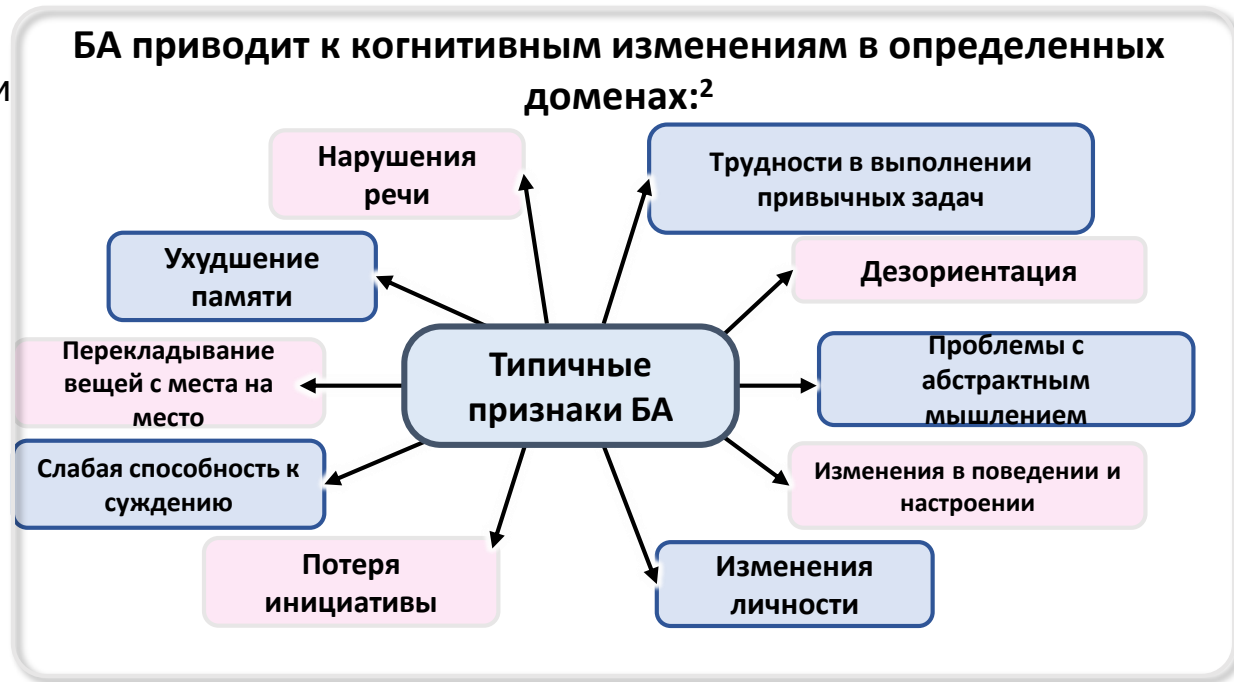
- Различные шкалы оценки используются в зависимости от предпочтений в различных условиях (клинических или научных), что создает существенную проблему

Лица с подозрением на БА могут подвергаться различным когнитивным оценкам для выявления причины когнитивного нарушения:^{2,6,7}

- Неврологические и нейропсихиатрические обследования
- Оценка когнитивных функций и функциональной самостоятельности

Действующие рекомендации по применению когнитивных оценок при БА включают:⁸

- Изначально необходимо использовать краткий, валидированный инструмент когнитивной оценки и обсудить наблюдения, вызывающие опасения:
 - Если оценка на УКР у пациента дает положительный результат, необходима более формальная оценка для постановки диагноза УКР
- С течением времени должны проводиться последовательные оценки, чтобы отслеживать изменения в когнитивных функциях у пациентов с диагностированным УКР



Основные аспекты применения когнитивных оценок

Уровень образования

- Уровень образования является хорошо известным ограничением для некоторых инструментов оценки^{1,2}
- Пациенты с высоким уровнем образования могут получать высокую оценку даже при наличии у них нарушений¹

Речь

- Речь является хорошо известным ограничением для некоторых инструментов оценки²
- Рекомендуется применять адаптированные для конкретной страны инструменты оценки для пациентов²

Функция

- ADL у разных людей отличается и может зависеть от культурных факторов³
- Сочетание оценок ADL со слов пациента и по результатам активности может быть наиболее оптимальным инструментом для получения полной картины о степени потери дееспособности конкретного пациента⁴

ADL: активность повседневной жизни

1. Costa A, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:27; 2. Franzen S, et al. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020;26:331–351; 3. Wang H, et al. *J Glob Health.* 2019;9:020320;

4. Mlinac ME & Feng MC. *Arch of Clin Neuropsychol.* 2016;31:506–516.

Общепринятые инструменты быстрой оценки когнитивных нарушений

Инструменты быстрой оценки помогают выявлять пациентов с УКР^{1–4}

<u>MMSE (краткая шкала оценки психического статуса)</u>	<u>MoCA (Монреальская шкала когнитивной оценки)</u>
- Наиболее широко используемый инструмент оценки когнитивных функций - Служит отправной точкой для сравнения с другими оценками	- Инструмент быстрой оценки с отличной чувствительностью к УКР - Оценивает исполнительную функцию
Выявление УКР	
Менее чувствительна	Повышенная чувствительность к УКР
Умеренное/тяжелое нарушение	
Подходит для деменции при прогрессирующей БА	Может не подходить для пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями
Время выполнения	
~10 минут	~10 минут
Шкала	
Максимум 30 баллов*	Максимум 30 баллов [#]

Оцениваемые когнитивные области: ²	Оценки	
	MMSE	MoCA
Ориентирование	✓	✓
Внимание и концентрация	✓	✓
Речь	✓	✓
Визуальное конструирование	✓	-
Память	✓	✓
Исполнительные функции	-	✓
Концептуальное мышление	-	✓
Вычисления	✓	✓

Хотя существует множество тестов для оценки когнитивных функций, ни один из них не является «золотым стандартом», и в этом обзоре не отдается предпочтение какому-либо одному из них.

*Точки отсечения варьируются в зависимости от возраста и уровня образования. [#]Первичный балл корректируется по уровню образования (1 дополнительный балл в случае 10-12 лет официального образования; 2 дополнительных балла в случае 4-9 лет официального образования).

БА: болезнь Альцгеймера; УКР: умеренное когнитивное расстройство.

1. Cordell CB, et al. *Alzheimers Dement.* 2013;9:141–150; 2. Sheehan B. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5:349–358; 3. Nasreddine ZS, et al. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695–699; 4. MMSE vs MoC. Available at: https://www.todaysgeriatricmedicine.com/news/ex_012511_01.shtml. Accessed July 2022.

СКРИНИНГ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ БА: КЛИНИЧЕСКАЯ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ

Оценка прогрессирования когнитивных способностей и функционирования: при БА ухудшаются¹

МоСА - инструмент быстрой оценки с отличной чувствительностью к УКР, оценивает исполнительную функцию

Степень тяжести симптомов	Стадия заболевания	Память	Речь	Зрительно-пространственные навыки	Исполнительные функции, мышление	ADL ² (активности повседневной жизни)
	Доклиническая стадия БА ²	В норме	В норме	В норме	В норме	Без нарушений
	УКР ¹	Амнезия (потеря эпизодической памяти)	В норме	В норме	Минимальное ухудшение	Без нарушений
	Деменция при легкой БА ¹	Амнезия (потеря эпизодической памяти)	Ухудшение беглости речи	Легкое нарушение	Легкое нарушение	Нарушение в некоторой части
	MMSE	✓	✓	✓	-	
	МоСА	✓	✓	✓	✓	
	Деменция при умеренной БА ¹	Амнезия плюс ухудшение памяти на отдаленные события	Брадилалия, ухудшение понимания	Умеренное нарушение	Умеренное нарушение	Нарушение по многим аспектам
	Деменция при тяжелой БА ¹	Отсутствует	Афазия	Тяжелое нарушение	Не поддается проверке	Нарушение по большинству аспектов

БА: болезнь Альцгеймера; ADL: активность повседневной жизни; УКР: умеренное когнитивное расстройство.

1. Cummings JL. *Prim Psychiatry*. 2008;15:66–76; 2. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2021;17:327–406.

Общепринятые инструменты нейропсихологической оценки при БА



РЕЧЬ¹

(например, название,
беглость речи,
экспрессивная речь и
понимание)

- Бостонский тест на название (BNT)³
- [Бостонская батарея диагностики афатических нарушений \(BDAT\)](#)³
- Лексический запас⁴



КОНТРОЛЬ ВНИМАНИЯ¹

(например, простое и
раздельное внимание)

- [Тест на построение маршрута \(TMT\)](#)³
- [Слуховой тест на сложение в заданном темпе \(PASAT\)](#)³
- Тест замены цифр символами³



ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ¹

(например, переключение,
рассуждение, решение
задач, планирование)

- Беглость речи³
- Струп-тест³
- Висконсинский тест сортировки карточек (WCST)³



ЗРИТЕЛЬНО-ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ НАВЫКИ^{1,2}

(например, визуальное
восприятие, перцептивно-
моторная координация)

- [Тест на рисование часов](#)³
- Тест сложной фигуры Рея (RCFT-Copy)³
- Блочная схема³

Нейропсихологические тесты, оценивающие ряд когнитивных доменов, обеспечивают более высокую диагностическую стабильность и в большей степени связаны с когнитивной активностью, биомаркерами и показателями прогрессирования УКР²

БА: болезнь Альцгеймера; УКР: умеренное когнитивное расстройство.

1. Albert MS, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270–279; 2. Sachdev PS, et al. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:634–642; 3. Identify Alzheimer's Disease Earlier. Available at: https://www.identifyalz.com/en_us/home/early-detection-and-diagnosis/early-diagnosis-alzheimers-disease.html. Accessed July 2022; 4. Maruta C, et al. *Eur J Neurol.* 2011;18:279–285.

СТАНДАРТИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА РАННИХ ЭТАПОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

ТЕСТ	ОПИСАНИЕ
<u>Шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-Cog)</u> ¹⁻³	Общепринятая в клинических исследованиях БА шкала оценки общих когнитивных функций - 11 пунктов и 70 баллов: определения скорости ухудшения памяти, речи, ориентирования и праксиса. Наиболее частый стандарт оценки эффективности терапии БА и широко используемый инструмент оценки когнитивной активности в рамках клинических исследований.
<u>Шкала оценки клинических проявлений деменции (CDR)</u> ^{4,5}	Одна из широко используемых в мире шкал клинической оценки при клинических исследованиях БА. Шесть когнитивных и функциональных/поведенческих доменов: память, ориентирование, суждение и решение задач, общественные дела, ведение домашних дел и хобби, а также уход за собой. Оценка по 5-бальной шкале. Память - главный домен: при общей оценке CDR > 0 минимальная оценка по памяти должна составлять не менее 0,5 балла. CDR-SB генерируется из общего балла оценок по шести доменам.
Суммарная оценка: совместное исследование БА и оценка когнитивных функций при БА доклинической стадии (ADCS-PACC) ⁶	Разработаны в качестве первичного показателя для исследований, проводимых при БА бессимптомной фазы, могут - для отслеживания очень легких когнитивных ухудшений у клинически здоровых пожилых людей. Состоит из общей оценки по MMSE, FCSRT, оценки отсроченного воспроизведения в субтесте логической памяти IIa из WMS, теста замены цифр символами из WAIS-R.
Суммарная оценка БА (ADCOMS) ⁷	Составной тест для БА продромальной стадии; используется в исследованиях ранней стадии - из когнитивных и функциональных параметров: 4 пункта ADAS-Cog, 2 пункта MMSE и 6 пунктов CDR-SB. Превосходная чувствительность к клиническому ухудшению по сравнению с отдельными шкалами, при оценке БА продромальной стадии, УКР, легкой деменции при БА, к динамике при лечении по сравнению с отдельными шкалами.

БА: болезнь Альцгеймера; CDR-SB: шкала оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек ; FCSRT: тест свободного и ассоциированного селективного припоминания; УКР: умеренное когнитивное расстройство; MMSE: краткая шкала оценки психического статуса; WAIS-R: шкала интеллекта взрослых Векслера-пересмотренная; WMS: шкала памяти Векслера.

1. Galvin JE & Sadowsky CH. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:367–382; 2. Evans S, et al. *Eur J Epidemiol.* 2018;33:635–644; 3. Kueper JK, Speechley M & Montero-Odasso M. *J Alzheimers Dis.* 2018;63:423–444; 4. Morris JC. *Neurology* 1993;43:2412–2414; 5. Williams MM, et al. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1 Suppl):S39–S44; 6. Donohue MC, et al. *JAMA Neurol.* 2014;71:961–970; 7. Wang J, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:993–999.

СООТНОШЕНИЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



БА - болезнь Альцгеймера; ADL - повседневная активность; BADL - базовая повседневная активность; IADL - инструментальная повседневная активность; УКР - умеренное когнитивное расстройство.

1. Aisen PS, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:60; 2. Jack CR Jr, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535–562; 3. Harada CN, et al. *Clin Geriatr Med.* 2013;29:737–752; 4. Kazim SF, Iqbal K. *Mol Neurodegener.* 2016;11:50;

5. Kipps CM and Hodges JR. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(Suppl. 1):i22–i30; 6. Eikelboom WS, et al. *Neurology.* 2021;97:e1276–e1287; 7. Lanctôt KL, et al. *Alzheimers Dement (N Y).* 2017;3:440–449.

Связь между функциональными и когнитивными нарушениями

Функциональные изменения у людей с БА, такие как влияние на BADL и IADL, коррелируют с ухудшением когнитивных функций^{1,2}



- Было показано, что **исполнительные функции** коррелируют с функциональными показателями как в BADL, так и в IADL¹
- Установлено, что **скорость обработки информации и внимание** коррелируют с IADL, но не с BADL³
- Доказано, что **визуально-пространственные** навыки коррелируют с IADL и BADL⁴

Основные биомаркеры, используемые в диагностике БА

Был исследован ряд потенциальных биомаркеров, в том числе:^{1–4}

ПАТОЛОГИЯ	СООТВЕТСТВУЮЩИЙ БИОМАРКЕР		
	Нейровизуализация	СМЖ	Кровь
Патология Аβ	• Амилоидная ПЭТ	• Аβ42 • Аβ42/Аβ40	• Аβ42 • Аβ42/Аβ40
Патология тау-белка	• ПЭТ тау	• ф-тау	• ф-тау
Аксональная дегенерация	• МРТ	• о-тау • NfL	• о-тау • NfL
Синаптическая дегенерация	• ПЭТ с ФДГ • ПЭТ (SV2A)	• Нейрогранин • SNAP25 • RAB3A	—

Выделенные жирным шрифтом биомаркеры используются в клинической практике. Дополнительные биомаркеры приняты на основании имеющихся данных исследований.

Аβ: бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; СМЖ: спинномозговая жидкость; ПЭТ с ФДГ: **позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой**; МРТ: магнитно-резонансная томография; NfL: легкая цепь белков нейрофиламентов; ПЭТ: позитронно-эмиссионная **томография**; ф-тау: **фосфорилированный тау-белок**; SNAP-25: синаптосома-ассоциированный белок 25; SV2A, : белок 2A синаптической везикулы; о-тау: **общий тау-белок**.

1. Lashley T, et al. *Dis Model Mech*. 2018;11:dmm031781; 2. Blennow K, et al. *Neurol Ther*. 2017;6(Suppl 1):S15–S24; 3. Alzforum. *Move Over CSF, P-Tau in Blood Also Tells Us There's Plaque in the Brain* 2019. Available at: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/move-over-csf-p-tau-blood-also-tells-us-theres-plaque-brain>. Accessed July 2022; 4. Teunissen CE, et al. *Lancet Neurol*. 2022;21:66–77.

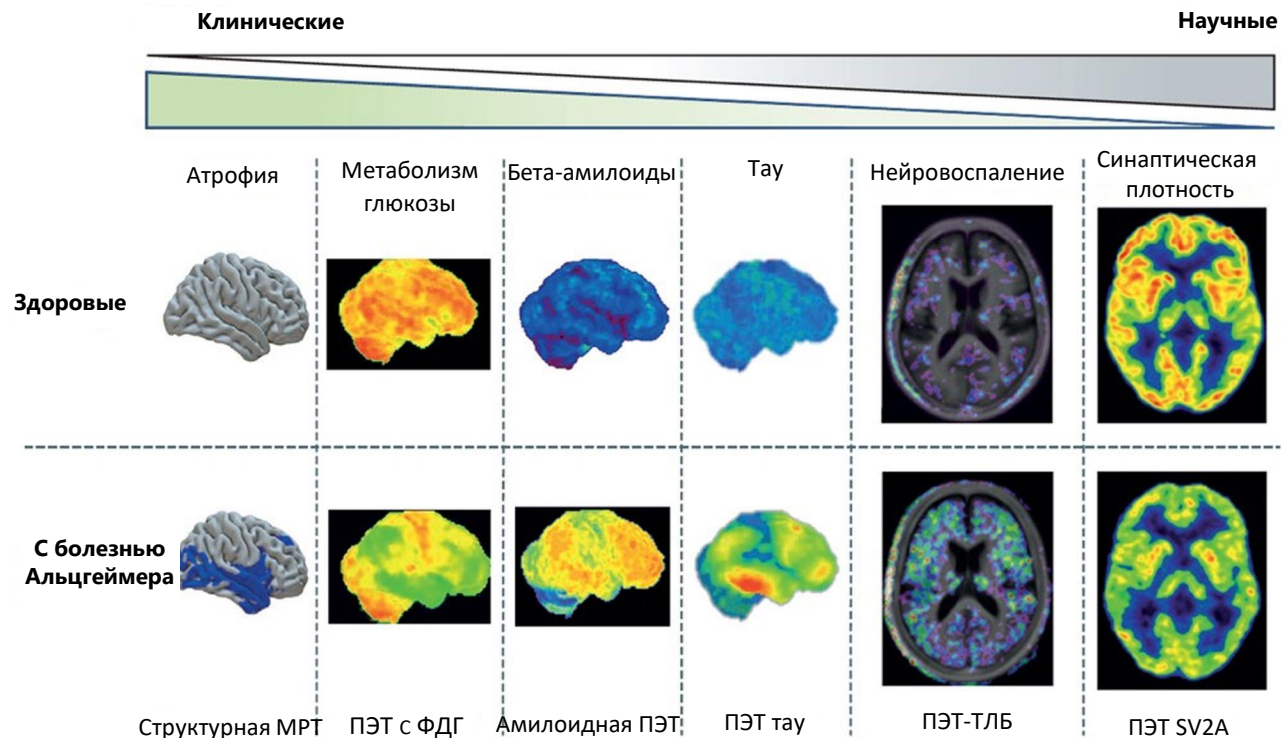
Нейровизуализация в диагностике БА

Методики нейровизуализации используются для выявления структурных и функциональных особенностей ЦНС¹

- Компьютерная томография (КТ)
- Магнитно-резонансная томография (МРТ)
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

При диагностическом обследовании пациентов с БА они помогают:

- Выявить специфические особенности, соответствующие БА¹
- Исключить другие диагнозы, включая поддающиеся лечению причины деменции¹
- На молекулярном уровне подтвердить амилоидную или тау-патологию^{2,3}



NICE рекомендует структурную визуализацию для исключения обратимых причин когнитивного ухудшения и содействия в подтверждении подтипов деменции⁴

БА: болезнь Альцгеймера; КТ: компьютерная томография; ЦНС: центральная нервная система; ПЭТ с ФДГ: **позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой**; МРТ: магнитно-резонансная томография; NICE: Национальный институт здравоохранения и улучшения качества медицинской помощи; ПЭТ: позитронно-эмиссионная **томография**; ПЭТ-SV2A-PET: **позитронно-эмиссионная томография** белка 2A синаптической везикулы; ПЭТ-ТЛБ: **позитронно-эмиссионная томография транслокаторного белка**.

1. Sorbi S, et al. *Eur J Neurol*. 2012;19:1159–1179; 2. Lashley T, et al. *Dis Model Mech*. 2018;11:dmm031781; 3. Rice L & Bisdas S. *Eur J Radiol*. 2017;94:16–24; 4. National Institute for Health and Care Excellence. 2018. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/chapter/Recommendations#diagnosis>. Accessed July 2022. Figure from Chételat G, et al. *Lancet Neurol*. 2020;19:951–962.

Структурная визуализация

MPT¹

- Непропорциональная атрофия гиппокампа указывает скорее на БА, нежели на сосудистую деменцию или деменцию с тельцами Леви
- Атрофия медиальной височной доли на МРТ также отличает БА от здорового процесса старения
- Отличает БА от сосудистой деменции или деменции с тельцами Леви благодаря чувствительности > 80% и специфичности; прогнозирует прогрессирование из УКР в БА с одинаковой точностью

Пациент с БА²



Здоровый человек²



- В большинстве национальных руководств структурная нейровизуализация рассматривается как часть рутинной клинической оценки деменции, хотя во многих областях доступ к нейровизуализации нецелесообразен, и некоторые страны не рекомендуют ее повсеместное применение
- КТ-сканирование – дешевле, быстрее и может использоваться у пациентов с кардиостимуляторами
- МРТ является предпочтительным методом визуализации, поскольку обладает более высокой чувствительностью и способностью различать подтипы деменции, особенно у пациентов с поражениями сосудов

Нейровизуализация на основе ПЭТ

Визуализация на основе ПЭТ служит полезным инструментом при БА и помогает:^{1–5}

- Выявить отложения амилоида и тау-белка в головном мозге, используя несколько маркеров визуализации
- Оценить нейрональный гипометаболизм на фоне нейродегенерации (с помощью ПЭТ-ФДГ)
- Различать БА и ЛВД (с помощью ПЭТ-ФДГ)

ПЭТ-ФДГ выявляет метаболизм глюкозы в головном мозге, который снижен при БА^{4,6}

- Снижение метаболизма (гипометаболизм) глюкозы связано с синаптической потерей и является маркером нейродегенерации^{4,6}

ПЭТ-ФДГ может различать БА и ЛВД с более высокой точностью, чем клиническая оценка⁴

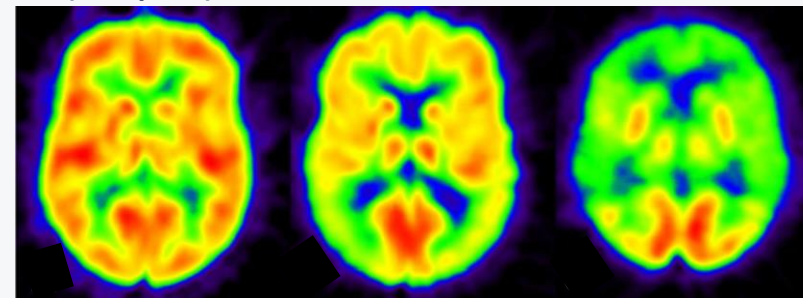
ПЭТ-ФДГ в сочетании с другими биомаркерами БА может прогнозировать прогрессирование из УКР в БА^{4,5}

Изображения ПЭТ-ФДГ, демонстрирующие типичный гипометаболизм при БА⁴

Здоровый мозг
(контроль)

УКР

Прогрессирующая БА

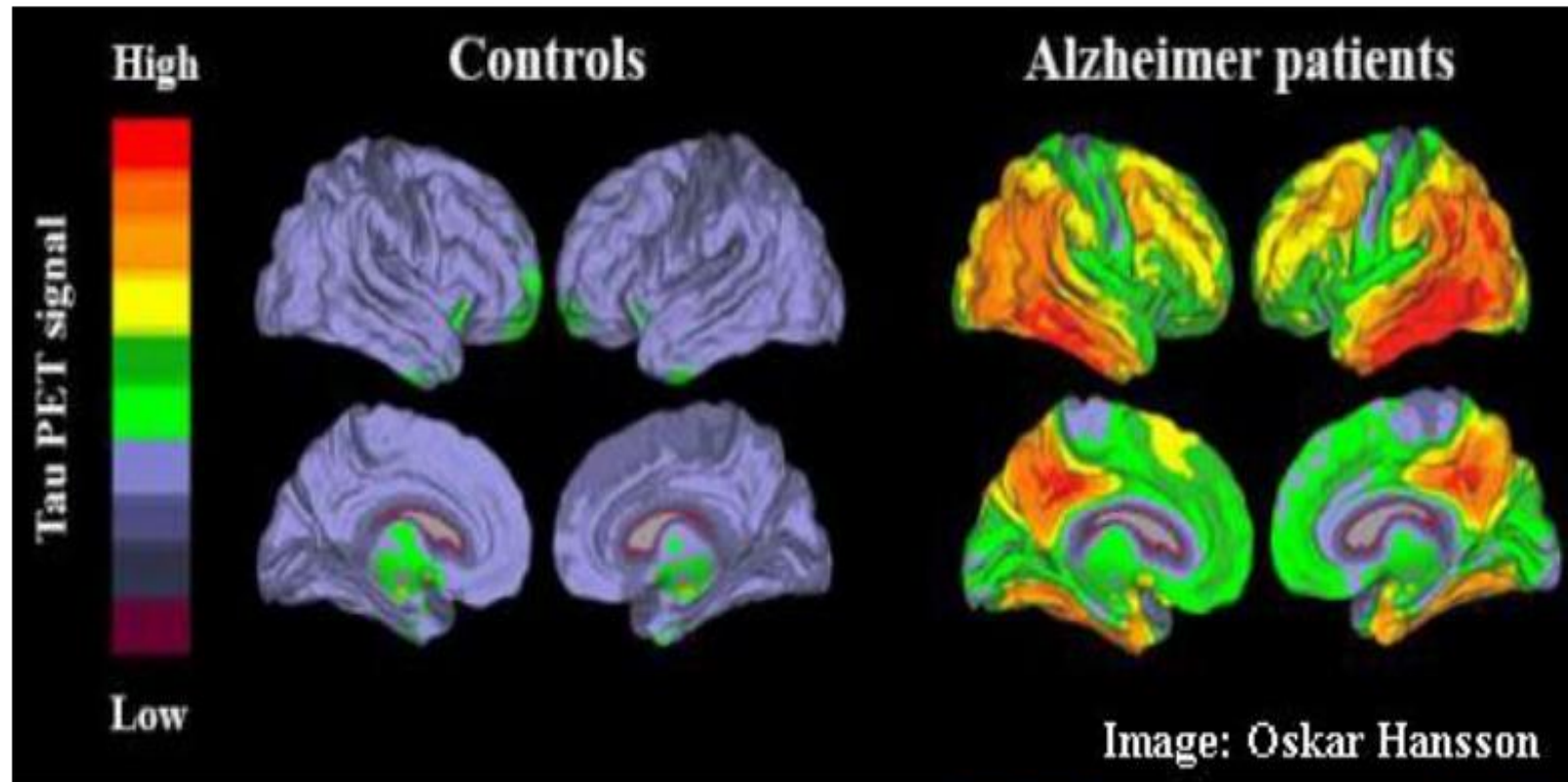


Красный цвет
означает
метаболизм
глюкозы

БА: болезнь Альцгеймера; ПЭТ-ФДГ: **позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой**; ЛВД: лобно-височная деменция; УКР: умеренное когнитивное расстройство; МРТ: магнитно-резонансная томография.

1. Su Y, et al. *Neuroimage Clin.* 2018;19:406–416; 2. Saint-Aubert L, et al. *Molecular Neurodegeneration* 2017;12:19; 3. Ou Y, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11:57; 4. Rice L and Bisdas S. *Eur J Radiol.* 2017;94:16–24; 5. Caminiti S, et al. *Neuroimage Clin.* 2018;18:167–177; 6. Lashley T, et al. *Dis Model Mech.* 2018;11:dmm031781.

ТАУ-БЕЛКОВАЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ



ПЭТ-КТ (радиоактивный фтор ^{18}F)

- На изображении позитронно-эмиссионной томографии при изучении тау (тау-ПЭТ) получены различия у пациентов с БА при сравнении со здоровым контролем: при БА значительная распространенность тау-белка в височных и теменных областях ГМ

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ АМИЛОИДА И ТАУ-БЕЛКА С ПОМОЩЬЮ ПЭТ

ПЭТ амилоидной нагрузки

Первым соединением, которое оценивали с помощью амилоидной ПЭТ у пациентов с БА, было [^{11}C]PiB¹

В настоящее время три лиганда одобрены EMA и FDA:²

- Флорбетапир
- Флорбетабен
- Флютеметамол

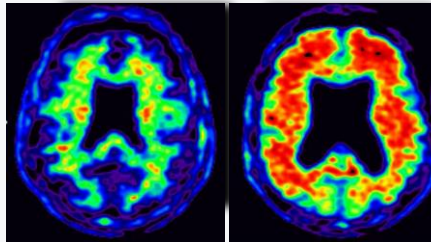
При аутопсии: все лиганды связывают фибриллярные A β и коррелируют с нагрузкой A β ³

Теперь доступна оценка на клиническом уровне³

- Не предоставляется бесплатно в большинстве стран³
- Многочисленные исследования оценивают ее клиническую пользу и рентабельность³

Флорбетапир-меченная амилоидная ПЭТ³

Здоровый мозг (контроль) БА



Теплыми цветами показаны высокие скопления амилоидов

ПЭТ тау-белка

В настоящее время используется только в исследовательских целях

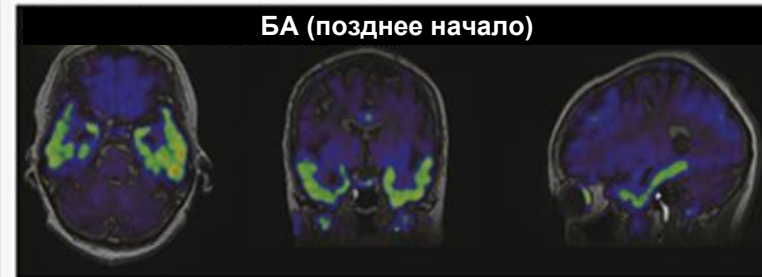
Разработано множество лигандов, например:^{4,5}

- Первое поколение: [^{18}F]THK5317, [^{18}F] THK5351, [^{18}F]AV1451 (флортауципир), [^{11}C]PBB3
- Лиганды второго поколения также исследуются

✓ По-видимому, модели связывания лигандов соответствуют распределению стадий НФС по Брааку⁴

✓ Кортикальная плотность НФС коррелирует с когнитивным статусом⁶

ПЭТ-изображения мозга при БА с поздним началом, с мечением AV1451⁷



Красным цветом показаны отложения тау-белка

[^{11}C]PiB: Питтсбургская субстанция В; A β : бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; EMA: Европейское агентство по оценке лекарственных средств; Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств; НФС: нейрофибриллярные сплетения; ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография.

1. Klunk WE et al, *Ann Neurol*. 2004;55:306–319; 2. Scheltens P, et al. *Lancet* 2016;388:505–517; 3. Lane CA, et al. *Eur J Neurol*. 2018;25:59–70; 4. Leuzy A, et al. *Mol Psych*. 2019;24:1112–1134; 5. U.S. Food and Drug Administration. 2020. Press Release. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-image-tau-pathology-patients-being-evaluated-alzheimers-disease>. Accessed July 2022; 6. Smith R, et al. *JAMA Neurol*. 2019;76:310–317; 7. Lashley T, et al. *Dis Model Mech*. 2018;11:dmm031781.

Основные биомаркеры, используемые в диагностике БА

Разработка диагностических и прогностических биомаркеров^{1–4}

ПАТОЛОГИЯ	СООТВЕТСТВУЮЩИЙ БИОМАРКЕР		
	Нейровизуализация	СМЖ	Кровь
Патология Аβ	• Амилоидная ПЭТ	• Аβ42 • Аβ42/Аβ40	• Аβ42 • Аβ42/Аβ40
Патология тау-белка	• ПЭТ тау	• ф-тау	• ф-тау
Аксональная дегенерация	• МРТ	• о-тау • NfL	• о-тау • NfL
Синаптическая дегенерация	• ПЭТ с ФДГ • ПЭТ (SV2A)	• Нейрогранин • SNAP25 • RAB3A	—

✓ Анализ СМЖ не рекомендуется проводить повсеместно в диагностических целях, однако EFNS рекомендует анализ СМЖ для дифференциальной диагностики атипичной БА с целью исключения инфекционных причин^{5,6}

Выделенные жирным шрифтом биомаркеры используются в клинической практике. Дополнительные биомаркеры приняты на основании имеющихся данных исследований.

Аβ: бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; СМЖ: спинномозговая жидкость; ПЭТ с ФДГ: позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой; МРТ: магнитно-резонансная томография; NfL: легкая цепь белков нейрофиламентов; ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография; ф-тау: фосфорилированный тау-белок; SNAP-25: синаптосома-ассоциированный белок 25; SV2A, белок 2A синаптической везикулы; о-тау: общий тау-белок.

1. Lashley T, et al. *Dis Model Mech*. 2018;11:dmm031781; 2. Blennow K, et al. *Neurol Ther*. 2017;6(Suppl 1):S15–S24; 3. Alzforum. *Move Over CSF, P-Tau in Blood Also Tells Us There's Plaque in the Brain* 2019. Available at: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/move-over-csf-p-tau-blood-also-tells-us-theres-plaque-brain>. Accessed July 2022; 4. Teunissen CE, et al. *Lancet Neurol*. 2022;21:66–77.; 5. Domingues R, et al. *Arg Neuropsiquiatr*. 2016;74:679–686; 6. Sorbi S, et al. *Eur J Neurol*. 2012;19:1159–1179; 7. McKhann GM, et al. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263–269.

Анализ СМЖ для диагностики БА

Биомаркеры в СМЖ одними из первых меняются при БА¹

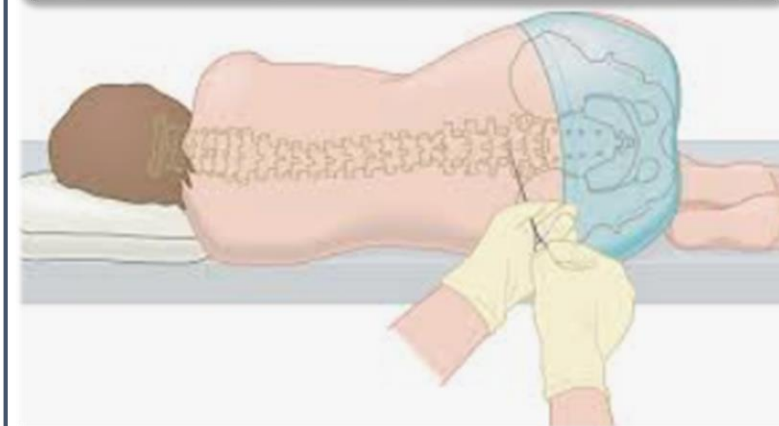
СМЖ забирают с помощью люмбальной пункции^{2,3}

- В поясницу пациента вводят иглу для аспирации СМЖ, которую затем отправляют в лабораторию на анализ
- Цель анализа – выявить нарушения, влияющие на ЦНС

Сбор СМЖ не подходит некоторым пациентам^{4,5}

- Например, пациентам с градиентом давления в серпе мозга или между супратенториальным и инфратенториальным компартментами, либо пациентам с пороком развития Арнольда-Киари
- Пациентам, получающим антикоагулянты или антитромбоцитарные средства, в связи с повышенным риском геморрагических осложнений при выполнении люмбальной пункции

Люмбальную пункцию можно выполнять в лежачем или прямом сидячем положении

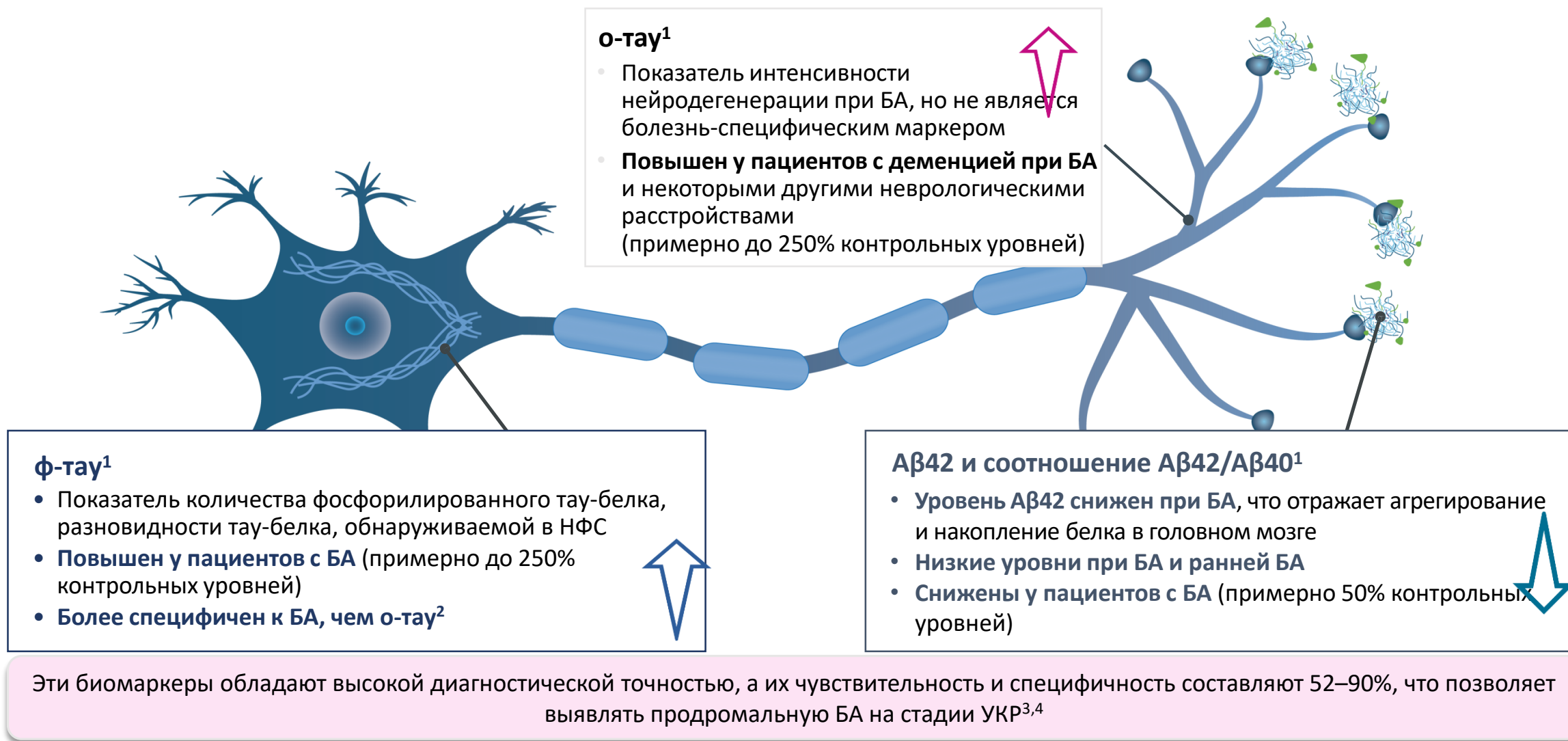


Анализ СМЖ не рекомендуется проводить повсеместно в диагностических целях, однако EFNS рекомендует анализ СМЖ для дифференциальной диагностики атипичной БА с целью исключения инфекционных причин^{6,7}

БА: болезнь Альцгеймера; ЦНС: центральная нервная система; СМЖ: спинномозговая жидкость; EFNS: Европейская федерация неврологических сообществ.

Image from Integrated Health Systems Alzheimer's Disease. Available at: <https://www.integrated-health-systems.com/specialist-areas/alzheimers/>. Accessed July 2022. 1. Jack CR, et al. *Lancet Neurol.* 2013;12:207–216; 2. MedlinePlus Website CSF analysis. Available at: www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003369.htm. Accessed July 2022; 3. Doherty DM & Forbes RB. *Ulster Med J.* 2014;83:93–102; 4. Engelborghs S, et al. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;8:111–126; 5. Domingues R, et al. *Arg Neuropsychiatr.* 2016;74:679–686; 6. Sorbi S, et al. *Eur J Neurol.* 2012;19:1159–1179; 7. McKhann GM, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263–269.

Основные биомаркеры в СМЖ при БА



А β : бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; СМЖ: спинномозговая жидкость; НФС: нейрофибриллярные сплетения; ф- τ a τ : фосфорилированный тау-белок; o- τ a τ : общий тау-белок.

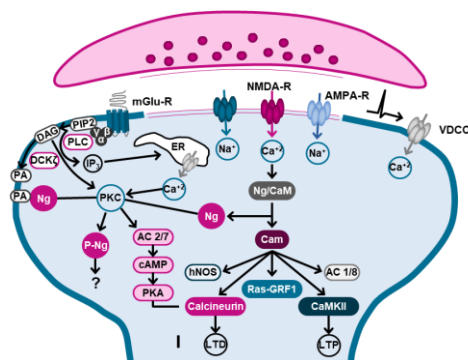
1. Blennow K and Zetterberg H. *J Intern Med*. 2018;284:643–663; 2. Blennow K, et al. *Alzheimers Dement*. 2015;11:58–69; 3. Shaw LM, et al. *Ann Neurol*. 2009;65:403–413; 4. Visser PJ, et al. *Lancet Neurol*. 2009;8:619–627.

Потенциальные биомаркеры СМЖ для

Нейрогранин

Нейрогранин экспрессируется преимущественно в дендритных шипиках и играет важную роль для синаптической пластичности^{1,2}

- Уровень нейрогранина высок при БА и ранней БА и отражает синаптическую дисфункцию или дегенерацию^{2,3}
 - Уровни в СМЖ могут коррелировать с нарушениями памяти и скоростью когнитивных ухудшений при БА^{1,2,4}



Нейрогранин в механизмах постсинаптической передачи сигналов¹

NfL

NfL – это компонент нейрофиламентов внутри нейронального цитоскелета⁵

- Высокий уровень NfL в СМЖ/сыворотке обнаруживают у лиц с БА и продромальной БА, но присутствует перекрест этих двух групп³
 - Высокий уровень NfL в СМЖ является общим биомаркером нейродегенерации/аксонального повреждения и не специфичен к БА^{2,3}



АС: аденилатциклазы; БА: болезнь Альцгеймера; AMPA-R: рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; Ca^{2+} : кальций; CaM: кальмодулин; CaMK: кальмодулин-киназа; cAMP: циклический аденозинмонофосфат; СМЖ: спинномозговая жидкость; DAG: диацилглицерин; ER: эндоплазматический ретикулум; IP3: инозит-трифосфат; LTD: долговременная депрессия; LTP: долговременная потенция; mGlu-R: метаботропный рецептор глутамата; Na^+ : натрий; Ng: нейрогранин; NfL: легкая цепь белков нейрофиламентов; NMDA-R: рецептор N-метил-D-аспартата; PA: фосфатидная кислота; PIP2: фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат; PKA: протеинкиназа A; PKC: протеинкиназа C; PLC: фосфолипаза C; Ras-GRF1: фактор обмена гуаниновых нуклеотидов 1; VDCC: потенциалзависимый кальциевый канал

1. Díez-Guerra FJ. *IUBMB Life*. 2010;62:597–606; 2. Molinuevo JL, et al. *Acta Neuropathologica* 2018;136:821–553; 3. Blennow K, et al. *Neurol Ther*. 2017;6(Suppl 1):S15–S24; 4. Headley A, et al. *Neurology* 2018;90:e887–e895; 5. Larivière RC & Julien J. *J Neurobiol*. 2004;58:131–148.

Основные биомаркеры, используемые в диагностике БА

Был исследован ряд потенциальных биомаркеров, в том числе:^{1–4}

ПАТОЛОГИЯ	СООТВЕТСТВУЮЩИЙ БИОМАРКЕР		
	Нейровизуализация	СМЖ	Кровь
Патология Аβ	• Амилоидная ПЭТ	• Аβ42 • Аβ42/Аβ40	• Аβ42 • Аβ42/Аβ40
Патология тау-белка	• ПЭТ тау	• ф-тау	• ф-тау
Аксональная дегенерация	• МРТ	• о-тау • NfL	• о-тау • NfL
Синаптическая дегенерация	• ПЭТ с ФДГ • ПЭТ (SV2A)	• Нейрогранин • SNAP25 • RAB3A	—

Выделенные жирным шрифтом биомаркеры используются в клинической практике. Дополнительные биомаркеры приняты на основании имеющихся данных исследований.

Аβ: бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; СМЖ: спинномозговая жидкость; ПЭТ с ФДГ: **позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой**; МРТ: магнитно-резонансная томография; NfL: легкая цепь белков нейрофиламентов; ПЭТ: позитронно-эмиссионная **томография**; **ф-тау: фосфорилированный тау-белок**; SNAP-25: синаптосома-ассоциированный белок 25; SV2A, : белок 2A синаптической везикулы; **о-тау: общий тау-белок**.

1. Lashley T, et al. *Dis Model Mech*. 2018;11:dmm031781; 2. Blennow K, et al. *Neurol Ther*. 2017;6(Suppl 1):S15–S24; 3. Alzforum. *Move Over CSF, P-Tau in Blood Also Tells Us There's Plaque in the Brain* 2019. Available at: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/move-over-csf-p-tau-blood-also-tells-us-theres-plaque-brain>. Accessed July 2022; 4. Teunissen CE, et al. *Lancet Neurol*. 2022;21:66–77.

Определение биомаркеров в крови

Поскольку кровь более доступна, чем СМЖ, целесообразнее использовать биомаркеры крови для диагностических целей: они обходятся дешевле, менее инвазивны и более легкодоступны¹

- Недавние достижения в области разработки биомаркеров на основе крови обеспечили возможность их применения в клинических исследованиях²
- Концентрации основных патологических биомаркеров (амилоиды и ф-тау) в крови связаны с соответствующими уровнями в СМЖ, а также с результатами амилоидной и тау-ПЭТ¹
- Кроме того, биомаркеры нейродегенерации (такие как NfL и GFAP) в крови могут предоставить информацию о прогрессировании заболевания и эффектах лечения¹
- Аβ, ф-тау и NfL – биомаркеры, наиболее близкие к клинической практике¹

Хотя биомаркеры крови близки к клиническому использованию, еще существуют некоторые трудности с их внедрением в клиническую практику для диагностики и прогнозирования БА¹

- Например, необходимо будет разработать, валидировать глубокие и масштабируемые клинические анализы и получить их одобрение сертифицирующими органами

Перспективные биомаркеры крови¹

- Аβ40 и Аβ42
- ф-тау
- NfL
- GFAP

Аβ: бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; СМЖ: спинномозговая жидкость; GFAP: глиальный фибриллярный кислый белок; NfL: легкая цепь белков нейрофиламентов; ф-тау: фосфорилированный тау-белок; ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография.

1. Teunissen CE, et al. *Lancet Neurol.* 2022;21:66–77; 2. Fujirebio, 2022. Available at: <https://www.fujirebio.com/en/news-events/fujirebio-enters-the-field-of-fully-automated-bloodbased-alzheimers-disease-biomarker/>. Accessed July 2022.

Дифференциальная диагностика БА

Имеется ли у пациента деменция?

Умеренное когнитивное расстройство

Субъективные жалобы в отношении когнитивной активности (в идеале подтвержденные информантом), объективное когнитивное нарушение, сохраненная когнитивная активность в целом, интактная ADL

Обратимые причины

Депрессия, побочные эффекты препаратов, нарушения метаболизма, дефицит витамин В₁₂, инфекционное заболевание, новообразование, нормотензивная гидроцефалия, субдуральная гематома

Постепенное начало, прогрессирующее ухудшение, нарушения ADL, ухудшение памяти, афазия, апраксия, агнозия, нарушение исполнительной функции

БА

Острое начало, пошаговое ухудшение, факторы риска со стороны сосудов, дефициты лобной доли, неврологические признаки, соответствующие особенности нейровизуализации

Сосудистая деменция

Галлюцинации, паркинсонизм, флуктуации, нарушения внимания/исполнительной функции, нарушения зрительно-пространственных навыков

Деменция с тельцами Леви/
деменция при болезни Паркинсона

Раннее начало, семейный анамнез, нарушение исполнительной функции, расторможенность, изменение личности, афазия (беглая/небеглая)

Лобно-височная деменция

Существующие препятствия для своевременной постановки диагноза

Связанные с пациентами

- Пациенты могут:
 - Не раскрывать/скрывать симптомы
 - Не желать проходить дальнейшее обследование
 - Не получать поддержку от семьи
- Пациенты/семьи могут:
 - Считать, что симптомы являются нормальной частью старения
 - Чувствовать себя заклеяменными в связи с диагнозом
- Сложности в получении семейного анамнеза

Связанные с обстоятельствами

- Слишком длинные листы ожидания и ограниченность ресурсов
- Недостаточно времени для оценки пациентов
- Отсутствие:
 - доступных диагностических инструментов и стандартного алгоритма диагностики
 - многопрофильной группы и поддержки для врачей первичной медицинской помощи
 - компенсации затрат
 - коммуникации
- Задержка с направлением из учреждения первичной медицинской помощи

Связанные с врачами

- Опасения относительно:
 - Влияния диагноза на пациента
 - Последствий неправильной постановки диагноза
- Попытки найти отличия между нормальным старением и когнитивными нарушениями
- Ощущение недостаточного владения знаниями об имеющихся услугах/ресурсах и надлежащей подготовки для диагностики БА

Связанные с клиникой

- Отсутствие:
 - анализов на биомаркеры
 - чувствительных инструментов оценки когнитивных функций
 - данных о наиболее оптимальном диагностическом подходе
- Симптомы изначально кажутся признаками нормального старения или другими расстройствами
- Ограниченность вариантов лечения ограничивает ценность ранней диагностики
- Результаты оценок трудно поддаются интерпретации

Резюме

- В настоящее время деменция диагностируется редко, и большинство людей с деменцией не получают официального диагноза¹
 - Диагноз обычно ставится на поздней стадии заболевания, и более 30% пациентов могут быть недиагностированы^{1,2}
- Диагностика БА включает несколько вариантов клинической и лабораторной оценки, в том числе физиологическая и когнитивная оценки, лабораторные анализы и медицинская визуализация³
- Критерии диагностики БА, установленные NIA-AA и IWG-2, учитывают полный спектр заболевания – от доклинической стадии БА до тяжелой деменции – и включают использование биомаркеров^{4–6}
 - Улучшение знаний о патофизиологии БА приближает нас к более биологическому определению БА и, соответственно, к более биологическому процессу диагностики⁵
 - Амилоидная патология начинает развиваться в мозге приблизительно за 20 лет до начала симптомов БА, что дает возможность постановки диагноза на раннем этапе⁷
- Когнитивная и нейропсихологическая оценки используются для подтверждения диагноза БА и могут включать применение инструментов быстрого скрининга или более обширные тесты, такие как те, которые используются в научных работах и клинических исследованиях^{8–11}
- Нейровизуализация, биомаркеры в СМЖ и крови могут использоваться для определения патологии A β /тау и нейродегенерации и могут облегчить раннюю диагностику БА за счет выявления патологических изменений до появления клинических симптомов^{7,12–14}
- УКР дает время, чтобы выявить и диагностировать БА до начала существенной нейродегенерации¹⁵
- Подтверждение диагноза БА на раннем этапе может улучшить качество жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц, улучшить доступность поддержки для пациентов и дать возможность планирования ухода на раннем этапе⁶
 - Ранняя диагностика БА также может обеспечить экономию расходов¹⁶

A β : бета-амилоид; БА: болезнь Альцгеймера; СМЖ: спинномозговая жидкость; IWG: международная рабочая группа; УКР: умеренное когнитивное расстройство; NIA-AA^Национальный институт по проблемам старения-Ассоциация Альцгеймера

См. список литературы в заметках к слайду

Спасибо за внимание

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

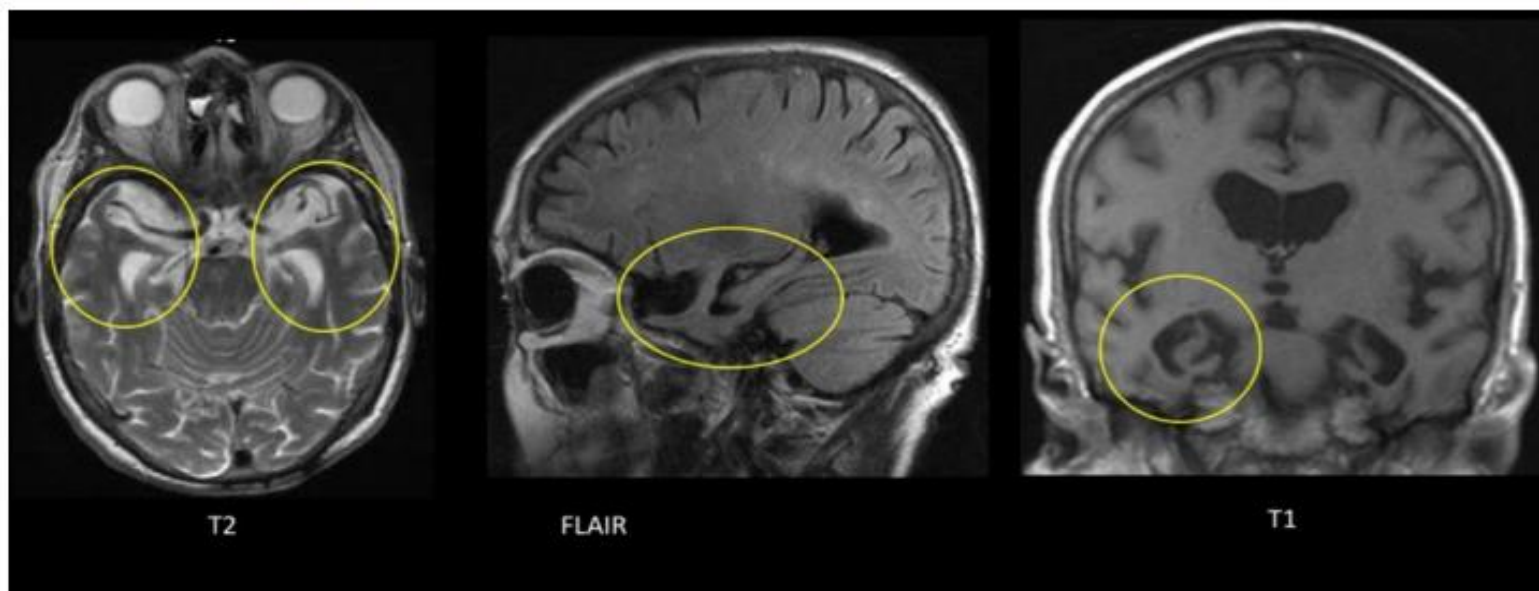
РАННИЕ ПРИЗНАКИ МЯГКИХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ПЕРЕХОДА К ДЕМЕНЦИИ ПРИ БА

Структурные особенности здорового и ускоренного старения мозга идентифицируются, в том числе с помощью нейровизуализации:

- Инициатива нейровизуализации болезни Альцгеймера (ADNI) ([Jack et al., 2008b](#))
- Роттердамское исследование ([Vinke et al., 2018](#)),



Атрофия медиальных отделов височных долей



Шкала Medial Temporal lobe Atrophy: MTA 3-4

Атрофия гиппокампа

