

Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления



Шевцова К.В., Рожков Д.О., Гришина Д.А., Гринюк В.В., Захаров В.В.,
Кашаканова Н.М., Коберская Н.Н., Косивцова О.В., Локшина А.Б.,
Старчина Ю.А., Тюрина А.Ю., Федорова А.Ю., Парфенов В.А.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова Университетской больницы №3, кафедра нервных болезней
и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Предположение о наличии у пациента болезни Альцгеймера (БА) основывается на типичной клинической картине заболевания и исключении по данным МРТ головного мозга и лабораторных исследований других заболеваний, проявляющихся когнитивными и поведенческими нарушениями. Для точной диагностики БА и исключения других заболеваний большое значение имеет выявление в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) биологических маркеров (биомаркеров) БА: снижение уровня бета-амилоида ($A\beta_{1-42}$) и повышение уровня фосфорилированного тау-протеина. Анализ биомаркеров БА в ЦСЖ у 63 пациентов (16 мужчин и 47 женщин, средний возраст — $72 \pm 8,7$ года) с типичной картиной БА [30 пациентов на стадии умеренных когнитивных нарушений (УКН) и 33 — на стадии легкой деменции] позволил подтвердить диагноз в 54 наблюдениях (85,3%) и исключить у остальных девяти пациентов (14,7%). Представлено наблюдение пациентки 59 лет с УКН, у которой выявлены типичные биомаркеры БА в ЦСЖ, что подтвердило диагноз БА. Также приведены наблюдения двух пациентов с возможной БА, у которых результаты исследования ЦСЖ позволили исключить БА и предположить гиппокампальный склероз и таупатию. В настоящее время точная диагностика БА, основанная на изучении биомаркеров заболевания, имеет большое практическое значение, потому что на стадии УКН и легкой деменции возможно применение антиамилоидной терапии для профилактики прогрессирования БА. В настоящее время БА редко диагностируется в нашей стране, поэтому большое значение имеет информирование врачей о современных методах диагностики и лечения БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости; гиппокампальный склероз; антиамилоидная терапия.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА, Гринюк ВВ, Захаров ВВ, Кашаканова НМ, Коберская НН, Косивцова ОВ, Локшина АБ, Старчина ЮА, Тюрина АЮ, Федорова АЮ, Парфенов ВА. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102

Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons

Shevtsova K.V., Rozhkov D.O., Grishina D.A., Grinyuk V.V., Zakharov V.V., Kashakanova N.M., Koberskaya N.N., Kosivtsova O.V., Lokshina A.B., Starchina Yu.A., Tyurina A.Yu., Fedorova A.Yu., Parfenov V.A.

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

Diagnostic hypothesis of Alzheimer's disease (AD) is based on the typical clinical picture of the disease and the exclusion of other diseases manifesting by cognitive and behavioural disorders by MRI scans of the brain and laboratory tests. For an accurate diagnosis of AD and exclusion of other diseases, detection of biological markers (biomarkers) of AD in the cerebrospinal fluid (CSF) is of great importance: a decrease in the level of beta-amyloid ($A\beta_{1-42}$) and an increase in the level of phosphorylated tau protein. The analysis of AD biomarkers in the CSF of 63 patients (16 men and 47 women, mean age 72 ± 8.7 years) with a typical picture of AD [30 patients in the moderate cognitive impairment (MCI) stage and 33 in the mild dementia stage] allowed us to confirm the diagnosis in 54 cases (85.3%) and to exclude it in the remaining nine patients (14.7%). We present a case of a 59-year-old patient with MCI in whom biomarkers typical of AD were detected in the CSF, confirming the diagnosis of AD. We also present the observations of two patients with possible AD, in whom the results of the CSF examination made it possible to rule out AD and indicated hippocampal sclerosis and tauopathy. At present, an accurate diag-

nosis of AD based on the study of biomarkers of the disease is of great practical importance, since at the stage of MCI and mild dementia it is possible to prevent the progression of AD with anti-amyloid therapy. Currently, AD is rarely diagnosed in our country, so it is of great importance to inform physicians about modern methods of diagnosis and treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid; hippocampal sclerosis; anti-amyloid therapy.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, Grinyuk VV, Zakharov VV, Kashakanova NM, Koberskaya NN, Kosivtsova OV, Lokshina AB, Starchina YuA, Tyurina AYU, Fedorova AYU, Parfenov VA. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102

Болезнь Альцгеймера (БА) — первая по частоте причин инвалидности в структуре связанных с возрастом болезней, она вызвана дегенеративным поражением головного мозга, связанным с отложением бета-амилоида в виде сенильных бляшек и тау-протеина в нейрофибриллярных включениях в головном мозге, и проявляется прогрессирующими нарушениями когнитивных функций и поведения, приводящими к деменции [1, 2].

Диагноз БА основывается на наличии постепенного развития и непрерывного прогрессирования когнитивных и поведенческих нарушений, исключении цереброваскулярного заболевания, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, дефицита витамина B₁₂, депрессии и других заболеваний, проявляющихся этими нарушениями [2, 3]. Оценка когнитивных функций, поведения, эмоционального состояния составляет основу обследования пациента при подозрении на БА. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головы при БА выявляет атрофические изменения в теменной и височной долях головного мозга, которые обычно преобладают в медиальных отделах височной доли (в гиппокампе), и исключает многие другие болезни, проявляющиеся когнитивными и поведенческими нарушениями [2, 3].

В настоящее время для точной диагностики БА предложены биологические маркеры (биомаркеры) заболевания, отражающие патологическое образование бета-амилоида в виде сенильных бляшек и тау-протеина в нейрофибриллярных включениях в головном мозге [2, 4, 5]. Для БА характерно снижение концентрации бета-амилоида (низкий уровень Aβ_{1–42}, рост соотношения Aβ₄₀/Aβ₄₂) и повышение уровня фосфорилированного тау-протеина (p-tau) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [2, 4, 5]. Наиболее простым и относительно недорогим методом является анализ биомаркеров в ЦСЖ, который начинает использоваться в нашей стране и позволяет подтвердить диагноз БА [6–8]. Диагноз БА, установленный на основании положительных биомаркеров заболевания, по точности приближается к патологоанатомическому диагнозу, он позволяет провести дифференциальную диагностику с другими нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, установить диагноз БА на ранних стадиях, определить патологический процесс в головном мозге до появления симптомов [4, 5].

К сожалению, БА редко диагностируется в нашей стране, что во многом связано с низкой информированностью неврологов, психиатров, геронтологов и врачей других специальностей в отношении проявлений и современных

методов диагностики БА [6–9]. Сотрудники кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Клиники нервных болезней (КНБ) им. А.А. Кожевникова Сеченовского Университета на протяжении долгого времени занимаются вопросами диагностики и терапии БА в нашей стране [10–13]; в течение 2023 г. исследовались биомаркеры в ЦСЖ у пациентов с предполагаемой БА, проведены клинико-лабораторные сопоставления.

В КНБ Сеченовского Университета наблюдались 63 пациента (16 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 63 до 76 лет (средний возраст — 72±8,7 года), у которых на основании клинических данных, результатов дополнительных методов исследования (МРТ головного мозга с оценкой состояния гиппокампа, биохимический и клинический анализ крови) предполагалась БА. Стадия умеренных когнитивных нарушений (УКН) установлена у 30, стадия легкой деменции — у 33 пациентов.

У всех пациентов проведено исследование биомаркеров БА в ЦСЖ с помощью электрохемилуминесцентного анализа [Elecsys β-Amyloid (1–42) CSF II, Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF, Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics] на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой. По данной методике пороговые значения в ЦСЖ составляют: Aβ_{1–42} — 1030 пг/мл и более, общий тау-протеин (T-tau) — 300 пг/мл и менее, p-tau — 27 пг/мл и менее, отношение T-tau/Aβ_{1–42} — 0,28 и менее, отношение p-tau/Aβ₁ — 0,023 и менее. Снижение содержания бета-амилоида (снижение уровня Aβ_{1–42} и соотношения Aβ₄₀/Aβ₄₂) в ЦСЖ тесно коррелирует с наличием патологического отложения бета-амилоида в сенильных бляшках, характерного для различных клинических вариантов БА, поэтому оно отличает БА от других дегенеративных поражений головного мозга [14, 15]. Повышение уровня p-tau отражает характерный для БА патологический процесс, но возможно и при некоторых других нейродегенеративных заболеваниях; повышение концентрации общего тау-протеина (T-tau) отражает гибель нейронов, поэтому определяется как при различных клинических вариантах БА, так и при других нейродегенеративных заболеваниях [14, 15].

Снижение содержания в ЦСЖ Aβ_{1–42} (<1030 пг/мл) с 203,7 до 993,2 пг/мл обнаружено в 85,7% случаев (у 54 пациентов, из них у 22 — на стадии УКН, у 32 — на стадии легкой деменции), что подтвердило диагноз БА. В остальных 14,3% случаев (у девяти пациентов, из них у восьми — на стадии УКН, у одного — на стадии легкой деменции) не выявлено снижения содержания в ЦСЖ Aβ_{1–42} (<1030 пг/мл), оно колебалось от 1087 до 2316 пг/мл (см. таблицу), поэтому диагноз БА не был подтвержден. Из девяти пациентов,

у которых не был подтвержден диагноз БА, сопоставление клинических данных и результатов исследования биомаркеров в ЦСЖ позволило у двух пациентов предположить старческий гиппокампальный склероз, у семи пациентов — патологию тау-протеина.

Далее представлены три клинических наблюдения: пациентки, у которой БА была подтверждена по данным исследования биологических маркеров заболевания в ЦСЖ, а также двух пациенток, у которых диагноз был изменен на старческий гиппокампальный склероз и патологию тау-протеина соответственно.

Пациентка Р., 59 лет, пришла на специализированный амбулаторный прием в КНБ самостоятельно. Предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события, которое появилось и несколько прогрессирует в течение 2–3 лет; из-за указанных нарушений 3 мес назад перестала работать на руководящей должности, так как стало сложно управлять большой компанией, боится брать на себя ответственность. Полностью себя обслуживает, управляет автомобилем, пользуется компьютером и смартфоном, совершает финансовые операции, планирует поездки. Дочь пациентки также заметила, что мама часто переспрашивает, забывает события, местоположение предметов, повторно рассказывает одни и те же истории. Память на отдаленные события жизни полностью сохранена.

Имеет высшее образование. Хронические заболевания отрицает. Артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст., пульс — 70 ударов в минуту. Пациентка ориентирована в месте, собственной личности, незначительно снижена ориентировка во времени. Краниальная иннервация без патологии, парезов, расстройств чувствительности и координации нет.

При нейропсихологическом обследовании на первый план выходят достаточно выраженные нарушения запоминания новой информации (при запоминании 12 слов непосредственное воспроизведение — пять слов самостоятельно, четыре слова с подсказкой, отсроченное воспроизведение — одно слово самостоятельно, четыре слова с подсказкой, присутствуют посторонние влечения). Речевая активность не снижена по результатам тестов на литеральные (25 слов за 1 мин) и категориальные (20 слов за 1 мин) ассоциации. Кинестетический и конструктивный праксис без особенностей. Гнозис не нарушен. Бостонский тест называния — нарушений не выявлено (потребовалась одна фонема-

тическая подсказка, одна семантическая). Трактовка пословиц и поговорок правильная. Серийный счет не нарушен. Интеллектуальные процессы протекают в нормальном темпе. Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — 28 из 30 баллов, тест рисования часов — 9 из 10 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 17 из 18 (единичные ошибки по типу упрощения в пробе на динамический праксис). По нейропсихиатрическому опроснику — 2 балла по шкале «депрессия».

При МРТ головного мозга не выявлено существенных изменений, нет признаков атрофии гиппокампов (рис. 1). В общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина B_{12}) изменений не обнаружено. При исследовании уровня гомоцистеина выявляется его незначительное повышение до 13,2 мкмоль/л (норма — 5–12 мкмоль/л). Электрокардиография (ЭКГ) — без существенной патологии. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы выявило признаки атеросклеротического поражения без гемодинамически значимых стенозов.

Данные анамнеза, нейропсихологического обследования выявили у пациентки синдром УКН (амнестический тип), поэтому выдвинуто предположение о БА с ранним дебютом. Исследование ЦСЖ: общий анализ — без патологии, снижение уровня $A\beta_{1-42}$ до 616,7 пг/мл, повышение уровня T-tau до 382,2 пг/мл и p-tau до 44,45 пг/мл, увеличение отношения T-tau/ $A\beta_{1-42}$ до 0,62 и отношения p-tau/ $A\beta_{1-42}$ до 0,072. Таким образом, у пациентки подтвержден диагноз БА с ранним дебютом на стадии УКН (амнестический тип) даже при отсутствии признаков атрофии по данным МРТ.

Пациентка В., 75 лет, обратилась самостоятельно на специализированный амбулаторный прием в КНБ с жалобами на прогрессирующее снижение памяти на текущие события в течение последнего года. Пациентка стала замечать, что забывает местоположение предметов, содержание недавнего разговора, что хотела купить в магазине. Откладывая книгу, быстро забывает содержание прочитанного фрагмента. Память на отдаленные события жизни сохранена. Со слов пациентки, трудностей при ориентировке на местности не отмечает, с расчетами справляется без затруднений. Выполняет домашнюю работу в прежнем объеме.

Имеет высшее образование. В течение как минимум 15 лет — артериальная гипертензия, регулярно принимает лозартан 50 мг/сут, достигнут нормальный уровень АД. Семейный анамнез по когнитивным расстройствам неотягощен. АД — 130/80 мм рт. ст., пульс — 66 ударов в минуту. Пациентка ориентирована в месте и времени, в собственной личности. Краниальная иннервация без патологии, парезов, расстройств чувствительности и координации нет.

При нейропсихологическом обследовании выявлены умеренные нарушения запоминания новой информации (при запоминании 12 слов непосредственное воспроизведение — семь слов самостоятельно, пять слов с подсказкой, отсроченное воспроизведение —

Уровни бета-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ у 63 пациентов с предполагаемой БА, $M \pm \sigma$
CSF levels of beta-amyloid and tau protein in 63 patients with suspected AD, $M \pm \sigma$

Показатель	Пациенты со снижением уровня $A\beta_{1-42}$ в ЦСЖ (n=54)	Пациенты без снижения уровня $A\beta_{1-42}$ в ЦСЖ (n=9)	p
$A\beta_{1-42}$, пг/мл	613,7±323,2	1538±364,5	0,0000045
T-tau, пг/мл	224,7±105,8	198±65,2	0,52
p-tau, пг/мл	24,44±12,96	17,2±6,45	0,069
Отношение T-tau/ $A\beta_{1-42}$	0,4±0,25	0,13±0,06	0,000042

пять слов самостоятельно, четыре слова с подсказкой при одном постороннем влечении). Легко снижена речевая активность в пробе на литеральные (10 слов за 1 мин) и категориальные (11 слов за 1 мин) ассоциации. В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности действий. Кинестетический, конструктивный праксис без особенностей. Гнозис не нарушен. Признаков афазии не выявлено. При выполнении Бостонского теста называния потребовалось четыре фонематические подсказки (норма). Трактровка пословиц и поговорок правильная. Умеренно нарушен серийный счет. Интеллектуальные процессы протекают в умеренно замедленном темпе: тест соединения цифр, часть А — 87 с, часть Б — 138 с, что выходит за допустимые для возраста нормативы. КШОПС — 24 из 30 баллов, тест рисования часов — 10 из 10 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 17 из 18. По Госпитальной шкале тревоги и депрессии пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (депрессия — 9 баллов, тревога — 8 баллов).

При МРТ обнаружены признаки атрофии с преобладанием в медиальных отделах височных долей (рис. 2). В общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В₁₂) изменений не обнаружено. ЭКГ — без существенной патологии. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения со стенозом устья левой внутренней сонной артерии (ВСА) на 30%, правой ВСА — на 20%.

Данные анамнеза, нейропсихологического обследования и МРТ позволили диагностировать УКН, полифункциональный амнестический тип, возможную БА. Исследование ЦСЖ: общий анализ — без патологии, нормальный уровень Аβ₁₋₄₂ — 1111 пг/мл, повышен уровень Т-тау до 311,3 пг/мл и р-тау до 31,6 пг/мл. Таким образом, данные ЦСЖ не подтвердили диагноз БА, в качестве причины УКН названа возможная патология тау-протеина (первичная возрастная таупатия).

Пациентка Н., 71 года, пришла на специализированный амбулаторный прием в КНБ в сопровождении сына. Предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события, вни-

мания. Сын также отмечает сложности при подборе слов в разговоре, снижение бытовых навыков (стала готовить более простую пищу, появились трудности при использовании сложной бытовой техники), сложности при использовании смартфона, стала меньше читать, быстро забывает содержание прочитанного. Нарушения памяти отмечаются не менее 4–5 лет. Память на отдаленные события жизни относительно сохранна.

Имеет высшее образование. Заболевания: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. По рекомендации терапевта и кардиолога принимает брелинта 180 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, аспирин 100 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, метформин 850 мг 2 раза в день, дапаглифлозин 10 мг/сут. Семейный анамнез по когнитивным расстройствам неотягощен. АД — 130/85 мм рт. ст., пульс — 70 ударов в минуту. Пациентка ориентирована в месте и времени, в собственной личности. Краниальная иннервация без патологии, парезов, расстройств чувствительности и координации нет, умеренные рефлексы орального автоматизма (хоботковый).

При нейропсихологическом обследовании на первый план выходят выраженные нарушения запоминания новой информации (при запоминании 12 слов непосредственное воспроизведение — два слова самостоятельно, пять слов с подсказкой, отсроченное воспроизведение — ноль слов самостоятельно, три слова с подсказкой, многочисленные посторонние влечения). Снижена семантическая память. Умеренно снижена речевая активность в пробе на литеральные (8 слов за 1 мин) и категориальные (7 слов за 1 мин) ассоциации. В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки по типу упрощения. Кинестетический праксис без особенностей, конструктивный праксис умеренно снижен. Гнозис не нарушен. Бостонский тест называния — признаки выраженной амнестической афазии (потребовалась 21 фонематическая подсказка, 13 семантических). Трактровка пословиц и поговорок правильная. В легкой степени нарушен серийный счет. Интеллектуальные процессы протекают в замедленном темпе: тест соединения цифр, часть А — 63 с, часть Б — 360 с, отмечаются ошибки дизрегуляторного характера. КШОПС — 24 из 30 баллов, тест рисования часов — 7 из 10

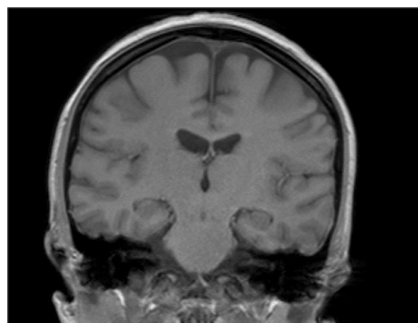


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Р., 59 лет: отсутствие признаков атрофии медиальных отделов височных долей

Fig. 1. MRI of the brain of patient R., 59 years old: no signs of atrophy of the medial temporal lobes

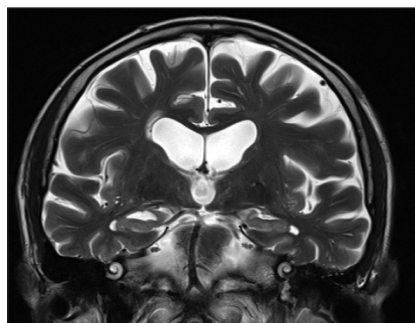


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки В., 75 лет: признаки атрофии медиальных отделов височных долей

Fig. 2. MRI of the brain of patient V., 75 years old: signs of atrophy of the medial temporal lobes

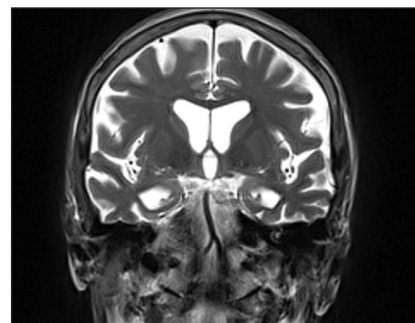


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки Н., 71 года: признаки выраженной атрофии медиальных отделов височных долей

Fig. 3. MRI of the brain of patient N., 71 years old: signs of severe atrophy of the medial temporal lobes

баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 14 из 18 (легкое снижение функции обобщения, снижение динамического праксиса и сложной реакции выбора). По нейропсихиатрическому опроснику — 8 баллов (4 балла — депрессия, 4 балла — тревога).

При МРТ головного мозга обнаружены признаки атрофии с преобладанием в височных долях, значительная двусторонняя атрофия гиппокампов (рис. 3). В общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В₁₂) изменений не обнаружено. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня холестерина до 7,5 ммоль/л, глюкозы до 6,9 ммоль/л. ЭКГ: ритм синусовый, правильный; признаки постинфарктного кардиосклероза. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов со стенозом ВСА слева на 25%.

Данные анамнеза, нейропсихологического обследования и МРТ позволили диагностировать синдром выраженных нейрокогнитивных расстройств (деменции легкой степени выраженности), возможную БА. Исследование ЦСЖ: общий анализ — без патологии; нормальные уровни $A\beta_{1-42}$ — 1100 пг/мл, T-tau — 167,3 пг/мл и p-tau — 14,82 пг/мл, нормальное отношение T-tau/ $A\beta_{1-42}$ — 0,15. Таким образом, у пациентки с типичным клиническим амнестическим вариантом БА результаты исследования ЦСЖ не подтвердили БА, в качестве причины когнитивных нарушений вероятен гиппокампальный склероз.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали высокую информативность использования биомаркеров в ЦСЖ для точной диагностики БА, что согласуется с имеющимися рекомендациями экспертов о современных подходах к точной диагностике БА [5]. У большинства (85,3%) пациентов обнаружены характерные для БА биомаркеры в ЦСЖ, что позволило поставить точный диагноз БА на стадии УКН или легкой деменции. Важно отметить, что положительные биомаркеры БА обнаруживаются задолго до клинических проявлений заболевания (бессимптомная стадия), сохраняются на стадии УКН, легкой, умеренной и выраженной деменции [16]. Ранняя диагностика БА с использованием биомаркеров имеет большое практическое значение, потому что позволяет использовать все имеющиеся методы симптоматической терапии, уменьшающей выраженность симптомов и замедляющей прогрессирование заболевания [17]. В последние годы показана эффективность патогенетической антиамилоидной терапии БА на стадии УКН и ранней деменции, поэтому основанная на использовании биомаркеров ранняя диагностика БА приобретает еще большую значимость [16, 18]. Применение биомаркеров, выявляющих характерные для альцгеймеровского процесса изменения в ЦСЖ (снижение содержания бета-амилоида, повышение уровня p-tau), позволяет установить диагноз БА в случаях неамнестических вариантов заболевания, которые встречаются в 15% случаев в виде логопенической формы прогрессирующей моторной афазии, задней корковой атрофии, кортикобазального синдрома, лобного варианта или других проявлений [16]. В отечественной литературе уже есть описания использования биомаркеров в ЦСЖ

для диагностики БА при задней корковой атрофии [8], БА с ранним дебютом [9].

В группе пациентов, у которых развивается БА, положительные биомаркеры в ЦСЖ регистрируются еще до установления клинического диагноза: снижение концентрации $A\beta_{1-42}$ — за 18 лет, повышение уровня p-tau — за 11 лет; повышение содержания T-tau — за 10 лет [19]. Соотношения p-tau181/ $A\beta_{42}$ и T-tau/ $A\beta_{42}$ более информативны, чем уровень $A\beta_{42}$, за счет объединения в единый маркер индикаторов основных патологических процессов, лежащих в основе БА [19].

Результаты проведенного исследования показали, что у небольшой части (14,7%) пациентов анализ биомаркеров в ЦСЖ не подтверждает диагноз БА даже при типичной клинической картине (амнестическом варианте) заболевания, это согласуется с имеющимися данными о том, что у части пациентов с характерными клиническими проявлениями БА диагноз не подтверждается данными исследования биомаркеров в ЦСЖ [16] или при аутопсии [20]. Несколько дегенеративных заболеваний головного мозга, включая старческий склероз гиппокампов, возрастную патологию тау-протеина и болезнь аргирофильных зерен, приводят к поражению гиппокампа, развитию типичного для БА амнестического синдрома, поэтому их трудно отличить от БА на основании только клинических данных и результатов МРТ головного мозга [21–23]. Точные диагнозы этих заболеваний устанавливаются при патологоанатомическом исследовании, биологические маркеры их прижизненной диагностики находятся на стадии разработки. В двух представленных наблюдениях наличие типичного амнестического синдрома, отсутствие клинических данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, атрофия гиппокампа, выявленная при МРТ, позволили предположить диагноз БА, однако исследование биомаркеров в ЦСЖ не подтвердило его, поэтому в первом наблюдении предположена патология тау-протеина с поражением гиппокампа, во втором случае — гиппокампальный склероз.

Точная диагностика БА с использованием биомаркеров, позволяющих как подтвердить, так и исключить заболевание, в настоящее время приобретает особое значение в связи с применением в клинической практике патогенетической антиамилоидной терапии, способной замедлить прогрессирование заболевания. В 2021 г. в США для лечения БА зарегистрировано предотвращающее агрегацию бета-амилоида моноклональное антитело адукнумаб, однако незначительный положительный эффект и существенные побочные эффекты ограничили его широкое применение [24, 25]. В 2023 г. в США зарегистрирован другой антиамилоидный препарат — леканемаб, который эффективен при БА на стадии УКН и легкой деменции, однако также имеет существенные побочные эффекты [26, 27]. Недавно опубликованы данные об эффективности на ранней стадии БА еще одного антиамилоидного препарата — донанемаба [28]. Многие вопросы эффективности и безопасности новых дорогих антиамилоидных препаратов требуют дальнейшего изучения, а также их оценки в реальной клинической практике [25, 27], однако не вызывает сомнения, что их применение возможно только после точной диагностики БА с использованием биомаркеров.

Заключение

Таким образом, долгое время диагноз БА основывался на клинических данных, исключении других заболеваний по данным лабораторных исследований и МРТ головного мозга. В последние годы выделяется необходимость исследования биологических маркеров для точной диагностики БА [16]. Их использование позволяет в большинстве случаев подтвердить диагноз БА, а у части больных исключить этот диагноз и предположить, даже при типич-

ном амнестическом синдроме, другое нейродегенеративное заболевание, например гиппокампальный склероз. Точная диагностика БА приобретает особое значение в последние годы, потому что определяет показание к патогенетической антиамилоидной терапии. В нашей стране БА редко диагностируется, поэтому необходимо повышение осведомленности практикующих врачей о современных методах диагностики БА, возможности ее патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016 Apr;12(4):459-509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001
2. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Epub 2021 Mar 2.
3. Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology*. 2018 Aug 28;91(9):395-402. doi: 10.1212/WNL.0000000000006088. Epub 2018 Aug 8.
4. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
5. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.
6. Парфенов ВА, Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. [Parfenov VA, Koberskaya NN. *Bolezнь Al'tsgeymera* [Alzheimer's disease]. Moscow: IMA-PRESS; 2022 (In Russ.).]
7. Парфенов ВА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 [Parfenov VA. Management of patients with cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.).]
8. Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ, Тюрина АЮ. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 [Grishina DA, Khayalievna NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 (In Russ.).]
9. Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 [Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.).]
10. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-13 [Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.).]
11. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.).]
12. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.).]
13. Локшина АБ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 [Lokshina AB, Zakharov VV, Vakhnina NV. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.).]
14. Ossenkoppele R, Mattsson N, Teunissen CE, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cerebral atrophy in distinct clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015 Aug;36(8):2340-7. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.011. Epub 2015 Apr 25.
15. Papaliagkas V, Kalinderi K, Vareltsis P, et al. CSF Biomarkers in the Early Diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 May 19;24(10):8976. doi: 10.3390/ijms24108976
16. Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, et al. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther*. 2023 Oct 13;15(1):175. doi: 10.1186/s13195-023-01314-6
17. Rasmussen J, Langerman H. Alzheimer's Disease – Why We Need Early Diagnosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019 Dec 24;9:123-30. doi: 10.2147/DNND.S228939
18. Bivona G, Iemmolo M, Ghersi G. Cerebrospinal and Blood Biomarkers in Alzheimer's Disease: Did Mild Cognitive Impairment Definition Affect Their Clinical Usefulness? *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 29;24(23):16908. doi: 10.3390/ijms242316908
19. Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2024 Feb 22;390(8):712-22. doi: 10.1056/NEJMoa2310168
20. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Apr;71(4):266-73. doi: 10.1097/NEN.0b013e31824b211b

21. Nelson PT, Smith CD, Abner EL, et al. Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. *Acta Neuropathol.* 2013 Aug;126(2):161-77. doi: 10.1007/s00401-013-1154-1. Epub 2013 Jul 18.
22. Rodriguez RD, Suemoto CK, Molina M, et al. Argrophilic Grain Disease: Demographics, Clinical, and Neuropathological Features From a Large Autopsy Study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016 Jul;75(7):628-35. doi: 10.1093/jnen/nlw034. Epub 2016 Jun 9.
23. Jicha GA, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis, Argrophilic Grain Disease, and Primary Age-Related Tauopathy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019 Feb;25(1):208-33. doi: 10.1212/CON.0000000000000697
24. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2024 Feb;94:102203. doi: 10.1016/j.arr.2024.102203. Epub 2024 Jan 20.
25. Ebell MH, Barry HC, Baduni K, Grasso G. Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2024 Jan-Feb;22(1):50-62. doi: 10.1370/afm.3050
26. Jönsson L, Wimo A, Handels R, et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 May 22;29:100657. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657
27. Wu W, Ji Y, Wang Z, et al. The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res.* 2023 Nov 28;28(1):544. doi: 10.1186/s40001-023-01512-w
28. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.03.2024/24.05.2024/27.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

The article is sponsored by Roche. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors.

Шевцова К.В. <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>

Рожков Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-0951-5284>

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Кашаканова Н.М. <https://orcid.org/0009-0009-9879-2117>

Коберская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

Тюрина А.Ю. <https://orcid.org/0009-0008-3713-7445>

Федорова А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8383-5359>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-796>