

Резолюция Экспертного совета по проблеме ранней диагностики болезни Альцгеймера



Боголепова А.Н.^{1,2}, Васенина Е.Е.^{3,4}, Вахнина Н.В.⁵, Воробьев С.В.⁶, Гаврилова С.И.⁷,
Емелин А.Ю.⁸, Захаров В.В.⁵, Иллариошкин С.Н.^{9,10}, Косивцова О.В.⁵, Костюк Г.П.^{11,12},
Левин О.С.^{3,4}, Мхитарян Э.А.^{13,14}, Парфенов В.А.⁵, Ткачева О.Н.^{13,14}, Шпилюкова Ю.А.⁹

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;
²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии и ⁴Центр экстрапиримидных и когнитивных расстройств ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;
⁵кафедра 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; ⁶кафедра неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁷отдел гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва;
⁸кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ⁹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ¹⁰кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; ¹¹кафедра психического здоровья ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ¹²ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва;
¹³кафедра болезней старения факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁴ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;
^{3,4}Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁵Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1;
⁶Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁷Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34;
⁸Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ⁹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80;
¹⁰Россия, 125006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, стр. 7; ¹¹Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1;
¹²Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 2; ¹³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
¹⁴Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием и наиболее частой причиной деменции. В повседневной практике диагноз БА нередко устанавливается поздно, в то время как ранние стадии заболевания пропускаются или принимаются за цереброваскулярную патологию. Однако эффективность как существующей, так и разрабатываемой (болезнь-модифицирующей) терапии БА максимальна именно на начальных стадиях заболевания. Точный диагноз БА возможен при обнаружении биологических маркеров основного патологического процесса (церебрального амилоидоза, таупатии) с помощью позитронно-эмиссионной томографии или при нейрохимическом исследовании цереброспинальной жидкости, которые постепенно внедряются в практику в России. Эксперты обсудили клинические аспекты использования биологических маркеров, полученные в ведущих специализированных центрах нашей страны по диагностике и лечению когнитивных нарушений (КН). В первую очередь исследование биомаркеров показано пациентам с умеренными КН и легкой деменцией, возможно связанными с БА, для максимально раннего начала болезнь-модифицирующей (патогенетической) терапии по мере ее доступности (в настоящее время препараты для антиамилоидной болезнь-модифицирующей терапии не зарегистрированы в Российской Федерации). Другая группа пациентов, у которых также целесообразно исследовать биомаркеры с дифференциально-диагностической целью, — это пациенты с неклассическим (неамнестическим) или атипичным фенотипом БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; бета-амилоид; тау-протеин; медиальная височная атрофия; нейродегенерация; биомаркеры; деменция; когнитивные нарушения.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Боголепова АН, Васенина ЕЕ, Вахнина НВ, Воробьев СВ, Гаврилова СИ, Емелин АЮ, Захаров ВВ, Иллариошкин СН, Косивцова ОВ, Костюк ГП, Левин ОС, Мхитарян ЭА, Парфенов ВА, Ткачева ОН, Шпилюкова ЮА. Резолюция Экспертного совета по проблеме ранней диагностики болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):111–119.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-111-119

Resolution of the Expert Council on the problem of early diagnosis of Alzheimer's disease

Bogolepova A.N.^{1,2}, Vasenina E.E.^{3,4}, Vakhnina N.V.⁵, Vorobyev S.V.⁶, Gavrilova S.I.⁷, Emelin A.Yu.⁸, Zakharov V.V.⁵, Illarioshkin S.N.^{9,10}, Kosivtsova O.V.⁵, Kostyuk G.P.^{11,12}, Levin O.S.^{3,4}, Mkhitarian E.A.^{13,14}, Parfenov V.A.⁵, Tkacheva O.N.^{13,14}, Shpilyukova Yu.A.⁹

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ³Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy and ⁴Center for extrapyramidal and cognitive disorders, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁶Department of Neurology with a Clinic of Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁷Department of Geriatric Psychiatry, Mental Health Research Centre, Moscow; ⁸Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ⁹Research Centre of Neurology, Moscow; ¹⁰Department of Neurology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹¹Department of Mental Health, Lomonosov Moscow State University, Moscow; ¹²Psychiatric Hospital No. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow; ¹³Department of Aging Diseases, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁴Russian Clinical and Research Centre of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ^{3,4}2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁵11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁶2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia; ⁷34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁸6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ⁹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ¹⁰4, Dolgorukovskaya St., Build. 7, Moscow 125006, Russia; ¹¹1, Leninskoye Gory, Moscow 119991, Russia; ¹²2, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia; ¹³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ¹⁴16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease and the most common cause of dementia. In daily practice, AD is often diagnosed late, while the early stages of the disease are overlooked or mistaken for cerebrovascular pathology. However, the efficacy of existing and newly developed (disease-modifying) AD therapies is the greatest in the early stages of the disease. An accurate diagnosis of AD is possible when biological markers of the main pathological process (cerebral amyloidosis, tauopathy) are detected using positron emission tomography or neurochemical examination of cerebrospinal fluid, which are gradually being introduced into practice in Russia. The experts discussed the clinical aspects of the use of biological markers, obtained in the leading specialized centers of our country for the diagnosis and treatment of cognitive impairment (CI). First and foremost, biomarker testing is indicated in patients with mild CI and mild dementia possibly associated with AD, so that disease-modifying (pathogenetic) therapy can be initiated as early as possible upon its availability (currently, drugs for anti-amyloid disease-modifying therapy are not registered in the Russian Federation). Patients with a non-classical (non-amnesic) or atypical AD phenotype are another group of patients in whom it is also advisable to analyze biomarkers for differential diagnostic purposes.

Keywords: Alzheimer's disease; beta-amyloid; tau protein; medial temporal atrophy; neurodegeneration; biomarkers; dementia; cognitive impairment.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Bogolepova AN, Vasenina EE, Vakhnina NV, Vorobyev SV, Gavrilova SI, Emelin AY, Zakharov VV, Illarioshkin SN, Kosivtsova OV, Kostyuk GP, Levin OS, Mkhitarian EA, Parfenov VA, Tkacheva ON, Shpilyukova YuA. Resolution of the Expert Council on the problem of early diagnosis of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):111–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-111-119

В настоящее время подавляющим большинством специалистов разделяется мнение о значительном вкладе болезни Альцгеймера (БА) в заболеваемость деменцией как в пресенильном, так и в старческом возрасте. По данным международных эпидемиологических исследований, БА присутствует не менее чем в 60–80% всех случаев деменции [1–3]. Среди лиц старше 85 лет распространенность этого заболевания достигает 30–50% [4]. Базируясь на эпидемиологических данных, будет справедливо поставить БА в один ряд с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, учитывая сопоставимую медико-социальную значимость указанных патологических состояний. И по мере увеличения продолжительности жизни в ближайшем будущем заболеваемость БА будет только нарастать.

15 марта 2024 г. в Москве состоялся Экспертный совет, посвященный проблеме ранней диагностики и лечения БА в нашей стране. В Экспертном совете приняли участие ряд авторитетных в данной области отечественных специалистов — неврологов, психиатров и геронтологов. Обсуждались вопросы оптимизации ранней диагностики данного

заболевания в условиях реальной клинической практики в нашей стране, дифференциальной диагностики с другими приводящими к слабоумию заболеваниями, практические аспекты взаимодействия врачей различных клинических специальностей и основные принципы ведения пациентов с нарушениями памяти. Эксперты обменялись опытом внедрения современных методик верификации диагноза БА с помощью исследования биологических маркеров основного патологического процесса и нейродегенерации (церебральный амилоидоз, таупатия и церебральная атрофия).

Нозологическая диагностика БА в российской повседневной практике: современное состояние

Эксперты отметили крайне недостаточный уровень распознавания БА в реальной клинической практике в нашей стране. Так, по данным официальной статистики Минздрава России за 2017 г., распространенность «других нейродегенеративных заболеваний», к которым относятся БА, деменция с тельцами Леви, болезнь Пика и другие дегенера-

тивные деменции, составляет около 42 тыс. пациентов, что на порядок меньше ожидаемых цифр [5].

Низкую диагностику БА в нашей стране можно объяснить несколькими причинами [6]. Глубоко укоренилась определенная «традиция» переоценки значимости факторов сосудистого риска и их влияния на когнитивные функции и, соответственно, избыточной диагностики сосудистых когнитивных нарушений (СКН). В повседневной клинической практике диагноз «Хроническая ишемия мозга» и/или «СКН» зачастую ставится только на основании наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, без учета неврологического статуса, нейропсихологических особенностей и нейрорадиологических характеристик конкретного пациента. Врачи первичного звена не обладают достаточным временем для проведения качественного анализа клинической картины когнитивных нарушений (КН). Нет четкого понимания границ компетенций между различными клиническими специальностями. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), использующейся в Российской Федерации, диагноз «Болезнь Альцгеймера» имеет код G30, относящийся к классу «Болезни нервной системы», в то время как «Деменция при болезни Альцгеймера» относится к классу F — «Психические расстройства и расстройства поведения». Установление диагноза с кодом F, согласно Закону Российской Федерации № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», является прерогативой психиатров. Однако подавляющее большинство пациентов с начальными стадиями БА приходят к неврологам или к врачам общей практики, в то время как к психиатрам обращаются преимущественно уже на стадии умеренной и тяжелой деменции. Определенное значение имеет также «стигматизация» пациентов диагнозом БА, который обычно воспринимается родственниками пациента крайне болезненно и в целом негативно. Поэтому клиницисты первичного звена всячески стараются избежать диагностики БА, чтобы уйти от моральной и юридической ответственности. Существующая ситуация, безусловно, негативно отражается на качестве оказания медицинской помощи пациентам с БА и приводит к запоздалому старту специфического антиальцгеймеровского лечения. Следует отметить, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы, в соответствии с международными рекомендациями, должны применяться в качестве первой линии терапии БА, поскольку они максимально эффективны на стадии легкой деменции. Но большинство пациентов на этой стадии не имеют корректного диагноза. Патогенетическая (болезнь-модифицирующая) терапия, в случае ее внедрения в практику, эффективна на стадии умеренных КН (УКН) и легкой деменции (на момент публикации ста-

ти препараты для антиамилоидной болезнь-модифицирующей терапии не зарегистрированы в Российской Федерации).

Эксперты отметили необходимость повышения информированности врачей первичного звена (неврологов, терапевтов, врачей общей практики) о клинических особенностях БА, ее основных фенотипах, клинико-психологических диагностических методиках, характерных изменениях при нейровизуализации. Для повышения эффективности ранней диагностики и оказания помощи пациентам с БА в России необходима последовательная реализация мер, разработанных в 2022 г. в рамках «Комплексной междисциплинарной и межведомственной программы профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста» [7].

Большое значение имеют разработка маршрутизации пациентов с БА и развитие связей между амбулаторным звеном и специализированными центрами, где оказывается помощь пациентам с КН. В ходе обсуждения были представлены результаты опроса представителей восьми центров из Москвы и Санкт-Петербурга, показавшие, что наиболее активно пациентов с БА направляют неврологи, затем психиатры, гериатры, терапевты, кардиологи и врачи общей практики (рис. 1).

На Экспертном совете также была особо отмечена целесообразность постепенного внедрения в клиническую практику методов биологической диагностики альцгеймеровского патологического процесса (так называемых «биомаркеров»), которые позволяют надежно верифицировать диагноз, в том числе на самых ранних стадиях заболевания.

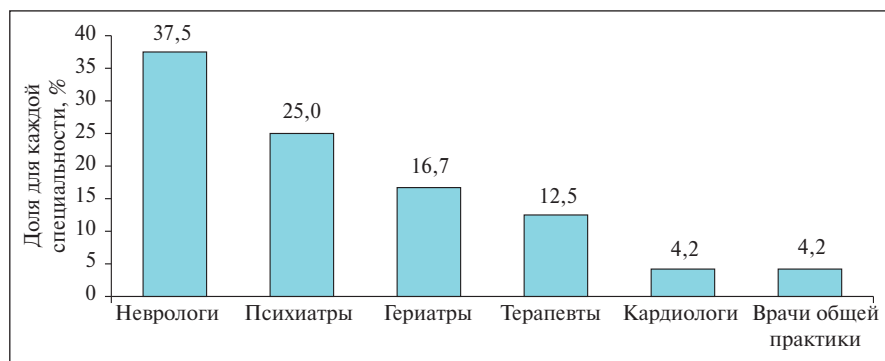


Рис. 1. Результаты опроса специалистов из девяти научно-практических центров: ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова; Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (Сеченовский Университет); Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; Психиатрическая больница № 1 им. Н.А. Алексеева; Центр экстрапирамидных и когнитивных расстройств РМАНПО; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Федеральный центр мозга и нейротехнологий, ФГБНУ «Научный центр неврологии». На рисунке представлено распределение ответов на вопрос: «Какие специалисты направляют пациентов с болезнью Альцгеймера в Ваш центр?», %

Fig. 1. Results of a survey of specialists from nine research and practical centers (Almazov National Medical Research Center; A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases of Sechenov University; Scientific and Clinical Centre for Gerontology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; S.M. Kirov Military Medical Academy; Psychiatric Hospital No. 1 named after N.A. Alexeev; Center for Extrapyramidal and Cognitive Disorders of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Mental Health Research Centre; Federal Center for Brain and Neurotechnology; Research Center of Neurology). Distribution of responses to the question: “Which specialists refer patients with Alzheimer's disease to your center?”, %

Хотя эти методики пока не доступны в условиях первичного звена, они начинают использоваться в специализированных центрах диагностики и лечения нарушений памяти. Эксперты поделились собственным опытом использования биологических диагностических методик.

Оптимальные диагностические критерии БА: мнение экспертов

В настоящее время как в научных исследованиях, так и в клинической практике используются различные диагностические критерии для БА (МКБ-10 и МКБ-11, DSM-V [8], NIA-AA [9] и др.). В ходе обсуждения была отмечена целесообразность имплементации в клиническую практику диагностических критериев БА Международной рабочей группы (International Working Group-3, IWG) 2021 г. (см. таблицу) [10]. Особо отмечено, что данные диагностические критерии позволяют устанавливать диагноз «определенной» или «вероятной» БА на этапе УКН, что снимает формальное препятствие для диагностики БА клиницистами непсихиатрического профиля. Важным преимуществом данных критериев является то, что в них, в отличие от диагностических критериев NIA-AA, учитывается клинический фенотип заболевания. По мнению экспертов, клинические особенности пациента не должны игнорироваться даже при наличии возможности исследования биомаркеров.

Клинические фенотипы БА

Выделяют типичные и атипичные фенотипы БА (см. таблицу) [10]. Самым распространенным является *амнестический* фенотип, при котором первый и доминирующий клинический признак заболевания — это прогрессирующие нарушения памяти. Эксперты отметили большое значение

нейропсихологических методик для ранней диагностики амнестического фенотипа БА. Так, достаточно чувствительным методом, который позволяет не просто зафиксировать наличие мнестических расстройств, но и проанализировать их качественные особенности, является заучивание слов с процедурой семантического опосредования и подсказками при воспроизведении (Free and Cued Selective Reminding Test — Immediate Recall, FCSRT-IT, и его модификации) [11–13].

К другим типичным фенотипам БА, согласно критериям В. Dubois и соавт. [10], относится первичная прогрессирующая афазия. Она характеризуется опережающим нарастанием речевых расстройств по сравнению с нарушениями памяти на события жизни или другими КН. При наиболее характерной для БА логопенической форме первыми симптомами являются трудности называния предметов и поиск слов при построении речевого высказывания, из-за чего речь пациента становится прерывистой (с паузами). Понимание обращенной речи сохранено [14, 15].

Синдром задней корковой атрофии характеризуется прогрессирующими нарушениями зрительного гнозиса. Характерны прогрессирующие зрительно-предметная агнозия, прозопагнозия, алексия и зрительно-пространственная агнозия. Память на события жизни и другие когнитивные функции первое время не нарушены [16, 17].

К редким фенотипам БА, согласно диагностическим критериям IWG, относятся поведенческий (дизрегуляторный) вариант, кортико-базальный синдром и аграмматическая или семантическая форма первичной прогрессирующей афазии.

Поведенческий (дизрегуляторный) вариант БА характеризуется снижением критики и связанными с этим прогрессирующими поведенческими особенностями в виде

дезингибиции, импульсивности, бестактности, асоциальности, изменения пищевых привычек при формальном (по результатам тестов) отсутствии выраженных КН [18]. Под кортико-базальным синдромом обычно понимается сочетание латерализованной экстрапирамидной симптоматики (паркинсонизм, дистония) с моторной апраксией и/или стереоанестезией (астереогноз) в тех же конечностях. Обычно кортико-базальный синдром вызывается таупатией или TDP-43-ассоциированной дегенерацией, но в редких случаях может быть обусловлен альцгеймеровской патологией [19].

Аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии проявляется снижением беглости речи, апраксией артикуляции речи, расстройством ее грамматического строя. При семантической форме страдает понимание речи. Обе формы относятся к редким фенотипам БА [14, 15].

Эксперты отметили, что при неклассическом дебюте ранняя диагностика представляет собой объективно трудную клиническую задачу. Тем не

*Диагностические критерии БА IWG (2021)
IWG (International Working Group-3) diagnostic criteria
for AD (2021)*

Биомаркеры	Вероятность диагноза БА	Дальнейшие исследования
<i>Типичный фенотип: амнестический, логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии, синдром задней корковой атрофии</i>		
A+T+	Установленный	Нет необходимости
A+T–	Вероятный	Исследование таупатии (ПЭТ, ЦСЖ)
A–T+	Возможный	Исследование амилоидоза (ПЭТ, ЦСЖ)
A–T–	Исключен	Полное обследование для поиска причины
<i>Нетипичные фенотипы: поведенческая (дизрегуляторная) форма, кортико-базальный синдром, аграмматический или семантический вариант первичной прогрессирующей афазии</i>		
A+T+	Вероятный	Не требуются
A+T?	Возможный	Исследование таупатии (ПЭТ, ЦСЖ)
A+T–	Возможный	То же
A–T+	Маловероятный	Полное обследование для поиска причины
A–T–	Исключен	То же

Примечание. А — амилоид; Т — тау-протеин; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ЦСЖ — исследование цереброспинальной жидкости.

менее использование Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) [20] и теста 3-КТ [21] позволяет достаточно рано установить наличие в том числе неамнестических КН. Эти тесты могут использоваться и на стадии УКН при легкой деменции. В то же время тест Мини-Ког [22], рекомендованный для врачей общей практики, не чувствителен на стадии додементных КН. Поэтому при наличии активных когнитивных жалоб со стороны пациента или его родственников пациент должен быть направлен к профильному специалисту, несмотря на отрицательный результат теста Мини-Ког.

Биологические маркеры (биомаркеры) БА

Для верификации диагноза БА эксперты в соответствии с общепринятым международным подходом рекомендуют использовать три вида биомаркеров (**критерии АТН**):

А — биомаркеры церебрального амилоидоза: накопление амилоида по данным ПЭТ, низкий уровень $A\beta_{42}$ в ЦСЖ;

Т — биомаркеры таупатии: признаки таупатии при ПЭТ, повышенный уровень фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ;

Н — биомаркеры нейродегенерации: повышенное содержание общего тау-протеина в ЦСЖ, гипометаболизм глюкозы по данным ПЭТ и признаки атрофии головного мозга по данным МРТ.

Биомаркеры церебрального амилоидоза. Отложение патологического амилоидного белка ($A\beta$) в головном мозге в виде сенильных бляшек было описано еще А. Альцгеймером в начале XX в. и всегда считалось одним из основных морфологических критериев диагноза заболевания. Однако идея, что церебральный амилоидоз может играть каузальную роль в развитии деменции, была озвучена лишь после описания J. Hardy мутации в гене *APP* (Amyloid Precursor Protein; белок — предшественник амилоида), которая obligatно приводит к развитию аутосомно-доминантной семейной формы БА [23]. Согласно классической «амилоидной гипотезе», отложение в головном мозге патологического белка является самым ранним событием патогенеза БА [9, 23]. Поэтому при позитивных амилоидных биомаркерах и негативных маркерах таупатии ($A+T-$), говорят об *альцгеймеровских изменениях*, но еще не о *болезни Альцгеймера* [23, 24]. Однако отложение патологического белка $A\beta$ не только является первым звеном в развитии нейродегенеративного процесса, но и обладает собственным токсическим действием в отношении нейронов [24, 25].

Для прижизненной диагностики церебрального амилоидоза используется исследование ЦСЖ или ПЭТ со специфическим радиолигандом (так называемая питтсбургская субстанция). Однако в силу объективных обстоятельств, а именно — крайне непродолжительного времени жизни радиолиганда, использование ПЭТ-верификации диагноза БА в настоящее время в России недоступно. Постепенно входит в практику другой метод — определение в ЦСЖ содержания фрагментов амилоидного белка ($A\beta_{42}$). Для БА, в том числе ранних и даже бессимптомных стадий этого заболевания, характерно снижение содержания $A\beta_{42}$ в ЦСЖ [9, 26].

Биомаркеры таупатии. Наряду с сенильными бляшками в качестве морфологического подтверждения диагноза БА всегда рассматривалось обнаружение в цитоплазме ней-

ронов или в межклеточном пространстве нейрофибрилярных сплетений, которые представляют собой гиперфосфорилированные молекулы тау-протеина. Последний в норме образует внутреннюю мембрану нейронов, поэтому изменение его биохимических свойств ведет к разрушению цитоскелета и к гибели клеток. Предполагается, что при БА патология тау-протеина вторична по отношению к церебральному амилоидозу ($A+T+$) [24, 25].

Для выявления биомаркеров таупатии обычно проводится исследование ЦСЖ. При этом определяют содержание двух показателей: общее содержание тау-протеина (total-tau) и содержание фосфорилированного тау-протеина (phospho-tau). Уровень общего тау-белка повышается как при БА, так и при ряде других нейродегенераций (лобно-височная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич), в то время как фосфорилированный тау-протеин считается более специфичным для БА [9, 26].

Эксперты поделились собственным опытом исследования биомаркеров церебрального амилоидоза и таупатии в ЦСЖ. В Научном центре неврологии данные исследования выполняются с 2018 г., и на момент проведения Экспертного совета было выполнено около 170 исследований. За 6 мес, предшествующих Экспертному совету, биомаркеры в ЦСЖ были определены у 17 пациентов с классическим амнестическим фенотипом БА, 16 из которых находились на стадии УКН или легкой деменции. У семи из них (41%) определялись биомаркеры как церебрального амилоидоза, так и таупатии ($A+T+$), что соответствует диагнозу «установленная БА» по критериям В. Dubois и соавт. У шести пациентов (35%) определялись начальные альцгеймеровские изменения ($A+T-$), что соответствует «вероятной БА». Только таупатия ($A-T+$, «возможная БА») определялась у трех пациентов (18%). При логопеническом варианте первичной прогрессирующей афазии (всего пять пациентов) «установленная БА» ($A+T+$) определялась у четырех пациентов (80%), «вероятная БА» ($A+T-$) — у одного пациента (20%). Задняя корковая атрофия (пять пациентов) характеризовалась профилем биомаркеров $A+T+$ во всех случаях. Нетипичные фенотипы БА (12 пациентов) в пяти случаях (42%) имели профиль биомаркеров $A+T+$ («вероятная БА»), в трех случаях (24%) — $A+T-$ («возможная БА»), в двух (17%) — $A-T+$ («БА маловероятна»), и в двух случаях диагноз БА был исключен.

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета проведен анализ биомаркеров БА в ЦСЖ у 63 пациентов (16 мужчин и 47 женщин; средний возраст — $72\pm 8,7$ года) с типичной клинической картиной БА (30 пациентов на стадии УКН и 33 — на стадии легкой деменции) [27]. Анализ биомаркеров подтвердил диагноз в 54 наблюдениях (85,3%) и исключил его у остальных девяти пациентов (14,7%). Также показана информативность анализа биомаркеров при раннем дебюте БА [28] и синдроме задней корковой атрофии [29]. В настоящее время точная диагностика БА, основанная на изучении биомаркеров заболевания в ЦСЖ, имеет большое практическое значение, потому что на стадии УКН и легкой деменции возможно проведение антиамилоидной терапии для профилактики прогрессирования БА.

В Российском геронтологическом научно-клиническом центре анализ ЦСЖ на биомаркеры БА впервые проведен в 2016 г. методом иммуноферментного анализа

(ИФА), однако результаты оказались спорными. С 2023 г. используется методика электрохемилюминесценции. На Экспертном совете были доложены результаты исследования 83 пациентов. Снижение содержания амилоидных пептидов в сочетании с повышением содержания фосфорилированного тау-протеина (диагноз «БА» по NIA-AA) определялось в 30 случаях (34,8%). Снижение содержания амилоидных пептидов при нормальном уровне фосфорилированного тау-протеина («альцгеймеровские изменения» по NIA-AA) обнаружено у 41 пациента (47,7%). У 12 (17,5%) пациентов с клинической картиной БА биологические методики не подтвердили данный диагноз. Пациенты с отрицательным профилем биомаркеров (А–Т–) характеризовались более высокими показателями нейропсихологических тестов по сравнению с остальными, в то время как существенных различий по данным нейровизуализации (выраженность медиальной височной атрофии, стадия гипертензивности белого вещества по Fazekas) получено не было. Также не определялись значимые различия между группами пациентов с различным профилем биомаркеров (А+Т+, А+Т–, А–Т+) как по нейропсихологическим тестам, так и по данным нейровизуализации.

В Клинике нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России в 2012–2013 гг. исследование биомаркеров церебрального амилоидоза и таупатии с помощью ИФА было выполнено 148 пациентам (50 пациентов с БА, 32 пациента с амнестическим вариантом УКН, 15 пациентов с сосудистой деменцией, 28 пациентов с УКН вследствие цереброваскулярной патологии, 23 пациента со смешанной деменцией). У пациентов с УКН регистрировалось значи-

мое снижение концентрации $A\beta_{42}$ при незначительном повышении уровня общего тау-белка. В группе обследованных с БА уровень β -амилоида был также значимо снижен, а тау-протеина – резко повышен, при этом значения концентраций этих показателей значимо отличались, в том числе и от группы больных с УКН ($p < 0,01$). По мере прогрессирования болезни отмечалось неуклонное повышение уровня тау-белка в ЦСЖ. Наиболее информативным показателем оказалось отношение уровней тау-белка к $A\beta_{42}$ (коэффициент нейродегенерации) [30].

Биомаркеры нейродегенерации. Для выявления атрофических изменений головного мозга используются методы структурной нейровизуализации: компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга. Очевидно, что данные методы позволяют уточнить наличие и преимущественную локализацию церебральной атрофии, но не ее причину. Поэтому при отсутствии позитивных биомаркеров церебрального амилоидоза и таупатии (А–Т–N+) следует искать иную этиологию КН [нейродегенерация с тельцами Леви (синуклеинопатия), таупатия, TDP-43-протеинопатия, цереброваскулярные заболевания и др.].

Выраженность и локализация церебральной атрофии в наибольшей степени соответствуют количественным и качественным особенностям КН. При типичном амнестическом фенотипе БА атрофический процесс начинается с медиальных отделов височной доли. Эксперты рекомендуют для широкого использования на практике шкалу атрофии медиальных отделов височных долей (рис. 2) [31], которая позволяет провести количественную оценку выраженности атрофии значимой для мнестической функции зоны мозга. При других клинических формах БА описывается иная локализация атрофических изменений: при логопенической форме первичной прогрессирующей афазии – это левая височная доля, при синдроме задней корковой атрофии – затылочные доли и пр. [9].

Среди всех маркеров нейродегенерации наиболее ранним и информативным является снижение метаболизма в определенных структурах головного мозга, определяемое с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [32]. При БА достаточно специфичным является билатеральное снижение метаболизма в теменной и медиобазальной височной коре, задних отделах поясной извилины [33–35].

Лечение БА

В настоящее время средствами терапии БА, основанной на доказательствах, являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и/или мемантин. Указанные препараты оказывают скромный, но значимый клинический эффект в виде улучшения когнитивных функций, регресса поведенческих расстройств, повышения самостоятельности пациентов в повседневной жизни, уменьшения нагрузки на ухаживающих лиц. Однако базисная терапия не влияет или влияет в незначительной степени на темпы прогрессирования заболевания, поэтому не может предотвратить развитие со временем тяжелой деменции [36, 37]. Эксперты отметили широкое назначение мемантина в нашей стране, но недостаточное назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Это в ряде случаев приводит к тому, что пациенты с деменцией не получают в нашей стране даже той скромной помощи, которая существует сейчас, в полном объеме.

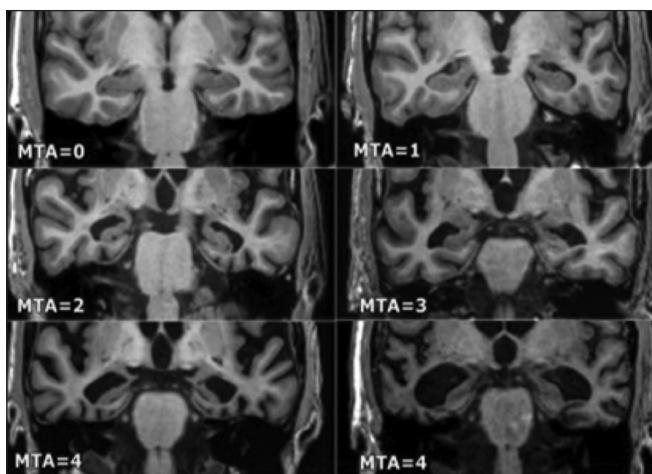


Рис. 2. Шкала атрофии медиальных отделов височных долей (medial temporal lobe atrophy, MTA) [31].

- 0 – нет атрофии; 1 – только расширение хориоидной щели;
 - 2 – также расширение височного рога бокового желудочка;
 - 3 – умеренная потеря объема гиппокампа (уменьшение высоты); 4 – выраженная потеря объема гиппокампа
- Fig. 2. Scale of medial temporal lobe atrophy (MTA) [31].**
- 0 – no atrophy; 1 – widening of the choroidal fissure only;
 - 2 – additional widening of the temporal horn of the lateral ventricle;
 - 3 – moderate loss of hippocampal volume (decrease in height);
 - 4 – severe loss of hippocampal volume

Наиболее перспективной, по мнению экспертов, представляется антиамилоидная болезнь-модифицирующая терапия. Некоторые антиамилоидные препараты продемонстрировали в рандомизированных клинических исследованиях способность снизить темп прогрессирования БА при раннем назначении [38–41]. Однако, по единому мнению экспертов, главным условием успешного внедрения болезнь-модифицирующей терапии в нашей стране является оптимизация ранней диагностики: нозологический диагноз БА должен был установлен и подтвержден биомаркерами на стадии как УКН, так и легкой деменции.

Выводы

1. Необходимо повышение информированности врачей общей практики, неврологов, психиатров и гериатров о клинических особенностях типичных и атипичных фенотипов БА, о наиболее ранних проявлениях данного заболевания, его нейрорадиологических характеристиках.
2. Для скрининга деменции в условиях первичного амбулаторного звена следует рекомендовать тест Мини-Ког, для диагностики умеренных КН – Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), МоСА-тест или тест 3-КТ, для уточнения наличия или отсутствия специфических для БА особенностей нарушений памяти – тест FCSRT или его упрощенные модификации.
3. При отсутствии полного протокола нейропсихологического исследования и одновременных активных когнитивных жалобах (со стороны как самого пациента, так и его

родственников) пациента следует вести как пациента с КН и, при возможности, направлять его в специализированное учреждение для дообследования.

4. Для оптимизации ранней диагностики БА необходимо внедрение в практику биологических методов верификации диагноза, среди которых в настоящее время возможна оценка маркеров церебрального амилоидоза и тау-протеина в ЦСЖ.

5. Следует более полно использовать возможности существующей симптоматической терапии БА. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин показаны на стадии легкой деменции, с последующим переходом на их комбинацию на стадиях умеренной и тяжелой деменции.

6. Антиамилоидная болезнь-модифицирующая терапия – одна из наиболее перспективных терапевтических опций. Некоторые антиамилоидные препараты продемонстрировали в рандомизированных клинических исследованиях способность снизить темп прогрессирования БА на стадии УКН и легкой деменции.

7. Ведение пациентов с БА должны осуществлять неврологи, психиатры и гериатры в зависимости от особенностей клинической картины и желания самого пациента или его родственников. Врачи общей практики и терапевты должны осуществлять скрининг когнитивных расстройств по жалобам и объективному анамнезу, а также с использованием тестов Мини-Ког и MMSE. При наличии нарушений врачи общей практики и терапевты должны направлять пациентов к неврологам, психиатрам или гериатрам для уточнения диагноза и терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prince M, Prina M, Guerchet M. The world Alzheimer's report 2013. Journey of caring: an analysis of long-term care for dementia. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/worldalzheimerreport2013.pdf>
2. Saxena S. Dementia world report: a public health priority. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
3. Wimo A, Prince M. The world Alzheimer's report 2010: the global impact of dementia. Alzheimer's disease International. Available at: https://www.alz.org.documents/national/world_alzheimer_report_2010.pdf
4. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778–83. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5. Epub 2013 Feb 6.
5. Поликарпов АВ, Александрова ГА, Голубев НА и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. М.; 2018. Доступно по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god> [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. General morbidity of the adult population of Russia in 2017. Part 4. M.; 2018. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god> (In Russ.)].
6. 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, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97–102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.)].
7. Яхно НН, Ткачева ОН, Гаврилова СИ и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(1):6–16. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16 [Yakhno NN, Tkacheva ON, Gavrilova SI, et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile people. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny* = *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(1):6–16. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16 (In Russ.)].
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013. xlv, 947 p.
9. 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
10. 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.
11. Buschke H. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol*. 1984 Nov;6(4):433–40. doi: 10.1080/01688638408401233
12. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol*. 1987;3:13–36.
13. Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, et al. Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997 Oct;19(5):676–91. doi: 10.1080/01688639708403753
14. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):335–46. doi: 10.1002/ana.10825

15. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.
16. Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Feb;25(1):52-75. doi: 10.1212/CON.0000000000000696
17. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement*. 2017 Aug;13(8):870-84. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.014. Epub 2017 Mar 2.
18. Lehtine E, Gueniat J, Jourda S, et al. Improving the Diagnosis of the Frontal Variant of Alzheimer's Disease with the DAPHNE Scale. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(4):1735-45. doi: 10.3233/JAD-201088
19. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Apr;83(4):405-10. doi: 10.1136/jnnp-2011-300875. Epub 2011 Oct 21.
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. doi: 10.1111/jgs.15925
21. Гурова ДА, Васенина ЕЕ, Левин ОС. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2016;116(6-2):35-40. doi: 10.17116/jnevro20161166235-40 [Gutrova DA, Vasenina EE, Levin OS. Screening of cognitive impairment in the old and old-old population with the 3-CT scale. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(6-2):35-40. doi: 10.17116/jnevro20161166235-40 (In Russ.)].
22. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The Mini-Cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Nov;15(11):1021-7. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6
23. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10;256(5054):184-5. doi: 10.1126/science.1566067
24. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci*. 2022 Jan;23(1):53-66. doi: 10.1038/s41583-021-00533-w. Epub 2021 Nov 23.
25. Левин ОС, Васенина ЕЕ. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2016;116(6-2):3-9. doi: 10.17116/jnevro2016116623-9 [Levin OS, Vasenina EE. Twenty-five years of the amyloid hypothesis of alzheimer disease: advances, failures and new perspectives. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(6-2):3-9. doi: 10.17116/jnevro2016116623-9 (In Russ.)].
26. Ebenau JL, Timmers T, Wesselman LMP, et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology*. 2020 Jul 7;95(1):e46-e58. doi: 10.1212/WNL.0000000000009724. Epub 2020 Jun 10.
27. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. 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 [Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, et al. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 (In Russ.)].
28. 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, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.)].
29. Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ, Тюрина АЮ. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 [Grishina DA, Khayalievna NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 (In Russ.)].
30. Лобзин ВЮ, Емелин АЮ, Одинак ММ и др. Значение определения белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости в диагностике когнитивных расстройств сосудистого и нейродегенеративного генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):21-7. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2450 [Lobzin VYu, Emelin AYU, Odinak MM, et al. Value of determining the cerebrospinal fluid protein markers of amyloidosis and neurodegeneration in the diagnosis of vascular and neurodegenerative cognitive impairments. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):21-7. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2450 (In Russ.)].
31. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Oct;55(10):967-72. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967
32. Xiong X, He H, Ye Q, et al. Alzheimer's disease diagnostic accuracy by fluid and neuroimaging ATN framework. *CNS Neurosci Ther*. 2024 Feb;30(2):e14357. doi: 10.1111/cns.14357. Epub 2023 Jul 12.
33. Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25 [Litvinenko IV, Emelin AYU, Lobzin VYu, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25 (In Russ.)].
34. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, et al; BIOMARKAPD Project. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *Neuroimage Clin*. 2018 Jan 28;18:167-77. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.019
35. Levin F, Ferreira D, Lange C, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Feb 19;13(1):49. doi: 10.1186/s13195-021-00785-9
36. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Jun;16(3):247-53. doi: 10.7861/clinmedicine.16-3-247
37. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007 Nov 27;4(11):e338. doi: 10.1371/journal.pmed.0040338
38. Atri A. Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Semin Neurol*. 2019 Apr;39(2):227-40. doi: 10.1055/s-0039-1678581. Epub 2019 Mar 29.
39. Громова ДО. Новое в терапии болезни Альцгеймера. *Поведенческая неврология*. 2024;16(5):111-119

2021;(2):48-55. doi: 10.46393/2712-9675_2021_2_48_55
[Gromova DO. New in the therapy of Alzheimer's disease. *Povedencheskaya nevrologiya = Behavioral Neurology*. 2021;(2):48-55. doi: 10.46393/2712-9675_2021_2_48_55 (In Russ.)].

40. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2021 Jul;68:101339.

doi: 10.1016/j.arr.2021.101339. Epub 2021 Apr 5.

41. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948. Epub 2022 Nov 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.07.2024/01.10.2024/02.10.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Эйсай». 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 Eisai. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
Васенина Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2600-0573>
Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>
Воробьев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>
Гаврилова С.И. <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>
Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>
Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>
Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>
Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>
Костюк Г.П. <https://orcid.org/0000-0003-4320-3644>
Левин О.С. <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>
Мхитарян Э.А. <http://orcid.org/0000-0003-2597-981X>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
Ткачева О.Н. <http://orcid.org/0000-0002-4193-688X>
Шпилюкова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>