

Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А.  
 ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия  
 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

## Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями

В статье приведены данные о современных методах нейровизуализационной диагностики болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений (КН). Методы структурной нейровизуализации позволяют выявить потенциально излечимые заболевания, приводящие к деменции, а также оценить выраженность и локализацию атрофических и цереброваскулярных изменений мозговой ткани. Особое внимание уделяется специфическим признакам болезни Альцгеймера: визуальной оценке срезов, применению различных оценочных шкал (GCA, MTA, Koedam). Рассмотрены сосудистые изменения, наиболее значимые для развития КН. Представлен новый подход к диагностике КН с учетом биомаркеров амилоидоза, таупатии, нейродегенерации и цереброваскулярного повреждения. Результаты собственных исследований с применением позитронно-эмиссионной, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной магнитно-резонансной томографии покоя позволяют рекомендовать эти методы для ранней диагностики КН различного генеза.

**Ключевые слова:** нейровизуализация; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; сосудистые когнитивные нарушения; «смешанная» деменция.

**Контакты:** Владимир Юрьевич Лобзин; [vladimirlobzin@mail.ru](mailto:vladimirlobzin@mail.ru)

**Для ссылки:** Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):18–25.

### *Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment*

*Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.*

*S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia  
 6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044*

The paper provides data on current neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment (CN). Structural neuroimaging methods can identify potentially treatable diseases leading to dementia and assess the magnitude and localization of atrophic and cerebrovascular changes in brain tissue. Particular attention is paid to the specific signs of Alzheimer's disease: to the visual assessment of sections and the use of various rating scales (GCA, MTA, Koedam). Vascular changes that are most significant for the development of CI are considered. A new approach to diagnosing CI is presented, by taking into account the biomarkers of amyloidosis, tauopathy, neurodegeneration, and cerebrovascular damage. The results of the authors' own investigations using positron emission tomography, single photon emission computed tomography, magnetic resonance spectroscopy, and functional magnetic resonance imaging at rest allow these techniques to be recommended for the early diagnosis of CI of different genesis.

**Keywords:** neuroimaging; Alzheimer's disease; vascular dementia; vascular cognitive impairment; mixed dementia.

**Contact:** Vladimir Yuryevich Lobzin; [vladimirlobzin@mail.ru](mailto:vladimirlobzin@mail.ru)

**For reference:** 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(Suppl. 3):18–25.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25

Среди различных актуальных проблем современной неврологии когнитивные нарушения (КН) занимают особое место в связи с высочайшей медико-социальной значимостью и необходимостью слаженной работы врачей различных специальностей. Распространенность КН настолько велика, что все большее число специалистов говорят о «тихой» эпидемии таких нарушений. При этом термин «тихая» можно понимать и как характеристику клинической картины большинства заболеваний, проявляющихся развитием КН,

и как пока еще недостаточное внимание общества, в том числе, к сожалению, и врачебного, к данной проблеме.

Между тем, по данным ВОЗ, в 2015 г. в мире насчитывалось 47,47 млн официально зарегистрированных больных с деменцией. Более того, предполагается рост числа таких пациентов к 2030 г. до 75,63 млн, а к 2050 г. число больных с деменцией может достичь 135,46 млн [1]. Доля болезни Альцгеймера (БА) — наиболее частой причины деменции — составляет около 60–80% всех случаев в Европе, а сосуди-

стая деменция (СД) по распространенности занимает второе место, составляя около 20–25% всех случаев. Однако существует большой разброс данных о частоте встречаемости «чистых» форм сосудистой деменции (от 2 до 24%), нередко наблюдается ее гипердиагностика, не учитывается роль сопутствующей нейродегенеративной патологии, хотя в структуре КН доля «смешанных» форм может достигать 22% [2, 3].

Несмотря на то что установление синдрома деменции до настоящего времени основывается преимущественно на клинических критериях, нейровизуализационная диагностика при обследовании пациентов является обязательной, при этом интерпретация данных зачастую вызывает значительные трудности. Некорректная трактовка нейровизуализационных изображений часто приводит к переоценке значимости выявленных изменений, традиционно связываемых с цереброваскулярной патологией. Данная проблема является типичной для нашей страны. Нередко анализ томографических изменений ограничивается описанием «сосудистых» очагов и признаков расширения субарахноидальных пространств, при этом делается заключение о наличии «дисциркуляторной энцефалопатии», «ангиоэнцефалопатии». Вместе с тем упускается наиболее значимая для БА особенность структурных изменений головного мозга — относительная селективность церебральной атрофии, преимущественно за счет височно-теменных отделов мозга. Все это приводит к гипердиагностике сосудистой деменции, уменьшению реальных показателей распространенности БА в России, неправильному выбору терапевтического воздействия. Представляется целесообразным и необходимым внесение в протокол описания результатов нейровизуализации количественной оценки выявленных изменений с применением стандартных нейровизуализационных шкал.

Обязательным является использование методов структурной нейровизуализации — компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые применяются для решения двух основных задач: 1) выявление потенциально курабельных заболеваний, способных привести к развитию КН; 2) установление локализации и выраженности атрофических изменений мозговой ткани и выявление признаков цереброваскулярного заболевания или другой актуальной патологии. КТ позволяет решить первую задачу, выявить зоны ишемического и геморрагического повреждения, оценить выраженность общей церебральной атрофии и повреждения белого вещества, однако выявление локальной атрофии и «немых» признаков цереброваскулярной патологии требует включения в диагностический алгоритм различных программ МРТ [4, 5].

Дополнительными возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), функциональная МРТ (фМРТ) и др. Предпринятые в последние годы ширококомасштабные исследования, та-

кие как Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) и Imaging Dementia-Evidence for Amyloid Scanning (IDEAS), продемонстрировали возможности использования данных структурной и функциональной нейровизуализации как высокоинформативных биомаркеров, повышающих достоверность диагностики, в том числе ранней, БА [6].

### Нейровизуализация болезни Альцгеймера

Согласно рекомендациям Американского института изучения старения и Альцгеймеровской ассоциации (NIA-AA), выявление атрофии преимущественно в медиобазальных отделах височной коры и медиальных отделах теменной коры может рассматриваться как биомаркер нейродегенерации альцгеймеровского типа [7]. Преимущественное вовлечение в патологический процесс медиобазальных структур височной доли (энторинальная кора и гиппокамп) подтверждается многочисленными исследованиями с использованием МРТ, в которых показано уменьшение объема серого вещества гиппокампа у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой, при этом наиболее информативным представляется анализ коронарных срезов [8] (рис. 1).

Вместе с тем даже визуальная оценка коронарных срезов не всегда позволяет достоверно оценить выраженность атрофических изменений церебральной коры. Шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA) представляет собой полуколичественную систему оценки, разработанную для верификации атрофии головного мозга, особенно при нейродегенеративных заболеваниях [9]. Она была предложена в 1997 г. французским неврологом F. Pasquier для количественной оценки атрофии у пациентов после инсульта [10].

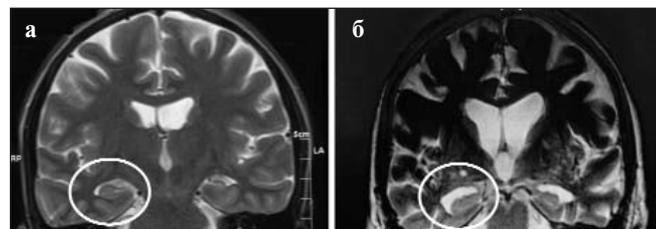


Рис. 1. МРТ головного мозга. Селективная атрофия медиобазальных отделов височной доли (гиппокампов) у пациента с «легкой» (умеренной) деменцией (а) и умеренно-тяжелой деменцией (б) при БА

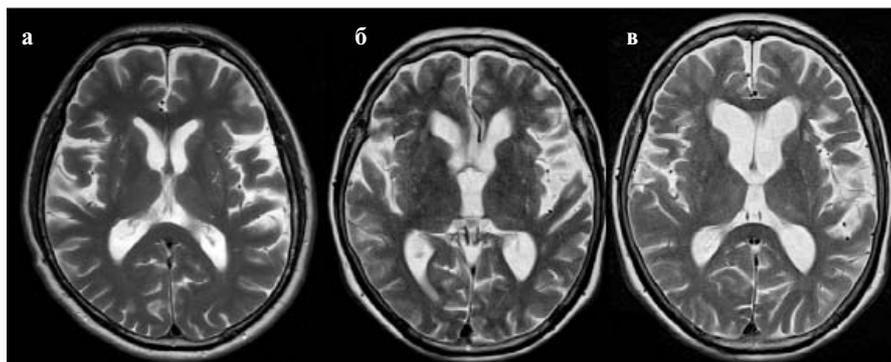


Рис. 2. Оценка выраженности церебральной атрофии по шкале GCA. а — слабовыраженная корковая атрофия (GCA=10 баллов); б — умеренно выраженная корковая атрофия (GCA=16 баллов); в — выраженная корковая атрофия (GCA=26 баллов)

Таблица 1. МТА-шкала

| Балл | Характерные изменения   |
|------|---|
| 0    | В области гиппокампов нет сигнала от ЦСЖ  |
| 1    | Хориоидальная щель слегка расширена   |
| 2    | Умеренное расширение хориоидальной щели, слегка увеличенный височный рог бокового желудочка и легкое уменьшение высоты гиппокампа   |
| 3    | Значительное расширение хориоидальной щели, умеренное увеличение височного рога бокового желудочка и умеренное уменьшение высоты гиппокампа                                   |
| 4    | Значительное расширение хориоидальной щели, значительное увеличение височного рога бокового желудочка и значительная атрофия гиппокампа с нарушением его внутренней структуры |

**Примечание.** ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.



Рис. 4. Шкала оценки атрофии теменной области Koedat.

*а* – расширение борозд теменной области (Koedat=1); *б* – снижение объема извилин теменной области (Koedat=2); *в* – выраженная атрофия теменной области по типу «лезвия ножа» (Koedat=3)

Шкала GSA позволяет оценивать атрофические изменения по данным МРТ в 13 областях мозга. В каждом полушарии отдельно оценивается состояние борозд лобной, теменно-затылочной и височной областей, желудочковой системы в диапазоне от 0 до 3 баллов, где 0 баллов – нормальный объем / нет расширения желудочков; 1 балл – расширение борозд / легкое расширение желудочков; 2 балла – снижение объема извилин / умеренное расширение желудочков; 3 балла – атрофия по типу «лезвия ножа» / выраженное расширение желудочков (рис. 2).

Выраженность общей корковой атрофии имеет важное диагностическое значение, но более специфичными являются атрофические изменения в височно-теменных отделах коры головного мозга, наиболее заметные на коронарных срезах. С этой целью может применяться шкала атрофии медиальных отделов височной доли (medial temporal-lobe atrophy; МТА-шкала), которая основана на визуальной оценке T1-взвешенных изображений (ВИ) в коронарной проекции гиппокампов на уровне передней части моста мозга [11] (табл. 1, рис. 3).

Для возраста до 75 лет значимым считается показатель, равный 2 баллам, для лиц старше 75 лет – 3 баллам.

Атрофические изменения, сопровождающие прогрессирование БА, затрагивают также и теменные отделы коры. Шкала оценки атрофии теменной области (шкала Koedat) предназначена для визуальной оценки атрофии теменных долей, в особенности при атипичной форме БА [12]. Для количественной оценки степени выраженности атрофии используют визуальную шкалу от 0 до 3, где 0 – борозды ма-



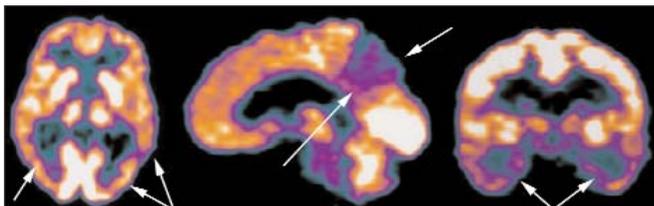
Рис. 3. МРТ головного мозга. T1-ВИ. Умеренное расширение хориоидальной щели (1), слегка увеличенный височный рог бокового желудочка (2) и легкое снижение высоты гиппокампа (3)

ленькие, атрофии извилин нет; 1 – умеренное расширение борозд и умеренная атрофия извилин; 2 – выраженное расширение борозд и выраженная атрофия извилин; 3 – атрофия извилин по типу «лезвие ножа». Оценка атрофии проводится в сагиттальной проекции (задняя часть поясной борозды, теменно-затылочная борозда, прекилиновидная извилина), коронарной проекции (задняя часть поясной борозды, теменная извилина), аксиальной проекции (задняя часть поясной борозды, теменные доли; рис. 4).

Наиболее информативной является оценка атрофических изменений при исследовании в динамике, при этом все шире используется морфометрия головного мозга с применением различных постпроцессинговых методик [13, 14]. Дополнительными диагностическими возможностями также обладает ряд функциональных методик на основе магнитно-резонансных исследований.

**Протонная магнитно-резонансная спектроскопия** позволяет неинвазивно количественно оценивать уровень метаболитов в различных отделах мозга. У пациентов с БА обнаруживается снижение уровней холина (Cho), NAA (N-ацетиласпартата), глутамин/глутамата (Glx), повышение уровней миоинозитола и лактата (Lac) в теменной и височной долях, в заднем отделе поясной извилины, снижение концентрации холина, отношения NAA/креатин в проекции гиппокампов [4, 15].

Физический механизм **функциональной магнитно-резонансной томографии** основан на феномене BOLD-contrast («blood oxygenation level dependent contrast») – изменении сигнала, зависящем от степени насыщения крови кислородом. Усиление активности групп нейронов при предъявлении стимульного материала приводит к значительному повышению их метаболизма, вследствие чего наблюдается резкое повышение потребления кислорода крови. Оценивая регионарное изменение МР-сигнала, можно путем статистической обработки полученных данных составить карты активации и на их основе сделать вывод об анатомической локализации и степени заинтересованности в работе определенных центров головного мозга [16]. У пациентов с



**Рис. 5.** Нарушение накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в проекции теменных, височных долей, гиппокампов, заднего отдела поясной извилины у пациента с «легкой» деменцией при БА

БА с использованием парадигмы на ассоциативную память определяется достоверное снижение уровня активаций в области гиппокампов, задних отделов поясной извилины, в теменной и затылочной областях и ухудшение функциональных связей между фронтальными и каудальными регионами головного мозга [8].

В последнее время приобретает популярность сканирование в состоянии покоя (resting state-fMRI – фМРТ покоя), благодаря чему стала возможной объективная оценка функциональной «коннективности» структур головного мозга. фМРТ покоя является методом, исключаящим участие пациента в исследовании, что повышает объективность получаемых данных о патофизиологически значимых изменениях «функциональной архитектуры» головного мозга при разных проявлениях нейродегенерации.

**Позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ** представляет собой метод прижизненного изучения обменных процессов в ткани головного мозга с возможностью одновременного получения данных о мозговом кровотоке [17, 18]. БА характеризуется снижением церебрального метаболизма преимущественно в неокортикальных ассоциативных областях (задняя поясная извилина, медиобазальная височная и теменная кора; рис. 5).

Снижение метаболизма в височно-теменной коре, согласно рекомендации NIA-AA, следует рассматривать как биомаркер нейродегенеративного повреждения [7, 19]. Чувствительность и специфичность билатерального височно-теменного гипометаболизма при БА составляют в среднем 93 и 63% соответственно [20, 21].

**Однофотонная эмиссионная компьютерная томография** является альтернативным ПЭТ методом, позволяющим косвенно оценивать функциональное состояние клеток мозга и получать представление о регионарной мозговой перфузии, но в то же время более дешевым и доступным в повседневной практике. Сцинтиграфически БА характеризуется билатеральным снижением перфузии в височных и теменных областях, при этом двигательная и чувствительная кора остаются относительно сохранными [4, 6].

Для решения задачи ранней диагностики БА на додементном и даже на доклиническом этапе предлагается использовать ПЭТ с различными лигандами амилоида, что позволяет выявлять патофизиологические признаки альцгеймеровской патологии с высокой чувствительностью и специфичностью на ранних стадиях [4, 22, 23]. В последнее время внедряются и методики визуализации нейрофибрилярных клубков с помощью лигандов тау-белка [24, 25]. Важно отметить, что при прогрессировании заболевания с определенных стадий амилоидная нагрузка не увеличивается, а количество нейрофибрилярных клубков растет, что

коррелирует со степенью тяжести БА. Накопление соответствующих лигандов является биомаркером амилоидоза и таупатии.

Концепция ранней диагностики КН привела к пересмотру существующих исследовательских критериев. Экспертами NIA-AA предложено выделять так называемый «альцгеймеровский синдром» не только при отсутствии деменции, но даже при отсутствии структурных изменений на МРТ в случае выявления амилоидного белка при ПЭТ с так называемым «питтсбургским веществом» (PiB) [19]. Таким образом, существующие биомаркеры можно группировать по так называемой системе ATN, где А – амилоидоз (доказывается снижением уровня  $\beta$ -амилоида в ликворе, или наличием  $\beta$ -амилоида, выявляемого при ПЭТ с PiB), Т – таупатия, агрегированный тау-белок (нейрофибрилярные клубки; доказывается повышением уровня фосфорилированного тау-протеина в ликворе, таупозитивным ПЭТ-исследованием), а N – нейродегенерация (подтверждается структурными изменениями при МРТ, изменениями при ПЭТ с ФДГ и повышением уровня общего тау-белка в ЦСЖ). При профиле биомаркеров «А+Т+N+» пациент соответствует БА, профиль «А+ТN» соответствует доклиническому патологическим изменениям альцгеймеровского типа.

#### **Нейровизуализация цереброваскулярной патологии, сопровождающейся развитием когнитивных нарушений**

Сосудистые КН (СКН) представляют собой гетерогенную группу состояний, характеризующихся различными механизмами развития, клиническими и морфологическими признаками. В связи с этим изменения, выявляемые при нейровизуализации, неоднородны и зависят от того или иного варианта СКН, или, точнее, определяют его [4, 5].

**Постинсультные когнитивные нарушения.** При постинсультных когнитивных нарушениях (ПИКН) КТ- и МРТ-картина характеризуется наличием множественных корковых или подкорковых ишемических очагов (мультиинфарктная деменция), при этом для развития расстройств имеет значение как общий объем поврежденного мозгового вещества, так и локализация повреждения (рис. 6).

Так называемые «стратегические» варианты СКН обусловлены расположением даже небольших инфарктов в областях мозга, особо значимых для мнестико-интеллектуальной деятельности. Согласно критериям NINDS-AIREN, для формирования стратегической деменции наибольшее значение имеет следующая локализация пораженных сосудов и инфарктов: бассейн передних мозговых артерий (билатерально), бассейн парамедианных таламических артерий, нижняя медиальная височная кора, теменно-височные и теменно-затылочные ассоциативные области и угловая извилина, верхняя лобная и теменная зона водораздела, по мере того как они вовлекают доминантное полушарие.

**Болезнь малых сосудов.** Наиболее частой причиной развития СКН является поражение малых сосудов, классическими радиологическими маркерами которого являются лакунарные инфаркты в подкорковом белом и сером веществе и гиперинтенсивный сигнал от белого вещества перивентрикулярных и субкортикальных областей [26] (рис. 7).

Часто обнаруживаемый при сосудистой деменции лейкоареоз является морфологически весьма гетерогенным и может встречаться при самых разных органических и так называемых функциональных и психических заболеваниях, а также у здоровых лиц старческого возраста, что характерно для перивентрикулярной локализации в области задних рогов боковых желудочков. При сосудистой деменции выраженность лейкоареоза более значительна, он может локализоваться как в перивентрикулярных, так и в субкортикальных отделах. Для количественной оценки степени выраженности изменений белого вещества широко используются различные рейтинговые шкалы [27].

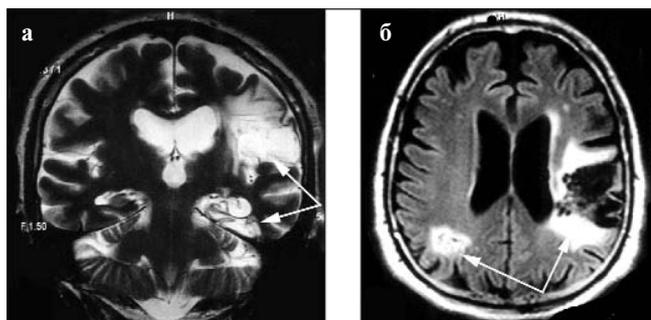
С помощью шкалы Fazekas оценивают повреждение белого вещества, при этом лучше использовать режим FLAIR. Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используют визуальную шкалу от 0 до 3, где 0 – нет лейкоареоза; 1 – множественное точечное поражение; 2 – умеренный сливающийся лейкоареоз; 3 – тяжелый «сливной» лейкоареоз (рис. 8).

Оценка по шкале Fazekas имеет и важное прогностическое значение. Установлено, что 25% больных, имеющие сумму баллов, равную 3, в течение года утрачивают способность к самостоятельному функционированию. С расширением диагностических возможностей современных томографов в качестве дополнительных маркеров патологии малых сосудов стали рассматривать расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена (ПВР), микрокровоизлияния и атрофические изменения [28] (табл. 2).

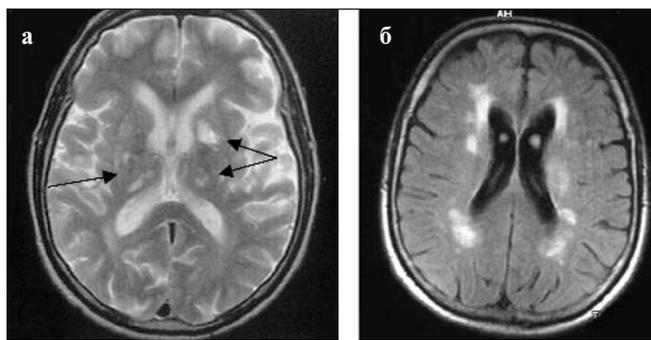
Показано, что расширение ПВР в области семиовальных центров ассоциировано с поверхностным кортикальным сидерозом, диффузное расширение ПВР в белом веществе повышает риск лобарных кровоизлияний, а расширение ПВР в области базальных ганглиев связано с глубинными микрокровоизлияниями и коррелирует с выраженностью артериальной гипертензии.

В настоящее время активно изучается дренажная функция ПВР, их роль в элиминации различных белковых соединений, в том числе  $\beta$ -амилоида, что патофизиологически может отражать взаимодействие сосудистого и нейродегенеративного факторов [29]. До настоящего времени оценка выраженности и диагностической значимости расширения ПВР затруднена и противоречива, в связи с чем сделана попытка разработать алгоритм оценки (The Uniform Neuro-Imaging of Virchow-Robin Spaces Enlargement – UNIVRSE). Предлагается использовать T2-ВИ и учитывать количество расширенных ПВР (>1 мм) как минимум в двух областях (семиовальный центр и базальные ганглии). Использование T1-ВИ может дать сопоставимые результаты, применение режима FLAIR позволяет дифференцировать лакуны и гиперинтенсивный сигнал от белого вещества [30].

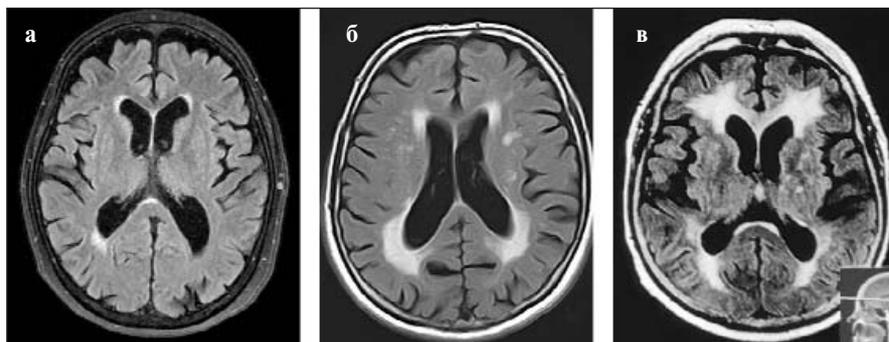
Кроме этого, разработан стандарт нейровизуализационной оценки других маркеров цереброваскулярного повреждения, и в первую очередь – болезни малых сосудов, даны определения, рекомендованы наиболее информатив-



**Рис. 6.** МРТ головного мозга. Мультиинфарктная деменция. а – T2-ВИ (коронарная проекция); б – T1-ВИ (аксиальная проекция). Постишемические кистозно-глиозные изменения левой височно-теменно-затылочной области, медиобазальных отделов левой височной доли, правой теменно-затылочной области (указаны стрелками)



**Рис. 7.** МРТ головного мозга. а – T2-ВИ. Множественные лакуны в таламусах, базальных ганглиях с обеих сторон (указаны стрелками); б – T1-ВИ. Перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз



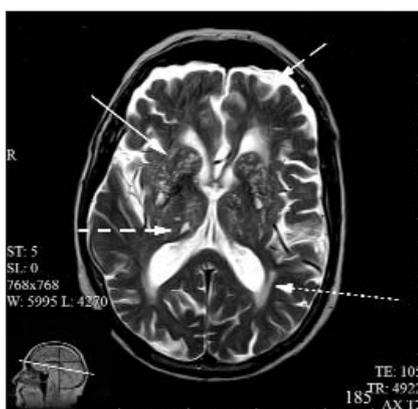
**Рис. 8.** Оценка повреждения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas. а – минимальное повреждение белого вещества – «мягкий» лейкоареоз (Fazekas=1); б – умеренный сливающийся лейкоареоз (Fazekas=2); в – выраженный «сливной» лейкоареоз (Fazekas=3)

ные протоколы исследования (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging – STRIVE) [28]. Предложен термин «недавний малый субкортикальный инфаркт» – инфаркт <20 мм на территории одной перфорирующей артерии с клиническими или нейровизуализационными данными, подтверждающими его развитие в последние несколько недель. Наиболее информативным при этом является режим DWI (см. табл. 2). Остается дискуссионным вопрос: как рассматривать атрофические изменения в контек-

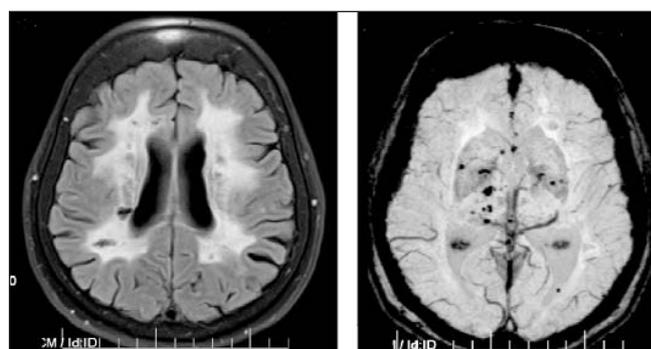
Таблица 2. *Нейровизуализационные маркеры патологии малых сосудов*

|        | Недавние малые субкортикальные инфаркты | Лакуны  | Гиперинтенсивный сигнал от белого вещества | Расширение ПВП | Микро-кровоизлияния |
|--------|---|---------|--|----------------|---------------------|
| Размер | <20 мм                                  | 3–15 мм | Вариабельно                                | <2 мм          | <10 мм              |
| T2     | +                                       | +       | +  | +              | ~                   |
| T1     | –                                       | –       | ~ –  | –              | ~                   |
| FLAIR  | +                                       | – *     | +  | –              | ~                   |
| DWI    | +                                       | ~ –     | ~  | ~              | ~                   |
| T2-GRE | ~                                       | ~**     | +  | ~              | ~ ~                 |

**Примечание.** «+» – гиперинтенсивный сигнал; «–» – гипоинтенсивный сигнал; «~» – изоинтенсивный сигнал; \* – обычно с гиперинтенсивным сигналом по периметру; \*\* – сигнал может быть гипоинтенсивным, если лакуна постгеморрагическая.



**Рис. 9.** МРТ головного мозга, T2-ВИ. Болезнь малых сосудов. Сплошная стрелка – расширенные ПВП, круглые точки – перивентрикулярный лейкоареоз, пунктир – лакуны, длинный пунктир – атрофия лобных долей



**Рис. 10.** МРТ головного мозга. а – режим FLAIR. Выраженный лейкоареоз, субкортикальные лакунарные инфаркты; б – режим SWI. Множественные микрокровоизлияния

сте маркеров патологии малых сосудов? Предложено оценивать те атрофические изменения, которые не связаны с перенесенной травмой или инфарктом, однако нет ясности, как мы можем исключить сопутствующий нейродегенеративный процесс (рис. 9).

**Наследственные ангиопатии.** Наиболее частой и хорошо изученной наследственной ангиопатией является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (англ. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL). Нейровизуализационными маркерами заболевания являются грубое повреждение белого вещества, максимально выраженное в передних отделах височных долей, островке, наружной капсуле, субкортикальных отделах лобных долей парамедианно, лакунарные инфаркты и микрогеморрагии в области базальных ганглиев, зрительных бугров, моста, семиовальных центров [31] (рис. 10).

В настоящее время продолжается изучение новых биомаркеров сосудистой патологии, в первую очередь связанных с оценкой функционального состояния белого вещества, гематоэнцефалического барьера, перфузии мозговой ткани. С этой целью применяются методики диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной (трактография) МРТ, МРС, бесконтрастной магнитно-резонансной

перфузии (методика спиновой маркировки артериальной крови, ASL-перфузия) [6].

Диффузионно-тензорные изображения могут выявлять микроструктурные изменения белого вещества, значительно выходящие за границы изменений, обнаруживаемых при использовании T2- и FLAIR-режимов [32]. Кроме того, можно оценивать количественные показатели, такие как коэффициент фракционной анизотропии, коэффициент диффузии и др., создавать карты проводящих путей. Повреждение аксонов также можно выявить с помощью МРС, оценивая уровень N-ацетиласпартата и креатина. Выявляется снижение NAA и соотношения NAA/Cr (креатин), при этом соотношение NAA/Cr у пациентов с СКН существенно снижено в зоне подкоркового белого вещества по сравнению с больными БА [4].

Динамическая контраст-усиленная МРТ головного мозга позволяет выявить повышение проницаемости церебральных малых сосудов и оценить состояние гематоэнцефалического барьера, однако применение данных методик в практической деятельности ограничено в связи с большой трудоемкостью и отсутствием стандартизации [5].

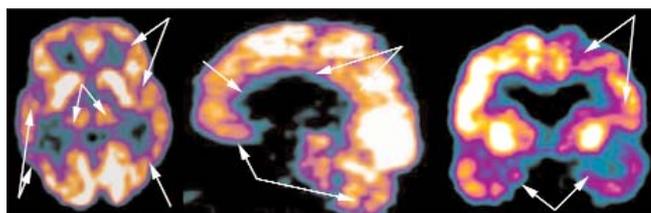
Изменения перфузии и метаболизма при СКН, выявляемые с помощью ОФЭКТ и ПЭТ, носят разнообразный характер, что преимущественно определяется выраженностью и характером цереброваскулярных поврежде-

ний [20]. Функциональные нарушения при цереброваскулярной патологии носят более распространенный характер, чем выявляемые структурные изменения, и редко ограничиваются отдельными зонами. У пациентов с постинсультной деменцией определяется один или несколько обширных участков резкого снижения перфузии или метаболизма, соответствующих зонам структурных изменений. Как правило, по периметру зоны дополнительно определяется область гипометаболизма. У всех пациентов с множественными очагами зоны резкого снижения метаболизма и перфузии сочетаются с диффузным их снижением в коре. У пациентов с болезнью малых сосудов наиболее выраженные нарушения определяются в проекции базальных ганглиев и зрительных бугров и орбитофронтальной коре, что подтверждает феномен разобщения подкорково-корковых образований [20].

Выявление значимых цереброваскулярных изменений может также рассматриваться как важный фактор, способствующий прогрессированию нейродегенеративных изменений. Наряду с биомаркерами амилоидоза, таупатии и нейродегенерации биомаркер цереброваскулярного повреждения (V) может быть включен в систему кодирования, предложенную NIA-AA, и в таком случае профиль «A+T+N+V+» будет соответствовать сочетанию нейродегенеративного и цереброваскулярного процессов, что сегодня отражено в концепции «смешанной» деменции [19].

**«Смешанная» деменция** — это когнитивное снижение, достаточное для ухудшения независимого функционирования в повседневной жизни вследствие сосуществования и взаимного влияния БА (или другого нейродегенеративного заболевания с деменцией) и цереброваскулярной патологии, подтвержденных клиническими и/или нейровизуализационными критериями. Критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN не включают в себя категорию «смешанной» деменции; вместо этого рекомендуется термин «болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием».

Роль сосудистых изменений при нейродегенеративной патологии неоднозначна. Так, например, большие постинсультные очаги не всегда приводят к прогрессированию КН, но в то же время лакуны, корковые микроинфаркты и лейкоареоз могут потенцировать тяжесть нарушений интеллектуально-мнестических функций. Особое внимание уделяется анализу состояния ПВР в связи с установлением их роли в элиминации β-амилоида из головного мозга в свете современных представлений о функционировании лимфатической системы. Таким образом, хроническая



**Рис. 11.** ПЭТ с 18F-ФДГ. «Смешанная» деменция (БА+ЦВЗ). Гипометаболизм в проекции лобных, теменных, височных долей, гиппокампов, базальных ядер, поясной извилины и мозжечка (указан стрелками)

медленно прогрессирующая цереброваскулярная недостаточность способна инициировать и поддерживать каскад патологических процессов, приводящих к БА. А «чистые» случаи сосудистой деменции без изменений, характерных для нейродегенеративной патологии, практически не встречаются, что подтверждается результатами патоморфологических исследований.

Логично, что при применении методов структурной нейровизуализации при «смешанных» вариантах будут определяться как атрофические, так и значимые сосудистые изменения, при этом определяющим фактором значимости выявленных изменений в генезе когнитивной дисфункции может служить анализ соответствия тяжести и паттерна КН выраженности и локализации повреждений мозговой ткани, а также их оценка в динамике. Наиболее важными изменениями, подтверждающими вклад сосудистой патологии в прогрессирование БА, являются нарушения перфузии по данным ОФЭКТ и церебрального метаболизма по данным ПЭТ. Наряду с выраженными нарушениями перфузии и метаболизма в височно-теменных отделах коры головного мозга выявляются очагово-диффузные зоны в проекции базальных ганглиев, зрительных бугров и всех отделах поясной извилины (рис. 11).

Таким образом, сегодняшние возможности различных методов структурной и функциональной нейровизуализации, дополняющих друг друга, позволяют не только успешно решать задачи максимально ранней и точной нозологической диагностики КН, но и значительно уточнить и расширить наши представления о патофизиологических процессах, лежащих в основе формирования различных вариантов расстройств когнитивной деятельности. Все это, безусловно, в перспективе может быть направлено на патогенетическое обоснование применения различных новых терапевтических методов воздействия.

## ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization (WHO). First WHO Ministerial Conference on Global Action against Dementia: Meeting Report. Geneva: World Health Organization; 2015. 78 p.
- Grinberg L, Nitrini R, Suemoto CK, et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: A clinicopathological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(8):1140-5. doi: 10.6061/clinics/2013(08)13
- Zaccai J, Ince P, Brayne C. Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation — a systematic review. *BMC Neurol*. 2006;6(2):1-16. doi: 10.1186/1471-2377-6-2
- Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ и др. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):51-5 [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu, et al. Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments. *Neurologiya, Neuropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):51-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2509
- Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 2016;14(1):174. doi: 10.1186/s12916-016-0725-0
- Staffaroni AM, Fanny MF, McDermott D. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol*. 2017; 37(5):510-37. doi: 10.1055/s-0037-1608808
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
- Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Железняк ИС, Бойков ИВ. Болезнь Альцгеймера: Учебное

- пособие. Санкт-Петербург; 2016. 76 с. [Emelin AYu, Lobzin VYu, Zheleznyak IS, Boikov IV. *Bolezn' Al'tsgeimera: Uchebnoe posobie* [Alzheimer's Disease: Study Guide]. St. Petersburg; 2016. 76 p. (In Russ.)].
9. Harper L, Barkhof F, Fox NC, et al. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2015;86(11):1225-33. doi: 10.1136/jnnp-2014-310090
  10. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1997;36(5):268-72. doi: 10.1159/000117270
  11. 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;55(10):967-72. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967
  12. Koedam E, Lehmann M, van der Flier W, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2618-25. doi: 10.1007/s00330-011-2205-4
  13. Лобзин ВЮ, Киселев ВН, Фокин ВА и др. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2013;3(43):48-54 [Lobzin VYu, Kiselev VN, Fokin VA, et al. The use of magnetic resonance morphometry in the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Vestnik Rossiiskoi VoЕННО-Meditsinskoi Akademii.* 2013;3(43):48-54 (In Russ.)].
  14. Schmitter D, Roche A, Marechal B, et al. An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical.* 2015;7:7-17. doi: 10.1016/j.nicl.2014.11.001
  15. Kantarci K. Magnetic Resonance Spectroscopy in Common Dementias. *Neuroimag Clin N Am.* 2013;23:393-406. doi: 10.1016/j.nic.2012.10.004
  16. Park M, Moon W. Structural MR Imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. *Korean J Radiol.* 2016;17(6):827-45. doi: 10.3348/kjr.2016.17.6.827
  17. Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol.* 2016;31(4):205-15. doi: 10.11138/FNeur/2016.31.4.205
  18. Herholz K. Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Nucl Med.* 2011;52(8):1218-26. doi: 10.2967/jnumed.111.090902
  19. Jack CR, Bennett DA, Blennow K. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* 2018;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
  20. Емелин АЮ, Одинак ММ, Труфанов ГЕ и др. Возможности позитронной эмиссионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике деменций. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2010;4(32):46-51 [Emelin AYU, Odinak MM, Trufanov GE, et al. Possibilities of positron emission computed tomography in the differential diagnosis of dementia. *Vestnik Rossiiskoi VoЕННО-Meditsinskoi Akademii.* 2010;4(32):46-51 (In Russ.)].
  21. Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(11):72-9 [Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(11):72-9 (In Russ.)].
  22. Емелин АЮ. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(4):5-8 [Emelin AYU. New criteria for diagnosing Alzheimer's disease. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(4):5-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-337
  23. Gietl AF, Warnock G, Riese F. Regional cerebral blood flow estimated by early PiB uptake is reduced in mild cognitive impairment and associated with age in an amyloid-dependent manner. *Neurobiol Aging.* 2015;36(4):1619-28. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.036
  24. Pontecorvo MJ, Devous MD, Navitsky M. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain.* 2017;140(3):748-63. doi: 10.1093/brain/aww334
  25. Prvulovic D, Hampel H. Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) and phosphor-tau (p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):367-74. doi: 10.1515/CCLM.2011.087
  26. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):6-25. doi: 10.1038/jcbfm.2015.172
  27. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6. doi: 10.2214/ajr.149.2.351
  28. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GE. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
  29. Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):415-24. doi: 10.3233/JAD-132528
  30. Adams HH, Hilal S, Schwingenschuh P, et al. A priori collaboration in population imaging: The Uniform Neuro-Imaging of Virchow-Robin Spaces Enlargement consortium. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015;1(4):513-20. doi: 10.1016/j.dadm.2015.10.004
  31. Kalimo H, Ruchoux M-M, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol.* 2002;12(3):371-84. doi: 10.1111/j.1750-3639.2002.tb00451.x
  32. Lee DY, Fletcher E, Martinez O, et al. Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging, MCI, and AD. *Neurology.* 2009;73(21):1722-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c33afb

Поступила 10.03.2019

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.