

А.Ю. Емелин

Кафедра нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера

*Представлен анализ новых критериев диагностики разных стадий болезни Альцгеймера (БА), предложенный Национальным институтом старения США. Рассмотрены возможности ранней диагностики БА, включая доклиническую диагностику с использованием лабораторных и нейровизуализационных маркеров бета-амилоида, нейронального повреждения.*

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, критерии диагностики.

**Контакты:** Андрей Юрьевич Емелин [emelinand@rambler.ru](mailto:emelinand@rambler.ru)

*New criteria for diagnosing Alzheimer's disease*

*A. Yu. Emelin*

*Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg*

*The paper gives an analysis of new diagnostic criteria for different stages of Alzheimer's disease (AD), which is proposed by the U.S. National Institute on Aging. It considers possibilities for the early diagnosis of AD, including its preclinical diagnosis using the laboratory and neuroimaging markers beta-amyloid, neuronal damage.*

**Key words:** cognitive impairments, dementia, Alzheimer's disease, diagnostic criteria.

**Contact:** Andrei Yuryevich Emelin [emelinand@rambler.ru](mailto:emelinand@rambler.ru)

При изучении различных наследственных и нейродегенеративных заболеваний нервной системы все большее внимание уделяется оценке доклинических стадий. Раннее выявление заболеваний открывает широкие перспективы для оптимизации и повышения эффективности как лечебных, так и социальных мероприятий.

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой хроническое нейродегенеративное заболевание, приводящее к прогрессирующему ухудшению когнитивных функций и соответственно функциональной активности пациента [1]. Существующие критерии (МКБ-10, DSM-IV, NINDS–ADRDA) позволяют осуществлять диагностику БА только на стадии выраженных когнитивных нарушений, достигающих уровня деменции [2, 3]. При этом чувствительность критериев NINDS–ADRDA составляет 81%, специфичность – 70% [4].

Критерии NINDS–ADRDA помогают установить только возможный и вероятный диагноз БА, в то время как для достоверного диагноза необходимо наличие характерных патоморфологических изменений. Таким образом, основным подходом к диагностике достоверной БА до настоящего времени являлся клиничко-патоморфологический. По сути это привело к тому, что установление достоверного диагноза было возможно только посмертно или после проведения биопсии головного мозга, использование которой крайне ограничено.

Характерные для БА патоморфологические изменения в виде амилоидных бляшек, нейрофибриллярных клубков, повреждения синапсов могут обнаруживаться у лиц пожилого возраста, не имевших при жизни нарушений когнитивных функций [5, 6]. Установлено, что патоморфологические маркеры БА выявляются у 10–36% здоровых людей [7]. Остается неясно, развилась бы у них деменция, если бы они жили дольше? Возможно, некоторые лица резистентны к нейропатологическим изменениям альцгеймеровского типа вследствие церебрального резерва, защитных генетических или других факторов [8]. По-видимому, накопление бета-

амилоида – необходимое, но недостаточное условие для клинической манифестации заболевания. Вероятно, что когнитивное снижение будет проявляться при накоплении амилоида и синаптической дисфункции и/или нейродегенеративных изменениях, включая формирование нейрофибрилл и нейрональную потерю.

В связи с этим группой экспертов американского Национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Альцгеймеровской ассоциации было предложено более четко разграничивать клинические проявления и патоморфологические и патофизиологические процессы, лежащие в их основе [9]. Было постулировано, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях.

Совершенствование диагностики обусловлено активным внедрением в научную и повседневную клиническую практику новых лабораторных и нейровизуализационных методов. К ним относятся определение бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с  $F^{18}$ -дезоксиглюкозой (ФДГ) и лигандами амилоида (так называемое питтсбургское вещество – PIB), волнометрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) [10–14]. Учитывая различную специфичность существующих биомаркеров в отношении альцгеймеровской патологии, предложено разделять их на две категории: 1) биомаркеры, отражающие амилоидоз – снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ и отложение амилоида по данным ПЭТ с PIB; 2) биомаркеры, отражающие нейрональную дегенерацию – повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменной-височных областях по данным ПЭТ с ФДГ, атрофия височной коры (средней, базальной и латеральной) и теменной коры (медиальной и латеральной) по данным МРТ. Кроме того, разработа-

тываются маркеры, отражающие и другие звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, такие как клеточная гибель (маркеры апоптоза), синаптическое повреждение, оксидантный стресс (изопростан), воспаление (цитокины) [15].

Биомаркеры бета-амилоида могут служить индикаторами патофизиологического процесса альцгеймеровского типа как на ранних додементных стадиях заболевания, так и до появления его клинических симптомов. Они могут определяться за 10–20 лет до развития клинических симптомов. Биомаркеры нейронального повреждения приобретают значение на более продвинутых стадиях заболевания, являясь индикаторами распространения и прогрессирования патофизиологического процесса [8].

Таблица 1. Клинические критерии преддементной стадии БА

Клинические критерии преддементной стадии БА
<p><b>Признаки, подтверждающие наличие преддементной стадии БА</b></p> <p>Ухудшение когнитивных функций по сравнению с имевшимся уровнем (со слов пациента, его близких или по данным врачебного осмотра) Объективное подтверждение нарушения в одной или более когнитивных сферах, включая память Сохранение независимости в повседневной жизни</p>
<p><b>Признаки, отрицающие наличие преддементной стадии БА</b></p> <p>Наличие деменции Сосудистая травматическая или токсическая этиология когнитивных нарушений</p>

Таблица 2. Критерии диагностики преддементной стадии БА с помощью биомаркеров

Вероятность преддементной стадии БА	Признаки
Высокая	Отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации
Средняя	Наличие маркеров бета-амилоида или нейродегенерации
Сомнительная	Результаты исследования маркеров бета-амилоида и нейродегенерации малоинформативны
Низкая	Отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации

Включение различных биомаркеров в диагностический алгоритм основывается на следующих положениях: 1) накопление бета-амилоида является первым патологическим признаком и предшествует клиническим симптомам. Это необходимое, но недостаточное условие для развития клинических симптомов умеренного когнитивного нарушения (УКН) или деменции; 2) биомаркеры синаптической

Таблица 3. Общие критерии деменции (согласно NIA)

Общие критерии деменции
Уменьшение возможности выполнять прежнюю работу или повседневные обязанности
Снижение когнитивных функций по сравнению с предыдущим функциональным уровнем
Когнитивные нарушения диагностируются на основании: а) информации, полученной от пациента и его близких; б) объективной оценки (беседа или нейропсихологическое тестирование, последнее необходимо, когда анамнез и оценка когнитивного статуса в рутинной беседе недостаточно информативны)
Когнитивные и поведенческие нарушения затрагивают как минимум две сферы: память; регуляторные функции; зрительно-пространственную функцию; речь; изменения личности, поведения
Нет бреда или большого психического расстройства

дисфункции, включая ПЭТ с ФДГ и функциональную МРТ, могут быть информативными на ранних стадиях, особенно при наличии изоформы гена *apoE4*; 3) структурная МРТ как маркер гибели нейронов приобретает диагностическое значение на более поздних стадиях и коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений; 4) значение биомаркеров вариабельно на разных стадиях заболевания; 5) использование нейровизуализационных маркеров более информативно для определения стадии заболевания, при этом топография связанных с заболеванием нарушений меняется характерным образом по мере его прогрессирования [16–18].

Экспертами NIA выделены три стадии БА (бессимптомная доклиническая, преддементная и деменция) и предложены новые критерии их установления как для клинической практики, так и для научных исследований с использованием биомаркеров [9].

На бессимптомной доклинической стадии использование биомаркеров является основополагающим для установления патофизиологических и нейропатологических изменений у пациентов с отсутствием симптомов или незначительной их выраженностью [8]. Наличие некоторого снижения когнитивных функций не достигает уровня УКН и может расце-

питься как «и не норма, и не УКН». В отечественной литературе эти изменения могут соответствовать категории «легких когнитивных нарушений» [1, 19]. Кроме того, эту же доклиническую стадию предложено диагностировать у лиц с носительством патологической изоформы гена *apoE*, а также у носителей аутосомно-доминантных мутаций.

Учитывая, что в таком случае группа пациентов становится достаточно гетерогенной и прогноз для них может различаться, более интересным представляется подход В. Dubois и соавт. [20], которые предложили выделять бессимптомных лиц, имеющих риск развития БА и доклиническую БА. Первая группа – это пациенты с наличием биомаркеров альцгеймеровской патологии, у которых может и не развиться клиническая стадия, вторая – лица с носительством аутосомно-доминантных мутаций, что предполагает обязательное дальнейшее прогрессирование заболевания.

Следующая стадия БА, которая получила название преддементной, по

сути аналогична УКН. Предложено рассматривать УКН как синдром, имеющий клинические, когнитивные и функциональные характеристики [21, 22]. Критерии диагностики УКН как преддементной стадии БА разработаны в двух вариантах – с использованием только клинических признаков и с дополнительным определением биомаркеров [15]. Клинические критерии в целом сопоставимы с ранее предложенными критериями R. Petersen (1999) и включают следующие признаки (табл. 1).

Специфичность диагностики повышают также данные о прогрессировании когнитивных нарушений, наличие генетических факторов развития БА [15].

Анализ представленных критериев свидетельствует об их четкой клинической направленности, что, с одной стороны, позволяет широко применять эти критерии в повседневной практике, а с другой – не исключает возможность ошибочной диагностики. Представляется целесообразным дополнить критерии результатами лабораторных и инструментальных методов обследования. Для научных исследований экспертами NIA предложено использовать с этой целью как биомаркеры бета-амилоида, так и признаки нейродегенерации. Обусловлено это тем, что использование только одного биомаркера недостаточно специфично. Так, изменение уровня биомаркеров бета-амилоида может наблюдаться не только при БА, но и при амилоидной ангиопатии; изменение уровня тау-протеина часто встречается и при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при прионовой патологии. В связи с этим предложено выделять следующие группы пациентов с УКН в зависимости от степени вероятности преддементной стадии БА [15] (табл. 2).

При данном подходе появляется возможность более широкого использования методов функциональной нейровизуализации, позволяющей определить топографический паттерн изменений, характерный для различных нейродегенеративных заболеваний. Наряду с хорошо зарекомендовавшими себя волюметрической МРТ и ПЭТ с ФДГ можно использовать однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [23–27].

Для характеристики пациентов с УКН альцгеймеровского типа B. Dubois и M.L. Albert [28] предлагают термин «продромальная БА» и следующие критерии ее диагностики: 1) нарушение эпизодической памяти «гиппокампального типа» (дефицит свободного запоминания, не улучшающегося при подсказке), не приводящее к тяжелому повреждению повседневной функциональной активности и недостаточное для установления деменции; 2) наличие биомаркеров, подтверждающих развитие альцгеймеровской патологии (снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ, отложение бета-амилоида по данным ПЭТ с лигандами амилоида).

Таблица 4. Клинические критерии вероятной БА (согласно NIA)

Клинические критерии вероятной БА
Наличие общих критериев деменции
Наличие дополнительных признаков: а) малозаметное начало; б) наличие данных о прогрессировании когнитивных нарушений в сочетании с более выраженным когнитивным дефицитом в следующих областях: а) амнестический вариант – нарушения памяти, затрудняющие обучение и воспроизведение недавно полученной информации, в сочетании с другими когнитивными нарушениями; б) неамнестический вариант – нарушения речи (трудности подбора слов) + дефицит в другой когнитивной сфере; зрительно-пространственные нарушения + дефицит в другой когнитивной сфере; дисрегуляторные нарушения + дефицит в другой когнитивной сфере
Диагноз вероятной деменции альцгеймеровского типа не может быть установлен, если имеются: а) выраженная сопутствующая цереброваскулярная патология; б) признаки деменции с тельцами Леви; в) доминирующие поведенческие нарушения; г) признаки первичной прогрессирующей афазии; д) признаки других неврологических или соматических заболеваний, которые могут влиять на когнитивные функции

Таблица 5. Клинические критерии возможной БА (согласно NIA)

Клинические критерии возможной БА
Атипичное течение (клинические критерии соответствуют БА, но отмечается острое начало или нет сведений о прогрессировании заболевания)
Этиология носит смешанный характер (клинические критерии соответствуют БА, но имеются данные о наличии: а) сопутствующего цереброваскулярного заболевания; б) признаков деменции с тельцами Леви; в) доминирования поведенческих нарушений; г) признаков первичной прогрессирующей афазии; д) признаков других неврологических или соматических заболеваний, которые могут влиять на когнитивные функции

Принцип, положенный в основу диагностики УКН, ориентированный на клинические критерии, сохраняется в критериях NIA и для стадии деменции [4] (табл. 3).

По сравнению с критериями МКБ-10 в новых общих критериях деменции не акцентируются нарушения памяти, что ранее являлось обязательным условием и не позволяло в ряде случаев применять критерии деменции при других заболеваниях, например сосудистой деменции. Кроме того, наряду со снижением когнитивных функций равное значение имеют аффективные и поведенческие нарушения, что должно повысить точность диагностики фронтотемпоральной деменции. Однако, на наш взгляд, спорным является исключение из критериев пункта, определяющего необходимость наличия признаков органического или метаболического поражения головного мозга.

Внесены изменения и в критерии деменции альцгеймеровского типа. При этом сохранено выделение вероятной и возможной БА (табл. 4 и 5) и дополнительно включены критерии установления этих форм (патофизиологические маркеры).

В качестве критического замечания отметим, что в таком контексте данные нейровизуализации рассматриваются как методы, позволяющие исключить другие причины когнитивных нарушений. Таким образом, остается подход, предусматривающий установление диагноза БА как диагноза исключения.

Повышение уровня достоверности диагноза вероятной БА достигается также при наличии документального подтверждения прогрессирования заболевания и мутаций в соответствующих генах.

Применение биомаркеров преследует разные задачи при установлении диагноза вероятной и возможной БА. На-

личие патофизиологических признаков патологии альцгеймеровского типа повышает определенность диагноза, особенно при наличии маркеров как бета-амилоида, так и нейронального повреждения.

Основанием для установления диагноза «возможная БА» может служить наличие патофизиологических признаков альцгеймеровской патологии при клинической картине, не соответствующей типичной картине БА. Однако даже наличие биомаркеров не исключает другую патологию. Таким образом, несмотря на включение биомаркеров в критерии диагностики, ведущими все равно остаются клинические признаки.

Более определенную позицию занимают В. Dubois и соавт. [20], которые считают, что с внедрением биологических маркеров использование терминов «вероятная БА» и «возможная БА» стало менее актуальным, и предлагают выделять типичную и атипичную БА (прогрессирующая афазия, семантическая афазия, задняя корковая атрофия), а также заменить термин «достоверная БА» на «патоморфологически достоверная БА». По мнению авторов, комбинированное применение биологических маркеров может рассматриваться как альтернатива патоморфологическому исследованию при установлении диагноза «достоверная БА».

Определение «атипичная БА» нуждается в уточнении, использование термина для описания других кли-

нических синдромов, таких как первичная афазия и семантическая афазия, повышает вероятность некорректных диагнозов. Кроме того, в критериях не отмечена важность включения в классификацию возраста начала заболевания [29]. Между тем нейрохимические и нейропатологические различия между ранними и поздними формами БА установлены [30].

Анализ новых критериев БА позволяет заключить, что, несмотря на ряд спорных моментов, в целом сделан серьезный шаг на пути повышения эффективности ранней диагностики заболевания. Еще недавно не все исследователи признавали необходимость включения в диагностический алгоритм обследования пациентов с когнитивными нарушениями методов нейровизуализации, которые сегодня прочно вошли в повседневную клиническую практику. Хотя в настоящее время в России мало доступны методы верификации накопления бета-амилоида, маркеры нейронального повреждения, такие как ПЭТ с ФДГ, ОФЭКТ, МРТ с морфометрией, все шире используются не только в научных целях, но и на практике. В связи с этим наряду с разработкой новых биомаркеров необходимо проведение исследований, которые бы оценили возможность комплексного применения существующих диагностических методов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: рук-во для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011;272 с.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т.1 (часть 1). Женева: ВОЗ;1995:315;510–51.
3. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939–44.
4. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's disease* 2011;7(3):263–9.
5. Davis D.G., Schmitt F.A., Wekstein D.R. et al. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J neuropathol exp neurol* 1999;58(4):376–88.
6. Knopman D.S., Parisi J.E., Salviati A. et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J neuropathol exp neurol* 2003;62(11):1087–95.
7. Bennett D.A., Schneider J.A., Arvanitakis Z. et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006;66(12):1837–44.
8. Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's disease* 2011;7(3):280–92.
9. Jack C.R., Albert M.S., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's disease* 2011;7(3):257–62.
10. Емелин А.Ю., Одинак М.М., Труфанов Г.Е. и др. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций. *Вестн Рос Воен мед акад* 2010;4(32):46–51.
11. Blennow K., Hampel H., Weiner M. et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat rev neurol* 2010;6(3):131–44.
12. Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67(3):446–52.
13. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015–28.
14. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. et al. Cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch neurol* 2009;66(3):382–89.
15. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's disease* 2011;7(3):270–9.
16. Jack C.R., Knopman D.S., Jagust W.J. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet neurol* 2010;9(1):119–28.
17. Sheline Y.I., Morris J.C., Snyder A.Z. et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF A $\beta$ 42. *J neurosci* 2010;30(50):17035–40.
18. Vemuri P., Wiste H.J., Weigand S.D. et al. Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 2010;75(2):143–51.
19. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Клин геронтол* 2005;11(9):38–9.
20. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet neurol* 2010;9(11):1118–27.
21. Petersen R.C. Mild cognitive impairment. *J int med* 2004;256(3):183–94.
22. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch neurol* 1999;56(3):303–8.
23. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Декан В.С. и др. Современные возможности нейровизуализации в диагностике деменций. *Психиатрия* 2009;1(37):57–61.
24. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Церебральная перфузия и когнитивные нарушения у больных с сосудистой деменцией. *Мед акад журн* 2011;11(1):58–64.
25. Atiya M., Hyman B., Albert M. et al. Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer's disease: a review. *Alzheimer's disease* 2003;17(3):177–95.
26. Jagust W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia. *Alzheimer's disease* 2006;2(1):36–42.
27. Kantarci K., Jack C. Neuroimaging in Alzheimer's disease: an evidenced-based review. *Neuroimaging clin north am* 2003;13(2):197–209.
28. Dubois B., Albert M.L. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet neurol* 2004;3(4):246–48.
29. Sohrahi H., Weinborn M., Badcock J. et al. New lexicon and criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet neurol* 2011;10(4):299–300.
30. Iversen L.L. Differences between early and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol aging* 1987;8(6):554–5.