

ВОЗМОЖНОСТИ И МЕТОДЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕМЕНЦИИ

О. Н. Бахарева¹, Г. Е. Бордина², Н. П. Лопина², Д. В. Жегунова², С. С. Щавелева²

¹Кафедра неврологии, реабилитации и нейрохирургии,

²кафедра химии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Аннотация. В статье приведен обзор широкого спектра методов диагностики болезни Альцгеймера с точки зрения возможности их использования для превентивной диагностики деменции и выбора лечебных стратегий.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, когнитивные функции, нейропсихологические тесты, функциональная диагностика

Для цитирования: Бахарева О. Н., Бордина Г. Е., Лопина Н. П., Жегунова Д. В., Щавелева С. С. Возможности и методы превентивной диагностики деменции. Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(2): 24–28

POSSIBILITIES AND METHODS OF PREVENTIVE DIAGNOSTICS OF DEMENTIA

O. N. Bakhareva, G. E. Bordina, N. P. Lopina, D. V. Zhegunova, S. S. Shchhaveleva

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. The article provides an overview of a wide range of methods for diagnosing Alzheimer's disease from the point of view of their possible use for preventive diagnosis of dementia and the choice of treatment strategies.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, cognitive functions, neuropsychological tests, functional diagnostics

For citation: Bakhareva O. N., Bordina G. E., Lopina N. P., Zhegunova D. V., Shchhaveleva S. S. Possibilities and methods of preventive diagnostics of dementia. Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(2): 24–28

Введение

На данный момент фармацевтического препарата для лечения болезни Альцгеймера (БА) не существует. В мире ведутся работы в этом направлении, но успехов пока не достигнуто. Проведенные мета-анализы наметили стратегии в лечении.

В частности, исследуется возможность терапевтического уменьшения активности фермента β -секретазы, который в качестве побочного эффекта не исключает риск нарушения миелинизации периферийных нервов. Также изучается механизм терапевтического уменьшения агрегации β -амилоида с использованием малых молекул (сцилло-инозитол), который помимо свойств уменьшения агрегации имеет токсические свойства, вследствие чего вторая фаза клинических испытаний была прекращена. Возможен путь терапевтического увеличения активности α -секретазы, играющей важную роль в неамилоидногенном расщеплении гена APP путем активации 5-гидрокситриптаминовых-4 (5-HT₄) рецепторов, а также путь усиления экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (относятся к семейству цинк-зависи-

мых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса (ВКМ).

Наиболее проверенным терапевтическим подходом воздействия на процессы накопления А β является использование активной или пассивной иммунизации. Ранние испытания по активной иммунизации проходили с использованием соединения AN-1792. Оно состоит из синтетического полноразмерного пептида А β с веществом, повышающим иммунный потенциал вакцин — QS-21. Однако исследования в этой области были приостановлены после развития у ряда испытуемых энцефалита. Также в последовавшем исследовании в иммунизированной группе было зафиксировано определенное снижение уровня А β в мозге по сравнению с группой контроля, но не было показано действие на когнитивные функции, которые были оценены при помощи простых тестов. Дальнейшие исследования с пассивной иммунизацией рекомбинантными анти-А β антителами не выявили заметной эффективности, несмотря на то, что некоторые из них были эффективны по результатам II фазы испытаний.

Исследования в области фармацевтического подхода к лечению БА продолжаются. После скандально известного Соланезумаба в США также ведутся фазы испытаний Донанемаба и Леканенаба, однако по результатам предыдущих испытаний эти препараты также имеют большое количество серьезных побочных эффектов [1, 2].

На данном этапе наиболее важной задачей остается ранее выявление признаков БА и грамотное обращение родственников с такими пациентами.

Методы диагностики болезни Альцгеймера.

БА характеризуется множеством симптомов, связанных с нейродегенеративными процессами, затрагивающими различные центры когнитивных функций головного мозга. Диагностика заболевания проводится на анализе не только результатов тестирования, но и в процессе беседы с пациентом. Часто для обозрения полной клинической картины необходимо получить наблюдения родственников: именно они имеют представление о том, какой был характер, уровень социальной адаптации и другие свойства пациента, и могут оценить тенденцию к снижению показателей функциональности когнитивных центров.

Перед началом опроса или тестирования необходимо исключить у пациента другие заболевания, близкие по симптоматике с деменцией. В старшем возрасте похожую клиническую картину имеет депрессия, а также дефицит витамина В₁₂, тесно связанный с когнитивными функциями мозга [3, 4].

Первым шагом в диагностике служит изучение истории болезни. Во внимание принимаются не только записи о каких-либо психических патологических состояниях, но и о состоянии здоровья в целом. Факторами, обуславливающими развитие БА, выступают атеросклероз сосудов головного мозга, инсульт, гипертония, ожирение, сахарный диабет, алкоголизм и/или случаи лекарственной интоксикации, опухоли центральной нервной системы, черепно-мозговые травмы, инфекции, включая СПИД, вирусный энцефалит и менингит [5, 6].

Очень ценными будут сведения о родственниках, уже страдающих деменцией. Также важно обратить внимание на ранее назначенные лекарственные препараты, которые принимает пациент. Прием некоторых из них врач может на время предложить прекратить с целью исключения их влияния, особенно это касается анксиолитиков и антипсихотиков.

В последнее время обсуждается целесообразность пересмотра диагностических критериев с целью устранения жесткой «привязки» данного синдрома к наличию выраженных нарушений памяти [7].

Диагностические критерии деменции (по МКБ-10):

1. Расстройства памяти как вербальной, так и невербальной, которые проявляются нарушением способности к запоминанию нового материала, а в более тяжелых случаях также в затруднении воспроизведения ранее усвоенной информации. Нарушения оцениваются с помощью нейропсихологических тестов.
2. Нарушения других когнитивных функций — способности к выработке суждений, мышлению (планированию, организации действий) и переработке

информации. Необходимым условием для установления диагноза является снижение когнитивных функций с их исходным более высоким уровнем. Для определения динамики врач проводит беседы с родственниками больного, диагностика проводится в несколько сеансов, между которыми есть определенные промежутки времени. Чаще всего установление диагноза занимает, как минимум, 6 месяцев. На первых этапах устанавливается предположительный диагноз.

3. Нарушение когнитивных функций на фоне сохранного сознания. Диагностируется наличие, по меньшей мере, одного из следующих признаков: эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии, асоциального поведения [5, 8, 9].

Существуют различные нейропсихологические тесты для определения заболевания. В международной практике используется шкала MMSE, батарея тестов FAB и монреальский опросник MoCA [5, 10].

Шкала MMSE — наиболее известный инструмент для скрининга когнитивных нарушений у взрослых, разработанный специально для диагностики пациентов с деменцией при БА [5, 8, 9]. Включает в себя шкалы для оценки ориентации в пространстве, памяти, вербальных способностей, способностей к счету, праксиса и визиоконструктивных способностей. Однако шкала не дает полной диагностической картины и является поверхностным инструментом. Она не описывает скорость обработки информации и исполнительные функции, которые, безусловно, являются важными доменами когнитивных функций. Главная задача шкалы — обнаружение деменции у субъектов с подозрением на когнитивные нарушения, поэтому, например, шкала Адденбрука ACE используется более широко в диагностической практике. В ходе исследования валидности этих методов диагностики чувствительность шкалы MMSE и шкалы Адденбрука ACE составила 0,82 и 0,92 соответственно [11, 12].

Еще одним распространенным тестом является тест Mini-Cog, который позволяет оценить работу кратковременной памяти. В рамках теста пациент должен запомнить 3 несвязанных друг с другом по смыслу и фонетически слова. Чтобы отвлечь пациента от слов, врачу рекомендуется провести тест «Циферблат часов» [13]. Пациенту необходимо нарисовать циферблат часов и отметить на нем время, названное врачом. При развитии когнитивных расстройств могут быть допущены ошибки, которые оцениваются по десятибалльной шкале. После завершения теста «Циферблат часов» пациент должен назвать эти три слова. В рамках исследования валидности данного метода диагностики чувствительность составила 0,92 [14].

Тест Mini-Cog, а также еще несколько различных тестов и опросников (CDT, MIS, опросник SPMSQ, тест FCSRT, 3MS, интервью TICS, опросник IQCODE) обладают достаточной информативностью, могут использоваться для диагностики деменции, однако клиническая гетерогенность пациентов может снизить общий уровень эффективности этих методов нейропсихологической диагностики [10, 11].

Наиболее высокий показатель чувствительности при исследовании валидности различных тестов показал монреальский опросник МоСА (0,98). Именно этот опросник подходит для диагностики умеренных когнитивных нарушений, которые характерны для начальной стадии деменции. Данная шкала была разработана в 1996 г. Зиадом Насреддином в Монреале (Квебек) [15], она включает в себя односторонний тест из 30 пунктов, выполняемых в среднем за 10 минут. Задания позволяют оценить кратковременную память и воспоминание (базируются на шкале MMSE), пространственно-зрительные способности (используется методика рисования циферблата часов и другие), множественные аспекты исполнительных функций, внимание, концентрацию и рабочую память, языковые функции, абстрактное мышление и ориентацию во времени и пространстве. После проведенных исследований, доказавших его превосходство над другими тестами, данный опросник в 2017 г. был переведен на 46 языков.

Тесты 6CIT, VAT, GPCOG, IADLs, JLO, KIDS, SLUMS, CAMC также используются в диагностике деменции, при этом в ходе исследований выявлен их многообещающий потенциал, несмотря на то, что исследования еще не завершены в различных популяциях человека [10, 11, 14].

В российских клиниках часто используется тест 6CIT (тест на когнитивные нарушения из 6 пунктов), он был разработан в 1983 г. и считается одним из наиболее удобных и надежных инструментов скрининга для первичного звена здравоохранения. Использование теста получило новый импульс с появлением его цифровой версии [16].

В качестве дополнения к опросникам, которые пациент проходит самостоятельно, используется опросник IQCODE, он заполняется родственником пациента для оценки степени снижения когнитивных функций.

По последним исследованиям валидности тесты и шкалы AMT, MIS, SPMSQ, FCRST, 7MS и TICS имеют низкую чувствительность или доказательную мощность при переводе на другие языки, поэтому в клинической практике они уже не используются [11, 14].

В настоящее время проводится разработка новых инструментов скрининга БА отечественными специалистами. Это важный шаг в развитии диагностики заболеваний, так как некоторые зарубежные тесты трудно адаптировать к особенностям менталитета, образа жизни и другим качествам российского пациента [15].

В процессе диагностики деменции также могут использоваться различные виды физиологических и анатомических исследований головного мозга. Наиболее распространено использование магнитно-резонансной и компьютерной томографии. Убедительным признаком развития патологии является выявление корковой атрофии [17].

Эти методы исследования также позволяют установить возможные причины развития нейродегенеративного процесса. Например, при сосудистом типе БА их применение дает возможность идентифицировать инсульты, патологические изменения в крове-

носных сосудах (образование атеросклеротических бляшек) или транзиторные ишемические атаки, а также прогнозировать лечебный эффект.

Самым прогрессивным методом диагностики БА и других нейродегенеративных заболеваний является функциональная диагностика. Данный путь диагностики включает в себя следующие типы скрининга: функциональную МРТ, однофотонную эмиссионную КТ (ОФЭКТ), позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) и магнитную энцефалографию.

Функциональная МРТ (фМРТ) — наиболее универсальная методика МРТ, измеряющая гемодинамический ответ (изменение кровотока), связанный с активностью нейронов. Метод основан на использовании нейроваскулярного взаимодействия и BOLD-контраста. BOLD-контраст — это различие МР-сигнала на изображениях с использованием градиентных последовательностей в зависимости от процентного содержания дезоксигемоглобина, который имеет отличные от окружающих тканей магнитные свойства. При активации нейронов в зоне их локализации усиливается кровоток, соответственно, концентрация «хорошо заметного» дезоксигемоглобина падает, а концентрация оксигемоглобина, имеющего сходные свойства с окружающими тканями, возрастает. Вследствие изменения возмущения поля, образовавшегося в результате начальной относительно высокой концентрации дезоксигемоглобина, сигнал не подавляется, и МРТ отражает локальное усиление (магнитное поле дезоксигемоглобина подавляет сигнал, последующая активация нейронов уменьшает концентрацию дезоксигемоглобина, магнитное поле дезоксигемоглобина ослабляется, сигнал не подавляется). В качестве стимулов активации нейронов при диагностике деменции целесообразно использовать дискретный дизайн, характеризующийся неопределенностью последующих заданий и изображений. Так можно определить степень нарушения когнитивных функций за счет анализа времени и качества выполнения мнемонических задач, решения вопросов, требующих составления логических цепочек и т.п. [18–20].

Однофотонная эмиссионная КТ и ПЭТ имеют сходный принцип механизма. При ОФЭКТ чаще используют однофотонный излучатель в качестве радионуклида, а при ПЭТ радионуклиды излучают позитроны. Однако оба исследования нацелены на считывание изменений кровотока в головном мозге относительно его активности. ПЭТ также может идентифицировать изменения в метаболизме глюкозы, что часто свидетельствует о функциональных расстройствах мозга. Безусловно, комбинация сканеров молекулярной визуализации (ОФЭКТ и ПЭТ) с КТ уступает по разнообразию возможностей исследования физиологических и анатомических характеристик головного мозга в клинической практике диагностики деменции, однако является более доступным методом исследования, чем комбинация этих сканеров с МРТ [21, 22].

В диагностике нейродегенеративных заболеваний используется магнитная энцефалография (МЭГ), которая демонстрирует электромагнитные поля,

произведенные нейронной активностью мозга. Данный метод превосходит фМРТ по точности разрешения события: фМРТ разрешает события с точностью до нескольких сотен мс, МЭГ достигает точности 10 мс или быстрее. В клинической практике МЭГ используется для выявления черепно-мозговых травм, полученных, в том числе, при воздействии взрывной волны. Такие травмы нелегко диагностировать другими методами, их часто ошибочно диагностируют как посттравматическое стрессовое расстройство. Среди людей пожилого возраста достаточно много бывших военных, переживших локальные военные операции, либо проходивших военную службу, некоторые из симптомов деменции могут быть вызваны именно этими событиями их жизни.

Однако ОФЭКТ, ПЭТ и МЭГ не используются широко в диагностических целях в силу высоких финансовых затрат и недостатка специалистов, обслуживающих данные аппараты. Поэтому главными способами диагностирования деменции остаются когнитивные и нейропсихологические исследования [23, 24].

Превентивная диагностика деменции продолжает обсуждаться в научных сообществах: в большинстве случаев определить наличие деменции прежде, чем появились первые симптомы, невозможно [25, 26].

Заключение

Различные типы деменции во многом определяются причинами и факторами, формирующими ее развитие. Исследование когнитивных функций неразрывно связано с физиологическим и анатомическим состоянием головного мозга, поэтому наиболее точный диагноз можно установить только при комбинации методов диагностики и рассмотрении изменений когнитивных функций в течение продолжительного времени. Поиск терапевтических подходов к лечению деменции усложняется быстрым прогрессированием заболевания. Разработка новых нейропсихологических тестов и скрининговых технологий может способствовать осуществлению оперативной диагностики деменции.

Список источников

- Бахарева О.Н., Бордина Г.Е., Лопина Н.П., Бурлуцкая Д.В. Перспективные стратегии терапевтических подходов к лечению болезни Альцгеймера. Верхневолжский медицинский журнал. 2023; 22 (3): 39-42.
- McCartney M. The «breakthrough» drug that's not been shown to help in Alzheimer's disease. BMJ. 2015; 351:h4064. doi: 10.1136/bmj.h4064
- Шпрах В.В., Суворова И.А. Роль факторов риска в развитии постинсультной деменции. Сибирский медицинский журнал. 2009; 7: 23-27.
- Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Захаров В.В., Вознесенский Н.А. Витамин В12 в лечении и профилактике когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122(1): 43-49. doi: 10.17116/jnevro202212201143
- Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р., Галкин А.С., Биденко М.А., Нестерин К.В., Рахимов И.Р. Мультидисциплинарный принцип ведения пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха физической, нейропсихологической и медикаментозной реабилитации. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (31): 10-22. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-10-22
- Смирнов А.А., Густов А.В., Копишинская С.В., Антонова В.А. Предементные состояния и деменция у лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 2: 41- 43. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-41-4
- Ганзя Д.В., Чичановская Л.В., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Бахарева О.Н. Сорокина К.Б., Соколов А.А. Взаимосвязь особенностей микробиоты кишечника и уровня мнестических нарушений у больных ишемическим инсультом. Верхневолжский медицинский журнал. 2022; 21(3): 21-24.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ. 2011: 272.
- Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018; 8(4): 218-230. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230
- Мантасова А.М. Сравнительная клинко-нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными когнитивными нарушениями, находящихся на различных стадиях познавательного дефицита. Пермский медицинский журнал. 2013; 3: 30-36.
- Mathuranath P.S., Nestor P.J., Berrios G.E., Rakowicz W., Hodges J.R. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Neurology. 2000; 55(11): 1613-1620. doi: 10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19
- Милевская-Вовчук Л.С. Сравнительная характеристика скрининговых шкал для определения когнитивных нарушений. Международный неврологический журнал. 2015; 8(78): 41-44.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Minimal mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975; 12(3) :189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Бйdirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005; 53(4): 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Upadhyaya A.K., Rajagopal M., Gale T.M. The Six Item Cognitive Impairment Test (6-CIT) as a screening test for dementia: comparison with Mini-Mental State Examination (MMSE). Curr Aging Sci. 2010; 3(2): 138-142. doi: 10.2174/1874609811003020138

16. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011; 5(1): 30-34.
17. Беляев А., Пек К.К., Бреннан Н., Холодный А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике. *Российский электорный журнал лучевой диагностики*. 2014; 1: 14-24.
18. Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки. *Успехи физиологических наук*. – 2012; 43(1): 3-29.
19. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Перепелов В.А., Смирнов Д.С., Солодовников В.И., Труфанов М.И., Гридин В.Н. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11(4): 28-32.
20. Артемов М.В., Станжевский А.А. Применение магнитной резонансной томографии и позитронной эмиссионной томографии в диагностике болезни Альцгеймера. *Визуализация в медицине*. 2020. 2(3):22-27.
21. Станжевский А.А., Тютин Л.А., Костеников Н.А., Поздняков А.В. Возможности позитронной эмиссионной томографии С 18F-фтордезоксиглюкозой в дифференциальной диагностике сосудистой деменции. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15(2): 233-237.
22. Гришина Д.А. Нейропсихологическая диагностика и лечение пациентов с деменцией. *Медицинский Совет*. 2018; 18: 16-22. doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-16-22
23. Емелин А.Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(5): 78-83. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83
24. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4(2): 16-20. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376
25. Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сергеева Е.Н. Особенности психологического статуса и качества жизни женщин в период менопаузы, страдающих гипертонической энцефалопатией на фоне метаболического синдрома. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2014; 3: 56-62.
26. Бахарева О.Н., Мурашова Л.А., Пронько В.В. Эффективность восстановления двигательной и речевой функции у пациентов с ишемическим инсультом на втором этапе реабилитации. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2019. 2: 42-46.

Бахарева Ольга Николаевна (контактное лицо) — д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; bakharevaon@tvvgmu.ru

Поступила в редакцию / The article received 07.11.2024.

Принята к публикации / Was accepted for publication 06.05.2025.