

В.Ю. Лобзин, А.Ю. Емелин, М.М. Одинак, Л.А. Алексеева, Н.Е. Монахова  
 Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»  
 МО РФ, Санкт-Петербург

## Значение определения белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости в диагностике когнитивных расстройств сосудистого и нейродегенеративного генеза

*В статье приводятся данные о различных формах умеренных когнитивных нарушений (УКН) и особенностях их трансформации в деменцию. Выполнено исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у 60 пациентов с УКН амнестического и нейродинамического типов, 15 пациентов с сосудистой деменцией (СД), 50 пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), 23 пациентов со смешанной сосудисто-нейродегенеративной деменцией (СНД). Установлены особенности концентраций  $\beta$ -амилоидного и  $\tau$ -белков в додементных стадиях заболевания, что отражает основные звенья патогенеза нейродегенерации. При амнестическом варианте УКН и БА наблюдаются резкое снижение концентрации  $A\beta$ -42-амилоидного белка и повышение уровня  $\tau$ -протеина в ЦСЖ. По мере прогрессирования когнитивных нарушений концентрация  $\beta$ -белка повышается, его уровень коррелирует с тяжестью деменции. При СНД уровень  $A\beta$ -42-амилоидного белка значительно снижен, а  $\tau$ -протеина повышен больше, чем при БА и СД. Цереброваскулярное повреждение и нейродегенерация связаны друг с другом и взаимно отягощают клинико-патогенетический эффект.*

**Ключевые слова:** умеренные когнитивные расстройства; сосудистая деменция; деменция; болезнь Альцгеймера; смешанная деменция;  $\tau$ -протеин;  $\beta$ -амилоид ( $A\beta$ -42); нейродегенерация; ликворологические биомаркеры.

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

**Для ссылки:** Лобзин ВЮ, Емелин АЮ, Одинак ММ, Алексеева ЛА, Монахова НЕ. Значение определения белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости в диагностике когнитивных расстройств сосудистого и нейродегенеративного генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(4):21–7.

*Value of determining the cerebrospinal fluid protein markers of amyloidosis and neurodegeneration in the diagnosis of vascular and neurodegenerative cognitive impairments*

V.Yu. Lobzin, A.Yu. Emelin, M.M. Odinak, L.A. Alekseeva, N.E. Monakhova

Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg

*The article presents data on different forms of moderate cognitive impairments (MCI) and the specific features of their transformation to dementia. Cerebrospinal fluid (CSF) was investigated in 60 patients with the amnestic and neurodynamic types of MCI, in 15 patients with vascular dementia (VD), 50 patients with Alzheimer's disease (AD), and 23 patients with mixed vascular and neurodegenerative dementia (MVND). The specific features of  $\beta$ -amyloid and  $\tau$ -protein concentrations were established in the preclinical stages of dementia, which reflects the main components of the pathogenesis of neurodegeneration. In the amnestic form of MCI and AD, there was drastically decreased  $A\beta$ -42 and increased  $\tau$ -protein levels in SCF. As cognitive impairments progressed, there was a rise in the concentration of  $\tau$ -protein; its level correlated with the severity of dementia. In MND, the level of  $A\beta$ -42 was significantly reduced while the concentration of  $\tau$ -protein was much increased; moreover, to a greater extent than in AD and VD. Cerebrovascular damage and neurodegeneration were related to each other and mutually worsened clinical and pathogenic effects.*

**Key words:** moderate cognitive impairments; vascular dementia; dementia; Alzheimer's disease; mixed dementia;  $\tau$ -protein;  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ -42); neurodegeneration; cerebrospinal fluid biomarkers.

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

**For reference:** Lobzin VYu, Emelin AYu, Odinak MM, Alekseeva LA, Monakhova NE. Value of determining the cerebrospinal fluid protein markers of amyloidosis and neurodegeneration in the diagnosis of vascular and neurodegenerative cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;(4):21–7.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2450>

Когнитивные нарушения (КН), особенно, деменция — одна из наиболее частых причин инвалидизации пациентов самого разного возраста. В структуре КН доминирующую роль играют болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СД). Данная проблема находится в сфере интересов не только неврологов, но и врачей общей практики, терапевтов, психиатров, гериатров. Это связано как с увеличением продолжительности жизни и экономическим ростом, так и с улучшением качества медицинского обслуживания, развитием мультидисципли-

нарного подхода. Отмечается увеличение распространенности цереброваскулярной патологии, а также нейродегенеративных болезней. По данным ВОЗ, деменция занимает 3-е место среди причин смертности населения земного шара после заболеваний сердца и злокачественных новообразований. К апрелю 2012 г. в мире насчитывалось 35,6 млн больных деменцией. К 2030 г. предполагается увеличение числа таких пациентов почти в 2 раза (до 56,7 млн) [1]. При этом ежегодно регистрируется до 5 млн новых случаев заболевания [2, 3].

В структуре КН на долю БА в разных странах приходится 40–60%, 2-е место занимает СД – 15–25%. Большинство публикаций и клинических исследований касаются каждой из этих нозологических форм в отдельности, но в то же время появляется все больше доказательств того, что и у пациентов с БА, и у пациентов с СД обнаруживаются и нейродегенеративные, и сосудистые изменения [4]. Клинически как нейродегенерация, так и цереброваскулярная патология в значительной мере потенцируют друг друга и обуславливают развитие более тяжелых интеллектуально-мнестических нарушений [5]. Такое существование двух нозологических единиц принято определять как смешанную сосудисто-нейродегенеративную деменцию (СНД).

Лучшие перспективы терапия КН имеет при выявлении данной патологии на додементных стадиях. Это связано не только с хорошим ответом на раннее начало лечения, но и с замедлением перехода таких нарушений в деменцию, а следовательно, и с более длительным сохранением социальной, бытовой и трудовой адаптации пациентов [6, 7].

Додементные стадии заболевания в настоящее время обозначают как умеренные КН (УКН), т. е. нарушения интеллектуально-мнестических функций, различающиеся по модальности, но не достигающие степени деменции. Тщательное изучение проблемы УКН позволяет утверждать, что большинство таких расстройств гетерогенны [8]; это определяется различными патогенетическими механизмами их развития, морфологическими проявлениями, особенностями клинической картины и исходов [9–11]. Представление об УКН как о продромальной стадии БА было подтверждено исследованиями, которые показали, что когнитивная недостаточность может предшествовать и другим типам деменции, в частности СД, особенно связанной с патологией малых сосудов [12]. В настоящее время выделяют следующие основные варианты УКН: 1) амнестический монофункциональный; 2) амнестический полифункциональный; 3) неамнестический монофункциональный с дефицитом в одной когнитивной сфере, исключая память; 4) неамнестический полифункциональный [13]. Кроме основных вариантов, предлагается также выделять дисрегуляторный тип УКН, при этом подчеркивается его связь с цереброваскулярной патологией [14]. Ряд авторов указывает, что преобладающим в структуре УКН является вариант с множественным поражением когнитивных функций [11]. Каждый вариант обладает определенной закономерностью развития. В то время как амнестическая форма часто является начальным этапом БА, УКН с множественным когнитивным дефицитом могут трансформироваться как в БА, так и в СД, а неамнестические формы УКН чаще переходят в СД [11, 13]. Нейровизуализационные исследования больных в стадии УКН свидетельствуют о том, что при амнестическом типе наблюдаются изменения, характерные для БА, а при неамнестическом – в основном сосудистые изменения [15, 16].

Представления о патогенезе деменций постоянно меняются. Тем не менее на сегодняшний день большинство исследователей выделяют два основных процесса, определяющих развитие заболевания: амилоидогенез и  $\tau$ -патии. Роль агрегации  $\beta$ -амилоида дискутируется, и некоторые авторы рассматривают образование амилоидных бляшек как

своеобразный компенсаторный механизм в ответ на оксидативный стресс и эксайтотоксичность. Вместе с тем образование амилоидных бляшек в глии из нерастворимых остатков  $A\beta$ -42 приводит к возникновению асептического воспаления в веществе мозга, а отложение в стенках церебральных сосудов – к церебральной амилоидной ангиопатии и формированию условий для развития хронической гипоперфузии головного мозга. Установлено, что  $\tau$ -белок, являющийся ключевым компонентом для стабилизации микротрубочек внутренней мембраны нейрона, в ранних стадиях нейродегенеративного процесса переходит в неактивное дефосфорилированное состояние, что приводит к постепенной его агрегации с развитием нейрофибрилярных клубков и нарушению в первую очередь аксонального и внутринейронального транспорта.

Прогрессирование нейродегенеративного процесса может быть условно разделено на три фазы: 1) доклиническая фаза, при которой уже запущены все патогенетические механизмы заболевания, однако объективные клинические признаки отсутствуют; 2) продромальная, или фаза УКН, при которой интеллектуально-мнестические нарушения не приводят к деменции; 3) фаза деменции с развернутой клинической картиной КН, приводящих к социальной, бытовой или трудовой дезадаптации [17]. В связи с этим возникает необходимость поиска ранних диагностических маркеров заболевания, с помощью которых можно верифицировать изменения в доклинической или продромальной фазе. М. Rivegol и соавт. [18] сформулировали требования к идеальному биомаркеру, который должен: 1) отражать фундаментальные звенья патофизиологического процесса; 2) являться собственно маркером заболевания; 3) быть эффективным в продромальной и даже доклинической фазе заболевания; 4) служить индикатором тяжести болезни; 5) давать возможность оценить эффективность лечения; 6) быть недорогим и определяться по возможности малоинвазивным методом. На сегодняшний день уровень амилоидных белков  $A\beta$ -40,  $A\beta$ -42,  $\tau$ -протеина и фосфорилированного  $\tau$ -протеина в ликворе – самые чувствительные биомаркеры в диагностике БА и предикторы перехода УКН в БА.

Учитывая стадийность нейродегенеративного процесса и требования к биомаркерам, Национальным институтом старения (NIA) и Ассоциацией по БА в 2010 г. были предложены новые диагностические критерии заболевания. Биомаркеры в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) можно использовать для диагностики БА и других форм деменции, оценки скорости прогрессирования УКН в деменцию и дифференциации БА от СД [19].

Однако не у всех пациентов с УКН уровень  $\beta$ -амилоида в ЦСЖ оказывается сниженным. При наблюдении за пациентами с УКН в течение 5 лет было показано, что в группе пациентов со стабильными УКН, не перешедшими в деменцию, исходная концентрация  $A\beta$ 1-42 была сопоставима с таковой в группе здоровых ( $249 \pm 64$  и  $265 \pm 74$  пг/мл соответственно), а у больных с БА за 5 лет до этого уровень  $A\beta$ 1-42 был значительно снижен ( $156 \pm 57$  пг/мл) [20].

Хотя показатель  $A\beta$ 1-42 в ЦСЖ является достаточно специфичным для диагностики БА и УКН альцгеймеровского типа, некоторое его уменьшение наблюдается также и при СД, фронтотемпоральной деменции, болезни Крейтцфельда – Якоба, боковом амиотрофическом склерозе. Та-

ким образом, изменение этого показателя отражает процесс патологического амилоидогенеза, а собственно само накопление  $\beta$ -амилоида в виде бляшек в головном мозге, возможно, характеризует своеобразные компенсаторные процессы, происходящие при изменении нейропластичности. В целом концентрация  $A\beta_{1-42}$  в ЦСЖ является одним из самых изученных нейробиохимических маркеров БА и позволяет качественно осуществлять раннюю диагностику и предсказывать прогрессирование УКН в деменцию [21–23].

В многочисленных исследованиях подтверждено повышение уровня общего и фосфорилированного  $\tau$ -белка при БА [24, 25]. Однако такие изменения являются маркером нейронального повреждения различного генеза, поскольку наблюдаются и при фронтотемпоральной деменции, инсульте и болезни Крейтцфельда – Якоба. Увеличение концентрации  $\tau$ -белка в ЦСЖ неспецифично для БА, но в то же время коррелирует с тяжестью заболевания и выраженностью когнитивного дефицита [26]. Вместе с тем фосфорилированный  $\tau$ -протеин достаточно высокоспецифичен именно для нейродегенеративных КН, поскольку отображает процесс разрушения микрофиламентов в структуре цитоскелета.

Широкие перспективы открывает комбинированное изучение уровня  $\beta$ -амилоида и  $\tau$ -протеина, что существенно улучшает диагностику БА. В Европейском и американском мультицентровом исследовании с определением концентрации  $A\beta_{42}$  и  $\tau$ -белка в ЦСЖ у 100 здоровых добровольцев, 84 пациентов с УКН, 150 больных с БА и 79 больных с другими деменциями была установлена чувствительность этой комбинации в 85% случаев и специфичность в 86% [27]. Метаанализ исследований  $A\beta_{42}$  и  $\tau$ -белка в ЦСЖ показал, что чувствительность комбинации была 94% для вероятной БА, 88% для возможной БА и 75% для УКН, а специфичность – 100% для всех заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций, достигающих деменции, и 89% для больных без деменции.

В связи с тем, что в литературе приводятся многочисленные противоречивые данные о роли процессов нейродегенерации в развитии СД, а также в связи с высокой информативностью биомаркеров в ЦСЖ при ранних формах КН **целью** настоящего исследования была оценка информативности содержания в ЦСЖ амилоидного белка  $A\beta_{42}$  и  $\tau$ -протеина при ранних стадиях нейродегенеративных и сосудистых КН.

**Пациенты и методы.** Обследовано 148 пациентов (94 мужчины и 54 женщины 40–82 лет; средний возраст  $62,0 \pm 9,8$  года) с нейродегенеративными и цереброваскулярными КН разной стадии (от УКН до умеренно тяжелой деменции) и 20 лиц контрольной группы того же возраста без интеллектуально-мнестических расстройств. В соответствии с классификацией УКН для исследования были отобраны пациенты с двумя основными вариантами синдрома УКН: амнестическим (УКНа) и нейродинамическим (дизрегуляторным; УКНнд), а также с СД, БА и СНД. В исследуемые группы вошли: 32 пациента с УКНа, 28 пациентов с УКНнд, 50 пациентов с БА, 15 пациентов с СД и 23 пациента с СНД.

Всем больным выполняли тщательное нейропсихологическое исследование для комплексной оценки когнитивных функций. Применяли следующие методики: тест свободного и ассоциированного селективного распознава-

ния (FCSRT) [28], краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) [29], батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) [30], тест рисования часов [31], тест 10 слов [32], тест 5 слов [33], символьно-цифровой тест [34], воспроизведение литеральных и категориальных ассоциаций [35], тест слежения (ТМТ), повторение цифр в прямом и обратном порядке [36], монреальский тест оценки когнитивных функций (MoCA-тест) [37], клиническую рейтинговую шкалу деменции (CDR) [38], шкалу деменции Маттиса [39]. Пациентов с синдромом УКН разделили на группы в зависимости от превалирования соответствующего паттерна интеллектуально-мнестических расстройств. У больных с УКН показатель по шкале CDR составил 0,5 балла. Группы пациентов с БА и СД были сопоставлены по тяжести КН.

У всех больных выполняли люмбальную пункцию с последующим определением уровня  $\beta$ -амилоида ( $A\beta_{42}$ ) и  $\tau$ -протеина. Исследование проводили при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением планшетов на 96 проб, содержащих моноклональные антитела к 1-42  $A\beta$ -амилоидному белку или к  $\tau$ -белку человека (Инвитроген, США)

Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США) и критериев непараметрической оценки (критерия Манна – Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нейропсихологическое тестирование выявило достоверные различия по некоторым методикам между пациентами с УКНа и УКНнд.

Была проанализирована концентрация  $A\beta_{42}$  и  $\tau$ -протеина в ЦСЖ во всех исследуемых группах (табл. 1).

При анализе концентраций амилоида в ЦСЖ были установлены ключевые особенности его содержания в различных группах. Для пациентов контрольной группы без КН были характерны достаточно высокие концентрации амилоидного белка в ЦСЖ ( $694,3 \pm 61,0$  пг/мл). Эти значения были сопоставимы с приводимыми в литературе и превышали 500 пг/мл, что свидетельствовало об отсутствии активного нейродегенеративного процесса [40]. Кроме того, содержание  $\tau$ -белка у больных этой группы было низким ( $91,8 \pm 46,0$  пг/мл).

У больных с УКНа даже с минимально выраженным когнитивным дефицитом регистрировалось значимое снижение концентрации  $A\beta_{42}$  (до  $282,4 \pm 90,6$  пг/мл) и повышение уровня  $\tau$ -протеина (до  $238,6 \pm 159,4$  пг/мл). Такие результаты свидетельствуют о длительном персистирующем нейродегенеративном процессе с образованием внеклеточных агрегаций  $\beta$ -амилоида и деструктуризацией нейронов, содержащих нейрофибрилярные клубки. В то же время у больных с УКНнд содержание  $A\beta_{42}$  в ЦСЖ составило  $685,3 \pm 171,1$  пг/мл, а  $\tau$ -протеина –  $147,6 \pm 99,4$  пг/мл. Эти значения совпадали с показателями в контрольной группе, что подтверждает первичный механизм развития интеллектуально-мнестических расстройств у этой категории больных, отличающийся от такового при нейродегенеративных процессах.

У обследованных с БА уровень  $\beta$ -амилоида был также значимо снижен (до  $219,7 \pm 78,2$  пг/мл), а  $\tau$ -протеина – повышен (до  $677,6 \pm 444,0$  пг/мл). При этом значения достоверно различались, в том числе по сравнению с группой

Таблица 1. Концентрация Аβ-42 и τ-протеина в ЦСЖ у обследованных

Группа больных	Число пациентов в группе	Концентрация Аβ-42, пг/мл	Концентрация τ-протеина, пг/мл	Соотношение τ/Аβ-42
УКНа	32	282,4±90,6*	238,6±159,4*	0,9
УКНнд	28	685,3±171,1	147,6±99,4	0,2
БА	50	219,7±78,2*	677,6±444,0*	3,6
СД	15	512,0±151,4*	460,9±309,0*	0,9
СНД	23	195,7±105,5*	1239,3±1000,4*	7,1
Контроль	20	694,3±61,0	91,8±46,0	0,1

Примечание. \* – различия с контрольной группой достоверны (p<0,01).

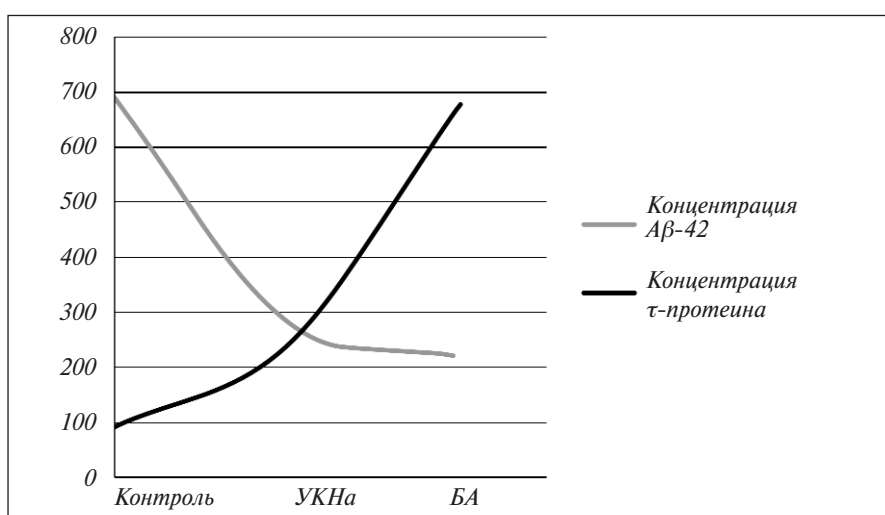


Рис. 1. Концентрация (в пг/мл) Аβ-42 и τ-протеина в ЦСЖ в различных стадиях нейродегенерации при БА

больных с УКНа (p<0,01). Таким образом, по мере прогрессирования заболевания отмечалось неуклонное повышение уровня τ-белка в ЦСЖ. Вместе с тем концентрация β-амилоида в ЦСЖ также снижалась, однако не настолько интенсивно. Динамика этих показателей в различных стадиях нейродегенеративного процесса представлена на рис. 1.

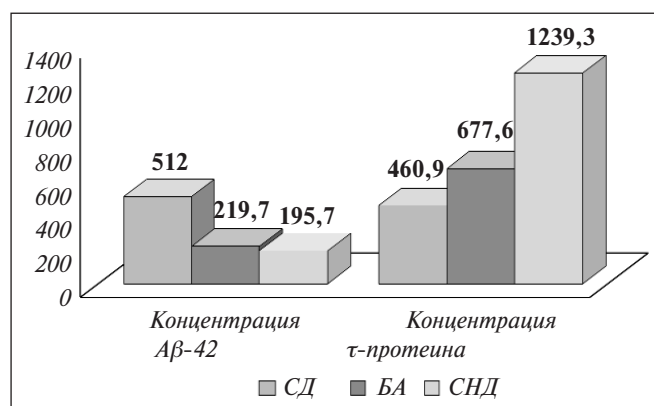


Рис. 2. Концентрация (в пг/мл) Аβ-42 и τ-протеина в ЦСЖ у пациентов с СД, БА и смешанной СНД

Процесс когнитивного снижения, определяемого клинически, в целом сопровождается уменьшением концентрации β-амилоидного белка и повышением уровня τ-протеина. В то же время скорость таких изменений не совпадает со стадией болезни. Содержание амилоидного белка в ликворе максимально стремилось к уменьшению на стадии УКНа, а в последующем снижалось гораздо медленнее. Выявленная закономерность совпадает с описанной в литературе и свидетельствует о прогрессивном отложении Аβ-амилоида в виде бляшек в самой ранней стадии болезни, до появления развернутых симптомов УКНа и деменции. Вероятно, дальнейшее клиническое ухудшение уже не столь значимо совпадало по времени с уменьшением концентрации амилоидного белка.

Вместе с тем содержание τ-протеина оказалось зависимым от стадии болезни, и такая закономерность напоминала линейную. По мере трансформации УКН в деменцию концентрация τ-белка неуклонно повышалась.

Представляют интерес данные, полученные при анализе результатов УКНнд и СД. Несмотря на отсутствие различий в показателях у пациентов с УКНнд и в контрольной группе, у больных с СД концентрации Аβ-42 и τ-белка значимо отличались от аналогичных показателей в предшествующей деменции стадии – УКНнд (p<0,01). Такие различия могут быть обусловлены либо несовершенной методологией исследования, либо присоединением сопутствующего нейродегенеративного процесса к цереброваскулярному повреждению при СД. Однако исследование проведено на большой выборке, нейропсихологический паттерн преимущественного когнитивного снижения в группах больных с УКНнд и СД был идентичным, а диагноз СД был установлен после нейровизуализационного исследования по критериям NINDS-AIREN. С учетом полученных данных представлялось интересным провести сравнение групп больных с СД, БА и СНД.

Группа СД отличалась от группы БА только по содержанию β-амилоида в ЦСЖ (p<0,01), концентрация

Таблица 2. *Корреляция содержания Аβ-амилоида и τ-протеина в ЦСЖ и результатов оценки когнитивных функций с помощью различных нейропсихологических методик*

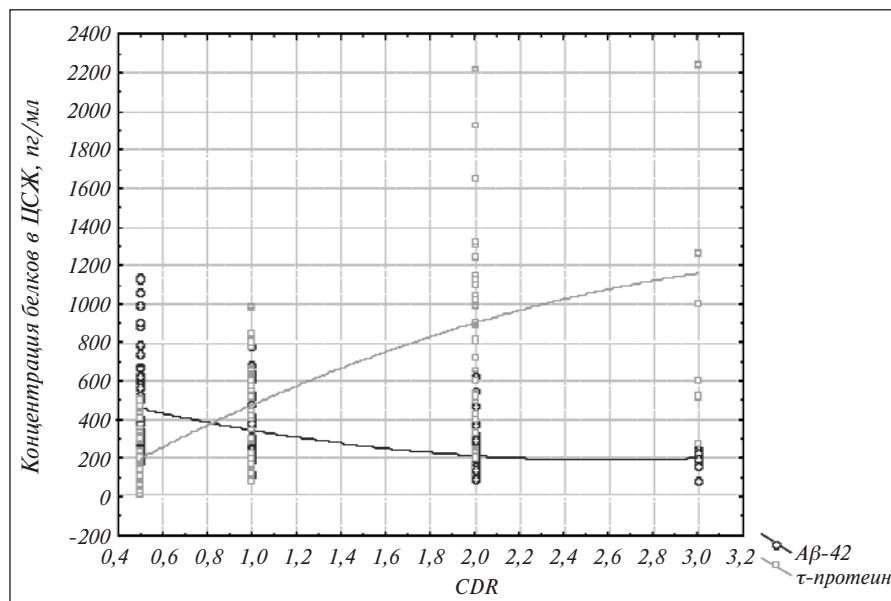
Нейропсихологическая методика	Аβ-42, г	τ-протеин, г
CDR	-0,51	0,72
КШОПС	0,5	-0,74
Тест 5 слов (1)	0,38	-0,48
Тест 5 слов (2)	0,63	-0,56
Тест рисования часов	0,54	-0,60
Литеральные ассоциации	0,48	-0,54
Категориальные ассоциации	0,39	-0,49
FCSRT	0,75	-0,57
БТЛД	0,67	-0,53
МоСА-тест	0,53	-0,72
ТМТ-А	-0,32	0,50
ТМТ-В	-0,40	0,53
Повторение цифр в прямом порядке	0,35	-0,44
Повторение цифр в обратном порядке	0,49	-0,51
Символьно-цифровой тест	0,36	-0,61
Тест 10 слов (1)	0,65	-0,58
Тест 10 слов (2)	0,67	-0,59
Тест 10 слов (3)	0,59	-0,61
Тест 10 слов (отсроченное воспроизведение)	0,60	-0,52
Шкала деменции Маттиса	0,45	-0,78

**Примечание.** г – значения коэффициента корреляции Спирмена при  $p < 0,05$ .

τ-белка в обеих группах была сопоставима. Учитывая особенности патогенеза нейродегенерации при деменции, разумно предположить наличие некоторых общих механизмов, касающихся дефосфорилирования τ-протеина с развитием нейрофибрилярных сплетений и, как следствие, повышением содержания общего уровня τ-белка в ЦСЖ. Еще более выраженными, но в то же время предсказуемыми оказались изменения ЦСЖ у пациентов с СНД. В целом у них наблюдалась более тяжелая деменция (CDR=2,04), чем у больных с БА (CDR=1,58) и СД (CDR=1,38). В то же время у обследованных этой группы уровень β-амилоида был значительно ниже, чем у пациентов с СД ( $p < 0,01$ ), а содержание τ-протеина – выше ( $p < 0,01$ ). Такие результаты являются прогнозируемыми и отражают значение нейродегенеративного процесса в общей структуре СНД. Однако при сопоставлении с группой с БА концентрация исследуемых белков в ЦСЖ также значимо различалась: при СНД был существенно ниже уровень Аβ-42 ( $195,7 \pm 105,5$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) и выше уровень τ-протеина ( $1239,3 \pm 1000,4$  пг/мл;  $p < 0,05$ ; рис. 2). Такие выраженные изменения позволяют предполагать доста-

точно тесную связь двух на первый взгляд независимых процессов в патогенезе СНД – нейродегенерации и хронической церебральной ишемии. По всей вероятности, длительно персистирующая сосудистая мозговая недостаточность сама по себе создает предпосылки к ускорению амилоидогенеза с развитием стадии диффузного церебрального амилоидоза и отложением агрегатов амилоидного белка в стенках церебральных артерий различного калибра и локализации. Кроме того, активность именно нейродегенеративного процесса также быстро повышается, что связано с прогрессирующей деструкцией нейронального цитоскелета за счет дезактивации τ-протеина при хронической ишемии. Большое количество нейрофибрилярных сплетений в нейронах нарушает нейротрансмиссию и сопровождается увеличением уровня свободно-го общего τ-белка в ЦСЖ.

В связи с выявленными изменениями ЦСЖ представляло интерес изучение возможной взаимозависимости концентрации исследуемых белков и тяжести когнитивного дефицита по различным нейропсихологическим шкалам.



**Рис. 3.** Динамика концентрации Аβ-42 и τ-протеина в зависимости от стадии УКН-деменции по шкале CDR

В результате корреляционного анализа удалось установить, что большинство нейропсихологических показателей, характеризующих когнитивные функции, связано с концентрацией белков в ЦСЖ. Все выявленные взаимосвязи характеризовались сильной или средней силы корреляцией. Однако учитывая особенности динамики концентраций Аβ-амиоида и τ-протеина по мере прогрессирования заболевания в качестве маркера тяжести КН можно рассматривать только τ-белок (рис.3). Повышение концентрации τ-белка в ЦСЖ сопровождалось ухудшением когнитивных функций, что подтверждается результатами большинства нейропсихологических шкал и методик. Показатели шкалы FCSRT, используемой для ранней диагностики УКН, действительно сильно коррелировали с уровнем Аβ-42 ( $r=0,75$ ), что указывает на их специфичность. Показатели шкал CDR, КШОПС и деменции Маттиса имели наиболее сильную корреляцию с концентрацией τ-белка. Такие взаимозависимости со шкалами, предназначенными для оценки степени тяжести КН, позволяют рассматривать τ-белок как важный показатель стадийности заболевания и предиктор развития более тяжелых КН.

Кроме того, концентрация белков в ЦСЖ коррелировала с длительностью заболевания, которая составила в

разных группах от 1 до 15 лет (для Аβ-42-белка –  $r=-0,40$ , для τ-белка –  $r=0,70$ ), т. е. персистенция КН сопровождалась неуклонным параллельным прогрессированием нейродегенерации и амилоидоза, создающими условия для развития ишемического повреждения головного мозга.

Таким образом, два параллельно прогрессирующих процесса – нейродегенерация с амилоидогенезом и хроническая церебральная ишемия – в значительной мере потенцируют друг друга и приводят к ускорению прогрессирования КН. В патогенезе именно СД также принимает участие системный процесс нейродегенерации, что подтверждается снижением концентрации Аβ-42 и повышением уровня τ-протеина в ЦСЖ. Эти данные не совпадают с традиционными представлениями о двух независимых нозологических

единицах – БА и СД, подтверждая тем не менее предположения многих авторов о смешанной природе этих двух состояний, что основано главным образом на данных патоморфологических исследований.

Комплексная оценка белков-маркеров нейродегенерации в ЦСЖ позволяет осуществлять ранний диагностический поиск БА на продромальной стадии, что, безусловно, открывает широкие перспективы для раннего назначения терапии. Оценка уровня β-амиоида и τ-протеина также позволяет дифференцировать первично нейродегенеративный процесс, сопровождающийся КН, от других сходных патологических состояний. Кроме того, выявленные общие закономерности изменения уровня белков в ЦСЖ у больных с БА, СД и СНД вызывают многочисленные вопросы относительно существующих представлений о патогенезе этих нозологических форм и требуют более тщательного изучения этиопатогенеза этих заболеваний на основании сопоставления клинических, лабораторно-инструментальных и патоморфологических данных о деменции. Наконец, биомаркеры нейродегенерации в ЦСЖ позволяют оценить активность процесса, прогнозировать скорость развития и тяжесть КН, что во многом предопределяет тактику ведения таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Dementia: A public health priority. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. Annual Rev. Neurosci. 2003;25(6):81–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.04.3002.094919>
- Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366(9503):2112–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0).
- Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. Дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2010. 413 с. [Emelin AYU. Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnoy bolezni. Dis. i dokt. med. nauk. St-Petersburg; 2010. 413 p.]
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun study. JAMA. 1997;277(10):813–817. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03540340047031>
- Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение у больных артериальной гипертензией. Русский медицинский журнал. 2007;15(2):117–21. [Parfenov VA, Starchina YuA. Kognitivnye rasstroystva i ikh lechenie u bol'nykh arteri-al'noy gipertenziey. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2007;15(2):117–21.]
- Лобзин ВЮ, Одинак ММ, Емелин АЮ. Сосудистая деменция. Вестник Российской военно-медицинской академии.

- 2004;1(11);120–4. [Lobzin VYu, Odinak M., Emelin AYu. Sosudistaya dementsiya. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2004;1(11);120–4.]
8. Левин ОС, Голубева ЛВ. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Консилиум. 2006;8(2):106–10. [Levin OS, Golubeva LV. Geterogenost' umerenogo kognitivnogo rasstroystva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. Konsilium. 2006;8(2):106–10.]
9. Дамулин ИВ. Легкие когнитивные нарушения. Consilium medicum. 2004;6(2):149–53. [Damulin IV. Legkie kognitivnye narusheniya. Sconsilium medicum. 2004;6(2):149–53.]
10. Иллариошкин СН. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств. Consilium Medicum. 2007;9(2):107–11. [Illarioshkin SN. Rannie (dodemenny) formy kognitivnykh rasstroystv. Consilium Medicum. 2007;9(2):107–11.]
11. Nordlund A, Rolstad S, Klang O et al. Two year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(5):541–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.171066>.
12. Meyer J, Xu C, Thornby J et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? Stroke. 2002;33(8):1981–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000024432.34557.10>.
13. Rasquin SM, Lodder J, Visser PJ et al. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005;19(2–3):113–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000082662>.
14. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 256 с. [Levin OS. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoy praktike. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 256 p.]
15. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ и др. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Спецвыпуск Когнитивные и другие нервно-психические расстройства. 2012;(2):51–5. [Odinak MM, Emelin AYu, Lobzin VYu et al. Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. Spetsvypusk Kognitivnye i drugie nervno-psikhicheskie rasstroystva. 2012;(2):51–5.]
16. He J, Farias S, Martinez O et al. Differences of brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors and APOE4 among MCI subtypes. Arch Neurol. 2009;66(11):1393–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2009.252>.
17. Dubois B, Feldman HH, Jczova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007;6(8):734–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3).
18. Riverol M, Lopez O. Biomarkers in Alzheimer's disease. Front Neurol. 2011;2:46.
19. Shoji M. Biomarkers of the dementia. Int J Alzheimers Dis. 2011;2011:Article ID 564321, 7 p.
20. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol. 2006;5(3):228–34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70355-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6).
21. Успенская ОВ, Яхно НН, Белушкина НН. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2010;110(8):36–40. [Uspenskaia OV, Iakhno NN, Belushkina NN. Neurochemical markers of neurodegeneration in the early diagnosis of Alzheimer's disease, vascular and mixed dementia. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2010;110(8):36–40.]
22. Лобзин ВЮ, Емелин АЮ. Снижение концентрации Аβ-42 амилоидного белка в цереброспинальной жидкости – предиктор развития деменции. Вестник Российской Военно-медицинской академии. Прил. 2. Санкт-Петербург: ВМедА, 2013;4(44):77–8. [Lobzin VYu, Emelin AYu. Snizhenie kontsentratsii Aβ-42 amiloidnogo belka v tserebrospinal'noy zhidkosti – prediktor razvitiya dementsii. Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii. Suppl 2. St-Petersburg: VMedA, 2013;4(44):77–8.]
23. Prvulovic D, Hampel H. Amyloid β (Aβ) and phosphor-tau (p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. Clin Chem Lab Med. 2011;49(3):367–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2011.087>.
24. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. JAMA. 2009;302(4):385–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1064>.
25. Visser P, Verhey F, Knol D et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2009;8(7):619–27. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70139-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70139-5).
26. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Ann Neurol. 2009;65(4):403–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21610>.
27. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A et al. Improved discrimination of AD patients using β-amyloid (1–42) and tau-levels in CSF. Neurology. 1999;52(8):1555–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.52.8.1555>.
28. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. Neurology. 2000;54(4):827–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.4.827>.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189–98. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
30. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000;55(11):1621–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621>.
31. Sunderland T. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. J Am Geriatr Soc. 1989;37(8):725–9.
32. Лурия АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 2-е доп. изд. Москва: Издательство МГУ; 1969. 504 с. [Luriya AR. Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga. 2-e dop. izd. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1969. 504 p.]
33. Grober E, Buschke H, Crystal H et al. Screening for dementia by memory testing. Neurology. 1988;38(6):900–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.38.6.900>.
34. Smith A. Symbol-digit modalities test (SDMT) manual. – Los Angeles: Western psychological services; 1982. 14 p.
35. Kazdin A.E. Single-case research designs: methods for clinical and applied settings. New York: Oxford University Press; 1982. 55 p.
36. Wechsler DA. Standardized memory scale for clinical use. J Psychol. 1945;19(1):87–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223>.
37. 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;53(4):695–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
38. Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al. A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry. 1982;140:566–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>.
39. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient in geriatric psychiatry. In: Bellak L, Karasu TB, editors. Geriatric psychiatry: a hand book for psychiatrists and primary care physicians. New York: Grune and Stratton; 1976. P. 77–121.
40. Rosenmann H. CSF biomarkers for amyloid and tau pathology in Alzheimer's disease. J Mol Neurosci. 2012;47(1):1–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-011-9665-5>