

УДК 616.894-053.8-07

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

С.Л. Дудук

Кафедра психиатрии и наркологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье приводится литературный обзор по проблеме диагностики деменции при болезни Альцгеймера – нейродегенеративном заболевании головного мозга с прогрессирующим ухудшением когнитивных функций и эмоциональными расстройствами, при котором пациенты умирают через 5-10 лет после установления диагноза. Существует много методов диагностики болезни Альцгеймера, однако точный диагноз возможен только при посмертном исследовании головного мозга – аутопсии. В связи с чем до сих пор остаются актуальными вопросы прижизненной диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, диагностика, методы нейровизуализации, когнитивные нарушения.

The article describes literature review on diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is a devastating, and always fatal, neurodegenerative disorder characterized by progressive impairment of cognitive function and emotional disturbances. (The memory deficits arise insidiously and progressively worsen over periods of years.) Most patients die within 5 to 10 years of diagnosis, but some may live for several decades. There are several diagnostic methods of Alzheimer's disease, but only postmortem brain investigation can be reliable. That is why the problems of live diagnostics of the disease remain topical. We have distinguished diagnostic opportunities for Alzheimer's disease features of the fellow modern methods: EEG, CT, PET, various types of MRI, psychodiagnostic scales.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, diagnosis, methods of neurovisualization, cognitive disturbances.

Актуальность проблемы ранней диагностики деменций позднего возраста, особенно деменций альцгеймеровского типа, обусловлена высокой частотой болезни Альцгеймера (БА), длительным инвалидизирующим течением заболевания, большими экономическими затратами на лечение и уход за больными, которые нередко требуют пожизненного помещения в специализированные учреждения. Так, в 2000 г. в мире выявлено около 20 млн. больных с деменцией, в 2020 г. их количество может возрасти до 41 млн., а в 2040 г. – до 81 млн. [9]. По данным С. И. Гавриловой и соавт. (1995), распространенность болезни Альцгеймера для московского населения в возрасте 60 лет и старше равна 4,4%. Среди всех заболевших 2,1% страдают умеренной и тяжелой деменцией. Установлено, что частота деменции возрастает по мере старения от 2% в возрасте 60 лет до 20% в возрасте 80 лет. Среди лиц старше 65 лет примерно у 9% имеется легкая или умеренная деменция, у 5% – тяжелая деменция [2].

Общая стоимость затрат на уход за пациентами с БА, учитывая тяжесть деменции (шкала MMSE), увеличивается в зависимости от стадии деменции. Наибольшие прямые затраты на уход за больными с поздними стадиями БА обусловлены помещением больных в специализированные учреждения. У больных с исходно мягкой БА основная экономия затрат зависит от времени перехода болезни в умеренную и тяжелую формы. Общие затраты в зависимости от стадии БА и количества баллов по шкале MMSE составили для мягкой деменции от 836\$ (30 баллов по MMSE) до 4861\$ (21 балл по шкале

MMSE); для умеренной деменции – от 5929\$ (20 баллов по MMSE) до 26129\$ (11 баллов по MMSE); для тяжелой деменции – от 26496\$ (10 баллов по MMSE) до 33177\$ (1 балл по MMSE) [25]. Наибольшее увеличение затрат (в 7,6 раза) возникает при переходе от легкой стадии (мягкой деменции) к умеренной стадии; переход к тяжелой стадии сопровождается увеличением затрат в 2,2 раза. В РФ медицинские затраты на содержание пациентов с деменцией (без учета стоимости лекарственной терапии) составляют 74,8 млрд. рублей в год (по данным моделирования), большая часть этих расходов ложится на плечи родственников больных [9].

Ранняя диагностика болезни Альцгеймера является предметом научных исследований в мире, что обусловлено не только важностью своевременного начала симптоматического лечения, но и необходимостью обеспечения социально-психологической поддержкой родственников больных при прогрессировании заболевания. Предложены следующие пути решения проблемы более ранней диагностики болезни Альцгеймера: применение методов нейровизуализации (КТ, МРТ и др. [7, 16]); генетические исследования (аполипопротеин е-аллель на хромосоме 19 и др. [14, 20]); разработка и внедрение новых психодиагностических методик, широкое использование нейропсихологических шкал [2, 4].

В соответствии с МКБ-10, прижизненный диагноз болезни Альцгеймера основан на присутствии следующих облигатных признаков:

- наличие синдрома деменции; развитие мно-

жественного дефицита познавательных функций;

- постепенное малозаметное начало и неуклонное прогрессирующее нарушение когнитивных функций;

- отсутствие данных клинического или специальных параклинических исследований, которые могли бы указать на обусловленность расстройств когнитивных функций каким-либо другим заболеванием или повреждением центральной нервной системы;

- признаки когнитивных нарушений должны выявляться вне состояний помрачения сознания.

Достоверное подтверждение диагноза возможно только с помощью данных аутопсии, посмертного исследования головного мозга [1].

Согласно МКБ-10, выделены следующие типы БА:

1. Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом (или болезнь Альцгеймера, тип 2; пресенильная деменция альцгеймеровского типа).

2. Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом (или болезнь Альцгеймера, тип 1; сенильная деменция альцгеймеровского типа), где имеется клинически установленное время начала заболевания после 65 лет или обычно после 75, или позже.

3. Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная или смешанного типа. Сюда должны быть включены деменции, которые не подходят к описанию и диагностическим указаниям для пресенильной и сенильной БА, а также смешанные формы БА и сосудистой деменции.

Этапы мягкой, умеренной и тяжелой деменции определяются на основании критериев шкалы клинической оценки деменции – CDR (Clinical Dementia Rating) [2, 4], а также в соответствии с критериями начальной и умеренной стадий деменции по МКБ-10.

В настоящее время все больше внимания уделяется сосудистым изменениям при болезни Альцгеймера. Треть пациентов с болезнью Альцгеймера имеют значительную цереброваскулярную патологию, обусловленную поражением мелких сосудов, часто встречаются церебральная амилоидная ангиопатия, микроваскулярная дегенерация, гиалиновый фиброз артериол и мелких сосудов [18].

Дифференциальный диагноз деменции при болезни Альцгеймера проводится со следующими заболеваниями: депрессивными расстройствами, делирием, органическим амнестическим синдромом, другими первичными деменциями (болезнью Пика, Крейцфельдта-Якоба, Гентингтона), вторичными деменциями при соматических болезнях, интоксикацией, формами умственной отсталости, но наиболее часто приходится дифференцировать БА с сосудистой деменцией.

Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования.

Они представляют собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и т. д. В диагностике БА применяются психометрические шкалы [2]: Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), Folstein M.F. et al., 1975; Ишемическая шкала Хачински, Hachinski V.C., 1978; Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB), Dubois B., 1999; Тест «Рисование часов» (Clock Drawing Test (CDT), Brodaty H., 1997, Shulman K., 1986, Sunderland T., 1989); Адаптированная для данного контингента пациентов методика нейропсихологического обследования А.П. Лурия (1965) и др.

Полное нейропсихологическое исследование позволяет выявить клинические особенности когнитивных нарушений и поставить топический диагноз. Однако применение сложных тестов, увеличивая чувствительность метода, приводит к уменьшению специфичности полученных результатов, так как их выполнение в большей степени зависит от возраста и уровня образования больного. Поэтому в амбулаторной практике во всем мире широко используются так называемые скрининговые нейропсихологические шкалы, которые позволяют подтвердить наличие когнитивных расстройств в целом и оценить их количественно. Примером такой скрининговой шкалы является «Краткая шкала оценки психического статуса» (англ. – Mini-Mental State Examination – MMSE). Для диагностики сосудистой деменции и ее отграничения от деменций альцгеймеровского типа применяется ишемическая шкала Хачински. Несмотря на очевидные недостатки (не улавливаются безынсультные формы деменции, что, прежде всего, относится к энцефалопатии Бинсвангера, а также смешанные сосудистые атрофические деменции), она позволяет проводить экспресс-диагностику основных форм деменций позднего возраста.

Нейропсихологические методики применяются при диагностике, в первую очередь, мнестических расстройств при БА. Так, повышенная забывчивость на текущие события обычно бывает наиболее ранним признаком, выступая как моносимптом. В дальнейшем к нарушениям памяти присоединяются другие когнитивные нарушения – апракто-агностический синдром, речевые нарушения по типу амнестической или сенсорной афазии. При БА нарушаются все виды долговременной памяти: эпизодическая, семантическая, процедурная и непроизвольная. Снижаются также объем и время удержания следа в оперативной памяти. Ретроградная амнезия при БА нередко сопровождается выраженными конфабуляциями.

В отличие от БА, нарушения памяти при доброкачественной старческой забывчивости являются моносимптомом, не прогрессируют и не приводят к грубым нарушениям социального взаимодей-

ствия. Помощь при заучивании в сочетании с подсказкой при воспроизведении значительно улучшает усвоение и воспроизведение информации. Этот признак часто используется в качестве дифференциально-диагностического критерия нормальных возрастных изменений памяти и патологического снижения памяти на ранних стадиях БА. Слухоречевая память при нормальном старении страдает в большей степени, чем зрительная или двигательная.

Весьма распространенной причиной когнитивных нарушений в пожилом возрасте является депрессия, которая может быть как ситуативно обусловленной, так и связанной с органическим поражением головного мозга. Нередко депрессия встречается и при БА. Эмоциональные расстройства при болезни Альцгеймера определяются с помощью методик: BDI – шкала депрессии Бека; HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (A. Zigmond, R. Snaith, 1983) – адаптированная русская версия (А.В. Андрюшенко, М.Ю. Дробижев, А.В. Добровольский, 2003); HDRS – шкала Гамильтона для оценки депрессии; GDS – гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, (GDeprS), Yesavage J.A. et al., 1983)

Важной составной частью диагностического процесса являются параклинические исследования. Лабораторное исследование биологического материала у дементных больных показано для дифференциальной диагностики с токсическими поражениями или метаболическими расстройствами. Необходимо проведение таких лабораторных тестов, как развернутый анализ крови, исследование уровня электролитов крови, сахара, креатинина крови, печеночных ферментов, оценка функции щитовидной железы, уровня витаминов В₁, В₁₂, фолатов в сыворотке крови, серологических тестов на сифилис, тестов на ВИЧ, исследование мочи. Люмбальная пункция желательна при подозрении на метастатическое или инфекционное поражение ЦНС, при клинической картине нормотензивной гидроцефалии, при подозрении на церебральный васкулит [14].

Генетическое тестирование выполняется с использованием многочисленных маркеров, которые помогают установить болезнь Альцгеймера с ранним началом. Мутации в гене пресенилин 1 (PS1, хромосома 14) вызывают наиболее распространенные ранние семейные формы БА и являются, видимо, наиболее «агрессивными» генетическими факторами. Их патологическое проявление характеризуется высокой пенетрантностью и не зависит от других факторов среды или генотипа. К настоящему времени обнаружено более 45 различных миссенс-мутаций, разбросанных по всей длине кодирующей части гена, и одна «сплайсинг» – мутация, ассоциированные с семейной болезнью Альцгеймера. Единственным маркером для более

частой сенильной формы болезни (спорадическая форма) является апополипротеин ε-аллель на хромосоме 19 [14, 20].

Из нейрофизиологических методов исследования наиболее доступна электроэнцефалография (ЭЭГ) [14, 21]. Патологические ЭЭГ-изменения при болезни Альцгеймера: нарастание медленно-волновой активности (преимущественно ее тета-диапазона, чаще низкой или средней амплитуды) и дельта-активности, редукция альфа-ритма в виде снижения его амплитуды и сглаженности региональных различий по сравнению с возрастной нормой. У трети больных наблюдаются генерализованные билатерально-синхронные тета- и дельта-волны, превышающие по амплитуде основную активность [8, 15].

Наиболее часто используемыми в настоящее время методами нейровизуализации, которые позволяют прижизненно изучать структуру головного мозга, являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) [3, 5].

Диагностическими КТ-признаками, подтверждающими диагноз БА, являются признаки суммарной и региональной атрофии вещества головного мозга, о наличии которого судят по степени расширения субарахноидальных пространств и желудочков [7]. По мнению G. Roman и соавт. (1993), наличие КТ- и МРТ-признаков, характерных для сосудистой патологии, не исключает диагноза деменции альцгеймеровского типа, а H. Chui и соавт. (1992) рекомендуют рассматривать такие случаи как сочетанную сосудисто-альцгеймеровскую деменцию [16].

Явление ядерного магнитного резонанса лежит в основе функциональной МРТ, перфузионной МРТ, диффузионно-взвешенной МРТ, МР спектроскопии.

V.C. Nachinski (1987) предложил термин лейкоареоз (от греч. – leuko – белый и araiososis – разрежение) для описания перивентрикулярных и субкортикальных гиподенсивных участков при КТ и гиперинтенсивных при МРТ [16, 17, 18, 19]. Термин лейкоареоз относится как к КТ, так и МРТ [10]. У пациентов с болезнью Альцгеймера поражение белого вещества выявляется чаще, чем у здоровых пожилых людей [13, 18]. Однако, несмотря на многолетние исследования, клиническая значимость изменений в белом веществе окончательно не ясна.

Функциональные методы имеют значение при дифференциальной диагностике деменций, особенно для отграничения БА от сосудистой деменции, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви или депрессии. Функциональными радиоизотопными методами являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ).

ОФЭКТ при исследовании головного мозга ис-

пользуется для оценки регионарного мозгового кровотока. При болезни Альцгеймера выявляется снижение гемоперфузии в теменно-височной области [23, 24]. ПЭТ – метод, оценивающий уровень метаболизма глюкозы в головном мозге после внутривенного введения радиофармпрепарата – флюоро-2-дезоксиглюкозы (ФДГ). ПЭТ проводится как в покое, так и при выполнении пациентом когнитивных тестов. Для болезни Альцгеймера характерно снижение уровня метаболизма в теменно-височной области. Величина этого снижения коррелирует со степенью когнитивного снижения [22].

В 10-20% случаев [21] клинические и радиологические признаки болезни Альцгеймера и сосудистой деменции выявляются у одного и того же пациента. Это состояние в МКБ-10 определено как смешанная деменция.

Таким образом, учитывая распространенность болезни Альцгеймера, увеличение числа пожилых людей, экономические затраты и их динамику при прогрессировании заболевания необходимо усовершенствование организации геронтопсихиатрической помощи, поиск простых, доступных, современных методов ранней диагностики болезни Альцгеймера. Важное место при первичной и дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера занимают методы нейровизуализации (МРТ, КТ). Возрастает роль психодиагностических методик в оценке психического статуса, особенно когнитивных функций и расстройств аффективного спектра – для верификации диагноза в соответствии с четко установленными МКБ-10 клиническими признаками деменции при болезни Альцгеймера.

Литература

1. Винблад Б. Болезнь Альцгеймера : эпидемиология, экономические затраты и терапевтические стратегии // Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии : материалы второй Российской конференции 18-20-октября 1999 г. – М. : Пульс, 1999. – С. 24.
2. Гаврилова С.И. Психические расстройства при первичных дегенеративных (атрофических) процессах головного мозга // Руководство по психиатрии: в 2-х т. Т.2 / А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др. / под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – С. 57-117.
3. Дамулин И.В., Левин О.С., Яхно Н.Н. Болезнь Альцгеймера: клинко-МРТ-исследование // Неврологический журнал. – 1999. – № 2. – С. 34-38.
4. Жариков Г.А., Рощина И.Ф. Диагностика деменции альцгеймеровского типа на ранних этапах ее развития // Психиатрия и психофармакотерапия, приложение № 2. – 2001. – С.23-27.
5. Жариков Г.А., Савватеева Н.Ю., Гаврилова С.И. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике «мягкой» деменции (клинко-катамнестическое исследование) // Журнал социальной и клинической психиатрии -1997 – Т.7, в.3 – С. 5-14.
6. Измак А.Ф., Гаврилова С.И., Чайнов Н.В. и др. Картирование ЭЭГ у больных с деменциями альцгеймеровского типа // Вопросы геронтопсихиатрии. – М.: МЗ СССР, 1991. – С. 51-58.
7. Кольхалов И.В. Клинические и компьютерно-томографические сопоставления при деменциях альцгеймеровского типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 25 с.
8. Пономарева Н.В., Селезнева Н.Д., Кольхалов И.В. Нейрофизиологические механизмы деятельности мозга при болезни Альцгеймера // Вопросы геронтопсихиатрии. – М., 1991. – С. 58-66.
9. Случевская С.Ф., Шигапов Д.Ю. Экономические затраты на лечение деменций альцгеймеровского типа (ДАТ) у пациентов старше 60 лет с расчетом прогнозного значения на 2015 год в Санкт-Петербурге // Социальная и клиническая психиатрия. – М., 2007. – С 47
10. Almkvist O., Wahlund L.O., Andersson-Lundman G. et al. White-matter hyperintensity and neuropsychological functions in dementia and healthy aging. // Arch. Neurol. – 1992. – № 6 (49). – P. 626-632.
11. Awad I.A., Spetzler R.F., Hodak J.A. et al. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, I : correlation with age and cerebrovascular risk factors // Stroke. – 1986. – № 17. – P. 1084-1089.
12. Bennett D.A., Gilley D.W., Lee S. et al. White matter changes: neurobehavioral manifestations of Binswanger's disease and clinical correlates in Alzheimer's disease // Dementia. – 1994. – № 5 – P. 148.
13. Bigler E. D., Kerr B., Victoroff J. et al. White matter lesions, quantitative magnetic resonance imaging, and dementia // Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. 2002. – № 3 (16). – P. 161-70.
14. Bigler E.D., Lowry C.M., Kerr B. et al. Role of white matter lesions, cerebral atrophy, and APOE on cognition in older persons with and without dementia: the Cache County, Utah, study of memory and aging // Neuropsychology. – 2003. – № 3 (17). – P. 339.
15. Bookheimer S.Y., Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. – 2000. – № 343. – P. 450-456.
16. Bowen B.C., Barker W.W., Loewenstein D.A. et al. MR signal abnormalities in memory disorder and dementia // Am. J. Roentgenol. – 1990. – № 6. – P. 1285-1292.
17. Breteler M.M.B., van Swieten J.C., Bots ML et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. // Neurology. – 1994. – № 44. – P. 1246-1252.
18. Brilliant M, Hughes L, Anderson D, Ghobrial M, Elble R. Rarefied white matter in patients with Alzheimer disease // Alzheimer Dis Assoc Disord. – 1995. – № 1 (9). – P. 39-46.
19. Chen J.G., Charles H.C., Barboriak D.P. et al. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease : focus on N-acetylaspartate // Acta Neurol. Scand. Suppl. – 2000. – № 176. – P. 20-26.
20. Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // Science. – 1993. – № 261. – P. 921-923.
21. Corey-Bloom J., Thal L., Galasko D. et al. Diagnosis and evaluation of dementia // Neurology. – 1995. – № 45. – P. 211-218.
22. Devanand D.P., Jacobs D.M., Tang M.X. et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease // Arch. Gen. Psychiatry. – 1997. – № 54. – P. 257-263.
23. Ernst T., Chang L., Melchor R. et al. Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease : differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy // Radiology. – 1997. – № 203. – P. 829-836.
24. Gonzalez R.G., Fischman A.J., Guimaraes A.R., et al. Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18 // Am. J. Neuroradiol. – 1995. – № 16. – С. 1763-1770.
25. Hauber A.B., Gnanasakthy A., Snyder E.H. et al. Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's Disease // Pharmacoeconomics 2000; 17 (4): 351-360

Поступила 16.04.08