

УДК 616.894-053.8-73.756.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

# Ранняя диагностика болезни Альцгеймера: возможности ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ как биомаркера нейродегенерации

А.Ю. Емелин<sup>1</sup>, И.В. Литвиненко<sup>1</sup>, В.Ю. Лобзин<sup>1, 2</sup>, И.А. Лупанов<sup>1</sup>, К.А. Колмакова<sup>1</sup>,  
П.С. Дынин<sup>1</sup>, И.В. Бойков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Деменция — это одна из самых важных и актуальных медицинских проблем современности, поскольку очень часто является причиной инвалидизации лиц пожилого возраста, а ее распространенность в ближайшие годы будет только увеличиваться. Первое место среди состояний, приводящих к деменции, занимает болезнь Альцгеймера (до 70 % всех деменций). Эффективность ее терапии во многом зависит от своевременности постановки диагноза, что приводит к необходимости поиска диагностических маркеров, позволяющих выявлять заболевание на максимально ранних стадиях.

**Цель исследования:** оценить возможности применения позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике заболеваний, сопровождающихся развитием расстройств высших корковых функций, и целесообразность использования метода в целях ранней диагностики болезни Альцгеймера.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 183 пациентов с разной нозологией и степенью тяжести когнитивного дефицита. Метаболизм разных отделов головного мозга изучался посредством позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, совмещенной с компьютерной томографией.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера имеется характерный паттерн нарушения церебрального метаболизма, выявляемый уже на додементных стадиях, который имеет определенные закономерности развития по мере прогрессирования заболевания. Данный паттерн характеризуется билатеральным гипометаболизмом в области теменной и височной коры с преобладанием в медиобазальных ее отделах. Важным маркером развития нейродегенеративного процесса является нарушение метаболизма поясной извилины, задние отделы которой страдают уже на самых ранних стадиях заболевания, тогда как вовлечение передних ее отделов отражает переход на уровень более тяжелого когнитивного дефицита. Кроме того, в динамике развития заболевания дополнительно регистрируется вторичный гипометаболизм в затылочной коре, поясной извилине (все отделы) и лобной коре. Отмечена тенденция к преобладанию описанных метаболических нарушений в доминантном (левом) полушарии головного мозга на всех стадиях заболевания.

**Заключение.** Выявление определенного паттерна гипометаболизма с помощью позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, совмещенной с компьютерной томографией, дает возможность осуществлять раннюю дифференциальную диагностику болезни Альцгеймера с достаточно высокой точностью, при этом позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является наиболее информативной из доступных для практического использования методик, отражающих начальный этап нейродегенеративных изменений.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; деменция; когнитивные расстройства; нейровизуализация; позитронно-эмиссионная томография; церебральный метаболизм; умеренное когнитивное расстройство.

## Как цитировать

Емелин А.Ю., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Лупанов И.А., Колмакова К.А., Дынин П.С., Бойков И.В. Ранняя диагностика болезни Альцгеймера: возможности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ как биомаркера нейродегенерации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 419–427. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

# Early diagnosis of Alzheimer's disease: potential of $^{18}\text{F}$ -FDG PET as a biomarker of neurodegeneration

Andrey Yu. Emelin<sup>1</sup>, Igor' V. Litvinenko<sup>1</sup>, Vladimir Yu. Lobzin<sup>1,2</sup>, Ivan A. Lupanov<sup>1</sup>,  
Kristina A. Kolmakova<sup>1</sup>, Pavel S. Dynin<sup>1</sup>, Igor' V. Boykov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Dementia is considered one of the most actual medical problems of our time, being one of the main causes of disability among the elderly, and its prevalence will only increase in the coming years. The first place among conditions leading to dementia is given to Alzheimer's disease (up to 70%). The effectiveness of Alzheimer's disease therapy largely depends on the timeliness of diagnosis, which leads to the need to search for diagnostic markers that allow to detect the disease at the earliest stages.

**AIM:** To evaluate the possibilities of using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease.

**MATERIALS AND METHODS:** Cerebral metabolism was assessed using positron emission tomography with  $^{18}\text{F}$ -FDG. A total of 183 patients were divided into groups depending on their diagnosis and the severity of cognitive impairment.

**RESULTS:** A characteristic pattern of cerebral metabolic disorders has been established in patients with Alzheimer's disease. It can be detected in the early pre-dementia stages and has developmental features as the disease progresses. The pattern was characterized by bilateral hypometabolism in the parietal and temporal cortex with a predominance in its mediobasal sections. An important marker of the development of the neurodegenerative process was a metabolic disorder of the cingulate gyrus, the posterior sections of which are affected already at the earliest stages of the disease, while the involvement of its anterior sections reflects the transition to the stage of severe dementia. Described metabolic disorders prevailed in the dominant (left) brain hemisphere at all stages of the disease.

**CONCLUSION:** Currently  $^{18}\text{F}$ -FDG PET can be considered the most informative of the available methods for the early diagnosis of Alzheimer's disease which have a fairly high degree of accuracy.

**Keywords:** Alzheimer's disease; cerebral metabolism; cognitive disorders; dementia; neuroimaging; positron emission tomography; mild cognitive impairment.

## To cite this article

Emelin AY, Litvinenko IV, Lobzin VYu, Lupanov IA, Kolmakova KA, Dynin PS, Boykov IV. Early diagnosis of Alzheimer's disease: potential of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET as a biomarker of neurodegeneration. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):419–427. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

Received: 26.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

# 阿尔茨海默病的早期诊断：<sup>18</sup>F-FDG PET作为神经退行性标志物的应用潜力

Andrey Yu. Emelin<sup>1</sup>, Igor' V. Litvinenko<sup>1</sup>, Vladimir Yu. Lobzin<sup>1,2</sup>, Ivan A. Lupanov<sup>1</sup>,  
Kristina A. Kolmakova<sup>1</sup>, Pavel S. Dynin<sup>1</sup>, Igor' V. Boykov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

**背景。**痴呆症是当今最重要和紧迫的医学问题之一，因为它是导致老年人残疾的主要原因之一，且其发病率在未来几年内将继续增加。阿尔茨海默病是导致痴呆的主要原因，占有痴呆病例的70%。治疗效果在很大程度上依赖于及时诊断，因此需要找到能够在早期阶段检测疾病的诊断标志物。

**研究目的。**评估<sup>18</sup>F-FDG PET在诊断伴随高级皮层功能障碍的疾病中的应用潜力，并验证该方法在阿尔茨海默病早期诊断中的有效性。

**材料和方法。**对183名具有不同疾病类型和认知缺陷程度的患者进行了综合检查。利用<sup>18</sup>F-FDG PET结合CT分析不同脑区的代谢状况。

**结果。**发现阿尔茨海默病患者在痴呆前阶段即存在特征性的脑代谢异常模式，且随着疾病进展呈现一定规律性。该模式表现为双侧顶叶和颞叶皮层区域的低代谢，尤其在内侧基底区域更为显著。扣带回的代谢异常是神经退行性过程的重要标志，后部区域在疾病最早期即受到影响，而前部区域受累则标志着更严重的认知缺陷。此外，随着疾病的进展，还观察到枕叶皮层、全扣带回以及额叶皮层的继发性低代谢。代谢异常在大脑优势半球（左半球）更为显著。

**结论。**通过<sup>18</sup>F-FDG PET结合CT检测特定的低代谢模式，可以实现阿尔茨海默病的早期鉴别诊断，并具有较高的准确性。<sup>18</sup>F-FDG PET是目前临床实践中识别神经退行性变化早期阶段的最具信息量的方法之一。

**关键词：**阿尔茨海默病；痴呆；认知障碍；神经影像学；正电子发射断层扫描；脑代谢；轻度认知障碍。

## To cite this article

Emelin AY, Litvinenko IV, Lobzin VYu, Lupanov IA, Kolmakova KA, Dynin PS, Boykov IV. 阿尔茨海默病的早期诊断：<sup>18</sup>F-FDG PET作为神经退行性标志物的应用潜力. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):419–427. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

Received: 26.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из важнейших медицинских проблем в наши дни является увеличение распространенности заболеваний, вызывающих развитие деменции. Всемирная организация здравоохранения оценивает распространенность деменции в цифру 55 млн людей во всем мире, кроме того, приводятся данные, согласно которым ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев деменции. Вместе с тем прогнозируется неуклонное увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста, что непременно будет сопровождаться ростом показателей заболеваемости и распространенности синдрома когнитивной дисфункции. Это положение подтверждается существующими данными о заболеваемости деменцией, которая у лиц в возрасте 65–70 лет составляет 1 на 100 случаев в год, а у лиц старше 80 лет — 4 на 100 в год [1]. Лица с додементными когнитивными нарушениями в возрасте старше 65 лет составляют около 20 % [2].

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований, среди всех деменций пожилого возраста в 60–70 % случаев диагностируется болезнь Альцгеймера (БА). Средний прогнозируемый риск заболеть БА у лиц в возрасте 85 лет составляет 10–11 % для мужчин и 14–17 % для женщин.

БА принято рассматривать как хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и других когнитивных функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков [3].

Для диагностики БА до настоящего времени продолжают применяться критерии, предложенные в 1984 г. международной исследовательской группой Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS) и Ассоциацией исследования болезни Альцгеймера и относящихся к ней нарушений (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA) — NINCDS-ADRDA [4]. Применение предусматривает диагностику БА с позиции установления «возможного», или «вероятного», диагноза. Определенным, или достоверным, диагноз становится только после нейропатологической оценки с определением типичных маркеров заболевания.

Принципиальным моментом для данных критериев является наличие синдрома деменции, что не учитывает начальные стадии БА. Между тем достоверно установлены характерные патоморфологические изменения, которые выявляются на всех стадиях заболевания, включая додементные и даже досимптомные. К ним относят накопление бета-амилоида (A $\beta$ ) и патологические изменения белка тау с образованием нейрофибриллярных клубков,

которые приводят к нарушению синаптической передачи и последующей гибели нейронов.

В связи с этим в 2011 г. группой экспертов Американского национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Ассоциации по изучению болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association, AA) было предложено более четко разграничивать клинические проявления, патоморфологические и патофизиологические процессы, лежащие в основе заболевания [5]. Была сформулирована концепция ранней диагностики БА на основе биомаркеров, что дает возможность прижизненно выявлять типичные патофизиологические проявления, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа. В 2018 г. критерии диагностики были актуализированы, подтвердив нейробиологический подход к классификации БА на основе доступных биомаркеров [6].

К настоящему времени определены наиболее информативные биомаркеры ранней диагностики БА, которые представлены следующими основными категориями (алгоритм ATN): 1) А — признаки патологического амилоидоза (отложение амилоида в головном мозге по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с соответствующими лигандами, снижение концентрации A $\beta$ 42 в ликворе (цереброспинальной жидкости, ЦСЖ); 2) Т — признаки нарушения структуры тау-белка (аккумуляция тау-белка по данным ПЭТ с соответствующими лигандами, повышение концентрации фосфорилированного тау-белка в ликворе); 3) N — признаки, отражающие нейродегенерацию (повышение концентрации общего тау-белка в ликворе, регионарный гипометаболизм по результатам ПЭТ с 18 F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ <sup>18</sup>F-ФДГ)) и признаки атрофических изменений головного мозга по данным МРТ [6]. Предложено при выявлении маркеров амилоидоза и тау-патии диагностировать БА даже при отсутствии каких-либо клинических признаков. Дополнительно обсуждаются перспективы расширения этих категорий, а также включения новых групп биомаркеров: воспаления, синуклеинопатии, цереброваскулярной патологии (соответственно: I — inflammation, S — synuclein, V — vascular).

Параллельно новые критерии были также предложены Международной исследовательской группой по болезни Альцгеймера (англ. International Working Group, IWG) в 2007 г. и впоследствии актуализированы в 2010, 2014 и 2021 гг. В отличие от критериев NIA-AA, постулировано, что диагностическое значение биомаркера должно интерпретироваться только при наличии соответствующего клинического фенотипа (фенотип-положительная БА) [7].

Данные инновации позволили изменить концептуальный подход к пониманию сущности БА от клинко-патоморфологического состояния к нейробиологическому, что дает возможность верифицировать заболевание на стадии умеренного когнитивного расстройства (УКР).

Растущий интерес к додементным стадиям обусловлен высоким риском прогрессирования, если речь идет о ранних стадиях БА, и надеждами на большую

эффективность терапевтического вмешательства до развития деменции. В клинической практике при УКР годовой уровень конверсии в деменцию составляет 5–20 % [8]. Наиболее неблагоприятным является амнестический вариант УКР, при котором уровень конверсии может достигать 40 % в течение 5 лет, при этом дополнительное влияние оказывает полифункциональный характер поражения (нарушение эпизодической памяти, сопровождающееся дефицитом другого домена — часто зрительно-пространственными, регуляторными или языковыми нарушениями) [9]. При этом риск конверсии при наличии положительных биомаркеров может в 11 раз превышать риск конверсии при их отсутствии [10].

На основании данных, полученных в долгосрочном обсервационном исследовании «Нейровизуализация болезни Альцгеймера, инициативное исследование» (англ. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI), в каждой категории биомаркеров (ATN) определены наиболее информативные: А — соотношение Аβ 42/40 в ЦСЖ; Т — накопление тау-белка по данным ПЭТ с лигандами тау; N — гипометаболизм по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [11].

К сожалению, определение биомаркеров ЦСЖ в настоящее время в нашей стране доступно лишь в единичных центрах, а ПЭТ с лигандами амилоида и тау весьма дорогостоящие. В связи с этим ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, предоставляющая возможность малоинвазивно оценить метаболическую активность в различных структурах головного мозга, может рассматриваться в качестве наиболее доступного маркера нейродегенеративного процесса и вызывает как научный, так и практический интерес [12, 13].

Коллективом кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии была выполнена серия исследований, посвященных изучению возможностей ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при ранней дифференциальной диагностике когнитивных нарушений различной этиологии [14–16].

*Цель исследования* — оценка возможностей применения ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при дифференциальной диагностике различных заболеваний, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений. На основании данных, полученных на первых этапах работы, цель была дополнена оценкой перспектив применения методики для ранней диагностики БА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование на разных этапах было включено 183 пациента, из них 55 человек с БА, 58 — с различными клинико-патогенетическими вариантами сосудистой деменции, 21 — со смешанной деменцией, 25 — с УКР амнестического варианта и 24 пациента с УКР дисрегуляторного варианта.

Для диагностики УКР применялись критерии, предложенные R. Petersen в 2005 г., синдром деменции выставлялся с использованием критериев Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных

со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) [17]. Установка нозологической принадлежности деменции проводилась на основании критериев NINCDS-ADRDA для деменции альцгеймеровского типа и критериев NINDS-AIREN для сосудистой деменции [4, 18]. Клиническая рейтинговая шкала деменции (англ. Clinical Dementia Rating, CDR) применялась для подтверждения степени тяжести нарушений когнитивных функций.

Исследования были выполнены в Военно-медицинской академии на совмещенном томографе (ПЭТ/КТ) «Biograph» фирмы «Siemens» (Германия) и в Центральном научно-исследовательском рентгенорадиологическом институте Министерства здравоохранения Российской Федерации на томографах Ecat Exact 47 и Ecat Exact HR+ (фирма «Siemens»). С целью оценки состояния метаболической активности головного мозга использовался радиолиганд 2(18F)-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза (период полураспада 110 мин; объемная активность 300–700 МБк на 1 мл). Стандартная подготовка пациента для проведения исследования включала в себя 6-часовой отказ от приема пищи и контрольное определение уровня глюкозы крови. Радиолиганд вводили внутривенно в дозе 100 МБк на 1 м<sup>2</sup> площади поверхности тела пациента. Для сканирования использовался протокол совмещенного ПЭТ/КТ сканирования с общим временем 10 мин.

Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с возможностью количественного измерения стандартизированного уровня накопления радиолиганда (standardized uptake value, SUV). Последующая обработка полученных данных проводилась по стандартной процедуре и включала вычисление отношений установленных показателей радиоактивности в исследуемой области к симметричной зоне противоположного полушария и к усредненному показателю активности всей церебральной коры. Зонами интереса являлись кора полушарий, а также гиппокампальная формация, передняя и задняя области поясной извилины, подкорковые структуры, включая зрительный бугор и базальные ганглии. Результаты указанных отношений выражали в процентах. Изменения показателей метаболической активности более 10 % от усредненного показателя кортикального метаболизма расценивались как диагностически значимые.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования был определен базовый паттерн метаболических нарушений, характерный для БА, в котором можно выделить три варианта:

- 1) симметричное снижение метаболизма теменно-височной коры обоих полушарий;
- 2) симметричное снижение метаболизма теменно-височной коры обоих полушарий, наиболее выраженное в проекции гиппокампов;
- 3) диффузное снижение метаболизма коры больших полушарий.



На всех стадиях заболевания наибольшие значения гипометаболизма определялись в области медиобазальных отделов височных долей и в гиппокампальной формации. Статистически значимые отличия были получены при оценке накопления радиофармпрепаратов в теменно-височной коре относительно других церебральных структур, а также при сравнении с сосудистыми вариантами когнитивных расстройств. Задний отдел поясной извилины стал еще одной диагностически важной областью, где разница метаболических нарушений достигала достоверных величин [16].

Также был проведен анализ метаболической активности различных отделов поясной извилины в зависимости от степени тяжести когнитивных нарушений. Учитывая достаточное количество наблюдений, удалось достоверно определить ряд интересных закономерностей изменения метаболизма в поясной извилине. Установлено, что стадии легкой и умеренной деменции альцгеймеровского типа характеризуются снижением накопления радиолиганда преимущественно в задних ее отделах, в то время как на стадии тяжелой деменции гипометаболизм регистрируется во всех отделах поясной извилины [14].

При деменции альцгеймеровского типа легкой степени выраженности наибольшее снижение метаболизма отмечено в области гиппокампов. С прогрессированием когнитивного дефицита регистрировалось отчетливое

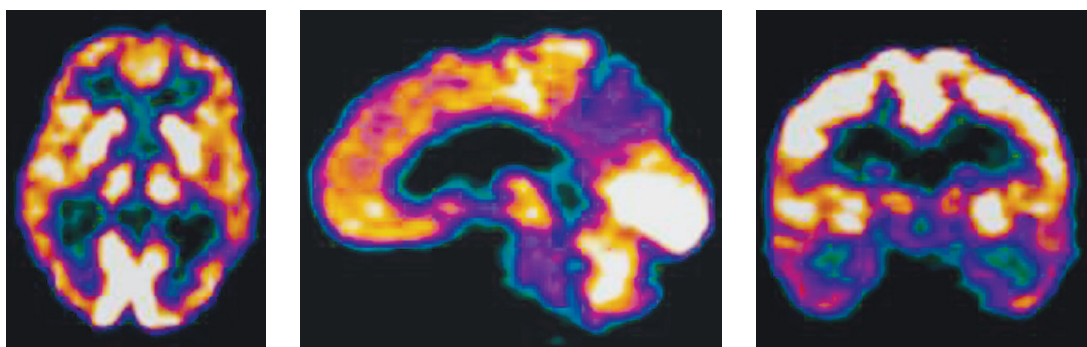
дальнейшее снижение метаболической активности в коре теменных и височных долей головного мозга симметрично и достаточно селективно по сравнению с другими исследуемыми зонами (рис. 1).

Снижение метаболической активности в передних отделах поясной извилины регистрировалось только на стадии тяжелой деменции альцгеймеровского типа, также определялся гипометаболизм в затылочной коре, что отражало дальнейшее прогрессирование нейродегенеративного процесса (рис. 2).

Таким образом, можно сделать вывод, что неуклонное прогрессирование нейродегенеративного процесса у пациентов с БА приводит как к дальнейшему снижению метаболической активности в коре височных и теменных долей головного мозга билатерально, а также в заднем отделе поясной извилины, так и к присоединению новых зон гипометаболизма (передний отдел поясной извилины, кора лобных долей и затылочных долей головного мозга) [14].

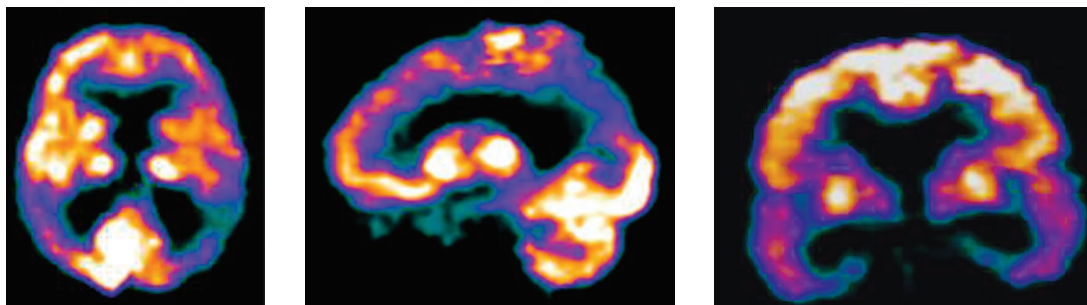
Первый этап исследования позволил подтвердить профиль метаболической активности у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа легкой степени выраженности, а также предположить наличие аналогичных изменений еще на додементной стадии.

Второй этап исследования был посвящен изучению метаболической активности у пациентов с синдромом УКР амнестического типа. Было установлено, что уже на этой



**Рис. 1.** БА, легкая деменция: нарушение накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в проекции теменных, височных долей, гиппокампов, заднего отдела поясной извилины

**Fig. 1.** Alzheimer's disease, mild dementia: impaired accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG in the projection of the parietal, temporal lobes, hippocampus, posterior cingulate gyrus



**Рис. 2.** БА, тяжелая деменция: выраженное нарушение метаболизма в теменных, височных долях, гиппокампах с обеих сторон, переднем и заднем отделах поясной извилины

**Fig. 2.** Alzheimer's disease, severe dementia: pronounced metabolic disorders in the parietal, temporal lobes, hippocampus on both sides, anterior and posterior cingulate gyrus

стадии когнитивного дефицита регистрируется снижение накопления радиолиганда в проекции гиппокампальной формации, височной, теменной и лобной коре, поясной извилины с двух сторон или в доминантном полушарии. В большей степени снижение метаболической активности наблюдалось в височных долях головного мозга, а именно в гиппокампальных структурах [16]. В отличие от данных, полученных при оценке метаболизма у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, установлено отчетливое преобладание гипометаболизма в соответствующих зонах доминантного (левого) полушария (25 %), кроме того, достаточно часто (32 % случаев) наблюдалось только одностороннее (левостороннее) снижение метаболической активности [16].

Таким образом, сравнительный анализ полученных данных позволил сделать вывод о наличии особенностей прогрессирования нейродегенеративных изменений при БА. На додементной стадии (стадия УКР) регистрируется снижение метаболической активности в структурах гиппокампальной формации, коре височных долей головного мозга, заднем отделе поясной извилины, при этом изменения более выражены в доминантном полушарии. Прогрессирование когнитивных расстройств характеризуется усугублением гипометаболизма в вышеперечисленных структурах, а также распространением метаболических нарушений на передние отделы поясной извилины, кору теменных и лобных долей [16].

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время достигнуты серьезные успехи в дифференциальной диагностике нарушений когнитивных функций. Комплексный подход, включающий различные методы исследования: клинические, нейропсихологические, лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные, позволяет уверенно диагностировать нозологическую принадлежность когнитивных расстройств уже на ранних стадиях. Среди всех методов выделяется функциональная нейровизуализация, дающая возможность регистрировать нарушения перфузии и метаболизма в различных церебральных структурах на тех стадиях когнитивного дефицита, когда стандартные методы (КТ и МРТ) не столь чувствительны и специфичны [15]. В последние годы относительно доступной стала прижизненная оценка метаболической активности головного мозга с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, дающей возможность количественной оценки уровня основных метаболитов в различных отделах головного мозга, и КТ-совмещенной ПЭТ для установления изменений накопления радиолиганда  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Анализ литературных данных и опыт собственных исследований позволяют сделать вывод, что в настоящее время ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является наиболее эффективной из представленных методик прижизненной визуализации как важнейших биологических и физиологических реакций,

так и патофизиологических процессов в головном мозге, таких как метаболическая активность, транспорт субстанций, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессия генов и т. д. [19].

Постпроцессинговая обработка данных, полученных с помощью ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, позволила выявить ряд закономерностей изменений метаболической активности головного мозга на различных стадиях когнитивного дефицита при патологии альцгеймеровского типа, что согласуется с другими исследованиями. Ряд зарубежных авторов предлагают рассматривать снижение метаболизма в гиппокампальной формации и в задних отделах поясной извилины как достаточно чувствительный и специфичный биомаркер БА [20, 21]. Основной паттерн нарушений представлен билатеральным височным и теменным гипометаболизмом, при этом характер нарушений метаболической активности, регистрируемый на додементной стадии (амнестический тип УКР), в целом соответствовал изменениям, специфичным для БА на стадии деменции. Кроме того, сравнительная оценка показателей метаболической активности в наиболее значимых для патологии альцгеймеровского типа областях головного мозга (медиобазальные отделы височных долей, включая гиппокамп) и данных нейропсихологического обследования с детальной оценкой мнестической сферы позволила установить отчетливую связь. Интересным и практически важным результатом было выявление нарушений метаболизма в задних отделах поясной извилины на ранних, в том числе додементных, стадиях БА, что многими авторами рассматривается как достаточно специфичный признак заболевания [22].

Более того, согласно литературным данным, ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет выявлять функциональные изменения церебрального метаболизма у лиц с высоким риском развития БА даже на бессимптомной стадии — наличие профиля метаболических нарушений, схожего с таковым при БА, регистрировалось у бессимптомных носителей мутаций гена белка предшественника амилоида и гена пресенилина, аллеля  $\epsilon 4$  гена ApoE, а также у лиц с положительным семейным анамнезом по БА [23–25]. Установлено, что изменение метаболической активности может быть выявлено более чем за 15 лет до появления первых клинических симптомов [26].

Таким образом, в качестве раннего диагностически значимого признака можно учитывать снижение метаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височной доли, включая гиппокамп, и задних отделах поясной извилины, при этом выраженность гипометаболизма соответствует тяжести мнестического дефицита. Прогрессирование метаболических нарушений и динамика их развития могут отражать особенности распространения нейродегенеративного процесса при БА, который, начинаясь с задних отделов мозга, постепенно вовлекает в повреждение и передние отделы.

Учитывая, что среди других биомаркеров нейродегенерации снижение метаболизма по данным ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является наиболее точным и ранним признаком,

представляется целесообразным выделить данные изменения в отдельную категорию биомаркеров, обозначив ее как «М» — метаболизм, тем самым расширив классификацию «АТН» до «АТМН».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании обзора базы данных литературных источников и обобщения результатов собственных исследований можно обоснованно сделать вывод о том, что ПЭТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является перспективной методикой ранней, в том числе на стадии УКР, диагностики когнитивных нарушений альцгеймеровского типа. Основным биомаркером метаболической церебральной активности БА на додементных стадиях является гипометаболизм, преимущественно двухсторонний, глюкозы в гиппокампе, задних отделах ПИ, коре теменных долей. Выявление определенного паттерна гипометаболизма с помощью КТ-совмещенной ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ дает возможность осуществлять раннюю

дифференциальную диагностику БА с достаточно высокой точностью, при этом ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является наиболее информативной из доступных для практического использования методик, отражающих начальный этап нейродегенеративных изменений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Knopman D.S., Amieva H., Petersen R.C., et al. Alzheimer disease // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021. Vol. 7, N 1. P. 33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y
- Alzheimer's Disease facts and figures // *Alzheimers Dement*. 2021. Vol. 17, N 3. P. 327–406. doi: 10.1002/alz.12328
- Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М., 2019. 414 с. ISBN 978-5-00030-673-4
- 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. Vol. 34, N 7. P. 939–944. doi: 10.1212/wnl.34.7.939
- 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 // *Alzheimers Dement*. 2011. Vol. 7, N 3. P. 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K., et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2018. Vol. 14, N 4. P. 535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Dubois B., Villain N., Frisoni G.B., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group // *Lancet Neurol*. 2021. Vol. 20, N 6. P. 484–496. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1
- Langa K.M., Levine D.A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment // *JAMA*. 2014. Vol. 312, 23. P. 2551–2561. doi: 10.1001/jama.2014.13806
- Ritchie L.J., Tuokko H. Patterns of cognitive decline, conversion rates, and predictive validity for 3 models of MCI // *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Dementias*. 2010. Vol. 25, N 7. P. 592–603. doi: 10.1177/1533317510382286
- Blennow K., Shaw L.M., Stomrud E., et al. Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys Aβ(1–42), pTau and tTau CSF immunoassays // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 19024. doi: 10.1038/s41598-019-54204-z
- Xiong X., He H., Ye Q., et al. Alzheimer's disease diagnostic accuracy by fluid and neuroimaging ATN framework // *CNS Neurosci. Ther.* 2024; Vol. 30, N 2. P. e14357. doi: 10.1111/cns.14357
- Caminiti S.P., Ballarín T., Sala A., et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort // *Neuroimage Clin*. 2018. Vol. 18. P. 167–177. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.019
- Levin F., Ferreira D., Lange C., et al. Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration // *Alzheimers Res. Ther.* 2021. Vol. 13, N 1. P. 49. doi: 10.1186/s13195-021-00785-9
- Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115, № 11. С. 72–79. EDN: VHCXGP doi: 10.17116/jnevro201511511172-79
- Емелин А.Ю., Одинак М.М., Лобзин В.Ю., и др. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. № S2. С. 51–55. EDN: PHCXDX doi: 10.14412/2074-2711-2012-2509
- Лупанов И.А. Применение позитронной эмиссионной томографии в ранней диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. № 1 (45). С. 40–45. EDN: RYCBQJ
- Petersen R., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment: EADS-ADCS // *Research and Practice in Alzheimer's Disease*. 2005. Vol. 10. P. 38–46.
- Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop // *Neurology*. 1993. Vol. 43, N 2. P. 250–260. doi: 10.1212/wnl.43.2.250
- Станжевский А.А., Тютин Л.А., Костеников Н.А. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в комплексной и дифференциальной диагностике различных нозологических форм



деменции // Лучевая диагностика и терапия. 2011. № 1 (2). С. 55–63. EDN: NUUOAR

20. Silverman D.H.S. Brain 18F-FDG PET in the Diagnosis of neurodegenerative dementias: Comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging // *J. Nucl. Med.* 2004. Vol. 45, N 4. P. 594–607. PMID: 15073255

21. Kerrouche N., Herholz K., Mielke R., et al. 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006. Vol. 26, N 9. P. 1213–1221. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600296

22. Kaneta T., Okamura N., Arai A., et al. Analysis of early phase [11C] BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis // *Japanese J. Radiol.* 2014. Vol. 32, N 3. P. 1–7. doi: 10.1007/s11604-013-0276-7

23. Schöll M., Almkvist O., Axelman K., et al. Glucose metabolism and PIB binding in carriers of His163Tyr presenilin 1 mu-

tation // *Neurobiol. Aging.* 2011. Vol. 32, N 8. P. 1388–1399. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.016

24. Mosconi L., De Santi S., Brys M., et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 63, N 6. P. 609–618. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.030

25. Mosconi L., Brys M., Switalski R., et al. Maternal family history of Alzheimer's disease predisposes to reduced brain glucose metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104, N 48. P. 19067–19072. doi: 10.1073/pnas.0705036104

26. Gordon B.A., Blazey T.M., Su Y., et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: A longitudinal study // *Lancet Neurol.* 2018. Vol. 17, N 3. P. 241–250. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30028-0

## REFERENCES

1. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y

2. Alzheimer's Disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):327–406. doi: 10.1002/alz.12328

3. Emelin AYu, Lobzin VYu, Vorobyov SV. *Cognitive impairment: a guide for physicians.* Moscow; 2019. 414 p. (In Russ.) ISBN 978-5-00030-673-4

4. 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):939–944. doi: 10.1212/wnl.34.7.939

5. Albert MS, DeKosky ST, 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. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008

6. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

7. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):484–496. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1

8. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment. *JAMA.* 2014;312(23):2551–2561. doi: 10.1001/jama.2014.13806

9. Ritchie LJ, Tuokko H. Patterns of cognitive decline, conversion rates, and predictive validity for 3 models of MCI. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementiasr.* 2010;25(7):592–603. doi: 10.1177/1533317510382286

10. Blennow K, Shaw LM, Stomrud E et al. Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys Aβ(1–42), pTau and tTau CSF immunoassays. *Sci Rep.* 2019;9(1):19024. doi: 10.1038/s41598-019-54204-z

11. Xiong X, He H, Ye Q, et al. Alzheimer's disease diagnostic accuracy by fluid and neuroimaging ATN framework. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(2): e14357. doi: 10.1111/cns.14357

12. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *Neuroimage Clin.* 2018;18:167–177. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.019

13. Levin F, Ferreira D, Lange C, et al. Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther.* 2021; 13: 49. doi: 10.1186/s13195-021-00785-9

14. Lobzin VYu. Comprehensive early diagnostics of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(11): 72–79. (In Russ.) EDN: VHCXGP doi: 10.17116/jnevro20151151172-79

15. Emelin AYu, Odinak MM, Lobzin VYu, et al. Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(S2):51–55. (In Russ.) EDN: PHCXDZ doi: 10.14412/2074-2711-2012-2509

16. Lupanov IA. Positron emission tomography imaging in early verification of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2014;(1(45)):40–45. (In Russ.) EDN: RYCBQJ

17. Petersen R, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment: EADS–ADCS. *Research and Practice in Alzheimer's Disease.* 2005; 10:38–46.

18. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS–AIREN International workshop. *Neurology.* 1993;43(2): 250–260. doi: 10.1212/wnl.43.2.250

19. Stanzhevsky AA, Tyutin LA, Kostenikov NA. The possibilities of positron emission tomography in complex diagnosis and differential diagnosis of different nosological forms of dementia. *Radiation diagnostics and therapy.* 2011;(1(2)):55–63. (In Russ.) EDN: NUUOAR

20. Silverman DHS. Brain 18F-FDG PET in the Diagnosis of neurodegenerative dementias: Comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med.* 2004;45(4):594–607. PMID: 15073255

21. Kerrouche N, Herholz K, Mielke R, et al. 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(9): 1213–1221. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600296

22. Kaneta T, Okamura N, Arai A, et al. Analysis of early phase [11C] BF-227 PET, and its application for anatomical standardiza-

tion of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Japanese J Radiol.* 2014;32(3):1–7. doi: 10.1007/s11604-013-0276-7

**23.** Schöll M, Almkvist O, Axelman K, et al. Glucose metabolism and PIB binding in carriers of His163Tyr presenilin 1 mutation. *Neurobiol Aging.* 2011;32(8):1388–1399. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.016

**24.** Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry.* 2008;63(9):609–618. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.030

**25.** Mosconi L, Brys M, Switalski R, et al. Maternal family history of Alzheimer's disease predisposes to reduced brain glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(48):19067–19072. doi: 10.1073/pnas.0705036104

**26.** Gordon BA, Blazey TM, Su Y, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):241–250. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30028-0

## ОБ АВТОРАХ

**\*Андрей Юрьевич Емелин**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368;  
ResearcherID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100;  
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;  
ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

**Владимир Юрьевич Лобзин**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632;  
eLibrary SPIN: 7779-3569; ResearcherID: I-4819-2016

**Иван Александрович Лупанов**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0009-0008-7918-9227; eLibrary SPIN: 2986-6679;  
ResearcherID: HOA-9697-2023

**Кристина Андреевна Колмакова**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088

**Павел Сергеевич Дынин**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951;  
ResearcherID: I-3470-2016

**Игорь Валерьевич Бойков**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-9594-9822; eLibrary SPIN: 1453-8437;  
ResearcherID: M-8449-2016

## AUTHORS' INFO

**\*Andrey Yu. Emelin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;  
ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368;  
ResearcherID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100;  
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Igor' V. Litvinenko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;  
ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

**Vladimir Yu. Lobzin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;  
ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632;  
eLibrary SPIN: 7779-3569; ResearcherID: I-4819-2016

**Ivan A. Lupanov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0009-0008-7918-9227; eLibrary SPIN: 2986-6679;  
ResearcherID: HOA-9697-2023

**Kristina A. Kolmakova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088

**Pavel S. Dynin**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951;  
ResearcherID: I-3470-2016

**Igor' V. Boikov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;  
ORCID: 0000-0001-9594-9822; eLibrary SPIN: 1453-8437;  
ResearcherID: M-8449-2016

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author