

Ликворологические биомаркеры нейродегенерации в ранней диагностике когнитивных нарушений

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Приведены современные сведения о различных вариантах умеренных когнитивных нарушений, особенностях их трансформации в деменцию. Амнестическая форма умеренных когнитивных расстройств часто является продромальным этапом болезни Альцгеймера, дизрегуляторная (или нейродинамическая) прогрессирует в сосудистую деменцию, а полифункциональные умеренные когнитивные нарушения могут трансформироваться как в болезнь Альцгеймера, так и в сосудистую деменцию. Выполнено комплексное исследование цереброспинальной жидкости у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами или легкой деменции различной этиологии. Установлены изменения концентраций β -амилоидного и тау-белков на доклинических стадиях деменции, что отражает основные звенья патогенеза нейродегенерации. Для больных с умеренными когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера характерно резкое снижение концентрации $A\beta$ -42-амилоидного белка и повышение уровня тау-протеина в ликворе. Определена зависимость концентрации β -амилоида от стадии заболевания и концентрации тау-протеина от тяжести когнитивных нарушений. По мере прогрессирования когнитивных нарушений концентрация тау-белка повышается. Предложен коэффициент – соотношение концентраций тау-белка/ β -амилоида в качестве скринингового, прогностического и дифференциального маркера болезни.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, тау-протеин, β -амилоид, нейродегенерация, ликворологические биомаркеры.

Введение. Несомненные успехи клинической неврологии последних десятилетий в диагностике и лечении нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний предопределяют растущий интерес к проблеме когнитивных нарушений. Наметившаяся тенденция к увеличению продолжительности жизни, экономический рост, повышение качества медицинского обслуживания, развитие мультидисциплинарного подхода привело к интеграции этой проблемы в сферу интересов не только неврологов, но и врачей общей практики, терапевтов, психиатров, гериатров. Этот интерес базируется на увеличивающейся распространенности как цереброваскулярной патологии, так и нейродегенеративных болезней [8]. По данным Всемирной организации здравоохранения, деменция – третья по частоте болезнь среди причин смертности населения земного шара после заболеваний сердца и злокачественных новообразований. На 12 апреля 2012 г. в мире насчитывалось 35,6 млн больных деменцией. К 2030 г. предполагается увеличение числа таких пациентов почти в два раза (до 56,7 млн). При этом по-прежнему ежегодно регистрируется до 5 млн новых случаев заболевания [14, 25, 38].

Несомненно, наиболее перспективным для лечения когнитивных нарушений является их выявление на додементных стадиях. Это обусловлено более высокой эффективностью раннего начала терапии, и, соответственно, замедлением перехода таких нарушений в деменцию, а значит, и более длительным сохранением социальной, бытовой и трудовой адаптации больных.

В настоящее время в мире принято выделять умеренные когнитивные нарушения (УКН), то есть нарушения интеллектуально-мнестических функций различной модальности, не достигающие степени деменции. Всестороннее исследование проблемы УКН позволяет утверждать, что большинство из них гетерогенны [7]. Такая гетерогенность определяется различными патогенетическими механизмами формирования УКН, морфологическими проявлениями, особенностями клинической картины и различными исходами болезни [1, 4, 5, 28]. Представление об УКН, как о продромальной стадии болезни Альцгеймера (БА), было дополнено исследованиями, которые показали, что когнитивная недостаточность может предшествовать и другим типам деменции, в частности сосудистой деменции (СоД), особенно связанной с патологией малых сосудов [26]. На основании теории гетерогенности в настоящее время принято выделять следующие основные варианты УКН: 1) амнестический монофункциональный вариант; 2) амнестический полифункциональный вариант; 3) неамнестический монофункциональный вариант с дефицитом в одной когнитивной сфере, исключая память; 4) неамнестический полифункциональный вариант [3, 30]. О.С. Левин [6] предлагает также выделять дизрегуляторный тип УКН, акцентируя его связь с цереброваскулярной патологией. Каждый из перечисленных вариантов обладает определенными особенностями дальнейшего развития. В частности, амнестическая форма часто является продромальным этапом БА, дизрегуляторная (или нейродинамическая) прогрессирует в СоД, а

полифункциональные УКН могут трансформироваться как в БА, так и в СоД [28, 30]. Нейровизуализационные исследования больных на стадии УКН свидетельствуют о том, что при амнестическом типе наблюдаются изменения, характерные для болезни Альцгеймера, а при неамнестическом варианте выявляются, в основном сосудистые изменения [2, 10, 19].

Естественное течение 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 фаза, или фаза «умеренных когнитивных нарушений», при которой интеллектуально-мнестические нарушения не приводят к деменции; 3) фаза деменции – развернутая клиническая картина когнитивных расстройств, приводящих к социальной, бытовой или трудовой дезадаптации [12]. С учетом такой стадийности возникает очевидная необходимость поиска ранних диагностических маркеров заболевания, способных верифицировать изменения на доклинической или продромальной фазе. Riverol M. et al. [31] сформулировали требования к идеальному биомаркеру, который должен: 1) отражать фундаментальные звенья патофизиологического процесса; 2) являться собственно маркером наличия заболевания; 3) эффективным на продромальной и даже на доклинической фазе заболевания; 4) быть индикатором тяжести болезни; 5) способен оценить эффективность лечения; 6) быть недорогим и полученным, по возможности, малоинвазивным путём. На сегодняшний день уровень амилоидных белков А β -40, А β -42, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ликворе – самые чувствительные биомаркеры в диагностике БА и предикторы перехода УКН в БА.

На основании этого Национальным институтом старения и ассоциацией по БА в августе 2010 года были предложены новые диагностические критерии заболевания. Ликворологические биомаркеры могут использоваться для диагностики БА и других форм деменций, для оценки скорости прогрессирования УКН в деменцию и дифференциации БА от СоД [33].

Однако не у всех пациентов с УКН уровень -амилоида в ликворе оказывается сниженным. При наблюдении за пациентами с УКН в течение 5 лет было показано, что у лиц со стабильными УКН, не перешедшими в деменцию, исходная концентрация А β -42 была сопоставима с группой здоровых лиц (249 \pm 64 пг/мл и 265 \pm 74 пг/мл соответственно). А у больных с БА за 5 лет до этого уровень А β -42 был значительно снижен (156 \pm 57 пг/мл). Экспериментальным путем был установлен уровень риска развития заболевания, составивший <209 пг/мл [18].

Несмотря на то, что показатель А β -42 в ликворе является достаточно специфичным для диагностики БА и УКН альцгеймеровского типа, некоторое снижение его уровня наблюдается также и при СоД, фронтотемпоральной деменции, болезни Крейтцфельда – Якоба, боковом амиотрофическом склерозе [29].

Таким образом, изменение этого показателя отражает процесс патологического амилоидогенеза, а собственно само накопление β -амилоида в виде бляшек в головном мозге, возможно, характеризует своеобразные компенсаторные процессы, происходящие при изменении нейрональной пластичности. В целом концентрация А β -42 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в наши дни является одним из наиболее хорошо изученных нейрохимических маркеров БА, позволяющим качественно осуществлять раннюю диагностику и предсказывать прогрессирование УКН в деменцию.

В многочисленных исследованиях подтверждено повышение уровня общего и фосфорилированного тау-белка при БА [24, 36]. Однако такие изменения являются маркером нейронального повреждения различного генеза, поскольку наблюдаются также и при фронтотемпоральной деменции, инсульте и болезни Крейтцфельда – Якоба. Увеличение тау-белка в ЦСЖ не является специфичным для БА, но в то же время, по данным некоторых авторов, коррелирует с тяжестью симптомов заболевания и выраженностью когнитивного дефицита [32]. Вместе с тем, ф-тау-протеин достаточно высоко специфичен именно для нейродегенеративных когнитивных нарушений, поскольку отображает именно процесс разрушения микрофиламентов в структуре цитоскелета.

Широкие перспективы открывают возможности комбинированного изучения уровней как бета-амилоида, так и тау-протеина, что существенно улучшает диагностику БА. В Европейском и американском мультицентровом исследовании с определением концентрации А β -42 и тау-белка в ликворе с участием 100 здоровых добровольцев, 84 пациентов с УКН, 150 больных с БА и 79 больных с другими деменциями была установлена чувствительность этой комбинации в 85% и её специфичность в 86% [21]. Проведенный мета-анализ исследований по определению А β -42 и тау-белка в ликворе показал, что чувствительность комбинации была 94% (для вероятной БА), 88% (для возможной БА) и 75% (для УКН), а специфичность составила 100% для всех заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций, достигающих деменции и 89% для недементных больных. Исследование, проведенное О.В. Успенской и соавт. [11] с участием 47 пациентов с УКН, подтверждает диагностическую ценность определения А -42 и фосфорилированного 181-тау-протеина в раннем выявлении нейродегенерации и прогнозировании развития БА.

Цель исследования. Оценить информативность уровня содержания в цереброспинальной жидкости амилоидного белка А β -42 и тау-протеина у пациентов на ранних стадиях нейродегенеративных и сосудистых когнитивных нарушений.

Материалы и методы. Обследованы 90 пациентов (40 мужчин и 50 женщин в возрасте 45–81 год, средний возраст 62,5 \pm 9,4 лет) с признаками когнитивных нарушений предположительно нейродегенеративного и

цереброваскулярного генеза на различных стадиях – от УКН до умеренно тяжелой деменции и 12 пациентов идентичного возраста без когнитивных нарушений, составивших контрольную группу. В соответствии с классификацией УКН, для исследования были отобраны пациенты с 2 основными вариантами синдрома УКН: с амнестическим вариантом УКН (УКНа) и с нейродинамическим (дисрегуляторным) вариантом УКН (УКНнд), пациенты с СоД и БА.

Всем больным выполнялось подробное нейропсихологическое исследование, направленное на комплексную оценку всех когнитивных функций. Применялись методики FCSRT (свободное и ассоциированное селективное распознавание) [16], MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) [15], FAB (батарея методик для оценки лобной дисфункции) [13], методика рисования часов [35], 10 слов [9], 5 слов [17], символно-цифровая методика [34], воспроизведение литеральных и категориальных ассоциаций [22], методика слежения, повторение цифр в прямом и обратном порядке [37], МоСА (монреальская методика оценки когнитивных функций) [27], CDR (клиническая рейтинговая шкала деменции) [20], шкала деменции Маттиса [23]. Разделение пациентов с синдромом УКН на группы осуществлялось на основании превалирования соответствующего паттерна интеллектуально-мнестических расстройств. Все больные с УКН по шкале CDR имели балл 0,5. Группы пациентов с БА и СоД были сопоставлены по тяжести когнитивных нарушений.

Всем больным выполнялась люмбальная пункция с последующим определением содержания уровня β -амилоида ($A\beta$ -42) и тау-протеина. Исследование осуществлялось с применением планшетов на 96 проб, содержащих моноклональные антитела к 1–42 $A\beta$ -амилоидному белку или к тау-белку человека («Инвитроген», Соединенные Штаты Америки – США) при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Статистический анализ проводился в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США) с применением критериев непараметрической оценки (критерия Манна – Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что концентрации $A\beta$ -42-амилоидного и тау-белка существенно различались среди пациентов исследуемых групп. Значения концентраций вышеуказанных показателей приведены в таблице 1.

Выявлено, что для пациентов контрольной группы, не имеющих когнитивных нарушений, были характерны высокие концентрации $A\beta$ -амилоида ($716,9 \pm 94,2$ пг/мл) и низкие концентрации тау-протеина ($73,9 \pm 51,7$ пг/мл). Такие значения характеризуют отсутствие агрегации амилоида в виде бляшек и, как следствие, большое количество свободного амилоида в цереброспинальной жидкости. Низкие значения тау-протеина отражают отсутствие деструкции нейронального цитоскелета.

Таблица 1

Значения концентраций $A\beta$ -амилоидного белка и тау-протеина в цереброспинальной жидкости обследованных больных, пг/мл

Группы больных	n	Концентрация		Соотношение тау/ $A\beta$ -42
		$A\beta$ -42	тау-протеина	
УКНа	16	$275,0 \pm 88,5^{**}$	$231,6 \pm 158,5^{**}$	0,8
УКНнд	14	$646,4 \pm 200,8$	$197,0 \pm 171,5$	0,3
БА	27	$226,8 \pm 96,8^{**}$	$691,9 \pm 513,7^{**}$	3,7
СоД	6	$502,0 \pm 162,7$	$605,5 \pm 361,9^*$	1,1
Контроль	12	$716,9 \pm 94,2$	$73,9 \pm 51,7$	0,1

Примечание: * – различия с контрольной группой, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

У пациентов с наличием УКН амнестического типа отмечалось достоверное снижение концентрации $A\beta$ -амилоида (до $275,0 \pm 88,5$ пг/мл) и повышение содержания тау-протеина (до $231,6 \pm 158,5$ пг/мл). Изменения такого типа могли свидетельствовать о наличии активного нейродегенеративного процесса с формированием амилоидных бляшек и тау-клубков. В то же время у больных с УКН нейродинамического (неамнестического) типа достоверных различий в содержании исследуемых белков с контрольной группой выявлено не было. Концентрация $A\beta$ -амилоида была $646,4 \pm 200,8$ пг/мл, а тау-белка – $197,0 \pm 171,5$ пг/мл.

По мере ухудшения когнитивных показателей у пациентов с БА были отмечены прогрессирующие изменения концентраций $A\beta$ -амилоида ($226,8 \pm 96,8$ пг/мл) и тау-протеина ($691,9 \pm 513,7$ пг/мл). Вместе с тем определенные концентрации белков не всегда характеризовали стадию болезни. В частности, значения $A\beta$ -42 при УКН амнестического типа и БА достоверно не отличались, в то же время была видна тенденция к последующему снижению его концентрации. Напротив, содержание тау-протеина в ЦСЖ при БА было существенно выше ($691,9 \pm 513,7$ пг/мл), чем при УКН амнестического типа ($231,6 \pm 158,5$ пг/мл), которые рассматривались как нарушения, предшествующие клинической манифестации БА. Таким образом, прогрессирование когнитивных нарушений и их конверсия в деменцию нейродегенеративного типа характеризовались увеличением содержания тау-протеина, вероятно за счет продолжающегося формирования тау-клубков в головном мозге. Закономерность изменения концентраций приведена на рисунке 1, из которого видно, что процесс когнитивного снижения, определяемого клинически, в целом сопровождается уменьшением концентрации $A\beta$ -амилоидного белка и повышением тау-протеина.

В то же время, скорость таких изменений не совпадает со стадией болезни. Уменьшение содержания амилоидного белка в ликворе максимально стремится к уменьшению на стадии УКНа, а в последующем снижается гораздо медленнее. Выявленная закономер-

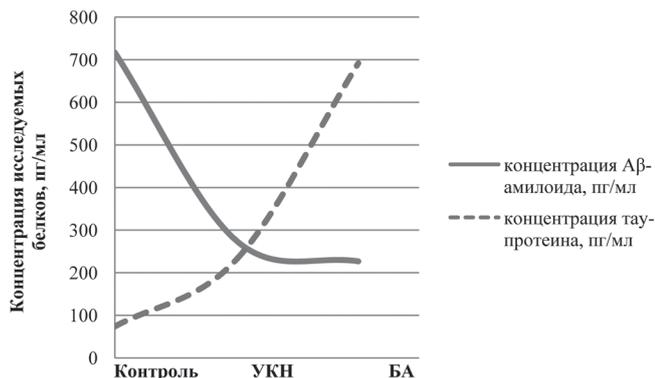


Рис. 1. Уровень Аβ-42-амилоида и тау-протеина на различных стадиях нейродегенерации при БА

ность совпадает с данными литературы и свидетельствует о прогрессивном отложении Аβ-амилоида в виде бляшек на самой ранней стадии болезни, еще до появления развернутых симптомов УКН и деменции. По всей вероятности, дальнейшее клиническое ухудшение уже не столь значительно совпадает по времени с уменьшением концентрации амилоидного белка. В то же время содержание тау-протеина оказалось зависимо от стадии болезни, а такая закономерность напоминала линейную. По мере трансформации УКН в деменцию концентрация тау-белка неуклонно повышалась.

В группах пациентов с УКНд и СоД достоверных различий в концентрациях амилоидного белка также не было выявлено. Вместе с тем значения тау-протеина были достоверно ниже в группе пациентов с сосудистой деменцией. Закономерности изменения концентраций исследуемых показателей представлены на рисунке 2.

Установлено, что по мере прогрессирования заболевания отмечается тенденция к снижению концентрации амилоидного белка, однако различия между контрольной группой и группой пациентов с УКНд, а также между группой больных с УКНд и СоД не явля-

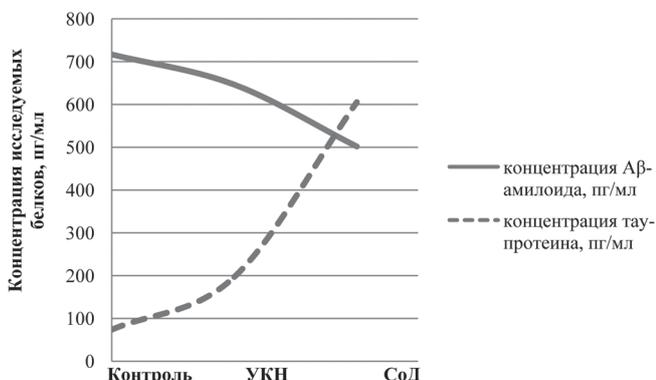


Рис. 2. Динамика изменения концентраций Аβ-42 и тау-белка при УКН нейродинамического типа и их конверсии в СоД

ются достоверными. В то же время данный показатель в группе больных СоД достоверно ($p < 0,05$) отличается от контрольной группы, что может свидетельствовать о присоединении сопутствующего нейродегенеративного процесса на развернутых стадиях заболевания. В отношении концентрации тау-белка были получены графически схожие с нейродегенеративной деменцией результаты. Тем не менее, значения тау-протеина на стадии УКН нейродинамического типа были сопоставимы с таковыми в контрольной группе. По мере усугубления нарушений и их трансформации из УКН в деменцию отмечалось достаточно быстрое повышение содержания тау-протеина в ликворе.

На клинически развернутых стадиях деменции пациенты с БА имели достоверно ($p < 0,01$) более низкие концентрации Аβ-амилоида, чем больные с СоД, но практически идентичное содержание тау-белка. Таким образом, концентрация тау-протеина оказалась специфичным маркером когнитивных нарушений в целом, но недостаточно специфичным именно для БА.

Безусловный интерес представляет анализ соотношений содержания тау/Аβ-42 в ЦСЖ обследованных. Для пациентов с УКНд было характерно низкое соотношение (0,3), близкое к больным контрольной группы (0,1), свидетельствующее об отсутствии активного нейродегенеративного процесса. Тогда как у больных с УКН и с БА аналогичные соотношения были гораздо более высокими – 0,8 и 3,7 соответственно. Немаловажным оказалось и то, что при СоД коэффициент тау/Аβ-42 был также повышен (1,1), что, по всей вероятности, может отражать значимость присоединения нейродегенерации к цереброваскулярной болезни по мере ее прогрессирования.

Выявленные закономерности предопределили необходимость определения корреляционных взаимосвязей концентраций белков в ликворе с результатами нейропсихологических показателей по различным шкалам (табл. 2).

Установлено, что большинство нейропсихологических показателей, характеризующих когнитивные функции, имеют связь с концентрацией исследуемых белков в ЦСЖ. Все выявленные взаимосвязи характеризовались сильными или средней силы корреляционными связями. Однако, учитывая особенности динамики изменения концентраций Аβ-амилоида и тау-протеина по мере прогрессирования заболевания, в качестве маркера тяжести когнитивных расстройств можно рассматривать только тау-белок. Повышение концентрации тау-белка в ЦСЖ сопровождается ухудшением когнитивных функций, что подтверждается результатами большинства нейропсихологических шкал и методик.

Заключение. Определение содержания в ликворе Аβ-42 амилоидного белка и тау-протеина является высокочувствительным методом ранней диагностики когнитивных нарушений различной этиологии. Для пациентов у УКН амнестического типа характерно уменьшение содержания β-амилоида в ликворе уже на

Таблица 2
Корреляционные взаимосвязи между содержанием Аβ-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ и результатами оценки когнитивных функций по различным нейропсихологическим шкалам

Методика	Аβ-42, г	Тау-протеин, г
CDR	-0,50	0,66
MMSE	0,44	-0,66
Методика 5 слов (1)	0,31	-0,34
Методика 5 слов (2)	0,58	-0,44
Методика рисования часов	0,50	-0,47
Литеральные ассоциации	0,33	-0,46
Категориальные ассоциации	0,31	-0,43
Методика свободного и ассоциированно-го селективного распознавания FCSRT	0,73	-0,40
FAB	0,40	-0,58
MoCA	0,52	-0,66
Методика слежения А	-0,31	0,43
Методика слежения В	-0,40	0,47
Повторение цифр в прямом порядке	0,31	-0,33
Повторение цифр в обратном порядке	0,47	-0,52
Символьно-цифровая методика	0,32	-0,53
Методика 10 слов (1)	0,62	-0,51
Методика 10 слов (2)	0,69	-0,51
Методика 10 слов (3)	0,54	-0,54
Методика 10 слов (отсроченное воспроизведение)	0,55	-0,41
Шкала деменции Маттиса	0,40	-0,75

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

самых ранних стадиях болезни. Полученные значения биомаркеров позволяют дифференцировать нейродегенеративные и цереброваскулярные формы когнитивных нарушений. При болезни Альцгеймера определяются наиболее низкие концентрации β-амилоида и высокие уровни тау-протеина, концентрация которого коррелирует с выраженностью интеллектуально-мнестических нарушений. Выявление таких пациентов на ранних стадиях болезни, дифференциация нейродегенеративного и цереброваскулярного генеза определяют подходы к назначению терапии и модификации прогноза заболевания.

Литература

1. Дамулин, И.В. Легкие когнитивные нарушения / И.В. Дамулин // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 149–153.
2. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни: дисс. ... докт. мед. наук / А.Ю. Емелин. – СПб., 2010. – 413 с.
3. Емелин, А.Ю. Возможности позитронной эмиссионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике

- деменций / А.Ю. Емелин [и др.] // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2010. – № 4 (32). – С. 46–51.
4. Захаров, В.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 573–576.
5. Иллариошкин, С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств / С.Н. Иллариошкин // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 107–111.
6. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ., 2009. – 256 с.
7. Левин, О.С. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / О.С. Левин, Л.В. Голубева // Консилиум. 2006. – Т. 8, № 2. – С. 106–110.
8. Лобзин, В.Ю. Сосудистая деменция / В.Ю. Лобзин, М.М. Одинак, А.Ю. Емелин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2004. – № 1 (11). – С. 120–124.
9. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. – 2-е доп. изд. – М.: Изд-во МГУ, 1969. – 504 с.
10. Одинак, М.М. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений / М.М. Одинак [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика: спецвыпуск «Когнитивные и другие нервно-психические расстройства». – 2012. № 2. – С. 51–55.
11. Успенская, О.В. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции / О.В. Успенская, Н.Н. Яхно, Н.Н. Белушкина // Журн. неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110, № 8. – С. 36–40.
12. Dubois, B. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria / B. Dubois [et al.] // Lancet neurol. – 2007. – № 6. – P. 734–746.
13. Dubois, B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside / B. Dubois [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1621–1626.
14. Ferri, C.P. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study / C.P. Ferri [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 9503. – P. 2112–2117.
15. Folstein, M.F. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // J. psychiatr. res. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189–198.
16. Grober, E. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia / E. Grober, [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 54, № 4. – P. 827–832.
17. Grober, E. Screening for dementia by memory testing / E. Grober [et al.] // Neurology. – 1988. – Vol. 38, № 6. – P. 900–903.
18. Hansson, O. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study / O. Hansson [et al.] // Lancet neurol. – 2006. – Vol. 5. – P. 228–234.
19. He, J. Differences of brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors and APOE4 among MCI subtypes / J. He [et al.] // Arch. neurol. – 2009. – Vol. 66, № 11. – P. 1393–1399.
20. Hughes, C.P. A new clinical scale for the staging of dementia / C.P. Hughes [et al.] // Br. j. psychiatry. – 1982. – Vol. 140. – P. 566–572.
21. Hulstaert, F. Improved discrimination of AD patients using β-amyloid (1–42) and tau-levels in CSF / F. Hulstaert [et al.] // Neurology. – 1999. – Vol. 52, № 8. – P. 1555–1562.
22. Kazdin, A.E. Single-case research designs: methods for clinical and applied settings / A.E. Kazdin. – New York, NY: Oxford university press, 1982. – 55 p.
23. Mattis, S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient in geriatric psychiatry / S. Mattis // In:

- Bellak L., Karasu T.B., eds. Geriatric psychiatry: a hand book for psychiatrists and primary care physicians. – New York: Grune and stratton, 1976. – P. 77–121.
24. Mattsson, N. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment / N. Mattsson [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 385–393.
 25. Mayeux, R. Epidemiology of neurodegeneration / R. Mayeux // Annual rev. neurosci. – 2003. – Vol. 25, № 6. – P. 81–104.
 26. Meyer, J. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? / J. Meyer [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33, № 8. – P. 1981–1985.
 27. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine [et al.] // J. amer. geriatr. soc. – 2005. Vol. 53. – P. 695–699.
 28. Nordlund, A. Two year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study / A. Nordlund [et al.] // J. neurol. neurosurg. psychiatry. – 2010. – Vol. 81, № 5. – P. 541–546.
 29. Prvulovic, D. Amyloid β ($A\beta$) and phosphor-tau (p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease / D. Prvulovic, H. Hampel // Clin. chem. lab. med. – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 367–374.
 30. Rasquin, S.M. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study / S.M. Rasquin [et al.] // Dement. geriatr. cogn. disord. – 2005. – Vol. 19, № 2/3. – P. 113–119.
 31. Riverol, M. Biomarkers in Alzheimer's disease / M. Riverol, O. Lopez // Front. neurol. – 2011. – Vol. 2, Art. 46.
 32. Shaw, L.M. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects / L.M. Shaw [et al.] // Ann. Neurol. – 2009. – Vol. 65. – P. 403–413.
 33. Shoji, M. Biomarkers of the dementia / M. Shoji // Int. j. Alzheimers dis. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 564321. – 7 p.
 34. Smith, A. Symbol–digit modalities test (SDMT) manual / A. Smith. – Los Angeles: Western psychological services, 1982. – 14 p.
 35. Sunderland, T. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity / T. Sunderland // J. Am. geriatr. soc. – 1989. – Vol. 37, № 8. – P. 725–729.
 36. Visser, P. 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 / P. Visser [et al.] // Lancet neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 619–627.
 37. Wechsler, D.A. Standardized memory scale for clinical use / D.A. Wechsler // J. psychol. – 1945. – Vol. 19, № 1. – P. 87–95.
 38. World health organization. dementia: A public health priority. Geneva: World health organization; 2012. – 18 p.

V.Yu. Lobzin, A.Yu. Emelin, L.A. Alekseeva

Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in early diagnosis of cognitive impairment

Abstract. In the article we provided modern view on various subtypes of mild cognitive impairment, features of its transformation into different forms of dementia. The amnesic form of mild cognitive impairment often defines as a prodromal stage of Alzheimer's disease, neurodynamic form progresses in vascular dementia, and multifunctional mild cognitive impairment can be transformed both to Alzheimer's disease, and to vascular dementia. Complex research of cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment or mild dementia of a various etiology was executed. Changes of concentrations of β -amyloid and tau-protein at preclinical stages of dementia that reflects the main pathogenetical links of neurodegeneration are established. For patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease there was specific decrease in concentration of $A\beta$ -42-amyloid and increase of level of a tau-protein in a cerebrospinal fluid. Also it was defined that there was dependence of concentration of β -amyloid from a stage of a disease and concentration of a tau-protein from rate of cognitive decline. By progressing of cognitive decline, the concentration of tau-protein increased. We offered the coefficient – a ratio of concentration tau/ β -amyloid as a screening, predictive and differential marker of the disease.

Keywords: mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, tau-protein, β -amyloid, neurodegeneration, cerebrospinal fluid biomarkers.

Контактный телефон: +7-911-911-41-48; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru