

Первый в России опыт использования позитронно-эмиссионной томографии для визуализации церебрального β -амилоида при болезни Альцгеймера

Ю.А. Шпилюкова¹, В.В. Соломяный², К.В. Невзорова¹, Л.А. Брсиякин¹,
Е.Ю. Федотова¹, А.В. Филимонов², Е.В. Гнедовская^{1, 3}, С.Н. Иллариошкин¹

¹ ФГБНУ “Российский центр неврологии и нейронаук” (Москва)

² ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России (Москва)

³ ФРОНТМЕД – Фонд развития отечественной науки, техники и медицины (Москва)

В настоящее время в связи с появлением первой нозомодифицирующей терапии болезни Альцгеймера (БА), основанной на применении моноклональных антител против β -амилоида (А β), диагноз данного заболевания всё чаще рассматривается с клинико-биологической точки зрения [1]. Клинические фенотипы БА помимо классического амнестического включают также атипичные варианты – логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии, заднюю корковую атрофию, кортикобазальный синдром, поведенческий/дисрегуляторный вариант и др. При этом как атипичные фенотипы (чаще), так и классический амнестический фенотип могут клинически перекрываться с другими нейродегенеративными заболеваниями, такими как заболевания спектра лобновисочной долевого дегенерации, деменция с тельцами Леви, другие таупатии и TDP43-протеинопатии, что затрудняет (а в ряде случаев делает невозможным) правильную клиническую интерпретацию лежащего в основе биологического диагноза. И если ранее, в эпоху симптоматической терапии, верификация биологического диагноза большей частью носила научный интерес, в настоящее время она имеет прямое клиническое значение и способствует своевременному началу терапии. Именно для установления биологического

подтверждения диагноза необходимы биомаркеры.

Биологической основой БА является нейродегенеративный процесс, сопровождаемый двумя протеинопатиями – амилоидной патологией (внеклеточные агрегаты А β) и таупатией (внутриклеточные агрегаты гиперфосфорилированного тау-белка, p-tau). Основные диагностические биомаркеры БА верифицируют каждую из данных протеинопатий. В настоящее время в мире существует два способа подобной верификации – анализ соответствующих форм патологических белков в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и визуализация захвата специализированных лигандов с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Специализированными маркерами в ЦСЖ являются А β_{1-42} (должен быть ниже референсных значений) и p-tau181 (должен быть выше референсных значений). В ранее проведенных исследованиях была показана высокая выявляемость характерных для БА биомаркеров ЦСЖ как при классической амнестической форме, так и при атипичных фенотипах [2]. Однако данное исследование является инвазивным (для забора ЦСЖ требуется проведение люмбальной пункции) и может быть затруднено в ряде случаев у возрастных паци-

ентов (дегенеративные изменения позвоночника, прием антикоагулянтов, нежелание выполнять непривычную процедуру и др.). Данная методика в последние несколько лет стала доступна в нескольких крупных клиниках РФ.

Диагностика характерной для БА протеинопатии с использованием ПЭТ считается менее инвазивной: пациенту внутривенно вводится лиганд, который специфично связывается в головном мозге с агрегатами Аβ (в случае их наличия) или тау, что позволяет подтвердить или исключить наличие данной патологии, а в случае подтверждения – оценить топическую локализацию агрегатов и степень выраженности данной патологии (так называемую амилоидную и тау-белковую “нагрузку”) [3, 4]. Для визуализации амилоидной патологии с использованием ПЭТ/КТ в настоящее время уже зарегистрировано несколько радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), которые в ряде развитых стран широко применяются с диагностической целью как альтернатива люмбальной пункции; при этом визуализация тау-патологии с помощью ПЭТ/КТ чаще всего пока используется в научных исследованиях (в том числе потому, что здесь сложно добиться специфичности лиганда к конкретной изоформе тау-белка). В нашей стране до недавнего времени такие исследования не выполнялись.

В данном кратком сообщении мы представляем наш первый опыт специфической ПЭТ/КТ-диагностики у пациентов с БА, диагноз которым был поставлен ранее с использованием биомаркеров ЦСЖ.

Амилоидная патология при БА проходит ряд стадий: в результате расщепления белка-предшественника амилоида β- и γ-секретазами образуются нейротоксичные пептиды Аβ, далее растворимые олигомеры агрегируются с более длинными формами амилоида Аβ_{1–40} и Аβ_{1–42} и высвобождаются во внеклеточное пространство, что приводит к образованию нерастворимых β-складчатых фибрилл и плотных фибриллярных бляшек [5, 6].

Одним из первых разработанных лигандов для визуализации амилоидной патологии была питтсбургская субстанция (¹¹C-labeled Pittsburgh compound B – [¹¹C]PIB), которая была впервые применена у пациента с БА в 2002 г. [7]. Питтсбургская субстанция обладает относительно высокой селективностью к Аβ всех форм – от растворимых олигомеров до нерастворимых фибрилл и бляшек – по сравнению с другими патологическими белками, такими как тау и α-синуклеин. При этом как визуальная оценка, так и количественный анализ демонстрируют у пациентов с БА (по сравнению с когнитивно интактными лицами) более высокую степень задержки данного лиганда, особенно в области орбитофронтальной коры, нижней теменной коры, задней поясной извилины и предклинья, что соответствует паттерну распределения амилоидной патологии при иммуногистохимических исследованиях [8].

На сегодняшний день [¹¹C]PIB считается наилучшим и наиболее широко используемым ПЭТ/КТ РФЛП к Аβ – “золотым стандартом” диагностики БА [4], однако короткий период радиоактивного полураспада радионуклида углерода-11 (20 мин) ограничивает использование питтсбургской субстанции учреждениями с собственными циклотронами, что стимулировало разработку РФЛП к Аβ на основе радионуклида фтор-18 (¹⁸F). Три таких лиганда были одобрены к клиническому использованию в США и европейских странах для клинической и дифференциальной диагностики БА: ¹⁸F-флорбетапир (Amyvid), ¹⁸F-фторбетабен (Neuraceq) и ¹⁸F-флутеметамол (Vizamyl) [9–11]. Данные лиганды имеют более длительный период полураспада (примерно 110 мин) и, следовательно, могут более широко применяться в клиниках. Подобно питтсбургской субстанции лиганды на основе радионуклида ¹⁸F демонстрируют значительное связывание с фибриллярным Аβ в головном мозге, однако с несколько меньшей специфичностью, связываясь в том числе и с белым веществом [12, 13].

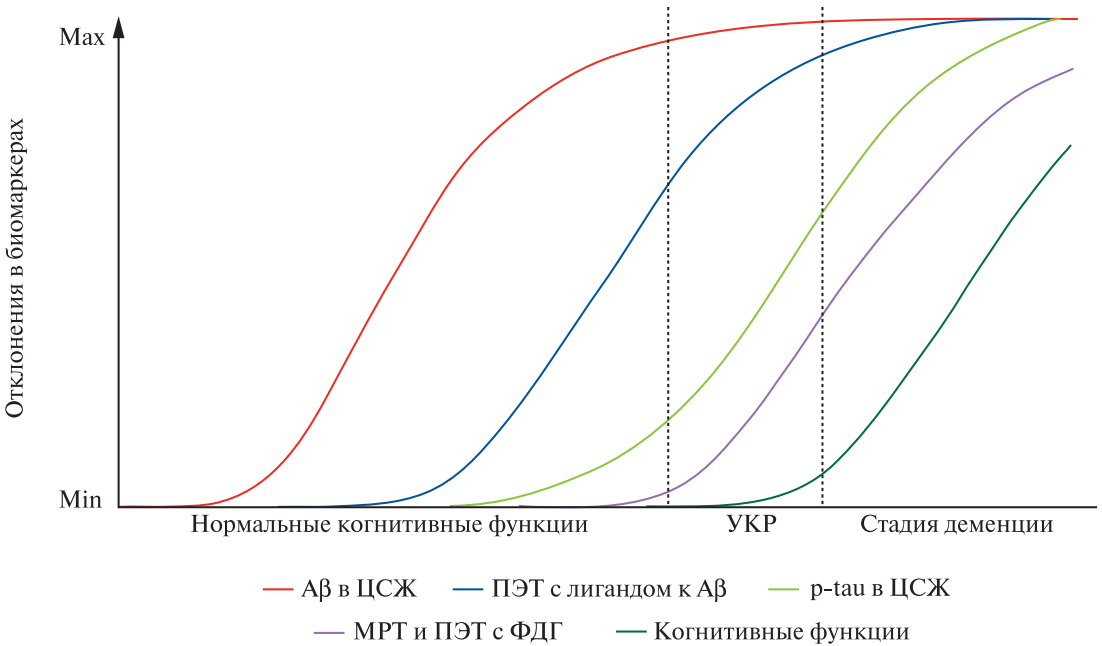


Рис. 1. Модель динамики изменения биомаркеров при прогрессировании БА (адаптировано из [3]). ФДГ – ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза.

Согласно данным многочисленных ранее проведенных исследований, около 30% когнитивно здоровых лиц, 60% пациентов с умеренным когнитивным расстройством (УКР) и 85–90% пациентов с клинически установленным диагнозом БА имеют положительные результаты при оценке ПЭТ/КТ с РФЛП к Аβ, при этом данные результаты сопоставимы с результатами исследования аутопсийных серий [3]. Когнитивно здоровые пожилые люди и пациенты с УКР, имеющие положительные результаты ПЭТ/КТ с РФЛП к Аβ, имеют более быстрое прогрессирование когнитивной дисфункции и атрофии головного мозга по сравнению с субъектами с негативными результатами [3]. При оценке динамики изменения накопления лигандов к Аβ было показано, что на протяжении 15–20 лет от момента первого обнаружения накопление РФЛП достигает фазы плато [3].

В модели С.Р. Jack et al. (рис. 1) представлена временная динамика изменения различных биомаркеров: так, наиболее ранними являются

изменения уровня олигомеров Аβ_{1–42} в ЦСЖ, за которыми следует появление признаков захвата лиганда к фибриллярным бляшкам Аβ по результатам ПЭТ/КТ, и только после этого начинают определяться позитивные маркеры нейродегенерации (изменение уровня тау-белка в ЦСЖ и затем структурные изменения по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и гипометаболизм глюкозы по данным ПЭТ/КТ). При этом когнитивные симптомы в большей степени связаны с нейродегенерацией и, как правило, возникают непосредственно после появления ее позитивных маркеров или одновременно с ним.

Нами в качестве первого опыта оценки изменений с использованием ПЭТ/КТ были отобраны пациенты, у которых диагноз БА достоверно подтвержден биомаркерами в ЦСЖ незадолго до выполнения радиоизотопного исследования. Приводим два характерных примера.

Пациентка А., 62 года. Дебют симптомов – нарушений эпизодической памяти – около

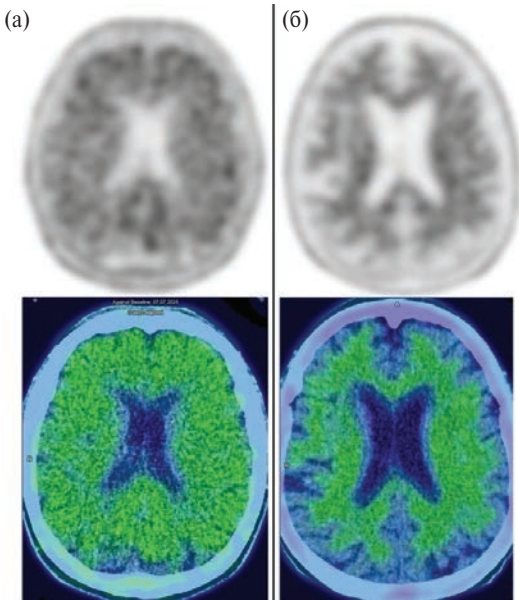


Рис. 2. Изображения ПЭТ/КТ головного мозга с ^{18}F -фторбетабеном пациенток А. и Б. а – пациентка с $\text{A}\beta$ -положительным результатом по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторбетабеном – при визуальной оценке наблюдается диффузный корковый захват РФЛП (белое и серое вещества не дифференцируются, так оба захватывают РФЛП). б – пациентка с $\text{A}\beta$ -отрицательным результатом по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторбетабеном – при визуальной оценке корковый захват РФЛП отсутствует (белое вещество, которое захватывает РФЛП, четко дифференцируется от серого вещества, которое РФЛП не захватывает).

5 лет назад. По результатам дообследования заподозрено нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с доминирующим когнитивным расстройством по амнестическому типу, стадия начальной деменции. При МРТ головного мозга выявлено некоторое расширение субарахноидального пространства лобно-теменных долей, расширение силвиевых щелей, больше слева (шкала МТА = 1, Koedam = 2). При тестировании по шкале ACE-III – 69/100 баллов (внимание и ориентация – 10/18 баллов, память – 12/26 баллов, речевая активность – 7/14 баллов, речь – 25/26 баллов, зрительно-простран-

ственные функции – 15/16 баллов). По шкале MMSE пациентка набрала 18/30 баллов, по шкале FAB – 16/18 баллов. По шкале CDR интегральный показатель 1 балл (что соответствует стадии начальной деменции), суммарный показатель – 6,5 балла. Учитывая клинический фенотип заболевания, 6 мес назад выполнена оценка биомаркеров БА в ЦСЖ – выявлено снижение уровня $\text{A}\beta_{1-42}$ (1 пг/мл при норме выше 600 пг/мл) и повышение уровня p-tau181 (106 пг/мл при норме менее 50 пг/мл). Согласно критериям International Working Group (IWG) 2021 г. [1, 14], у пациентки определен профиль биомаркеров A+T+, что с учетом клинической картины позволяет говорить об установленном диагнозе ранней болезни Альцгеймера (стадия начальной деменции). При выполнении ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторбетабеном при визуальной оценке наблюдается диффузный корковый захват лиганда (рис. 2а).

Пациентка Б., 74 года. Дебют симптомов 5 лет назад, когда манифестировали нарушения эпизодической памяти. По результатам дообследования заподозрено УКР по амнестическому типу на фоне нейродегенеративного заболевания ЦНС. При МРТ головного мозга выявлены признаки нейродегенеративного процесса с доминирующим вовлечением лобно-теменной и височной области (GCA = 1–2, МТА = 2), изменения полушарий сосудистого генеза (стадия Fazekas 2). При тестировании по ACE-R – 67/100 баллов (внимание и ориентация – 17/18 баллов, память – 11/26 баллов, речевая активность – 4/14 баллов, речь – 20/26 баллов, зрительно-пространственные функции – 15/16 баллов). По шкале MMSE – 28/30 баллов, МОСА – 17/30 баллов, FAB – 15/18 баллов. При тестировании по нейропсихиатрическому опроснику: 16/144 баллов (домены апатия/индифферентность – 7/12 баллов, нарушения аппетита и пищевого поведения – 9/12 баллов). Оценка по шкале CDR – интегральный показатель 0,5 балла (что соответствует стадии УКР), суммарный – 4,5 балла. Учитывая клинический фенотип, 6 мес назад пациентке выполнена диагности-

ка биомаркеров БА в ЦСЖ – выявлено снижение уровня $A\beta_{1-42}$ (1 пг/мл при норме выше 600 пг/мл) при нормальном уровне p-tau181 (30 пг/мл при норме менее 50 пг/мл). На основании клинической картины (амнестическое УКР) и профиля биомаркеров ЦСЖ (А+Т–) согласно критериям IWG 2021 г. [1, 14] у пациентки имеется вероятный диагноз поздней болезни Альцгеймера (стадия УКР). При выполнении ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторбетабеном при визуальной оценке корковый захват лиганда отсутствует (рис. 26).

Таким образом, у первой пациентки наблюдаются конкордатные результаты оценки амилоидного статуса по данным исследования биомаркеров в ЦСЖ и ПЭТ/КТ (ЦСЖ+/ПЭТ+), тогда как у второй – дискордантные (ЦСЖ+/ПЭТ–). Согласно данным литературы, в большинстве случаев БА выявляется согласованность по результатам обоих исследований, тогда как в 10–20% случаев могут наблюдаться расхождения [15–17]. Расхождения могут быть связаны со следующими обстоятельствами: ранняя стадия заболевания (наличие растворимых олигомеров $A\beta_{1-42}$ в ЦСЖ и отсутствие на сегодняшний день фибриллярных форм $A\beta$, доступных для визуализации с использованием ПЭТ/КТ); отсутствие амилоидных бляшек с фибриллярным ядром (с которым связывается РФЛП) при наличии диффузных бляшек при спорадической БА; носительство ряда мутаций при наследственных формах БА, для которых формирование фибриллярных бляшек не характерно; наличие амилоидной патологии в качестве сопутствующей по отношению к другой основной патологии [17].

Как указывалось ранее, ряд РФЛП к $A\beta$ получили клиническое одобрение такими регуляторными органами, как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейское медицинское агентство. В соответствии с требованиями данных регуляторов, для одобрения проводились клинические исследования 3-й фазы “ПЭТ/КТ-аутопсия”, в которых участники проходили ПЭТ/КТ-визуализацию

незадолго до смерти (примерно за 1 год), и далее результаты визуализации сравнивались с амилоидной нагрузкой по результатам аутопсии. Данные исследования показали высочайший стандарт валидации данных ПЭТ/КТ относительно аутопсии, что привело к одобрению исследованных РФЛП другими регуляторными агентствами в Азии, Северной и Южной Америке, Австралии. Благодаря способности ПЭТ/КТ оценивать амилоидную нагрузку и проведенную широкую валидацию метода ПЭТ с лигандами к $A\beta$ используется в качестве “золотого стандарта” для клинической валидации других биомаркеров, в том числе ЦСЖ [18]. Не вызывает сомнений, что последующее более широкое внедрение данного метода в нашей стране будет способствовать значительной интенсификации научных и клинических исследований в области БА и других нейродегенеративных заболеваний.

Список литературы

1. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, Bejanin A, Bombois S, Epelbaum S, Teichmann M, Habert MO, Nordberg A, Blennow K, Galasko D, Stern Y, Rowe CC, Salloway S, Schneider LS, Cummings JL, Feldman HH. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology* 2021 Jun;20(6):484-96.
2. Невзорова К.В., Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Бурмак А.Г., Шабалина А.А., Иллариошкин С.Н. Опыт диагностики болезни Альцгеймера на основе исследования биомаркеров цереброспинальной жидкости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2025;125(1):91-7.
3. Jack CR Jr, Barrio JR, Kepe V. Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2013 Nov;126(5):643-57.
4. Bao W, Xie F, Zuo C, Guan Y, Huang YH. PET neuroimaging of Alzheimer's disease: radiotracers and their utility in clinical research. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2021 May;13:624330.
5. Hardy J, Gwinn-Hardy K. Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science (New York, N.Y.)* 1998 Nov;282(5391):1075-9.
6. Hardy J, Duff K, Hardy KG, Perez-Tur J, Hutton M. Genetic dissection of Alzheimer's



- disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau. *Nature Neuroscience* 1998 Sep;1(5):355-8.
7. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology* 2004 Mar;55(3):306-19.
 8. Rowe CC, Vilemagne VL. Brain amyloid imaging. *Journal of Nuclear Medicine* 2011 Nov;52(11):1733-40.
 9. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, Hiemeyer F, Wittmer-Rump SM, Seibyl J, Reiningner C, Sabri O; Florbetaben Study Group. Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (^{18}F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet. Neurology* 2011 May;10(5):424-35.
 10. Lister-James J, Pontecorvo MJ, Clark C, Joshi AD, Mintun MA, Zhang W, Lim N, Zhuang Z, Golding G, Choi SR, Benedum TE, Kennedy P, Hefti F, Carpenter AP, Kung HF, Skovronsky DM. Florbetapir F-18: a histopathologically validated β -amyloid positron emission tomography imaging agent. *Seminars in Nuclear Medicine* 2011 Jul;41(4):300-4.
 11. Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, Beach TG, Duara R, Fleisher AS, Frey KA, Walker Z, Hunjan A, Holmes C, Escovar YM, Vera CX, Agronin ME, Ross J, Bozoki A, Akinola M, Shi J, Vandenberghe R, Ikonovic MD, Sherwin PF, Grachev ID, Farrar G, Smith AP, Buckley CJ, McLain R, Salloway S. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurology* 2015 Mar;72(3):287-94.
 12. Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, Kazi H, Grady MS, Trojanowski JQ, Hamilton RH, Sherwin P, McLain R, Arnold SE. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. *Archives of Neurology* 2011 Nov;68(11):1398-403.
 13. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Reiman EP, Zehntner SP, Skovronsky DM; AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-PET for imaging β -amyloid pathology. *JAMA* 2011 Jan;305(3):275-83.
 14. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Вахнина Н.В., Воробьев С.В., Гаврилова С.И., Емелин А.Ю., Захаров В.В., Иллариошкин С.Н., Косивцова О.В., Костюк Г.П., Левин О.С., Мхитарян Э.А., Парфенов В.А., Ткачева О.Н., Шпилюкова Ю.А. Резолюция Экспертного совета по проблеме ранней диагностики болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2024;16(5):111-9.
 15. Ewers M, Mattsson N, Minthon L, Molinuevo JL, Antonell A, Popp J, Jessen F, Herukka SK, Soininen H, Maetzler W, Leyhe T, Bürger K, Taniguchi M, Urakami K, Lista S, Dubois B, Blennow K, Hampel H. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: a large-scale international multicenter study. *Alzheimer's & Dementia* 2015 Nov;11(11):1306-15.
 16. de Wilde A, Reimand J, Teunissen CE, Zwan M, Windhorst AD, Boellaard R, van der Flier WM, Scheltens P, van Berckel BNM, Bouwman F, Ossenkoppele R. Discordant amyloid- β PET and CSF biomarkers and its clinical consequences. *Alzheimer's Research & Therapy* 2019 Sep;11(1):78.
 17. Reimand J, Boon BDC, Collij LE, Teunissen CE, Rozemuller AJM, van Berckel BNM, Scheltens P, Ossenkoppele R, Bouwman F. Amyloid- β PET and CSF in an autopsy-confirmed cohort. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2020 Nov;7(11):2150-60.
 18. Leuzy A, Bollack A, Pellegrino D, Teunissen CE, La Joie R, Rabinovici GD, Franzmeier N, Johnson K, Barkhof F, Shaw LM, Arkipenko A, Schindler SE, Honig LS, Moscoso Rial A, Schöll M, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Farrar G. Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2025 Mar;21(3):e14528.