

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

 Е.Н.Кроткова

«18» 12 2023 г.

Регистрационный № 113-11-23

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ДЕМЕНЦИЙ РАЗЛИЧНОГО
ГЕНЕЗА**

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр эпидемиологии и микробиологии»

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
психического здоровья»

АВТОРЫ: д.м.н., доцент Докукина Т.В., д.м.н., профессор Полещук Н.Н.,
к.б.н. Асташонок А.Н., д.м.н., проф. Игумнов С.А., к.м.н. Хлебоказов
Ф.П., к.б.н. Голубева Т.С., Трущенко М.Н., Ванькович А.А.

Минск, 2023

Список сокращений и условных обозначений

БА	–	Болезнь Альцгеймера
БКЯ	–	Болезнь Крейтцфельдта-Якоба
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
КТ	–	Компьютерная томография
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
НСЕ	–	Нейронспецифическая енолаза
СД	–	Сосудистая деменция
ФосфоТау	–	Фосфорилированный тау-белок
ЦСЖ	–	Цереброспинальная жидкость

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен алгоритм, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на диагностику деменций различного генеза. Инструкция предназначена для врачей-психиатров-наркологов, врачей-неврологов, врачей-вирусологов, врачей лабораторной диагностики, врачей-инфекционистов.

Показания к применению:

Потеря памяти, которая влияет на профессиональные навыки, особенно кратковременной

Трудности с выполнением знакомых задач, планировании, в самообслуживании

Проблемы с языком, затруднения в речи и письме

Дезориентированность в пространстве и времени

Нарушение мыслительных процессов, связности мыслей и речи

Снижение критичности

Потеря способности распознавать людей, даже хорошо известных пациенту, чрезмерная рассеянность

Противопоказания к применению

Противопоказания, соответствующие таковым при взятии цереброспинальной жидкости.

Перечень необходимого медицинского оборудования, изделий, реактивов

Шприцы одноразовые стерильные (5 мл) или вакутайнеры объемом 4-6 мл для сбора плазмы и сыворотки крови

Стерильные иглы, стерильные пластиковые или стеклянные пробирки для взятия цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)

Пробирки типа «эппендорф» (объемом 1,5 мл), криопробирки объемом 2-4 мл

Прибор для учета и документирования иммуноферментных реакций (ИФА-анализатор)

Магнитно-резонансный томограф

Компьютерный томограф

Автоматические пипетки с переменным объемом до 10, 10–200, 100–1000 мкл

Пробирки пластиковые объемом 10 мл

Резервуары для многоканальных пипеток объемом 25-50 мл

Самоклеящаяся пленка для микропланшетов

Холодильник бытовой (+2...+8 °С) с морозильной камерой (минус 18...20 °С)

Моноклональные антитела к инфекционному протеазоустойчивому белку PrP₂₇₋₃₀

Твердотельный термостат, поддерживающий температуру +37 °С

Коктейль ингибиторов протеаз (концентрация – 1мМ) широкого спектра действия

Иммуноферментные тест-системы для детекции β -амилоидов A β 40, A β 42, фосфорилированного тау-белка (фосфоТау), нейронспецифической енолазы (НСЕ).

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Включает следующие этапы:

1. Общеклиническое и психометрическое исследование.

Проводится согласно инструкциям: «Метод определения когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера» (регистрационный номер №125-1120, от 07.12.2020 г.) и «Метод клинико-лабораторной диагностики болезни Альцгеймера (регистрационный номер №223-1215, от 18.03.2016 г.). Результаты оценивают в баллах (см. таблицу 2).

2. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) головного мозга.

Учитывают следующие маркеры:

Наружная и внутренняя гидроцефалия

Изменения в белом веществе и подкорковых ядрах очагового или диффузного характера

Атрофия гиппокампа и височно-теменная атрофия, лейкоареоз, лакуны, инфаркты;

Подкорковые диффузные изменения перивентрикулярного белого вещества в теменных долях;

Очаговое поражение глубокого белого вещества в лобных долях;

Снижение перфузии или метаболизма в затылочной коре;

Стратегически расположенное внутримозговое кровоизлияние;

или комбинация перечисленных выше признаков (не менее 2-3).

3. Лабораторные исследования.

Основаны на детекции маркеров нейродегенерации – β -амилоидов A β 40, A β 42, фосфоТау, НСЕ, инфекционного протеазоустойчивого белка PrP₂₇₋₃₀) (см. таблицу 1).

Определение инфекционного протеазоустойчивого белка PrP₂₇₋₃₀ проводится согласно инструкции по применению «Метод детекции протеазоустойчивого компонента прионного белка PrP₂₇₋₃₀ для дифференциации церебральных амилоидозов инфекционной и неинфекционной природы» (от 06.03.2014 г., №240-1213).

Таблица 1 – Концентрации биомаркеров в норме (пг/мл, нг/мл) и при деменциях различного генеза

Биомаркер	Материал	БА	СД	БКЯ	Референсные значения
Амилоид Аβ40 (пг/мл)	Плазма	(↑) 40-150	(↑↑) 40-300	30-40	30-40
	ЦСЖ	(↓) 2000-2500	(↓) 1500-2000	(↓) 2000-2500	3000-4000
Амилоид Аβ42 (пг/мл)	Плазма	(↑) 10-20	0-10	0-10	0-10
	ЦСЖ	(↓) 300-400	(↓) 200-300	500-600	500-600
фосфоТау (пг/мл)	Плазма	(↑) 10-90	(↑) 10-60	(↑) (10-100)	0-10
	ЦСЖ	(↑↑) 60-600	(↑) 60-300	(↑↑) 35-1200	≤65
НСЕ (нг/мл)	Сыворотка	0-10	0-10	(↑↑) 10-100	0-20
	ЦСЖ	15-20	15-20	(↑↑) 10-150	0-20

Примечание: ↑ – повышение концентрации биомаркера;

↓ – снижение концентрации биомаркера;

↑↑ - значительное повышение концентрации биомаркера.

4. Интерпретация результатов исследования

Таблица 2 – Бальная шкала оценки наличия деменции

Показатель	Баллы	Результат
1. Краткая шкала оценки когнитивного статуса	25-26 баллов – нет когнитивных нарушений (деменции) 23-24 балла – «легкие» когнитивные нарушения 18-22 балла – легкая деменция 8-17 баллов – умеренная деменция ≤ 7 баллов – «тяжелая» деменция	0 баллов 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла
2. МРТ/КТ-головного мозга:		Нет МРТ/КТ признаков – 0 баллов
2.1. наружная и внутренняя гидроцефалия	1 балл	
2.2. изменения в белом веществе и подкорковых ядрах очагового или диффузного характера	2 балла	2.1. – начальные проявления нейродегенерации – 1 балл
2.3. атрофия гиппокампа и височно-теменная атрофия, лейкоареоз, лакуны, инфаркты	2 балла	2.2.-2.3. – умеренно-выраженные признаки нейродегенерации альцгеймеровского типа – 2 балла
2.4. подкорковые диффузные изменения перивентрикулярного белого вещества в теменных долях	1 балл	
2.5. очаговое поражение глубокого белого вещества в лобных долях	1 балл	
2.6. снижение перфузии или метаболизма в затылочной коре	1 балл	2.4-2.6 – умеренно-выраженные признаки нейродегенерации сосудистого характера – 1 балл
2.7. стратегически расположенное внутримозговое кровоизлияние	2 балла	
2.9. комбинация перечисленных выше признаков (не менее 2-3)	4 балла	2.7. – выраженные признаки

		<p>нейродегенерации сосудистого характера – 2 балла</p> <p>2.8. – выраженные признаки нейродегенерации смешанного типа – 4 балла</p>
<p>3. Изменение концентрации биомаркеров нейродегенерации в крови/ЦСЖ (пг/мл, нг/мл)</p> <p>Aβ42 >10 / <500</p> <p>Aβ40 >30 / <3000</p> <p>ФосфоТау белок >10 / <65</p> <p>HSE >30 / >20</p>	<p>1 балл</p> <p>1 балл</p> <p>1 балл</p> <p>1 балл</p>	<p>Нет – 0 баллов</p> <p>Незначительно превышен 1 из биомаркеров – 1 балл (легкая деменция)</p> <p>Незначительно превышена концентрация одновременно 2 маркеров – 2 балла (умеренная деменция)</p> <p>Концентрация одновременно 2 маркеров (Aβ40+ фосфоТау) превышает референсные значения – 3 балла (тяжелая деменция, сосудистая деменция)</p> <p>Концентрация 2 маркеров (фосфоТау+HSE) превышает</p>

		<p>референсные значения – 3 балла (тяжелая деменция при болезни Крейтцфельдта-Якоба)</p> <p>Концентрация одновременно 3 маркеров (Aβ42+ Aβ40+фосфоТау) превышает референсные значения – 3 балла (тяжелая деменция, БА)</p>
<p>Сумма баллов по всем показателям:</p> <p>0 баллов – признаков деменции не выявлено, ≤ 4 балла – признаки легкой деменции, ≤ 8 баллов – признаки умеренной деменции, ≥ 9 баллов – признаки тяжелой деменции (альцгеймеровского типа, сосудистой смешанной, Крейтцфельдта-Якоба)</p>		

Сумма баллов по исследованным показателям может быть учтена при постановке диагноза нейродегенеративного заболевания и в соответствии с количеством баллов, рассчитанных в таблице 2, может указывать наличие легкой деменции (≤ 4 балла), умеренной деменции (≤ 8 баллов), тяжелой деменции (≥ 9 баллов).

ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Для обеспечения достоверности результатов образцы биоматериала следует исследовать в двукратной повторности.

Ошибки при оценке результатов детекции биомаркеров методом иммуноферментного анализа могут обусловлены:

Нарушениями технологии хранения и транспортировки образцов (плазма крови, ЦСЖ);

При исследовании плазмы крови методом иммуноферментного анализа необходимо предварительно вносить в исследуемую пробирку специфические ингибиторы протеаз (концентрация 1мМ), препятствующие разрушению биомаркеров (в первую очередь β -амилоида А β 42);

При наличии в образцах плазмы крови более низких концентраций А β 40, А β 42 (ниже референсных значений) рекомендуется выполнение дополнительного углубленного МРТ/КТ-исследования головного мозга.

Необходимо четкое соблюдение инструкций производителя.