

М. П. Харитонова

*Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина;*

В. С. Мякотных

А. П. Сиденкова

В. Н. Мещанинов

*Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Россия*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Представлен обзор литературы по проблеме использования неинвазивных технологий в ранней диагностике и прогнозировании возраст-ассоциированного когнитивного снижения, связанного в своей основе с болезнью Альцгеймера. Основное внимание уделяется исследованию состояния буккального эпителия и ротовой жидкости как суррогатных моделей дегенеративного поражения церебральных структур, а также определению роли микроорганизмов ротовой полости в формировании и развитии когнитивных нарушений. Приводится оригинальная гипотеза нейродегенеративного поражения церебральных структур, на основе которой предлагается алгоритм исследований состояния полости рта для наиболее раннего выявления и прогноза когнитивного дефицита.

Ключевые слова: буккальный эпителий, ротовая жидкость, мягкое когнитивное снижение, потеря зубов.

Marina P. Kharitonova

*Ural Federal University named after
the First President of Russia B. N. Yeltsin*

Viktor S. Myakotnykh

Alyona P. Sidenkova

Viktor N. Meshchaninov

*Ural State Medical University;
Yekaterinburg, Russia*

PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF COGNITIVE DISORDERS

A review of the literature on the problem of the use of non-invasive technologies in early diagnosis and prediction of age-associated cognitive decline associated with Alzheimer's disease is presented. The main attention is paid to the study of the buccal epithelium, oral fluid, as surrogate models of degenerative lesions of cerebral structures, as well as determining the role of oral microorganisms in the formation and development of cognitive disorders. An original hypothesis of neurodegenerative lesions of cerebral structures is presented, on the basis of which an algorithm for studying the state of the oral cavity is proposed in order to detect and predict cognitive deficits as early as possible.

Keywords: buccal epithelium, oral fluid, mild cognitive impairment, tooth loss.

Введение. Существует множество различных причин, которые напрямую или опосредованно способны повлиять на диагностику мягкого когнитивного снижения: социальные, экономические, поведенческие, соматические, психопатологические, лабораторные, микробиологические, клинические и т. д. В последние годы появились работы, основанные на исследованиях состояния буккального эпителия и ротовой жидкости у пациентов с различными клиническими вариантами когнитивного снижения [1–5].

Установлены корреляции амнезии, нарушения речи, праксиса, гнозиса, патологии ротовой жидкости и буккального эпителия, в особенности с выраженностью кариопикноза и кариорексиса, что

свидетельствует об отчетливой патогенетической связи между нейродегенеративным процессом, связанным с болезнью Альцгеймера, системным воспалением и дегенерацией буккального эпителия [1]. Предлагается использование результатов исследования буккальных клеток в качестве биомаркеров риска болезни Альцгеймера [6].

Материалы и методы. Проведен тщательный аналитический обзор научных публикаций в основном последних лет, в которых наиболее полно отражаются поставленные вопросы и представлены доказанные результаты исследований ротовой полости при нейродегенеративной патологии, сопровождающейся когнитивными нарушениями. Полученный материал подразделен на несколько блоков, в которых последовательно освещаются следующие вопросы: а) состояние буккальной цитограммы в диагностике мягкого когнитивного снижения; б) перинатальные предикторы в диагностике мягкого когнитивного снижения; в) особенности состояния ротовой жидкости при мягком когнитивном снижении; г) роль микроорганизмов ротовой полости в формировании и развитии когнитивных нарушений. В дополнение к данным литературы приведены собственные материалы, полученные на основе исследования пациентов 24–89 лет, у которых подсчитывали число утраченных зубов в разные возрастные периоды при разной степени выраженности когнитивного дефицита.

Результаты. При наших обследованиях 110 лиц разного возраста и пола (46 мужчин и 64 женщины 24–89 лет без клинических признаков когнитивного снижения) также был выявлен ряд закономерностей. Оказалось, что в возрасте после 50 лет число потерянных зубов в значительной степени возрастает ($p < 0,05$) по отношению к более молодому возрасту, в особенности у женщин. При этом в значительной степени возрастает относительное количество потерянных передних зубов — резцов и клыков: до 31 % в возрасте 51–60 лет и до 37 % в возрасте старше 60 лет. Общий относительный показатель потери зубов в возрасте 51–60 лет составил 43,8 % (у мужчин 40,9 %, у женщин 46,9 %), в возрасте после 60 лет — 55,3 % (у мужчин 45,9 %, у женщин 58,4 %).

Известно, что ведущей причиной потери зубов в этом возрасте является патология пародонта, в частности пародонтит с исхо-

дом в пародонтоз, часто на фоне прогрессирующего остеопороза, в основном постменопаузального у женщин, сенильного — у мужчин. Указанные варианты патологии пародонта присутствовали у всех наблюдавшихся пациентов старше 50 лет. Известно также, что остеопонтин плазмы крови — важный фактор ремоделирования кости — может выступать еще и в качестве одного из биомаркеров болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений [7–10], что в очередной раз указывает на патогенетическую связь двух возраст-ассоциированных патологий — остеопороза, в нашем случае челюстных образований, и нейродегенеративных процессов.

Еще одной из ведущих причин заболеваний пародонта, как известно, является микробное обсеменение полости рта, в частности присутствие обсуждаемой порфириомонады, наряду с другими видами патогенных микроорганизмов, таких как *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus* и некоторые другие [11]. Учитывая высочайшую способность порфириомонады к генерализации обсеменения организма человека с проникновением в структуры головного мозга и доказанность участия этого микроорганизма в патогенезе БА [12–14], можно сопоставить названные моменты и построить гипотезу о возможности использования фактора выраженной нетравматической потери зубов в возрасте после 50 лет, в особенности у женщин, в качестве дополнительного косвенного прогностического маркера формирования когнитивного дефицита.

Высказанная гипотеза нашла свое подтверждение при обследовании полости рта у 93 пациентов (24 мужчины, 69 женщин) психogeriatricкого стационара, страдающих деменцией. Полная потеря зубов отмечалась у 11 (11,8 %) из них (3 мужчин и 8 женщин), а среднее число потерянных зубов достигало 22,6, что отчетливо выше, чем среднее число потерянных зубов у лиц старше 60 лет, не имевших клинических признаков деменции ($n = 17,7$). Средний относительный показатель потери резцов и клыков достигал 78,1 % (436 из 558), что также значительно выше аналогичного показателя у пациентов старше 60 лет, но без признаков деменции — 37 %. У всех наблюдавшихся пациентов наиболее выраженная потеря зубов происходила начиная с 50-летнего возраста, еще до возникно-

вения явных клинических признаков когнитивного снижения. Поэтому связать имевшую место потерю зубов с уже формирующейся деменцией и вследствие этого несоблюдением гигиены полости рта не представлялось возможным. Можно предположить, что у этих пациентов патологические процессы пародонта развивались в том числе на основе микробного обсеменения ротовой полости с участием порфиромонады при сопутствующем остеопорозе костей челюстей. Отсюда повышенная вероятность развития нейродегенеративных процессов, в частности болезнь Альцгеймера, о чем свидетельствуют современные данные литературы [7–10].

Конечно же, для полного подтверждения высказанной гипотезы требуется тщательный анализ катamnестических данных с подсчетом количества лиц, у которых после значительной потери зубов в возрасте 50–60 лет в ближайшей или же отдаленной перспективе диагностирована деменция. Но провести такое исследование представляется очень сложным в силу необходимости приглашения на обследование к специалисту-психиатру всех лиц, наблюдавшихся когда-то у стоматолога, но не имевших отношения к психиатрической клинике. Неизбежно возникнут этические проблемы, связанные в том числе с положениями Закона о психиатрической помощи [15]. Тем не менее нельзя полностью исключить возможность такого исследования в дальнейшем.

Заключение. Таким образом, к настоящему времени выявлен целый ряд факторов, построены теории и высказаны гипотезы, направленные на возможность наиболее ранней диагностики и прогнозирования возраст-ассоциированных когнитивных нарушений. Важное место в этом списке занимают диагностические и прогностические критерии на основе исследования состояния полости рта на присутствие некоторых маркеров, указывающих на высокую вероятность возникновения и прогрессирования нейродегенеративной патологии, сопровождающейся когнитивным дефицитом, в особенности болезнь Альцгеймера. Но практическое использование той или иной методики в отдельности, вероятнее всего, не даст полного представления о наличии предикторов или наиболее ранних, в том числе доклинических, признаков дементирующего процесса. Поэтому видится необходимость построения

некоего алгоритма последовательности диагностического и/или прогностического поиска на основе использования нескольких методов оценки состояния полости рта, например, «от простого к сложному», «от общего к конкретному». Возможные примерные этапы клинико-лабораторных исследований данного алгоритма представляются такими:

- общая оценка состояния полости рта с акцентом на возникшую в возрасте 50 лет и старше выраженную потерю зубов нетравматического генеза;
- исследование ротовой полости на присутствие патологического микробного обсеменения, в частности порфириомонады;
- исследование состояния буккального эпителия с определением состояния ядер буккальной цитогаммы;
- определение уровня белка S100B, A β 42 и τ -белка в ротовой жидкости.

Особенностью предлагаемого алгоритма видится удобный и легко выполнимый скрининг-метод первичного отбора пациентов для дальнейшего исследования на основе определения выраженного дефицита присутствия зубов в возрасте после 50 лет. Разумеется, потеря зубов — процесс многофакторный, но с учетом полученных и данных литературы его можно гипотетически представить в качестве определенного предиктора вероятного нейродегенеративного процесса. Так как просто невозможно провести обследование всех лиц старше 50–60 лет с помощью известных методов на присутствие, например, болезни Альцгеймера или мягкого когнитивного снижения, то предлагаемая методика определения дефицита зубного ряда в качестве первичной точки отсчета представляется очень простой и легко выполнимой составляющей скрининг-методики.

В перспективе диагностический и прогностический алгоритм может быть модифицирован и, конечно же, дополнен другими методами исследования, например, МРТ, ПЭТ-КТ, использованием нейропсихологических шкал и т. д. Перспективным видится тот факт, что забор всех необходимых для лабораторных исследований материалов может производиться непосредственно в стоматологическом кабинете, что значительно упрощает маршрутизацию конкретного пациента.

Библиографические ссылки

1. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера / В. В. Базарный, А. П. Сиденкова, А. В. Резайкин и др. // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 4. С. 550–557. <http://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007>
2. Экспрессия ab42, t-протеина, p16, p53 в буккальном эпителии: перспективы диагностики болезни Альцгеймера и темпа старения организма / В. А. Зуев, А. С. Дятлова, Н. С. Линькова и др. // Бюл. exper. биол. 2018. № 11. С. 627–631.
3. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний / М. А. Пальцев, И. М. Кветной, В. О. Полякова и др. // Молекуляр. медицина. 2012. № 4. С. 18–23.
4. A Method for diagnosing Alzheimer's disease based on salivary amyloid- β protein 42 levels / M. Lee, J.-P. Guo, K. Kennedy et al. // J. Alzheimer's Dis. 2017. Vol. 55, № 3. P. 1175–1182. <https://doi.org/10.3233/JAD-160748>
5. Diagnostic Biomarkers of Alzheimer's Disease as Identified in Saliva using 1H NMR-Based Metabolomics / A. Yilmaz, T. Geddes, B. Han et al. // J. Alzheimer's Dis. 2017. Vol. 58, № 2. P. 355–359. <https://doi.org/10.3233/JAD-161226>
6. Altered cytological parameters in buccal cells from individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / M. François, W. Leifert, J. Hecker et al. // Cytometry A. 2014. Vol. 85, № 8. P. 698–708. <http://doi.org/10.1002/cyto.a.22453>
7. Plasma osteopontin as a biomarker of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment / Y.L. Chai, J.R. Chong, A.R. Raquib et al. // Sci. Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 1–11. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-83601-6>
8. Osteopontin is increased in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and its levels correlate with cognitive decline / C. Comi, M. Carecchio, A. Chiocchetti et al. // J. Alzheimer's Dis. 2010. Vol. 19, № 4. P. 1143–1148. <http://doi.org/10.3233/JAD-2010-1309>
9. A novel role for osteopontin in macrophage-mediated amyloid- β clearance in Alzheimer's models / A. Rentsendorj, J. Sheyn, D.-T. Fuchs et al. // Brain Behav. Immunol. 2018. Vol. 67. P. 163–180. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.08.019>
10. Elevated osteopontin levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / Y. Sun, X.S. Yin, H. Guo et al. // Mediators Inflamm. 2013. Vol. 2013. Art. ID 615745. P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/615745>

11. Микрофлора полости рта: норма и патология : учеб. пособие / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина и др. Н. Новгород : Изд. НГМА, 2004.

12. *Мякотных В. С., Остапчук Е. С., Сиденкова А. П.* Возрастные и гендерные аспекты цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств. М. : Триумф, 2020. <http://doi.org/10.32986/978-5-93673-307-9-12-2020>

13. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors / S. S. Dominy, C. Lynch, F. Ermini et al. // Sci. Adv. 2019. Vol. 5, № 1. P. 1–21. <http://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>

14. Activation of Complement Components C3 and C5 by a Cysteine Proteinase (Gingipain-1) from Porphyromonus (Bacteroides) gingivalis / J. A. Wingrove, R. G. DiScipio, Z. Chen et al. // J. biol. Chem. 1992. Vol. 267, № 26. P. 18902–18907. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)37046-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)37046-2)

15. Закон РФ от 2 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» (с изменениями и дополнениями). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4205/ (дата обращения 24.02.2022).