

СИНДРОМ БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ — АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКАЯ ДЕМЕНЦИЯ

Коберская Н.Н., Гришина Д.А., Яхно Н.Н.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Москва, Россия

Резюме. В последнее время появляется все больше доказательств наличия когнитивного дефекта различной степени выраженности в клинической картине БАС. Редкой формой заболевания является комплекс боковой амиотрофический склероз (БАС) — деменция, характеризующийся сочетанием деменции (чаще лобно-височной) с симптомами БАС. Профиль когнитивного дефицита при БАС включает нарушение управляющих функций, памяти, речевые и зрительно-пространственные расстройства. Приводится литературный обзор по данной проблеме с описанием клинического наблюдения синдрома БАС–деменция (лобный вариант возможной болезни Альцгеймера). У пациентки с достоверным диагнозом БАС наблюдались быстро прогрессирующие когнитивные расстройства в виде гиппокампальных нарушений памяти, речевых, зрительно-пространственных нарушений и дефектности управляющих функций, сопровождающиеся поведенческими изменениями (апатией, снижением критики). При магнитно-резонансном исследовании головного мозга обнаружена значительная атрофия гиппокампов, коры лобных долей и левой височной доли. В литературе практически отсутствуют описания пациентов с клинической картиной сочетания БА и БАС. Обсуждаются сложности диагностики данного состояния. Обсуждается взаимосвязь этих нейродегенеративных заболеваний. Представленные данные литературы и приведенное клиническое наблюдение подтверждают целесообразность исследования когнитивных функций у больных с предполагаемым или достоверным БАС, с одной стороны, и анализ состояния центрального и периферического нейрона у пациентов с нервно-психическими расстройствами лобно-височного типа — с другой, что может быть полезным для диагностики и проведения лечебно-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: деменция, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, когнитивные нарушения.

Для цитирования: Коберская Н.Н., Гришина Д.А., Яхно Н.Н. Синдром боковой амиотрофический склероз — альцгеймеровская деменция. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(2):17–24. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-2-17-24

Для корреспонденции: Коберская Надежда Николаевна, e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Коберская Н.Н., <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>, e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Гришина Д.А., <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Яхно Н.Н., <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

SYNDROME AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS — ALZHEIMER'S DEMENTIA

Koberskaya N.N., Grishina D.A., Yakhno N.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract. Recently, there is more and more evidence of the presence of a cognitive defect of varying severity in the clinical picture of ALS. A rare form of the disease is the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) — dementia complex, characterized by a combination of dementia (usually frontotemporal) with ALS symptoms. The profile of cognitive deficit in ALS includes impairment of executive functions, memory, speech and visual-spatial disorders. A literature review on this problem is presented with a description of the clinical observation of ALS–dementia syndrome (frontal variant of possible Alzheimer's disease). A patient with a reliable diagnosis of ALS showed rapidly progressive cognitive impairments in the form of hippocampal memory impairments, speech, visual-spatial impairments, and defective executive functions, accompanied by behavioral changes (apathy, decreased criticism). Magnetic resonance imaging of the brain revealed significant atrophy of the hippocampus, frontal lobe cortex, and left temporal lobe. In the literature, there are practically no descriptions of patients with a clinical picture of a combination of AD and ALS. Difficulties in diagnosing this condition are discussed. The relationship between these neurodegenerative diseases is discussed. The presented literature data and the presented clinical observation confirm the expediency of studying cognitive functions in patients with suspected or significant ALS, on the one hand, and analysis of the state of the central and peripheral neurons in patients with neuropsychiatric disorders of the frontotemporal type, on the other hand, which can be useful for diagnostics and treatment and rehabilitation measures.

Key words: dementia, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementia, cognitive impairment.

For citation: Koberskaya N.N., Grishina D.A., Yakhno N.N. Syndrome amyotrophic lateral sclerosis — Alzheimer's dementia. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(2):17–24. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-2-17-24

For correspondence: Koberskaya N.N., e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Koberskaya N.N., <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>, e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Grishina D.A., <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Yakhno N.N., <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Received 13.01.2021

Accepted 09.02.2021

Сокращения:

БА — болезнь Альцгеймера; БАС — боковой амиотрофический склероз; КБД — кортикобазальная дегенерация; КБДП — комплекс БАС–деменция–паркинсонизм; КН — когнитивные нарушения; КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса; ЛВД — лобно-височная деменция; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич; ППА — первично прогрессирующая афазия; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Сочетание деменции и бокового амиотрофического склероза (БАС) было впервые описано после второй мировой войны, как «комплекс деменция–БАС–паркинсонизм острова Гуам» [1, 2]. Проведенные в последние годы исследования когнитивных функций у пациентов с болезнью двигательного нейрона показали, что значительная часть пациентов с БАС имеют когнитивные нарушения (КН) [3]. В настоящее время установлено, что у 50–60% пациентов с БАС отмечается нарушение функций лобно-височных отделов коры головного мозга, и нейропсихологическая картина соответствует критериям возможной лобно-височной деменции (ЛВД), а у ряда пациентов с ЛВД выявляется клиническая картина достоверного либо возможного БАС [4, 5]. Хотя в литературе встречаются лишь отдельные описания случаев БАС с клинически значимыми нейропсихологическими или поведенческими расстройствами, показано, что у значительной доли пациентов с БАС развивается отсроченная деменция [6]. Нервно-психические расстройства при ЛВД у больных БАС могут быть лобного типа — с нарушением управляющих функций и поведения, проявляться нарушениями речи (височный вариант) или носить смешанный характер. Поведенческая форма ЛВД является наиболее частой [7]. Симптомы ЛВД могут возникать после дебюта двигательных расстройств или развиваться одновременно [8]. Однако в более чем половине случаев когнитивные или поведенческие нарушения опережают развитие двигательных симптомов от нескольких месяцев до 3–7 лет [9]. Степень выраженности КН может варьировать от умеренного дефицита до деменции. Профиль когнитивного дефицита при БАС включает нарушение управляющих функций, памяти, речевые и зрительно-пространственные расстройства. Дефект управляющих

функций у пациентов с БАС является неблагоприятным прогностическим признаком [10]. Нарушение речи при сочетании БАС и ЛВД сходны с речевыми формами ЛВД — семантической и аграмматической типами первичной прогрессирующей афазии (ППА) [7, 10, 11]. Изолированные речевые расстройства могут выявляться в дебюте комплекса БАС и ЛВД и у 40% пациентов с БАС с недементными КН [7, 12].

В настоящее время не существует единого мнения о механизмах формирования мнестических нарушений при БАС. По мнению ряда исследователей, в их основе лежат нарушения управляющих функций, обусловленные дисфункцией лобных долей головного мозга [7]. В других исследованиях были выявлены нарушения эпизодической памяти у пациентов с БАС, сходные с болезнью Альцгеймера (БА), что согласуется с нейровизуализационными данными, выявляющими атрофию гиппокампов, в том числе у недементных пациентов [13, 14].

Поведенческие нарушения обнаруживаются не менее чем у 75% пациентов с БАС, в том числе у пациентов с БАС с недементными КН и у когнитивно сохранных пациентов [10, 11, 15]. Апатия является самым распространенным поведенческим симптомом, ее развитие у пациентов с БАС связывают с дисфункцией передней части поясной извилины. [11, 15, 16]. Частыми поведенческими симптомами также являются расторможенность, снижение эмпатии, стереотипное поведение, раздражительность, а также нарушение пищевого поведения [10, 11, 15]. Как и при ЛВД, пациенты с БАС обнаруживают трудности в обработке и распознавании эмоций окружающих (социальный интеллект). Эти процессы опосредованы орбитомедиальной лобной корой, островком и миндалиной. С недостатком социального интеллекта связывают слабую эмпатию, проявляемую некоторыми пациентами с БАС [17].

Исследования с использованием методов как структурной, так и функциональной нейровизуализации подтверждают гипотезу о поражении мозга за пределами двигательных зон коры при БАС — у пациентов с когнитивной дисфункцией выявляют атрофию коры лобно-височных долей и структур лимбической системы [18]. У пациентов с БАС с речевыми расстройствами была обнаружена односторонняя атрофия передних отделов височной доли, а при сочетании БАС и ЛВД — двусторонняя. [12,

16]. Поведенческие нарушения при сочетании БАС и ЛВД коррелируют с атрофией префронтальной коры [19].

В современной номенклатуре фронтотемпоральной дегенерации кроме ЛВД выделяются варианты прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), кортикобазальной дегенерации (КБД) и комплекса БАС–деменция–паркинсонизм (КБДП). При синдроме КБДП развивается выраженная атрофия коры головного мозга, нейрофибриллярная дегенерация, подобная БА, в головном мозге и двигательных нейронах в спинном мозге [20]. Клинически при КБДП отмечаются фенотипы БА, паркинсонизма и БАС, то есть наблюдаются прогрессирующая деменция, паркинсонические двигательные расстройства и признаки поражения верхнего и нижних двигательных нейронов [21]. В обзоре литературы от 1981 года был представлен один случай синдрома БАС–деменция, при котором были обнаружены внеклеточные отложения β -амилоида (невритические бляшки) [22]. С тех пор сообщений о сочетании БАС и БА стало больше [23–26]. Показано, что БА и БАС могут иметь общие патогенетические механизмы: менее 1% семейных случаев БА вызваны точковыми мутациями в генах, кодирующих белки-предшественники амилоида — пресенилин-1 или пресенилин-2, а до 10% семейных случаев БАС вызвано точечными мутациями в гене супероксиддисмутазы-1, нарушением нормального метаболизма и функции ДНК/РНК-связывающего белка TDP43 [27–32], что приводит к нарушению синаптических связей при разных формах нейродегенерации (БАС, БА, ЛВД). Однако, до настоящего времени нет полной ясности в понимании этиопатогенеза спорадических форм сочетания БА и БАС. Американские исследователи обнаружили, что стойкое снижение активности фермента протеинфосфатазы 2A (PP2A), кодируемого геном PPP2CA, вызывало как патоморфологическую картину БА, так и патологические изменения, характерные для БАС [33]. В данном исследовании БА-подобные изменения тау-протеина и β -амилоида, проявления нейродегенерации и когнитивные нарушения предшествовали морфологическим изменениям, характерным для БАС. В литературе практически отсутствуют описания пациентов с клинической картиной сочетания БА и БАС. В 1995 г. был представлен случай сочетания БА, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви и бокового амиотрофического склероза — у 71-летнего мужчины имелись признаки прогрессирующей деменции, к которым присоединились симптомы поражения экстрапирамидной системы и верхних и нижних мотонейронов, которые привели к смерти пациента через 6 лет. Патоморфологическое исследование выявило внеклеточные отложения β -амилоида, внутринейрональные включения тау-протеина и тельца Леви в черной субстанции и неокортексе, атрофию и глиоз с интранейрональными включениями убиквитина в передних рогах спинного мозга [34]. В 2004 г. специалисты медицинского центра Университета Питтсбурга, проанализировали 30 случаев спорадического БАС с целью

определить, встречается ли и какую роль играет БА в синдроме деменции или афазии при БАС. Оказалось, что синдром БАС–деменция был обнаружен у 24,1% пациентов, а в 30% случаев БАС с деменцией было выявлено сочетание с БА. В некоторых случаях БАС без деменции обнаруживались изменения, характерные для БА в виде внеклеточного отложения β -амилоида [35].

Приводим описание **клинического наблюдения** пациентки с синдромом БАС–деменция с нейропсихологической симптоматикой альцгеймеровского типа.

Больная С., 69 лет, правша, поступила в клинику по инициативе родственников. Сама больная активно жалоб не предъявляла, сбор анамнеза заболевания у нее был весьма затруднен из-за выраженных речевых и когнитивных нарушений. Сын пациентки сообщил о замедленности, нечеткости речи, осиплости голоса, затруднении глотания, слабости в конечностях (больше в руках), нарастающей общей слабости, прогрессирующем снижении веса.

Анамнез заболевания. В течение последнего года окружающие стали замечать у пациентки нарастание замедленности при выполнении привычных повседневных действий, прогрессирующие нарушения речи — она стала замедленной, невнятной. Она потеряла в весе около 20 кг (сын связывает это с нарушением глотания). На МРТ головного мозга были обнаружены единичные очаги в лобных долях обоих полушарий и теменной доле левого полушария головного мозга сосудистого генеза, заместительное расширение наружных ликворных пространств, расширение борозд в лобно-височно-теменных областях.

При осмотре обнаружено оживление нёбно-го и глоточного рефлексов, отчетливые рефлексы орального автоматизма (хоботковый, мандибулярный, ладонно-подбородочный), дисфония, дизартрия. Мышечная сила достаточная, мышечный тонус в конечностях слегка повышен по спастическому типу. Фасцикуляций не обнаружено. Сухожильные рефлексы в руках и ногах оживлены с расширением рефлексогенных зон, с акцентом справа. Расстройств чувствительности не отмечено. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполнила удовлетворительно. Проба Ромберга без патологии. Походка не изменена. Тазовые функции контролировала.

При нейропсихологическом исследовании отмечено замедление и быстрое истощение психической деятельности. Выявлены выраженные модально-неспецифические нарушения памяти в виде повышенной тормозимости следа памяти интерференцией; введение стратегии запоминания и подсказок при воспроизведении не полностью нормализовало показатели. В тесте на запоминание 12 слов непосредственное воспроизведение: 3 слова самостоятельно, 3 — с подсказкой. Отсроченное воспроизведение: 1 слово самостоятельно, 4 слова с подсказкой — всего 11 слов из 24 (в норме не менее 20 слов из 24). Зрительная память по тесту Бентона 7 из 15 (в норме не менее 14) Собственная речь пациентки фразовая,

грамматически правильная, замедленная, невнятная, общая схема слова сохранена. Дифференциация фонем сохранена. Снижена беглость речи. Нарушено понимание слов и фразеологизмов со сложной семантической структурой (синонимы, метафоры). Чтение, письмо и повторение за врачом не страдают. Конструктивный праксис, гнозис не нарушены. С пробой Лурии на динамический праксис «кулак-ребро-ладонь» справилась при усиленном произвольном контроле. Выявлены нарушения мышления — не может выделить основную мысль рассказа, понимание пословиц конкретное, нарушена функция обобщения. Счет сохранен. При исследовании краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) — 25 баллов (норма 28–30 баллов), тест рисования часов — 10 баллов (норма 9–10 баллов). Шкала оценки лобной дисфункции — 10 баллов (норма 16–18 баллов). Тест последовательного соединения цифр — 119 с (норма до 72 с). Повседневная бытовая активность пациентки без существенных ограничений.

Заключение: у пациентки с признаками поражения центрального мотонейрона обнаружены отчетливые когнитивные расстройства, проявляющиеся первичными «гиппокампальными» нарушениями памяти и нейродинамическими, дизрегуляторными (по классификации А.Р. Лурии) нарушениями. Степень когнитивного дефекта соответствует умеренному когнитивному расстройству.

При повторном осмотре через 3 месяца обнаружена отрицательная динамика — нарушение ориентировки в месте и времени, появились фасцикуляции в языке, его симметричная гипотрофия, постоянные фасцикуляции в мышцах рук, единичные в мышцах ног, снижение мышечной силы в проксимальных отделах правой руки до 4 баллов, в обеих ногах до 4 баллов, патологические рефлексы Тремнера с двух сторон, хватательный рефлекс, рефлекс Бабинского с двух сторон, клонус стоп. Наросли дизартрия и дисфония. Отмечена болевая гипестезия в дистальных отделах верхних конечностей. В пробе Ромберга легкое пошатывание как при открытых глазах, так и при закрывании глаз. Походка спастическая, на широкой базе, неустойчивая — по типу апраксии ходьбы. Стали возникать эпизоды недержания мочи и задержка стула до недели.

При нейропсихологическом обследовании также выявлена отчетливая отрицательная динамика: отмечено нарушение произвольной регуляции деятельности, нарушены мотивационный компонент, инициация и программирование произвольной деятельности — пациентка не может самостоятельно создать какую-либо программу действий, при попытке нарисовать замкнутую геометрическую фигуру вместо одного штриха проводит по одному и тому же месту несколько раз (по типу простых двигательных персевераций). При этом снижена критика к допустимым ошибкам. Пациентка затруднялась в решении простых арифметических задач — вычитание и сложение в пределах десятка. Отмечена отрицательная динамика модально-неспецифических нарушений

памяти — в тесте на запоминание 12 слов непосредственное воспроизведение: 2 слова самостоятельно, 2 — с подсказкой; отсроченное воспроизведение: 2 слова самостоятельно, 2 слова с подсказкой (всего 8 слов из 24). Отмечено 4 посторонних влечения. Нарушилась память на события жизни — пациентка не смогла сказать, где она училась, кто она по специальности, назвать последнее место работы. Также выявлена отрицательная динамика речевой функции: появились эхолалические повторы, narosло снижение беглости речи, отмечены трудности в понимании пространственных предлогов и сложных логико-грамматических конструкций (не смогла понять падежные отношения во фразе: «Мишу ударил Ваня»). При исследовании краткой шкалы оценки психического статуса — 14 баллов (снижение на 11 баллов), появились зрительно-пространственные нарушения: тест рисования часов — 5 баллов. Шкала оценки лобной дисфункции — 6 баллов (снижение показателя на 4 балла). Тест последовательного соединения цифр — 89 с. Со слов родственников, отмечается ограничение функциональной независимости: пациентка стала нуждаться в помощи при выполнении личной гигиены (принятии душа), из дома самостоятельно не выходит из-за нарушений памяти и ориентации.

Заключение: у пациентки с несомненными признаками поражения центрального и периферического мотонейрона обнаружены прогрессирующие когнитивные расстройства, проявляющиеся первичными «гиппокампальными» нарушениями памяти, речи, зрительно-пространственных функций, нейродинамическими и дизрегуляторными нарушениями. С учетом функциональных ограничений степень когнитивного дефекта соответствует легкой деменции.

Результаты лабораторного и инструментального исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи без отклонений от нормы. В биохимическом анализе повышен уровень холестерина (7,83 ммоль/л) и липопротеидов высокой плотности (2,41 ммоль/л) и низкой плотности (4,94 ммоль/л). Реакция Вассермана, австралийский антиген отрицательны.

Инструментальные исследования. Игольчатая электромиография дельтовидной и четырехглавой мышц бедра выявила нейрональный характер поражения на шейном и поясничном уровнях с признаками текущей денервации. ЭКГ в пределах возрастной нормы. Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий: нестенозирующий атеросклероз экстракраниальных отделов магистральных артерий. МРТ головного мозга (выполнена Е.М. Перепеловой): срединные структуры не смещены. Желудочковая система несимметрична, контуры желудочков ровные. Мамиллопонтинное расстояние не снижено. Арахноидальные пространства конвексимальной поверхности мозга диффузно расширены. Преобладает атрофия лобных долей и левой височной доли. Выражена истонченность конвексимальной и перисильвиарной кортикальной пластинки, атрофия предклинья. Грубая атрофия вещества гиппокампов,

продольная складчатость их головок выражена слабо, высота головок резко снижена, дифференцировка вещества выражена недостаточно, редукция объема тел гиппокампов. Мамиллярные тела малого объема, развернуты горизонтально. Мозолистое тело грубо истончено на всем протяжении при относительной сохранности валика. Очаговые изменения белого вещества гемисфер большого мозга соответствуют ангиопатии. В перивентрикулярных отделах выражен лейкоареоз — у передних и задних рогов боковых желудочков и в области латеральных стенок боковых желудочков. Ликвородинамика компенсирована. Краниовертебральный переход сформирован нормально (рис. 1).

Диагноз. Достоверный боковой амиотрофический склероз, бульбарная форма, быстро прогрессирующее течение. Синдром БАС–деменция (возможная болезнь Альцгеймера). Нутритивная сенсорная полиневропатия.

Обсуждение. Клиническая картина заболевания пациентки включает достоверный БАС, проявляющийся поражением центрального и периферического нейронов на нескольких уровнях, с быстрым прогрессированием двигательных, бульбарно-псевдобульбарных расстройств, сочетающийся с признаками дистальной сенсорной полиневропатии, а также быстроразвивающимися нервно-психическими (когнитивными и поведенческими) и тазовыми расстройствами. Быстрый темп прогрессирования БАС при его бульбарной форме достаточно характерен [22, 36]. Развитие легкой дистальной сенсорной полиневропатии в этом случае можно рассматривать

как следствие нарушений питания, обусловленных дисфагией [36], хотя аксональная невропатия при БАС рассматривается и как проявление мультистемного нейродегенеративного процесса [37]. Наряду с легкими двигательными расстройствами при первом осмотре были обнаружены явные когнитивные нарушения в виде модально-неспецифичных расстройств памяти, снижения беглости речи, нарушения мышления, управляющих функций. При этом повседневная активность нарушена не была и показатель КШОПС был равен 25, что соответствует умеренному когнитивному расстройству. При повторном исследовании через 3 месяца наросли нарушения памяти, управляющих функций, речи, праксиса, мышления, появились признаки семантической дисфазии. Отмечено отсутствие критики к своему состоянию и допускаемым в процессе исследования ошибкам, отчетливым стал апатический синдром. Значительно снизились показатели формализованных тестов, нарушилось самообслуживание пациентки в быту. Тяжесть когнитивных расстройств достигла степени деменции. С позиции функционально-топического диагноза эти нарушения можно рассматривать как проявление дисфункций лобных, теменных и височных долей с признаками заинтересованности гиппокампального комплекса. МРТ-исследование показало наличие атрофии коры лобных, теменных и височных долей, гиппокампов, мамиллярных тел, мозолистого тела при весьма умеренных признаках церебральной микроангиопатии. Это подтверждает клинический топический диагноз и одновременно указывает на распространенный церебральный дегенеративный процесс.

Особенность данного случая — быстро прогрессирующие выраженные нервно-психические расстройства со значительными нарушениями памяти, праксиса, управляющих (регуляторных) функций и поведенческими нарушениями в виде апатического синдрома, повышенной отвлекаемости и снижения критики. Имелось также нарушение способности к обучению, нарушение формально-логических операций: прогнозирования, планирования, абстрагирования и обобщения, что наблюдается при поражении лобных отделов коры головного мозга. Клиника поражения передних отделов головного мозга не ограничивалась когнитивными и поведенческими нарушениями. Имели место также хватательный рефлекс, нарушения походки в виде лобной апраксии ходьбы и тазовые расстройства. При наличии у пациентки клинической картины синдрома БАС–деменция возникали определенные диагностические затруднения. Когнитивные расстройства проявлялись нарушениями памяти, типичными для БА. Нарушение речи по типу семантической афазии также характерно для БА [38, 39]. Сначала обсуждался вопрос о смешанном характере когнитивных нарушений (альцгеймеровских и сосудистых), так как на первоначальном этапе не было отчетливых симптомов поражения периферического мотонейрона, а легкое нарушение управляющих функций вместе с признаками поражения центрального

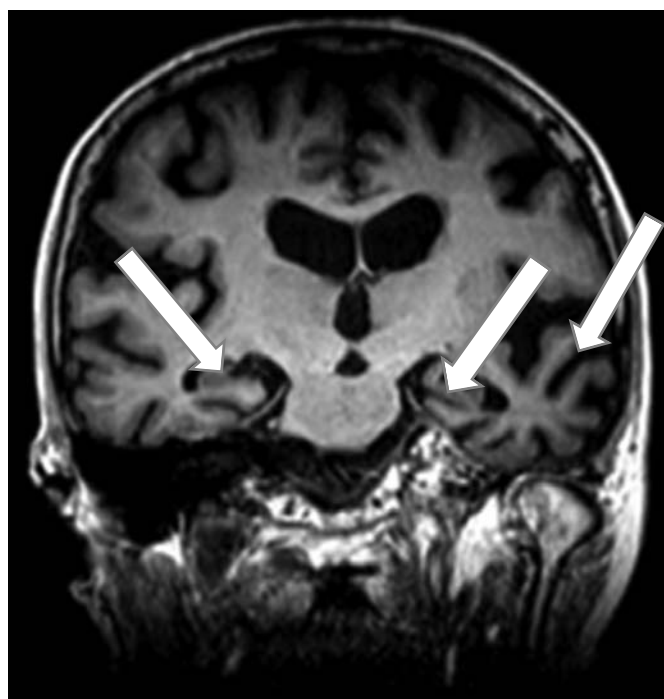


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки С. (режим T1). Стрелками показана атрофия левой височной доли и грубая атрофия гиппокампов

Fig. 1. MRI of the brain of patient S. (T1 mode). Arrows indicate atrophy of the left temporal lobe and gross atrophy of the hippocampus

мотонейрона, псевдобульбарной дизартрией при наличии изменений на МРТ, указывающих на микроангиопатию, можно было связать с цереброваскулярным заболеванием. При повторном осмотре явными стали клинические и инструментальные признаки поражения периферического мотонейрона, в значительной степени выросли когнитивные расстройства, проявились поведенческие нарушения. Сочетание БАС и тяжелых когнитивных нарушений свидетельствует о синдроме БАС–деменция. В данном случае встает вопрос: деменция обусловлена комбинацией ЛВД и БА или служит проявлением одного из этих расстройств? Быстроразвивающиеся гиппокампальные нарушения памяти, связанные с нарушением процессов запоминания, нехарактерны для ЛВД. Но известен лобный вариант БА с нарушениями памяти, управляющих функций и поведенческими расстройствами. Описание этого редкого фенотипа БА ограничено единичными случаями и небольшими сериями. Первое описание лобного варианта БА было дано J.K. Johnson с соавт. у трех пациентов с ранним и доминирующим нарушением управляющих функций [40]. В нескольких последующих публикациях сообщалось об атипичном фенотипе БА [41–43], но лишь немногие из них включали пациентов с БА, подтвержденной аутопсией или исследованием биомаркеров. Неамнестический вариант БА, который включает лобный, диагностируется при нарушении управляющих функций, мышления в сочетании с нарушением других когнитивных функций [38]. Спектр проявлений лобного варианта БА также включает ранние изменения личности и поведения, такие как растормаживание, апатия или компульсивность. Клиническая картина лобного варианта БА может имитировать картину поведенческой формы ЛВД, что отмечается у 10–40% пациентов, у которых клинически был диагностирован поведенческий вариант ЛВД, но обнаружена патология, характерная для БА при ПЭТ с радиоактивными лигандами, тропными к амилоиду [44] или при аутопсии [45]. Лобный вариант БА был включен в новые диагностические критерии деменции при БА [46]. В настоящее время недостаточно данных о начальных симптомах, факторах риска, генетической предрасположенности, поведенческих и нейропсихологических профилях, которые характеризуют эту форму заболевания. Ввиду небольшого количества проведенных исследований в этой области нельзя однозначно утверждать, существует ли связь между БА и БАС, но представляется вероятным, что в любой большой когорте пациентов с БАС будут пациенты с патологическими изменениями, связанными с БА, а поскольку оба заболевания встречаются у пожилых людей, возможно их сочетание. Американские исследователи обнаружили, что в некоторых случаях когнитивные расстройства при БАС связаны с наличием альцгеймеровской патологии и предложили, что наличие бляшек β -амилоида может представлять часть патологического спектра БАС [35]. Невысокая распространенность альцгеймеровской патологии у пациентов с БАС скорее всего связана с тем, что

в проводимых исследованиях синдрома БАС–деменция основное внимание уделялось наличию или отсутствию включений тау-белка, но не исследовалось или не сообщалось о распространенности и/или степени выраженности отложения β -амилоида. Учитывая гетероформность когнитивного дефицита, в последних диагностических критериях синдрома БАС–деменция предложено выделять формы БАС–деменции, среди которых есть форма БАС, сочетанная с БА [12]. В нашем наблюдении с высокой вероятностью речь идет о случае БАС–деменции альцгеймеровского типа.

Представленные данные литературы и приведенное клиническое наблюдение подтверждают целесообразность исследования когнитивных функций у больных с предполагаемым или достоверным БАС, с одной стороны, и анализ состояния центрального и периферического нейрона у пациентов с нервно-психическими расстройствами лобно-височного типа — с другой, что может быть полезным для диагностики и проведения лечебно-реабилитационных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lomen-Hoerth C., Anderson T. and Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59(7):1077–1079.
2. McGeer P.L., Schwab C., McGeer E.G., Haddock R.L., Steele J.C. Familial nature and continuing morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. *Neurology*. 1997;47:400–409. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.2.400>
3. Rakowicz W.P., Hodges J.R. Dementia and aphasia in motor neuron disease: an under recognised association? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:881–889. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.6.881>
4. Raaphorst J., de Visser M., Linssen W.H. et al. The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:27–37. <https://doi.org/10.3109/17482960802645008>
5. Lomen-Hoerth C., Murphy J., Langmore S., Kramer J.H., Olney R.K., Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*. 2003;60:1094–1097. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d>
6. Strong M.J., Grace G.M., Freedman M. et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:131–46. <https://doi.org/10.1080/17482960802654364>
7. Phukan J., Elamin M., Bede P., Jordan N., Gallagher L., Byrne S. et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):102–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300188> Epub 2011 Aug 11. PMID: 21836033.
8. Achi E.Y., Rudnicki S.A. ALS and Frontotemporal Dysfunction: A Review. *Neurol Res Int*. 2012;2012:806306. <https://doi.org/10.1155/2012/806306>. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22919484; PMCID: PMC3423946.
9. Deng Z., Sheehan P., Chen S., Yue Z. Is amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia an autophagy disease? *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):90. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0232-6>. PMID: 29282133; PMCID: PMC5746010.
10. Burrell J.R., Kiernan M.C., Vucic S., Hodges J.R. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134 (Pt 9):2582–2594. <https://doi.org/10.1093/brain/awr195>

11. Huynh W. et al. The impact of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020;(20):281–293. <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2020.1727740>
12. Strong M.J., Abrahams S., Goldstein L.H., Woolley S., McLaughlin P., Snowden J. et al. Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria. *Amyotroph Later Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18:1–22. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1267768>
13. Raaphorst J., van Tol M.J., de Visser M., van der Kooij A.J., Majoie C.B., van den Berg L.H. et al. Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):547–54. <https://doi.org/10.1111/ene.12615>
14. Abdulla S., Machts J., Kaufmann J., Patrick K., Kollewé K., Dengler R. et al. Hippocampal degeneration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2014;35(11):2639–2645. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.035>
15. Witgert M., Salamone A.R., Strutt A.M., Jawaideh A., Massman P.J., Bradshaw M. et al. Frontal-lobe mediated behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2010;17(1):103–11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02801.x>
16. Woolley S.C., Strong M.J. Frontotemporal Dysfunction and Dementia in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33(4):787–805. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.011>. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26515622.
17. Burrell J.R., Halliday G.M., Kril J.J., Ittner L.M., Götz J., Kiernan M.C. et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet*. 2016;388(10047):919–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00737-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00737-6). Epub 2016 Mar 14. PMID: 26987909.
18. Agosta F., Canu E., Valsasina P., Riva N., Prella A., Comi G. et al. Divergent brain network connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2013;34(2):419–27. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.015>. Epub 2012 May 18. PMID: 22608240.
19. Lillo P., Mioshi E., Burrell J.R., Kiernan M.C., Hodges J.R., Hornberger M. Grey and white matter changes across the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *PLoS One*. 2012;7(8):e43993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043993>. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22952843; PMCID: PMC3430626.
20. Oyanagi K., Makifuchi T., Ohtoh T., Chen K.M., van der Schaaf T., Gajdusek D.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis of Guam: the nature of the neuropathological findings. *Acta Neuropathol*. 1994;88(5):405–12. <https://doi.org/10.1007/BF00389491>. PMID: 7847068.
21. Hirano A., Kurland L., Krooth R., Lessell S. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. *Brain*. 1961;84:642–61. <https://doi.org/10.1093/brain/84.4.642>. PMID: 13907609.
22. Hudson A.J. Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain*. 1981;104(2):217–47. <https://doi.org/10.1093/brain/104.2.217>. PMID: 7016254.
23. Delisle M.B., Gorce P., Hirsch E., Hauw J.J., Rascol A., Bouissou H. Motor neuron disease, parkinsonism and dementia. Report of a case with diffuse Lewy body-like intracytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol*. 1987;75(1):104–8. <https://doi.org/10.1007/BF00686799>. PMID: 3434209.
24. Frecker M.F., Fraser F.C., Andermann E., Pryse-Phillips W.E. Association between Alzheimer disease and amyotrophic lateral sclerosis? *Can J Neurol Sci*. 1990;17:12–14. <https://doi.org/10.1017/S0317167100029942>
25. Müller M., Vieregge P., Reusche E., Ogomori K. Amyotrophic lateral sclerosis and frontal lobe dementia in Alzheimer's disease. Case report and review of the literature. *Eur Neurol*. 1993;33(4):320–4. <https://doi.org/10.1159/000116962>. PMID: 8348920.
26. Hedera P., Lerner A.J., Castellani R., Friedland R.P. Concurrence of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, diffuse Lewy body disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1995;128:219–224. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(94\)00222-A](https://doi.org/10.1016/0022-510X(94)00222-A)
27. Deng H.X., Chen W., Hong S.T., Boycott K.M., Gorrie G.H., Siddique N. et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*. 2011;477(7363):211–5. <https://doi.org/10.1038/nature10353>. PMID: 21857683; PMCID: PMC3169705.
28. Deng H.X., Hentati A., Tainer J.A., Iqbal Z., Cayabyab A., Hung W.Y. et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science*. 1993;261(5124):1047–51. <https://doi.org/10.1126/science.8351519>. PMID: 8351519.
29. Kwiatkowski T.J. Jr, Bosco D.A., Leclerc A.L., Tamrazian E., Vanderburg C.R., Russ C. et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2009;323(5918):1205–8. <https://doi.org/10.1126/science.1166066>. PMID: 19251627.
30. Sreedharan J., Blair I.P., Tripathi V.B., Hu X., Vance C., Rogelj B. et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2008;319(5870):1668–72. <https://doi.org/10.1126/science.1154584>. Epub 2008 Feb 28. PMID: 18309045.
31. Vance C., Rogelj B., Hortobágyi T., De Vos K.J., Nishimura A.L., Sreedharan J. et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science*. 2009;323(5918):1208–1211. <https://doi.org/10.1126/science.1165942>. PMID: 19251628; PMCID: PMC4516382.
32. Garruto R.M. Pacific paradigms of environmentally-induced neurological disorders: clinical, epidemiological and molecular perspectives. *Neurotoxicology*. 1991;12(3):347–77. PMID: 1745428.
33. Wang X., Blanchard J., Grundke-Iqbal I., Wegiel J., Deng H.X., Siddique T. et al. Alzheimer disease and amyotrophic lateral sclerosis: an etiopathogenic connection. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):243–56. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1175-9>. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24136402; PMCID: PMC3947003.
34. Hamilton R.L., Bowser R. Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2004;107(6):515–22. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0843-1>. Epub 2004 Mar 16. PMID: 15024584.
35. Moglia C., Calvo A., Grassano M., Canosa A., Manera U., D'Ovidio F., Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS (PARALS). Early weight loss in amyotrophic lateral sclerosis: outcome relevance and clinical correlates in a population-based cohort. 2019;90(6):666–673. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319611>. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30630957.
36. van Es M.A., Hardiman O., Chio A., Al-Chalabi A., Pasternak R.J., Veldink J.H. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084–2098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4). Epub 2017 May 25. PMID: 28552366.
37. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014;19(5):22. [Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Primary progressive aphasia syndrome. *The Neurological Journal*. 2015;19(5):22. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-5-22-28>
38. Mendez M.F., Lee A.S., Joshi A., Shapira J.S. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement*. 2012;27(6):413–20. <https://doi.org/10.1177/1533317512454711>. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22871906; PMCID: PMC3625669.
39. Mez J., Cosentino S., Brickman A.M., Huey E.D., Manly J.J., Mayeux R. Dysexecutive versus amnesic Alzheimer disease subgroups: analysis of demographic, genetic, and vascular factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27(3):218–25. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31826a94bd>. PMID: 23954887; PMCID: PMC3748394.
40. Коберская Н.Н., Ковальчук Н.А. Болезнь Альцгеймера с ранним дебютом. *Медицинский совет*. 2019;1:10–16. [Kober-

- skaya N.N., Kovalchuk N.A. Alzheimer's disease with an early debut. *Meditsinskiy sovet*. 2019;(1):10–16. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-10-16>
41. Rabinovici G.D., Rosen H.J., Alkalay A., Kornak J., Furst A.J., Agarwal N. et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*. 2011;77(23):2034–42. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e>. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22131541; PMCID: PMC3236517.
42. Taylor K.I., Probst A., Miserez A.R., Monsch A.U., Tolnay M. Clinical course of neuropathologically confirmed frontal-variant Alzheimer's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:226–32. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0746>.
43. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr, Kawas C.H. et al. The diagnosis of dementia 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):263–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514250; PMCID: PMC3312024.
44. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt9):2456–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21810890; PMCID: PMC3170532.
45. Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Некогнитивные нервнопсихические нарушения при синдроме первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014;19(6):17. [Grishina D.A., Yakhno N.N., Zakharov V.V. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in patients with primary progressive aphasia syndrome. *The Neurological Journal*. 2014;19(6):17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-6-17-22>
46. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Лобно-височная дегенерация (обзор литературы и собственные наблюдения). *Доктор.Ру*. 2013;5(83):44–50. [Styopkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Frontotemporal Lobar Degeneration: Review of Literature and Own Observations. *Doctor.ru*. 2013;5(83):44–50. (In Russian)]

Поступила 13.01.2021
Принята к печати 09.02.2021