ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНЫХ ВАРИАНТОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Таппахов А.А.[1,2], Николаева Т.Я.[1], Попова Т.Е.[2], Шнайдер Н.А.[3,4]

[1]ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Якутск, Россия
[2]ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» Минобрнауки России, Якутск, Россия
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Резюме. *Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной деменции среди населения. Если для позднего начала заболевания характерна классическая клиническая картина болезни с дефицитом кратковременной памяти, апраксией и агнозией, то пациенты с ранним началом болезни могут иметь атипичную клиническую картину, что затрудняет своевременную диагностику. К атипичным вариантам БА относят логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии, заднюю корковую атрофию, поведенческий, бипариетальный и кортикобазальный варианты БА. Они имеют сходные с классической БА патоморфологические признаки, однако на ранней стадии заболевания вовлекают ограниченные отделы коры, что объясняет их клинический полиморфизм. В статье приводится краткий обзор современной литературы по атипичным вариантам БА и представлено клиническое наблюдение пациентки 62 лет, у которой заболевание дебютировало в виде прозопагнозии вследствие ограниченной атрофии височно-затылочных областей недоминантного полушария.*

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, задняя корковая атрофия, первичная прогрессирующая афазия, клинический случай.

Для цитирования: Таппахов А.А., Николаева Т.Я., Попова Т.Е., Шнайдер Н.А. Трудности диагностики атипичных вариантов болезни Альцгеймера. *Российский неврологический журнал.* 2021;26(5):16–23. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-16-23
Для корреспонденции: Таппахов Алексей Алексеевич, e-mail: tappakhov@gmail.com
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Информация об авторах
Таппахов А.А., https://orcid.org/0000-0002-4159-500X; e-mail: tappakhov@gmail.com
Николаева Т.Я., https://orcid.org/0000-0002-4201-8570; e-mail: tyanic@mail.ru
Попова Т.Е., https://orcid.org/0000-0003-1062-1540; e-mail: tata2504@yandex.ru
Шнайдер Н.А., https://orcid.org/0000-0002-2840-837X; e-mail: naschnaider@yandex.ru

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING ATYPICAL VARIANTS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Tappakhov A.A.[1,2], Nikolaeva T.Ya.[1], Popova T.E.[2], Shnayder N.A.[3,4]

[1]M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia
[2]Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia
[3]V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia
[4]Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract. *Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the population. Late onset AD has a classic clinical picture with short-term memory deficit, apraxia and agnosia. Patients with early-onset AD may have an atypical clinical picture which complicates diagnosis. Atypical AD variants include the logopenic variant of primary progressive aphasia, posterior cortical atrophy, behavioral, biparietal, and cortico-basal variants. These variants have pathomorphological signs similar to classical AD, but at an early stage they are characterized by focal atrophy which explains their clinical polymorphism. This article provides a review of the current literature on atypical types of AD and presents a clinical case of a 62-year-old patient in whom the disease debuted with prosopagnosia due to focal atrophy of the temporo-occipital regions of the non-dominant hemisphere.*

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, posterior cortical atrophy, primary progressive aphasia, clinical case.

For citation: Tappakhov A.A., Nikolaeva T.Ya., Popova T.E., Shnayder N.A. Difficulties in diagnosing atypical variants of Alzheimer's disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2021;26(5): 16–23. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-16-23
For correspondence: Tappakhov Alexey A., e-mail: tappakhov@gmail.com
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Information about authors
Tappakhov A.A., https://orcid.org/0000-0002-4159-500X; e-mail: tappakhov@gmail.com
Nikolaeva T.Ya., https://orcid.org/0000-0002-4201-8570; e-mail: tyanic@mail.ru
Popova T.E., https://orcid.org/0000-0003-1062-1540; e-mail: tata2504@yandex.ru
Shnayder N.A., https://orcid.org/0000-0002-2840-837X; e-mail: naschnaider@yandex.ru

Received 16.04.2021
Accepted 05.07.2021

Сокращения: БА — болезнь Альцгеймера; ЗКА — задняя корковая атрофия; КБД — кортикобазальная дегенерация; КБС — кортикобазальный синдром; лвППА — логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; APOE — Apolipoprotein E; APP — Amyloid Precursor Protein; MMSE — Mini-Mental State Examination.

Введение. Проблема когнитивных расстройств и деменции приобретает все большую актуальность в современном мире. По оценкам Международной организации по борьбе с болезнью Альцгеймера (Alzheimer's Disease International), в 2019 г. в мире проживало 50 млн человек с деменцией, ежегодные расходы на их содержание оценивались в один триллион долларов США. К 2050 г. число пациентов с деменцией может достичь 152 млн. Такая тенденция роста распространенности деменций, несомненно, приведет к увеличению прямых и непрямых расходов на оказание медико-социальной помощи [1]. В России проблема когнитивных расстройств также весьма актуальна: во-первых, как и во всем мире, увеличивается доля населения пожилого и старческого возраста; во-вторых, в нашей стране сохраняется критически низкий уровень выявляемости самого частого дементивного расстройства — болезни Альцгеймера (БА) — менее 1% [2–4].

БА является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире и самой частой причиной деменции [3, 5, 6]. В типичных случаях БА начинается со снижения эпизодической памяти, трудностей в подборе слов. На развернутой стадии болезни присоединяются апраксия, аномия, агнозии и зрительно-пространственные расстройства [7, 8].

По возрасту манифестации различают ранний и поздний дебют БА, которые отличаются генетическими предикторами, клинической картиной и особенностями нейровизуализации.

БА с ранним дебютом составляет 5,5% от всех случаев заболевания и диагностируется при развитии первых признаков заболевания у пациентов в возрасте до 65 лет [9]. Этот фенотип БА характеризуется развитием в первую очередь фокальных корковых расстройств, таких как нарушения внимания, регуляторных, зрительно-пространственных функций, праксиса и речи, тогда как классический дефицит памяти уходит на второй план. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга можно обнаружить более выраженную атрофию неокортекса, особенно теменной доли, при меньшей выраженности атрофии коры медиальных отделов височных долей [10].

БА с поздним дебютом составляет более 90% от всех случаев заболевания и развивается в возрасте старше 65 лет. Этот фенотип БА характеризуются развитием классического амнестического расстройства [2, 11].

Большинство случаев БА являются мультифакторным заболеванием. Лишь около 10% всех случаев БА относятся к моногенным наследственным заболеваниям. Среди генетических предикторов (особенно при фенотипе БА с поздним дебютом) особая роль принадлежит носительству аллели ε4 гена аполипопротеина Е (APOE), кодирующего четвертую изоформу аполипопротеина Е (ε4-APOE) и способствующего накоплению β-амилоида [7, 12, 13]. Если говорить о генетических предикторах фенотипа БА с ранним дебютом, то в ее развитии определена роль мутаций генов *APP*, *PSEN1* и *PSEN2*, кодирующих белок — предшественник амилоида (Amyloid Precursor Protein — APP) и белки пресенилин-1 (PSEN1) и пресенилин-2 (PSEN2) соответственно [7, 13].

В настоящее время установлено, что образование амилоидных бляшек не объясняет в полной мере патогенез БА, поскольку их накопление не коррелирует с клиническими проявлениями заболевания. Кроме того, экспериментальная анти-β-амилоидная терапия не приводит к значимому клиническому эффекту [14]. Современная гипотеза развития болезни предполагает, что β-амилоид или амилоидные бляшки инициируют патофизиологический каскад, приводящий к накоплению внутриклеточного тау-белка, который распространяется по коре головного мозга, запуская непосредственно процесс нейродегенерации и развитие клинических проявлений БА [15, 16].

Клинические варианты болезни Альцгеймера. Выделяют случаи БА с типичной и атипичной клинической картиной. Как выше было сказано, классическая клиническая картина характерна преимущественно для БА с поздним дебютом (диагностические критерии представлены в табл. 1 [17]), тогда как для БА с ранним дебютом на передний план выходят фокальные корковые симптомы.

К атипичным вариантам БА относят логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии

Таблица 1

Критерии диагностики деменции при болезни Альцгеймера (McKhann G.M. и соавт. [17])

Критерии деменции	Критерии деменции при болезни Альцгеймера
Деменция диагностируется при наличии когнитивных и поведенческих расстройств, которые: 1) нарушают работоспособность и выполнение бытовых дел; 2) снижаются по сравнению с исходным уровнем; 3) не объясняются делирием или психическим расстройством; 4) выявляются в ходе сбора анамнеза у пациента или родственника и оценки когнитивного статуса; 5) включают как минимум два признака из следующих: а) нарушение способности получать и запоминать новую информацию (повторение вопросов, потеря вещей, забывание событий или встреч, дезориентация в знакомом маршруте); б) нарушение рассуждений и решения сложных задач, неправильное умозаключение (плохое понимание рисков безопасности, нарушение ведения финансов, плохая способность принимать решения и планировать сложные и последовательные действия); в) нарушение зрительно-пространственных функций (неспособность распознавать лица, неспособность находить предметы, которые находятся в поле зрения); г) нарушение речевых функций, чтения, письма; д) изменения личности и поведения (колебания настроения, нарушение мотивации, снижение интереса к предыдущим занятиям, потеря сочувствия, компульсивное, навязчивое или социально неприемлемое поведение)	I. Вероятная деменция при БА отвечает критериям диагностики деменции и имеет дополнительно следующие признаки: 1) постепенное начало в течение нескольких месяцев или лет; 2) отчетливое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем; 3) наиболее выраженный когнитивный дефицит очевиден в ходе сбора анамнеза и обследования по одной из следующих категорий: а) амнестические проявления: дефицит должен включать нарушение обучения и запоминания недавно усвоенной информации; б) неамнестические проявления: • нарушения речи: наиболее заметны недостатки в подборе слов; • зрительно-пространственные нарушения: предметная агнозия, нарушение распознавания лиц, алексия, симультанная агнозия; • нарушение исполнительных функций: мышления, суждения и решения проблем; 4) диагноз вероятной деменции при БА не должен применяться при наличии доказательств: а) тяжелого сопутствующего цереброваскулярного заболевания; б) признаков деменции с тельцами Леви; в) поведенческого варианта лобно-височной деменции; г) семантического или аграмматического варианта первичной прогрессирующей афазии; д) другого сопутствующего неврологического или соматического заболевания, приема лекарств, которые могут оказать существенное влияние на познавательные функции. II. Вероятная деменция при БА с повышением уровня достоверности выставляется при: 1) документальном подтверждении снижения когнитивных функций, основанном на результатах наблюдения за пациентом и нейропсихологической оценки; 2) обнаружении причинной генетической мутации (в генах *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*). III. Возможная деменция при БА может быть поставлена при: 1) атипичном течении с острым началом или недостаточном количестве анамнестических данных или данных о прогрессировании когнитивных функций; 2) наличии тяжелого сопутствующего цереброваскулярного заболевания, признаках деменции с тельцами Леви или другого неврологического или соматического заболевания, приема лекарств, которые могут оказать существенное влияние на когнитивные функции. IV. Вероятная деменция при БА с признаками патофизиологического процесса БА предусматривает выявления низкого уровня амилоида β-42 и повышения уровня тау-белка в ЦСЖ, определения амилоида с помощью ПЭТ, снижения захвата 18F-фтордезоксиглюкозы в височно-теменной коре при ПЭТ. V. Возможная деменция при БА с признаками патофизиологического процесса БА предназначена для лиц, которые соответствуют клиническим критериям деменции неальцгеймеровского типа, но имеют биомаркерные свидетельства патофизиологического процесса БА

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

(лвППА), заднюю корковую атрофию, поведенческий, бипариетальный и кортикобазальный варианты БА. Эти варианты имеют сходные с классической БА патоморфологические признаки, однако на ранней стадии заболевания вовлекают ограниченные отделы коры, что объясняет их клинический полиморфизм [3, 10].

Логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии (лвППА) характеризуется прогрессирующим снижением речевой активности. Патоморфологическим субстратом лвППА является атрофия височно-теменных отделов левого полушария. Пациенты жалуются на трудности в подборе слов как в спонтанной речи, так и при назывании предметов. У них утрачивается фонологический буфер, из-за чего снижается способность удерживать в рабочей памяти большое количество произносимых слов. Речь замедленная, с эпизодами подбора слов. Аграмматизмы отсутствуют, в то же время пациенты могут допускать фонологические ошибки. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с семантической деменцией и аграмматическим вариантом первичной прогрессирующей афазии, которые относятся к лобно-височной деменции. В пользу лвППА дополнительно могут свидетельствовать признаки снижения эпизодической памяти и зрительно-пространственных функций [18–20].

Задняя корковая атрофия (ЗКА) как синдром развивается в рамках атипичного варианта БА (до 70% случаев). Реже ЗКА может развиваться в рамках деменции с тельцами Леви и болезни Крейтцфельдта–Якоба (вариант Хейденхайна) [3, 21, 22]. Пациенты с ЗКА имеют сложные зрительные симптомы, включая алексию, зрительную агнозию, синдром Балинта (симультанная агнозия, окуломоторная апраксия и атаксия взора), нарушение зрительно-пространственной ориентации, синдром Герстмана (аграфия, акалькулия, пальцевая агнозия, право-левая дезориентация) [10, 23]. При этом нарушения эпизодической памяти уходят на второй план.

Симультанная агнозия проявляется невозможностью охватить взором несколько объектов, вследствие чего пациенты на приеме не смогут составить правильный рассказ о картинке. Атаксия взора связана с невозможностью фиксации взора и/или

Table 1

Criteria for the diagnosis of dementia in Alzheimer's disease (McKhann G.M. et al. [17])

Criteria for the diagnosis of dementia	Criteria for the diagnosis of dementia in Alzheimer's disease
Dementia is diagnosed when there are cognitive or behavioral (neuropsychiatric) symptoms that: 1) Interfere with the ability to function at work or at usual activities; 2) Represent a decline from previous levels of functioning and performing; 3) Are not explained by delirium or major psychiatric disorder; 4) Cognitive impairment is detected and diagnosed through a combination of (1) history-taking from the patient and a knowledgeable informant and (2) an objective cognitive assessment; 5) The cognitive or behavioral impairment involves a minimum of two of the following domains: a. Impaired ability to acquire and remember new information — symptoms include: repetitive questions or conversations, misplacing personal belongings, forgetting events or appointments, getting lost on a familiar route. b. Impaired reasoning and handling of complex tasks, poor judgment — symptoms include: poor understanding of safety risks, inability to manage finances, poor decision-making ability, inability to plan complex or sequential activities. c. Impaired visuospatial abilities — symptoms include: inability to recognize faces or common objects or to find objects in direct view despite good acuity, inability to operate simple implements, or orient clothing to the body. d. Impaired language functions (speaking, reading, writing) — symptoms include: difficulty thinking of common words while speaking, hesitations; speech, spelling, and writing errors. e. Changes in personality, behavior, or comportment — symptoms include: uncharacteristic mood fluctuations such as agitation, impaired motivation, initiative, apathy, loss of drive, social withdrawal, decreased interest in previous activities, loss of empathy, compulsive or obsessive behaviors, socially unacceptable behaviors	I. Probable AD dementia is diagnosed when the patient meets criteria for dementia, and in addition, has the following characteristics: 1) Insidious onset. Symptoms have a gradual onset over months to years, not sudden over hours or days; 2) Clear-cut history of worsening of cognition by report or observation; and 3) The initial and most prominent cognitive deficits are evident on history and examination in one of the following categories. a. Amnestic presentation: The deficits should include impairment in learning and recall of recently learned information. There should also be evidence of cognitive dysfunction in at least one other cognitive domain, as defined earlier in the text. b. Nonamnestic presentations: • Language presentation: The most prominent deficits are in word-finding, but deficits in other cognitive domains should be present. • Visuospatial presentation: The most prominent deficits are in spatial cognition, including object agnosia, impaired face recognition, simultanagnosia, and alexia. • Executive dysfunction: The most prominent deficits are impaired reasoning, judgment, and problem solving. 4) The diagnosis of probable AD dementia should not be applied when there is evidence of (a) substantial concomitant cerebrovascular disease; or (b) core features of Dementia with Lewy bodies other than dementia itself; or (c) prominent features of behavioral variant frontotemporal dementia; or (d) prominent features of semantic variant primary progressive aphasia or non-fluent/agrammatic variant primary progressive aphasia; or (e) evidence for another concurrent, active neurological disease, or a non-neurological medical comorbidity or use of medication that could have a substantial effect on cognition. II. Probable AD dementia with increased level of certainty: 1) Evidence of progressive cognitive decline on subsequent evaluations based on information from informants and cognitive testing in the context of either formal neuropsychological evaluation or standardized mental status examinations; 2) Evidence of a causative genetic mutation (in APP, PSEN1, or PSEN2). III. Possible AD dementia: 1) Atypical course with sudden onset of cognitive impairment or patient demonstrates strates insufficient historical detail or objective cognitive documentation of progressive decline 2) Evidence of concomitant cerebrovascular disease, features of Dementia with Lewy bodies other than the dementia itself; or evidence for another neurological disease or a non-neurological medical comorbidity or medication use that could have a substantial effect on cognition. IV. Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process is characterized by low CSF Ab42, elevated CSF tau, and positive PET amyloid imaging, decreased 18-fluorodeoxyglucose uptake on PET in temporo-parietal cortex. V. Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process. This category is for persons who meet clinical criteria for a non-AD dementia but who have either biomarker evidence of AD pathophysiological process, or meet the neuropathological criteria for AD

Note: AD — Alzheimer's disease; PET — positron emission tomography; CSF — cerebrospinal fluid.

направления его в нужную сторону, из-за чего развиваются «бегающие» глазные яблоки [24]. При нейровизуализации выявляется асимметричная атрофия теменно-затылочных областей, более выраженная справа, в то время как медиальные отделы височных долей остаются относительно сохранными [25].

Лобный (поведенческий) вариант БА может проявляться апатией, расторможенностью, обсессивно-компульсивными расстройствами, нарушением пищевого поведения, чем напоминает поведенческий вариант лобно-височной деменции [26]. В пользу этого атипичного варианта БА будет свидетельствовать в первую очередь развитие амнестического дефекта, в том числе при выполнении тестов на память. По данным МРТ у пациентов с лобным вариантом БА определяется двусторонняя атрофия лобных, височных и теменных отделов, тогда как при лобно-височной деменции — асимметричная атрофия лобно-височных отделов. В отдельных случаях в диагностике может помочь определение биомаркеров БА в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с амилоидным лигандом. Однако в части случаев верификация диагноза возможна только на аутопсии [3, 27, 28].

Париетальный (акалькулический) вариант БА развивается вследствие асимметричного поражения теменных долей, больше левого полушария. По данным исследования M. Mendez и соавт. [29], из 276 пациентов с ранним дебютом БА 18 пациентов (6,5%) соответствовали клиническим признакам париетального варианта БА. Он проявляется прогрессирующей акалькулией, которая не объясняется речевыми или зрительно-пространственными нарушениями, вследствие чего пациенты испытывают трудности даже при простых вычислениях, не могут манипулировать «сложными» цифрами (например, выписать чек, расплатиться в магазинах, установить таймер). Нарушения речи (прежде всего, поиск слов при разговоре), зрительно-пространственные

нарушения могут выявляться при осмотре, однако их степени тяжести не соответствуют по выраженности акалькулии и не позволяют диагностировать другие варианты БА.

Поражение коры теменных долей объясняет наличие другого сопутствующего признака — идеомоторной апраксии. На МРТ головного мозга обнаруживается значительная двусторонняя (больше слева) атрофия теменных долей при относительно невыраженной атрофии гиппокампов [30].

Кортикобазальный вариант БА. Это редкий вариант заболевания с характерным кортикобазальным синдромом (КБС), который проявляется прогрессирующей асимметричной ригидностью, апраксией, нарушением корковых функций чувствительности и движений, включая феномен «чужой руки» и миоклонус.

В настоящее время известно, что КБС развивается не только в рамках кортикобазальной дегенерации (КБД), но может быть проявлением других 4R-таупатий (прогрессирующего надъядерного паралича, лобно-височной деменции, бокового амиотрофического склероза) [31].

КБС может быть проявлением и БА, что вызывает значительные затруднения в своевременной нозологической диагностике. A. Hassar и соавт. [32] провели сравнение случаев КБС-БА и КБС-КБД. Они установили, что КБС в рамках БА характеризуется более длительной продолжительностью заболевания, более ранним дебютом (что соответствует возрасту манифестации БА с ранним дебютом), более частым нарушением эпизодической памяти и зрительно-пространственных функций, развитием синдрома «игнорирования», наличием апраксии одевания и миоклонуса. В то же время исследователи не обнаружили значимых различий при оценке апраксии, феномена «чужой руки», проявлениий паркинсонизма, дистонии и синдрома Герстмана. В диагностике определенная роль принадлежит нейровизуализации, которая при БА выявляет более диффузную атрофию коры лобных, височных и теменных отделов. По данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой, которая при БА обнаруживает гипометаболизм глюкозы в теменно-височных долях, при КБД выявляется гипометаболизм в контралатеральной лобно-теменной области. Кроме того, в проведении дифференциальной диагностики БА уделяется роль содержанию амилоида β-42 и тау-белка в ЦСЖ [32].

Клиническое наблюдение. Представляем клиническое наблюдение атипичного варианта БА у 62-летней пациентки С., заболевание которой дебютировало с прозопагнозии.

Женщина обратилась с жалобами на невозможность запоминать лица людей, снижение памяти, особенно кратковременной, забывание названий предметов.

Из анамнеза стало известно, что с 60-летнего возраста она стала отмечать повышенную рассеянность: не могла запоминать имена людей, даты, номера телефонов, стала часто переспрашивать при разговорах с другими людьми. Тогда же впервые заметила, что не запоминает лица людей. В то же время нарушений в профессиональной и бытовой сферах пациентка не ощущала. Перечисленные симптомы постепенно прогрессировали, присоединились нарушения в виде забывания названий знакомых ранее предметов, она стала подбирать слова в предложениях, ухудшилось узнавание лиц. Поводом для обращения за медицинской помощью стало то, что не смогла узнать своего внука.

Пациентка по профессии врач. Вредных привычек не имеет. Наследственность отягощена: у матери в пожилом возрасте наблюдались когнитивные расстройства, но диагноз неуточнен (по этому поводу не обследована).

На момент настоящего обращения состояние пациентки удовлетворительное, в соматическом статусе без патологии.

Неврологический статус. Сознание ясное. Фон настроения сниженный. Пациентка обеспокоена своим состоянием. Зрачки круглые без асимметрии сторон, фотореакции (прямая и содружественная) живые. Глазные щели симметричные. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма нет. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметричное, мимика сохранена. Речь нормальная. Рефлексов орального автоматизма нет. Язык расположен по средней линии в полости рта и при высовывании из полости рта. Мышечный тонус в конечностях физиологичный. Биципитальный и трицепитальный рефлексы низкие, без асимметрии сторон. Карпорадиальные живые, без асимметрии сторон. Коленные и ахилловы рефлексы симметрично снижены. Сила в конечностях достаточная, парезов нет. В пробе Ромберга устойчива. Ходьба не нарушена.

Проведено нейропсихологическое исследование. С тестом рисования часов и копированием куба пациентка справилась успешно. Отмечается значительное снижение зрительной памяти: из представленных 12 картинок смогла отсроченно воспроизвести только 4, узнала — 8. Речевая активность на семантические и фонетические ассоциации снижена (по 5 слов в минуту каждая). Также выявляется аномия. Аграмматизмов нет. Апраксии нет. Пациентка также не смогла узнать лица известных политических деятелей и писателей.

Суммарный балл по опроснику краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) составил 26 (в норме 26 баллов и выше).

На МРТ головного мозга выявлены двусторонняя атрофия медиальных отделов височных долей, более выраженная справа, атрофия височно-затылочных отделов справа (рис. 1).

Пациентке были назначены агонист NMDA-рецепторов мемантин с титрованием дозы до 20 мг/сут и неселективный антихолинэстеразный препарат ривастигмин с титрацией дозы до 9,5 мг/сут.

Пациентка осмотрена в динамике через 6 мес. Комплаентность к выполнению рекомендаций врача была снижена — принимала только мемантин в течение 5 мес., но прием самостоятельно приостановила ввиду развития артериальной гипертензии. Со

слов дочери, наблюдается отрицательная динамика: женщина не может приготовить еду («все подгорает на кухне»); стала забывать названия блюд и рецепты; ухудшилось называние предметов, чаще стала использовать указательные местоимения (например, «это», «этот»); в разговоре не участвует, что дочь связывает с тем, что большинство слов понимает с трудом; трудно ориентируется в новой местности, ходит только в одни и те же магазины, которые находятся в непосредственной близости от дома.

Повторное нейропсихологическое обследование выявило ухудшение узнавания картинок (смогла узнать только один из 12 рисунков), названия предметов (не смогла назвать бытовые предметы, такие как молоток, клей, топор и др.). Аграмматизмов не выявлено. Общая оценка по опроснику MMSE — 26 баллов.

По МРТ головного мозга выявлена отрицательная динамика в виде нарастания атрофии гиппокампальных областей, больше справа.

Ввиду отказа пациентки от назначения мемантина ей предложено начать прием ривастигамина с дозы 4,6 мг/сут с последующим наращиванием до 9,5 мг/сут. Однако, учитывая отрицательную динамику, выраженные когнитивные расстройства, пациентке в последующем целесообразно дополнительно назначить мемантин под контролем уровня артериального давления.

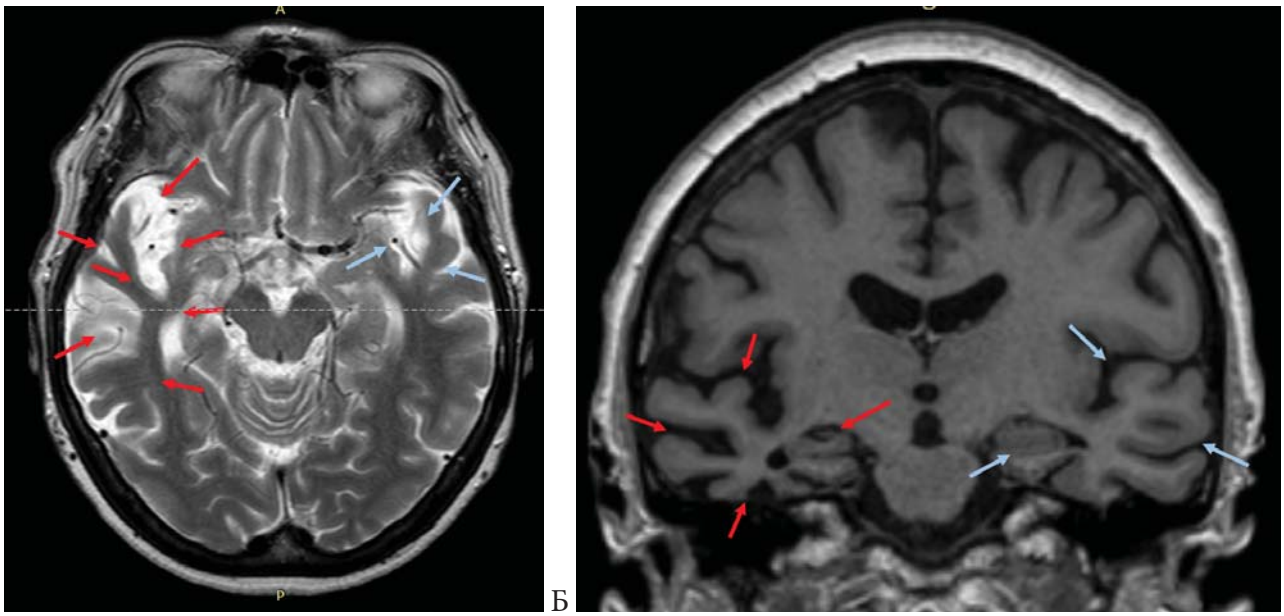
Обсуждение. У пациентки ведущим клиническим синдромом является прозопагнозия, которая прослеживается на протяжении последних двух лет. Развитие прозопагнозии обусловливается дисфункцией височно-затылочных областей недоминантного полушария, что в нашем случае подтверждается данными нейровизуализации.

Постепенное начало болезни, результаты МРТ головного мозга (в частности, отсутствие признаков сосудистого заболевания головного мозга), прогрессирование симптомов в динамике исключают тот факт, что причиной данного синдрома могли бы быть инсульты или «болезнь мелких сосудов». К тому же дисциркуляторная энцефалопатия характеризуется развитием лобно-подкоркового профиля когнитивных расстройств, которые в подавляющем большинстве случаев сочетаются с развитием лобной дисбазии, псевдобульбарного синдрома и тазовых нарушений.

Диагноз деменции с тельцами Леви также не соответствует клиническим проявлениям у нашей пациентки, поскольку нет зрительных галлюцинаций, флюктуаций когнитивного дефицита, синдрома паркинсонизма и автономной дисфункции.

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба, несомненно, за 2 года имела бы катастрофическое течение с развитием тотального когнитивного дефицита, атаксии, пирамидного синдрома, миоклоний, акинетического мутизма, а на МРТ головы выявлялись бы патогномоничные изменения в виде симптома «перевернутых клюшек» или «ожерелья Венеры».

Наличие речевых нарушений настораживает в плане логопенического варианта БА, однако аномия и логопения у нашей пациентки скорее выявляются в ходе обследования и выражены гораздо менее, чем прозопагнозия. В то же время именно наличие речевых нарушений, а также дефекта эпизодической памяти, изменений на МРТ позволяет



А Б

Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки С.: *А* — аксиальная проекция; *Б* — коронарная проекция. Определяется атрофия медиобазальных отделов височных долей с двух сторон, значительно выраженнее справа. В аксиальной проекции также выявляется атрофия височно-затылочной области справа. Красными стрелками выделена атрофия справа, голубыми стрелками — атрофия слева

Fig. 1. MRI of the brain of patient S.: *A* — axial plane; *Б* — coronary plane. Determined atrophy of the medio-basal parts of the temporal lobes on both sides, D > S. In the axial plane, atrophy of the temporo-occipital region on the right is also revealed. Red arrows indicate atrophy on the right, blue arrows — atrophy on the left

нам в совокупности думать именно о БА с ранним дебютом, которая манифестировала в виде прозопагнозии.

Речевые нарушения в сочетании с прозопагнозией и асимметричной атрофией височных долей требуют дифференциальной диагностики также с семантической деменцией (семантическим вариантом лобно-височной деменции). Однако, отсутствие парафазий в речи пациентки, а также признаков поражения лобных отделов в виде нарушений поведения, обсессивно-компульсивных нарушений, рассройств эмпатии и главным образом наличие истинно амнестического дефицита позволяют склониться больше в сторону БА.

Прогноз заболевания у пациентки сомнительный или неблагоприятный, поскольку присоединение атрофии в левой гемисфере (особенно в гиппокампальной области) будет сопровождаться ухудшением эпизодической памяти, двусторонняя атрофия теменных долей приведет к развитию апраксии, а атрофия теменно-затылочных областей — к алексии и зрительно-пространственным нарушениям.

Заключение. Несмотря на активное изучение проблемы нейродегенеративных заболеваний, диагностика БА нередко остается сложной клинической задачей, в которой важнейшая роль принадлежит клиническому, нейропсихологическому и нейровизуализационному, а также, при возможности, лабораторному исследованиям. К сожалению, методы, которые могли бы улучшить точность диагностики БА (ПЭТ с питтсбургским компонентом В или фтордезоксиглюкозой, определение уровня амилоида β-42 и тау-белка в ЦСЖ) остаются пока недоступными для большинства российских клиник.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Alzheimer Report 2019, Attitudes to dementia. *Alzheimer's Dis. Int. London*. Published online. 2019:1–15. URL: https://www.daviddesigns.co.uk
2. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет.* 2015;5:28–33. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-28-33 [Parfyonov V.A. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Medical Council (Meditsinskiy sovet)*. 2015;(5):28–33. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-28-33]
3. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. Москва: МЕДПресс-информ; 2019:448 с. [Levin O.S. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2019:448 p. (In Russ.)]
4. Исаев Р.И., Яхно Н.Н. Нарушения сна при болезни Альцгеймера. *Неврологический журнал*. 2017;22(5):228–236. https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-5-228-236 [Isaev R.I., Yakhno N.N. Sleep disorders in Alezheimer's disease. *Neurological journale (Nevrologicheskij zhurnal).* 2017;22(5):228–236. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-5-228-236]
5. Парфенов В.А., Кабаева А.Р. Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2018;(1):6–12. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-6-12 [Parfenov V.A., Kabbaeva A.R. Management of patients with Alzheimer's disaese. *Medical Council (Medicinskij sovet).* 2018;(1):6–12. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-6-12]
6. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11:52–60. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60 [Koberskaja N.N. Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika)*. 2019;11:52–60. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60]
7. Eratne D., Loi S.M., Farrand S., Kelso W., Velakoulis D., Looi J.C.L. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry.* 2018;26(4):347–357. https://doi.org/10.1177/1039856218762308
8. Науменко А.А., Громова Д.О., Трофимова Н.В., Преображенская И.С. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(4):91–97. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-91-97 [Naumenko A.A., Gromova D.O., Trofimova N.V., Preobrazhenskaya I.S. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika)*. 2016;8(4):91–97. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-91-97]
9. Zhu X.C., Tan L., Wang H.F., Jiang T., Cao L., Wang C., et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Transl. Med*. 2015;3(3). https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.19
10. Mendez M.F. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol. Clin.* 2017;35(2):263–281. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.005
11. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *Медицинский совет.* 2017;10:18–24. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-18-24 [Koberskaya N.N. Alzheimer's disease: new diagnostic criteria and therapeutic aspects depending on the stage of the disease. *Medical Council (Meditsinskiy sovet).* 2017;10:18–24. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-18-24]
12. Holtzman D.M., Herz J., Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2012;2(3):a006312. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006312
13. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2018;2:22–28. https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28 [Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu. A novel view on Alzheimer's disease pathogenesis: modern concept of amyloid clearance. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology (Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva).* 2018;2:22–28. (In Russ.). https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28]
14. Kozin S.A., Barykin E.P., Mitkevich V.A., Makarov A.A. Anti-amyloid Therapy of Alzheimer's Disease: Current State and Prospects. *Biochem*. 2018;83(9):1057–1067. https://doi.org/10.1134/S0006297918090079
15. Busche M.A., Hyman B.T. Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. *Nat. Neurosci*. 2020;23(10):1183–1193. https://doi.org/10.1038/s41593-020-0687-6
16. Abeysinghe A.A.D.T., Deshapriya R.D.U.S., Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020;256:117996. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117996
17. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B., Jack C., Kawas C. 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. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):263–269. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005

18. Miller Z.A., Mandelli M.L., Rankin K.P., Henry M., Babiak M., Frazier D. et al. Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain*. 2013;136(11):3461–3473. https://doi.org/10.1093/brain/awt242
19. Михайлов В.А., Коцюбинская Ю.В., Сафонова Н.Ю., Ананьева Н.И., Стулов И.К. Первичная прогрессирующая афазия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(1):4–11. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-4-11 [Mikhailov V.A., Kotsiubinskaya Yu.V., Safonova N.Yu., Ananeva N.I., Stulov I.K. Primary progressive aphasia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*). 2019;11(1):4–11. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-4-11]
20. Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;6(2):3–12. URL: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/6/031997-72982014620 [Vasenina E.E., Levin O.S. Primary progressive aphasia. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry (Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova).* 2014;6(2):3–12. (In Russ.). https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/6/031997-72982014620]
21. Manix M., Kalakoti P., Henry M., Thakur J., Menger R., Guthikonda B. et al. Creutzfeldt–Jakob disease: Updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg. Focus*. 2015;39(5):1–11. https://doi.org/10.3171/2015.8.FOCUS15328
22. Левин О.С., Васенина Е.Е., Чимагомедова А.Ш., Дудченко Н.Г. Деменция с тельцами Леви. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2018;2:11–21. https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-11-21 [Levin O.S., Vasenina E.E., Chimagomedova A.Sh., Dudchenko N.G. Dementia with Lewy body. *Bekhterev review of psychiatry and medical psychology (Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva)*. 2018;2:11–21. (In Russ.). https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-11-21]
23. Charles R.F., Hillis A.E. Posterior Cortical Atrophy: Clinical Presentation and Cognitive Deficits Compared to Alzheimer's Disease. *Behav. Neurol.* 2005;16(1):15–23. https://doi.org/10.1155/2005/762569
24. Белопасова А.В., Кадыков А.С., Бердникович Е.С., Кашина Е.М. Задняя корковая атрофия — вариант прогрессирующих локальных атрофий головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016;10(3):61–66. URL: http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/37 [Belopasova A.V., Kadykov A.S., Berdnikovich E.S., Kashina E.M. Posterior cortical atrophy as a variant of progressive local brain atrophy. *Annals of clinical and experimental neurology (Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii).* 2016;10(3):61–66. (In Russ.). URL: http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/37]
25. Lehmann M., Crutch S.J., Ridgway G.R., Ridha B.H., Barnes J., Warrington E.K. et al. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2011;32(8):1466–1476. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.017
26. Коберская Н.Н., Гришина Д.А., Яхно Н.Н. Синдром боковой амиотрофический склероз — альцгеймеровская деменция. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(2):17–24. https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-2-17-24 [Koberskaja N.N., Grishina D.A., Yakhno N.N. Syndrome amyotrophic lateral sclerosis — Alzheimer's dementia. *Russian neurological journale (Rossijskij nevrologicheskij zhurnal)*. 2021;26(2):17–24 (In Russ.). https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-2-17-24]
27. Ossenkoppele R., Pijnenburg Y., Perry D., Cohn-Sheehy B., Scheltens N., Vogel J. et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015;138(9):2732–2749. https://doi.org/10.1093/brain/awv191
28. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2015;3:26–34. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-diagnostike-i-lechenii-lobno-visochnoy-dementsii [Vasenina E.E., Verjugina N.I., Levin O.S. Current views on the diagnosis and treatment of frontotemporal dementia. *Modern therapy in psychiatry and neurology (Sovremennaja terapija v psihiatrii i nevrologii)*. 2015;3:26–34. (In Russ.). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-diagnostike-i-lechenii-lobno-visochnoy-dementsii]
29. Park Y.H., Jang J-W, Baek M.J., Kim J.E., Kim S. Parietal variant Alzheimer's disease presenting with dyscalculia. *Neurol. Sci*. 2013;34(5):779–780. https://doi.org/10.1007/s10072-012-1134-6
30. Mendez M.F., Moheb N., Desarzant R.E., Teng E.H. The Progressive Acalculia Presentation of Parietal Variant Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis*. 2018;63(3):941–948. https://doi.org/10.3233/JAD-180024
31. Boeve B.F. Links Between Frontotemporal Lobar Degeneration, Corticobasal Degeneration, Progressive Supranuclear Palsy, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2007;21(4):S31–S38. https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815bf454
32. Hassan A., Whitwell J.L., Josephs K.A. The corticobasal syndrome-Alzheimer's disease conundrum. *Expert Rev. Neurother*. 2011;11(11):1569–1578. https://doi.org/10.1586/ern.11.153

Поступила 16.04.2021
Принята к печати 05.07.2021