

ЛОБНЫЙ ВАРИАНТ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Невзорова К.В., Шпилюкова Ю.А., Абрамычева Н.Ю., Шабалина А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Резюме

Болезнь Альцгеймера (БА) — хроническое нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее распространенной причиной деменции. Дебют в пожилом возрасте, как правило, ассоциирован с классической картиной дефекта кратковременной памяти, тогда как пациенты с ранним началом болезни могут демонстрировать атипичные симптомы болезни. Лобный вариант является самым редким неамнестическим фенотипом БА, связанным с селективной нейродегенерацией в сетях лобного контроля, который подтверждается наличием биомаркеров амилоидной патологии. Клиническая картина при данной форме БА имеет большое разнообразие симптомов, включая расторможенность, апатию, компульсивное поведение и нарушение управляющих функций, что часто приводит к трудностям в дифференциальной диагностике с поведенческим вариантом лобно-височной деменции и, как следствие, недооцененности ее распространенности. В статье приводится краткий обзор современной литературы и описание двух клинических случаев лобного варианта БА, подтвержденных исследованием ликворных биомаркеров.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; лобный вариант; ликворные биомаркеры; клиническая картина.

Для цитирования: Невзорова К.В., Шпилюкова Ю.А., Абрамычева Н.Ю., Шабалина А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Лобный вариант болезни Альцгеймера. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(6):56–63. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-6-56-63

Для корреспонденции: Невзорова К.В., e-mail:

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Невзорова К.В., <https://orcid.org/0009-0000-9148-0203>; e-mail: nevzorova.k.v@neurology.ru

Шпилюкова Ю.А., <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Абрамычева Н.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>; e-mail: nataabr@rambler.ru

Шабалина А.А., <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>; e-mail: shabalina@neurology.ru

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; e-mail: snillario@gmail.com

FRONTAL VARIANT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Невзорова К.В., Шпилюкова Ю.А., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Шабалина А.А., Иллариошкин С.Н.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease, that is the most common cause of dementia. Late onset AD is usually associated with the classic picture of short-term memory deficits, while early onset AD demonstrates atypical symptoms. The frontal variant is the rarest non-amnestic AD phenotype, which associated with selective neurodegeneration in frontal control networks, which is confirmed by the presence of biomarkers of amyloid pathology. The clinical picture includes a wide variety of symptoms, including disinhibition, apathy, compulsive behavior and executive dysfunction, which often leads to difficulties in making a differential diagnosis with the behavioral variant of frontotemporal dementia and, as a result, underestimation of the true prevalence of AD. The article provides a brief review of modern literature and a description of two clinical cases of the frontal variant of AD, confirmed by the study of cerebrospinal fluid biomarkers.

Keywords: Alzheimer's disease; frontal variant; CSF biomarkers; clinical picture.

For citation: Nevzorova K.V., Shpilyukova Yu.A., Abramycheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Shabalina A.A., Illarioshkin S.N. Frontal variant of Alzheimer's disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(6):56–63. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-6-56-63

For correspondence: Nevzorova K.V., e-mail: nevzorova.k.v@neurology.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Невзорова К.В., <https://orcid.org/0009-0000-9148-0203>; e-mail: nevzorova.k.v@neurology.ru

Шпилюкова Ю.А., <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Абрамычева Н.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>; e-mail: nataabr@rambler.ru

Шабалина А.А., <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>; e-mail: shabalina@neurology.ru

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; e-mail: snillario@gmail.com

Сокращения: БА — болезнь Альцгеймера; лвБА — лобный вариант болезни Альцгеймера; пвЛВД — поведенческий вариант лобно-височной деменции; пвБА — поведенческий вариант болезни Альцгеймера; ЛВД — лобно-височная деменция; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; GCA — Global Cortical Atrophy (шкала глобальной корковой атрофии); МТА — Medial Temporal lobe Atrophy (шкала атрофии медиальных отделов височной доли).

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием и обычно характеризуется прогрессирующим нарушением эпизодической памяти в дебюте заболевания, за которым следуют нарушения в других когнитивных доменах. Патоморфологической основой заболевания является отложение патологических внеклеточных бляшек, содержащих бета-амилоид, и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [1].

В некоторых случаях БА — от 22 до 64% при раннем начале симптомов и около 6% при позднем дебюте — развиваются атипичные варианты заболевания, при которых изолированно страдают другие когнитивные функции (речь, праксис, гнозис, управляющие функции, поведение), а память остается относительно сохранной в течение нескольких лет [2]. Среди таких атипичных фенотипов выделяют относительно часто встречающиеся — задняя корковая атрофия и логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии, а также редкие фенотипы — кортикобазальный синдром, лобный вариант, семантический и аграмматический варианты первичной прогрессирующей афазии [3].

Концепция лобного варианта БА (лвБА) была введена Johnson и соавт. [4] в 1999 г. при изучении трех случаев пациентов с прогрессирующим нарушением управляющих функций, у которых при последующем патоморфологическом исследовании были выявлены нейрофибриллярные клубки с преимущественной локализацией в лобных долях [5]. лвБА встречается довольно редко по сравнению с другими неамнестическими фенотипами. Пациенты с лвБА часто демонстрируют заметные нарушения управляющих функций и поведения вследствие селективной нейродегенерации в передних отделах лобных долей. Клиническая картина представлена большим разнообразием симптомов, включая расторможенность, апатию, компульсивное поведение и нарушение управляющих функций, что часто приводит к трудностям при проведении дифференциальной диагностики с поведенческим вариантом лобно-височной деменции (пвЛВД). Описание этого редкого фенотипа БА ограничено лишь отдельными сообщениями и небольшими сериями исследований, а большая клиническая схожесть симптомов с пвЛВД и недостаточная диагностика могут привести к недооценке его истинной распространенности [6]. В соответствии с особенностями клинической картины

выделяют два основных фенотипа лобного варианта: поведенческий и с преобладающим нарушением управляющих функций [7].

Поведенческий вариант (пвБА) характеризуется ранними и преобладающими поведенческими нарушениями и изменениями личности. Клинический синдром при пвБА существенно пересекается с пвЛВД, и примерно от 10% до 40% клинически диагностированных случаев пвЛВД имеют положительные биомаркеры БА и/или морфологически подтвержденную патологию альцгеймеровского типа [8]. Клинический синдром представлен ранним, преобладающим и постепенным изменением основных поведенческих особенностей: расторможенность, апатия или инерция, потеря эмпатии, стереотипное, компульсивное или ритуальное поведение, гипероральность или изменения в питании. Также у пациентов в ряде случаев могут отмечаться бред и галлюцинации. В 2022 г. Ossenkoppele R. и соавт. [9] были разработаны диагностические критерии для постановки диагноза пвБА (таблица 1).

Вариант с преобладающим нарушением управляющих функций признан самостоятельным атипичным фенотипом данного заболевания, преимущественно с ранним началом. Начальные признаки включают нарушение многозадачности, нарушение планирования и завершения действий. По мере прогрессирования заболевания формируется синдром управляющей дисфункции, включающий дефицит рабочей памяти, когнитивной гибкости/переключения установок, тормозного контроля [10]. В отличие от пвБА, вариант с преобладающим нарушением управляющих функций обычно не связан с грубыми изменениями личности, хотя довольно часто встречаются тревога, апатия. При данном варианте особенно страдает рабочая память, а учитывая, что управляющие функции и рабочая память являются основополагающими когнитивными навыками, которые поддерживают другие когнитивные способности, при этом варианте чаще других наблюдается мультидоменная когнитивная дисфункция [11].

Согласно недавним клиническим рекомендациям, для постановки диагноза БА, предложенным международной рабочей группой (International Working Group, IWG) в 2021 г. [3], данный диагноз является клинико-биологическим и требует как наличия специфического клинического фенотипа, так и подтверждения биологической природы заболевания по данным исследования биомаркеров. Характерным изменением биомаркеров для БА является снижение уровня амилоида-бета 1–42 и повышение уровня фосфорилированного тау-белка 181 в ЦСЖ. В зависимости от комбинации указанных признаков определяется вероятность БА как первичного диагноза. В таблице 2 представлены рекомендации для установления диагноза БА при «лобном» фенотипе.

Представляем описание 2 наблюдавшихся нами пациентов.

Пациент К., 54 лет. Правша, имеет среднее специальное образование. С возраста около 50 лет окружающие стали отмечать снижение памяти

Диагностические критерии постановки диагноза поведенческого варианта болезни Альцгеймера [9]

Клинический синдром пвБА, характеризуется:

А. Ранним, стойким, преобладающим и прогрессирующим изменением или обострением по крайней мере 2 из 5 основных поведенческих особенностей, соответствующих диагностическим критериям для поведенческого варианта лобно-височной деменции [20]:

1) расторможенное поведение — должен присутствовать 1 из следующих симптомов:

- социально неприемлемое поведение
- утрата манер или правил приличия
- импульсивность, безрассудство или неосторожные действия;

2) волевые нарушения — должен присутствовать 1 из следующих симптомов:

- апатия
- инертность;
- утрата эмпатии или симпатии — должен присутствовать 1 из следующих симптомов:

- сниженный ответ на нужды и чувства других людей
- сужение социальных интересов, взаимодействия или теплого отношения к окружающим;

4)perseverативное стереотипное или компульсивное/ритуальное поведение — должен присутствовать 1 из следующих симптомов:

- простые, повторяющиеся движения
- сложное, компульсивное или ритуальное поведение
- стереотипии в речи;

5) гипероральность или изменения в пищевом рационе — должен присутствовать 1 из следующих симптомов:

- изменение предпочтений в еде
- обжорство, злоупотребление алкоголем и табаком
- опробывание на вкус или употребление в пищу несъедобных предметов.

Б. Нарушением управляющих функций и/или эпизодической памяти с относительно сохранной речью и зрительно-пространственными функциями.

В. Критерии клинического пвБА не соблюдаются, если поведенческий дефицит лучше объясняется:

- другим неврологическим (например, болезнью диффузных телец Леви) или сопутствующим (например, психиатрическим) заболеванием
- известным генетическим вариантом, связанным с семейным поведенческим вариантом лобно-височной деменции
- приемом лекарств, способных вызвать симптомы поведенческих изменений.

Г. Вспомогательные критерии (не обязательны):

- наличие галлюцинаций и/или бредовых идей
- изменения по данным нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии):
- височно-теменная атрофия
- лобно-височная атрофия

Возможный пвБА

А. Соответствует критериям клинического пвБА и

Б. Подтверждение БА на основании биомаркеров — наличие β -амилоидной патологии на основании позитронно-эмиссионной томографии и/или в цереброспинальной жидкости и/или тау-патологии по данным исследования цереброспинальной жидкости и/или плазмы крови.

Вероятный пвБА

Соответствует критериям клинического пвБА или возможного пвБА с дополнительным подтверждением тау-патологии по данным позитронно-эмиссионной томографии (обнаружение агрегатов тау-белка в неокортексе).

Установленный пвБА

А. Соответствует критериям клинического, возможного или вероятного пвБА, и

Б. Наличие БА установлено:

- гистопатологической индикацией БА как первичной патологии при патоморфологическом исследовании, или
- наличием известного генетического варианта, связанного с семейной формой БА.

на недавние события, эмоциональные нарушения и изменения в поведении — появились безразличие к собственным делам и интересам, апатия, эпизоды агрессивности и раздражительности. В последующем пациент стал активно злоупотреблять алкоголем и фенобарбитал-содержащими препаратами (корвалол). На фоне приема данных психоактивных веществ отмечались несколько эпизодов зрительных галлюцинаций. В последующем родственники стали отмечать нарушение правил приличия в общественных местах — пациент мог закурить в неподобающем месте, стал давать неприемлемые комментарии в отношении внешности незнакомых людей, а также появилось равнодушие к близким. В семейном анамнезе случаев нарушений памяти и двигательных расстройств не отмечалось. Пациент жалоб не предъявлял, критика к собственному состоянию была снижена. В неврологическом статусе отмечались

признаки легкого экстрапирамидного синдрома — легкий непостоянный тремор головы по типу «нет-нет», постурально-кинетический тремор в обеих руках и легкий миоклонус в пальцах рук, а также признаки сенситивной атаксии и сенсорной полиневропатии, преимущественно в ногах — снижение болевой и суставно-мышечной чувствительности в обеих стопах, вибрационной чувствительности с уровня подвздошных остей с двух сторон с почти полным отсутствием в стопах, аграфестезия в дистальных отделах ног, неустойчивость в пробе Ромберга, нарушение выполнения координаторных проб в ногах. Оценка когнитивных функций по шкале MoCA: 20/30 баллов (с преимущественным нарушением отсроченного воспроизведения — 1 слово из 5, абстрактного мышления), результат по Адденбрукской шкале составил 83/100 баллов (с преимущественным нарушением в доменах памяти — 14/26 баллов

Table 1

Diagnostic criteria for the diagnosis of a behavioral variant of Alzheimers disease [9]

<p>Clinical syndrome of bvAD is characterized by:</p> <p>A. Early, persistent, predominant, and progressive change or exacerbation of at least 2 of 5 core behavioral features of the diagnostic criteria for behavioral variant frontotemporal dementia [20]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) behavioral disinhibition — 1 of the following symptoms must be present: <ul style="list-style-type: none"> • socially inappropriate behavior • loss of manners or decorum • impulsive, rash, or careless actions; 2) volitional disorders — 1 of the following symptoms must be present: <ul style="list-style-type: none"> • apathy • inertia; 3) loss of empathy or sympathy — 1 of the following symptoms must be present: <ul style="list-style-type: none"> • diminished response to other people’s needs and feelings • diminished social interest, interrelatedness, or personal warmth; 4) perseverative, stereotyped, or compulsive or ritualistic behavior — 1 of the following symptoms must be present: <ul style="list-style-type: none"> • simple, repetitive movements • complex, compulsive, or ritualistic behaviors • stereotypy of speech; 5) hyperorality and dietary changes — 1 of the following symptoms must be present: <ul style="list-style-type: none"> • altered food preferences • binge eating or increased consumption of alcohol or cigarettes • oral exploration or consumption of inedible objects. <p>B. In addition, documented impairment in executive functions and/or episodic memory with relatively preserved language and visuospatial abilities.</p> <p>C. Criteria for clinical bvAD are not met if the behavioral deficits are better accounted for by: <ul style="list-style-type: none"> • another neurological (for example, Lewy body dementia) or non-neurological (for example, psychiatric) disease • a known genetic variant associated with familial behavioral variant of frontotemporal dementia • the use of medication that can cause symptoms of behavioral changes. </p> <p>D. Supportive features (not mandatory): <ul style="list-style-type: none"> • presence of hallucinations and/or delusions. • neuroimaging features (on magnetic resonance imaging, computed tomography, positron emission tomography) • temporoparietal atrophy • frontotemporal atrophy </p> <p>Possible bvAD</p> <p>A. Meets criteria for clinical bvAD and</p> <p>B. There is <i>in vivo</i> biomarker evidence for the presence of β-amyloid pathology on positron emission tomography and/or in cerebrospinal fluid and/or tau pathology in cerebrospinal fluid and/or plasma.</p> <p>Probable bvAD</p> <p>Meets criteria for clinical bvAD or possible bvAD, with additional <i>in vivo</i> tau positron emission tomography (evidence for the presence of neocortical tau aggregates).</p> <p>Definite bvAD</p> <p>A. Meets criteria for clinical, possible or probable bvAD, and</p> <p>B. Presence of AD is established by <ul style="list-style-type: none"> • histopathological indication of AD as the primary pathology on pathomorphological examination, or • presence of a known genetic variant associated with familial AD. </p>
--

и речевой активности — 10/14 баллов). По батарее лобной дисфункции выявлены признаки выраженных нарушений (11/18 баллов) с преимущественным нарушением функции программирования (динамического праксиса) и реакций выбора (простой и усложненной).

При лабораторных исследованиях крови отмечалось небольшое снижение уровня витамина В6 (до 8,0 нг/мл при норме от 8,7), общий и биохимический анализы крови, витамины В1, В9, В12, тиреотропный гормон — без патологических отклонений. С целью исключения частых генетически обусловленных форм лобно-височной деменции (ЛВД) пациенту было проведено молекулярно-генетическое обследование: не было выявлено патологической экспансии повторов в гене *C9orf72* и мутаций в гене *GRN*. С целью определения генетической предрасположенности к развитию БА проведено генотипирование гена *APOE* — выявлено носительство генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$.

При проведении стимуляционной электроэнцефалографии в ногах выявлены признаки

аксонально-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон по полиневропатическому типу и моторных волокон правого малоберцового нерва; в руках — без патологических изменений. Выявленные изменения в сочетании с клиническими признаками позволили установить сопутствующий основному заболеванию диагноз сенсомоторной аксонально-демиелинизирующей полиневропатии, наиболее вероятно, токсического генеза.

Клиническая картина выявленных гиперкинезов в виде сочетания постурально-кинетического тремора и тремора головы по типу «нет-нет», наиболее вероятно, обусловлена наличием у пациента эссенциального тремора, сопутствующего основному заболеванию. Симптоматика миоклонуса в пальцах рук является неспецифичной и может встречаться при большом разнообразии нейродегенеративной патологии (в том числе и при БА) [12].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена умеренная диффузная церебральная атрофия с вовлечением

Клинические рекомендации международной рабочей группы для установки диагноза болезни Альцгеймера при фенотипе лобного варианта в клинических условиях [3]

Профиль основных биомаркеров амилоидной и тау-патологии	Вероятность БА в качестве первичного диагноза	Дальнейшее обследование
Амилоид — положительный, тау — положительный	Вероятная	Не требуются; необходимо тщательное наблюдение: несоответствие клинического фенотипа и дегенеративных изменений по данным структурной МРТ должно быть поводом для дальнейшего обследования *
Амилоид — положительный, тау — не известен	Возможная	Рассмотреть возможность исследования уровня тау-белка
Амилоид — положительный, тау — отрицательный	Возможная	Рассмотреть возможность дополнительных исследований тау-белка (ПЭТ)
Тау — положительный, амилоид — не известен	Маловероятная	Дальнейший поиск причины и рассмотреть исследование амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)
Тау — положительный, амилоид отрицательный	Маловероятная	Дальнейший поиск причины *
Амилоид — отрицательный, тау — не известен	Крайне маловероятная (исключена)	Дальнейший поиск причины *Ñ
Амилоид — отрицательный, тау — отрицательный	Крайне маловероятная (исключена)	Дальнейший поиск причины *Ñ
Амилоид — не известен, тау — отрицательный	Крайне маловероятная (исключена)	Дальнейший поиск причины *Ñ
Амилоид — не известен, тау — неизвестен	Не подлежит оценке	Дальнейший поиск причины и рассмотреть вопрос исследования амилоид и тау (ПЭТ, ЦСЖ) *

Примечание: МРТ — магнитно-резонансная томография; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; * — Полное обследование зависит от конкретного клинического фенотипа и может включать, например, ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸ФДГ-ПЭТ), визуализацию транспорта дофамина с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), исследование програнулина в сыворотке крови, молекулярно-генетическое тестирование, видеонистагмографию или электронейромиографию и др.; Ñ — Рассмотреть вопрос о новом исследовании биомаркеров заболевания только в том случае, если есть обоснованные сомнения в достоверности результатов биомаркеров.

Table 2

Clinical recommendations of the International Working Group for the diagnosis of AD in the phenotype of the frontal variant in clinical settings [3]

Profile of the main biomarkers of amyloid and tau pathology	Likelihood of Alzheimer's disease as a primary diagnosis	Further investigation
Amyloid — positive, tau — positive	Probable	None required; careful follow-up needed: an incongruent clinical phenotype and neurodegeneration pattern should trigger a new investigation *
Amyloid — positive, tau — unknown	Possible	Consider a tau measure
Amyloid — positive, tau — negative	Possible	Consider an additional tau measure (PET)
Tau — positive, amyloid — unknown	Unlikely	Full investigation of cause and consider an amyloid measure (PET, CSF)
Tau — positive, amyloid — negative	Unlikely	Full investigation of cause *
Amyloid — negative, tau — unknown	Highly unlikely (excluded)	Full investigation of cause *Ñ
Amyloid — negative, tau — negative	Highly unlikely (excluded)	Full investigation of cause *Ñ
Amyloid — unknown, tau — negative	Highly unlikely (excluded)	Full investigation of cause *Ñ
Amyloid — unknown, tau — unknown	Non-assessable	Full investigation of cause and consider tau and amyloid measures (PET, CSF) *

Note: CSF — cerebrospinal fluid; PET — positron emission tomography; * — Full investigation of cause depends on the specific clinical phenotype and can imply, for example, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET (¹⁸FDG-PET), dopamine imaging with single-photon emission computed tomography (SPECT), progranulin serum dosage, genetic analysis, oculomotor recordings, or electromyoneurography; Ñ — Consider a new Alzheimer's disease biomarker investigation only if there is a reasonable doubt about the validity of the biomarker results.

лобно-височно-теменных областей (с небольшим акцентом справа). Оценка выраженности атрофических изменений составила 1–2 — по шкале глобальной корковой атрофии (англ. Global Cortical Atrophy (GCA)) [21]), 2 — по шкале атрофии медиальных отделов височной доли (англ. Medial Temporal lobe

Atrophy (MTA)) [22]), и 2 — по шкале Коэдама [23] (рис. 1).

С целью проведения дифференциального диагноза с БА была проведена люмбальная пункция с последующим исследованием ЦСЖ: белок, цитоз, глюкоза в норме; при исследовании биомаркеров

БА выявлено снижение уровня бета-амилоида 1–42 до 560 пг/мл, подтвержденное повторным исследованием (норма > 600), при нормальном уровне фосфорилированного тау-белка 181 (1,8 пг/мл при референсных значениях < 50).

В соответствии с клинической картиной и результатами обследования, данному пациенту на основании критериев Ossenkorpele R. и соавт. [9] установлен диагноз возможного пвБА, а в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы [3] диагностирована возможная БА.

Пациент А., 60 лет. Правша, имеет высшее образование. С возраста 59 лет коллеги и родственники стали замечать у него снижение интереса к окружающему, безынициативность. В дальнейшем появились сложности в выражении мыслей, речь стала обедненной, часто был молчалив, иногда раздражителен и импульсивен, появилось пристрастие к сладкой пище. Примерно через год стали появляться нарушения кратковременной памяти, эпизоды дезориентации в пространстве и времени. Семейный анамнез отягощен со стороны матери (развитие деменции в пожилом возрасте). Пациент жалоб не предъявлял, критика к собственному состоянию отсутствовала. В неврологическом статусе была выявлена идеомоторная апраксия в обеих руках, правосторонняя брадикинезия. Оценка когнитивных функций по шкале МоСА — 21/30 баллов (преимущественное нарушение отсроченного воспроизведения — 0 слов из 5, беглости речи), по Адденбрукской шкале — 68/100 (с преимущественным вовлечением доменов памяти 13/26 баллов и речевой активности 2/14 баллов). По батарее лобных функций выявлены признаки выраженной дисфункции (10/18 баллов) с преимущественным нарушением программирования и беглости речи.

По данным МРТ — картина симметричной умеренной височной и легкой лобной атрофии, также отмечались проявления микроангиопатии (стадия Fazekas 2). Оценка выраженности атрофических изменений по визуальным рейтинговым шкалам: GCA 1–2, MTA — 2, Koedam — 1.

В лабораторных исследованиях крови не было выявлено существенных отклонений от нормы. Молекулярно-генетическим методом не было выявлено мутаций в генах наиболее частых причин генетически детерминированной ЛВД (патологической экспансии повторов в гене *C9orf72* и мутаций в гене *GRN*), также не было выявлено генетической предрасположенности к развитию БА (при генотипировании *APOE* выявлены аллели $\epsilon 2/\epsilon 3$). При исследовании ЦСЖ: общий анализ — без отклонений, при анализе на биомаркеры БА выявлено снижение уровня бета-амилоида 1–42 до 580 пг/мл (подтвержденное повторным исследованием, норма > 600), уровень фосфорилированного тау-белка 181 в пределах нормы (2 пг/мл при норме < 50).

Наличие брадикинезии в клинической картине данного пациента было рассмотрено в рамках проявлений синдрома паркинсонизма, частота которого у пациентов с БА может варьировать от 12 до 92% случаев в зависимости от стадии заболевания [13].

В соответствии с клинической картиной и результатами обследования пациенту на основании критериев Ossenkorpele R и соавт. [9] установлен диагноз возможного пвБА, а в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы [3] также диагностирована возможная БА.

Обсуждение. С момента первого описания лвБА патология альцгеймеровского типа стабильно выявлялась по данным аутопсии у 5–20% пациентов с прижизненно установленным диагнозом пвЛВД [14]. Этот факт свидетельствует о необходимости использования биомаркеров БА, даже при редких атипичных фенотипах заболевания [15]. Специфических клинических признаков, позволяющих предположить БА у пациента с нарушением поведения и/или управляющих функций, не существует. Согласно данным литературы, генетические признаки БА (включающие семейный анамнез БА и носительство аллеля *APOE-ε4*), а также более выраженные нарушения эпизодической памяти могут быть использованы для предположения диагноза БА у пациентов с пвЛВД-подобным синдромом. Однако, согласно

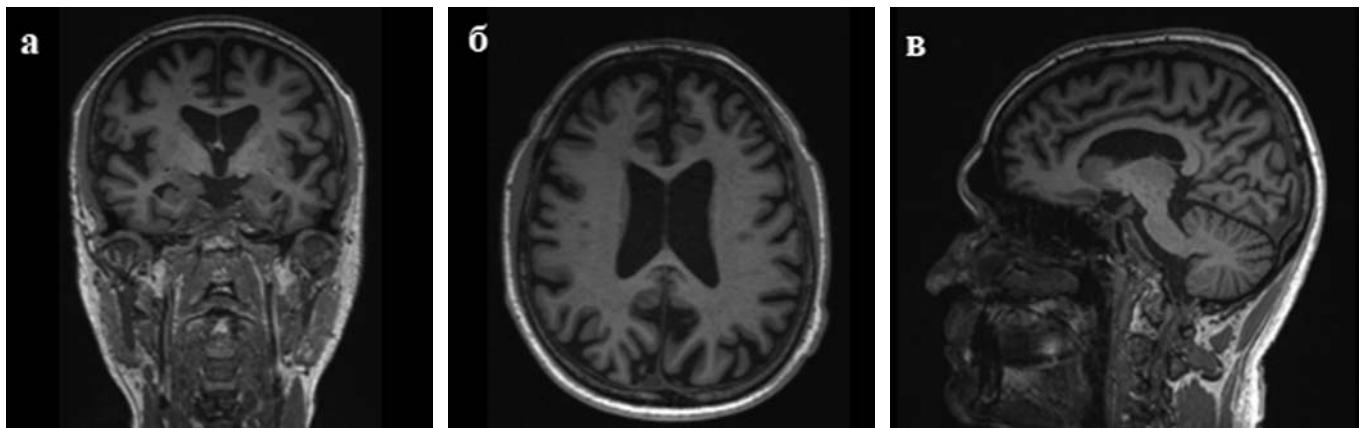


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента К. (T1-взвешенное изображение).

Примечание: а — коронарная проекция, б — аксиальная проекция, в — сагиттальная проекция.

Figure 1. MRI of the brain of patient K. (T1-weighted image).

Note: а — coronary projection, б — axial projection, в — sagittal projection.

последним исследованиям, до половины пациентов с пвЛВД имеют нарушения кратковременной памяти, что может быть связано как с нарушением стратегии обучения вследствие лобной дисфункции, так и нарушением процессов консолидации вследствие атрофии медиальных отделов височных долей [16]. Результаты крупнейшего на сегодняшний день исследования показывают, что при лобном варианте БА данные нейровизуализации демонстрируют преобладание височно-теменной атрофии, отличающей ее от ЛВД, при которой отмечается преимущественно лобная атрофия [15]. В связи с этим, ряд авторов предлагает отказаться от названия «лобный вариант БА» в пользу поведенческого варианта и варианта с преобладающим нарушением управляющих функций, поскольку этот атипичный вариант может не затрагивать в настолько выраженной степени лобные доли, как считалось ранее. Считается, что височно-теменная атрофия, как правило, свидетельствует о патологии БА независимо от клинического варианта, включая преобладающие поведенческие нарушения [17, 18].

В обоих случаях обращает на себя внимание ранний дебют заболевания (в возрасте до 65 лет) и преимущественное преобладание в клинической картине поведенческих изменений. При тестировании пациентов по Адденбрукской шкале у обоих пациентов выявлялось преимущественное снижение в домене памяти, а также имели место сопутствующие нарушения управляющих функций, при относительно сохраненных функциях речи и зрительно-пространственного гнозиса; также в обоих случаях отмечено наличие выраженной лобной дисфункции с нарушением программирования. У первого пациента отсутствовали анамнестические данные об отягощенной наследственности, тогда как у второго пациента деменцией страдала мать. Паттерн нейродегенеративного процесса по данным нейровизуализации был схож: в обоих случаях атрофические изменения преобладали в области височно-теменных долей, а сопутствующее вовлечение лобных долей носило менее выраженный характер. Отклонения в показателях ликворных биомаркеров БА в обоих случаях не были столь выраженными: отмечалось лишь незначительное снижение уровня $A\beta 1-42$ по отношению к референсным значениям, тогда как показатели фосфорилированного тау-белка полностью соответствовали норме. Следует отметить, что несмотря на небольшое отклонение от нормы в показателе $A\beta 1-42$ в ЦСЖ (560 пг/мл и 580 пг/мл при норме > 600 пг/мл), в большинстве нами исследованных случаев здоровых добровольцев (собственные неопубликованные данные) показатель $A\beta 1-42$ превышал 1000 пг/мл, что может свидетельствовать о значимом снижении. Молекулярно-генетическим исследованием у обоих пациентов были исключены наиболее распространенные генетические формы лобно-височной деменции (исключено носительство патологической экспансии в гене *C9orf72*, отсутствовали мутации в гене *GRN*), а также не было выявлено генетической предрасположенности к развитию БА,

связанной с геном *APOE* — первый пациент являлся гомозиготным носителем нейтрального в отношении риска БА аллеля $\epsilon 3$, тогда как второй был гетерозиготным носителем протекторного в отношении развития БА аллеля $\epsilon 2$. Ограничением для постановки окончательного диагноза во втором случае, отягощенном семейным доминантным анамнезом (где деменцией страдала мать пациента), может являться неполное генетическое обследование — не проводился анализ генов БА и редких генов ЛВД.

Таким образом, ни клиническое обследование, включающее детальную оценку неврологического статуса и нейропсихологическое обследование, ни данные анамнеза, ни результаты нейровизуализации не могли достоверно указать на лежащую в основе клинической картины патологию. Выявление снижения уровня $A\beta 1-42$ в ЦСЖ позволило диагностировать у пациентов БА при атипичном течении в виде лобного варианта. Однако, принимая во внимание отсутствие исследования на мутации в гене *MAPT* (которые, впрочем, являются редкой причиной ЛВД в когорте российских пациентов [19]) и отсутствие надежных биомаркеров других форм деменций, у обследованных пациентов нельзя полностью исключить сочетанную патологию [24, 25]. Проведенное исследование показывает необходимость индивидуальной интерпретации результатов анализа ЦСЖ на биомаркеры БА у больных с когнитивными нарушениями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Hampel H., Molinuevo J.L., Blennow K., DeKosky S.T., Gauthier S., Selkoe D., Bateman R., Cappa S., Crutch S., Engelborghs S., Frisoni G.B., Fox N.C., Galasko D., Habert M.O., Jicha G.A., Nordberg A., Pasquier F., Rabinovici G., Robert P., Rowe C., Salloway S., Sarazin M., Epelbaum S., de Souza L.C., Vellas B., Visser P.J., Schneider L., Stern Y., Scheltens P., Cummings J.L. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614–29. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
2. Локшина А.Б., Гришина Д.А., Обухова А.В. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022; 14(2):110–116 [Lokshina A.B., Grishina D.A., Obukhova A.V. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics).* 2022;14(2):110–116]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-110-116>
3. Dubois B., Villain N., Frisoni G.B., Rabinovici G.D., Sabbagh M., Cappa S., Bejanin A., Bombois S., Epelbaum S., Teichmann M., Habert M.O., Nordberg A., Blennow K., Galasko D., Stern Y., Rowe C.C., Salloway S., Schneider L.S., Cummings J.L., Feldman H.H. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
4. Johnson J.K., Head E., Kim R., Starr A., Cotman C.W. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999;56(10):1233–9. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.10.1233>. PMID: 10520939.
5. Léhingue E., Gueniat J., Jourdaa S., Hardouin J.B., Pallardy A., Courtémanceau H., Rocher L., Etchary-Bouyx F., Auriacombe S.,

- Mollion H., Formaglio M., Rouaud O., Bretonnière C., Thomas-Antérion C., Boutoleau-Bretonnière C. Improving the Diagnosis of the Frontal Variant of Alzheimer's Disease with the DAPHNE Scale. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(4):1735–1745. <https://doi.org/10.3233/JAD-201088>
6. Li C.H., Fan S.P., Chen T.F., Chiu M.J., Yen R.F., Lin C.H. Frontal variant of Alzheimer's disease with asymmetric presentation mimicking frontotemporal dementia: Case report and literature review. *Brain Behav.* 2020 Mar;10(3):e01548. <https://doi.org/10.1002/brb3.1548>
 7. Ossenkoppele R., Pijnenburg Y.A., Perry D.C., Cohn-Sheehy B.I., Scheltens N.M., Vogel J.W., Kramer J.H., van der Vlies A.E., La Joie R., Rosen H.J., van der Flier W.M., Grinberg L.T., Roze-muller A.J., Huang E.J., van Berckel B.N., Miller B.L., Barkhof F., Jagust W.J., Scheltens P., Seeley W.W., Rabinovici G.D. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015 Sep;138(Pt 9):2732–49. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>
 8. Mendez M.F., Karve S.J., Tassniyom K., Teng E., Shapira J.S. Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology.* 2013 Feb 5;80(6):561–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182815547>
 9. Ossenkoppele R., Singleton E.H., Groot C., Dijkstra A.A., Eikelboom W.S., Seeley W.W., Miller B., Laforce R.J., Scheltens P., Papma J.M., Rabinovici G.D., Pijnenburg Y.A.L. Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2022 Jan 1;79(1):48–60. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4417>
 10. Graff-Radford J., Yong K.X.X., Apostolova L.G., Bouwman F.H., Carrillo M., Dickerson B.C., Rabinovici G.D., Schott J.M., Jones D.T., Murray M.E. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol.* 2021 Mar;20(3):222–234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3)
 11. Polsinelli A.J., Apostolova L.G. Atypical Alzheimer Disease Variants. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022 Jun 1;28(3):676–701. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001082>
 12. Caviness J.N. Myoclonus and neurodegenerative disease—what's in a name? *Parkinsonism & Related Disorders*, 2003; 9(4):185–192, [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(02\)00054-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(02)00054-8)
 13. Sasaki S. High prevalence of parkinsonism in patients with MCI or mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Dec;14(12):1615–1622. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3054>
 14. Ossenkoppele R., Pijnenburg Y.A., Perry D.C., Cohn-Sheehy B.I., Scheltens N.M., Vogel J.W., Kramer J.H., van der Vlies A.E., La Joie R., Rosen H.J., van der Flier W.M., Grinberg L.T., Roze-muller A.J., Huang E.J., van Berckel B.N., Miller B.L., Barkhof F., Jagust W.J., Scheltens P., Seeley W.W., Rabinovici G.D. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015 Sep;138(Pt 9):2732–49. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>
 15. Bergeron D., Sellami L., Poulin S., Verret L., Bouchard R.W., Laforce R.Jr. The Behavioral/Dysexecutive Variant of Alzheimer's Disease: A Case Series with Clinical, Neuropsychological, and FDG-PET Characterization. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2020;49(5):518–525. <https://doi.org/10.1159/000511210>
 16. Bussè C., Zorzi G., Pettenuzzo I., Mozzetta S., Cagnin A. Episodic Memory in Amnesic Behavioral Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2023 Jun 12;7(1):605–612. <https://doi.org/10.3233/ADR-230015>
 17. Whitwell J.L., Jack C.R.Jr., Przybelski S.A., Parisi J.E., Senjem M.L., Boeve B.F., Knopman D.S., Petersen R.C., Dickson D.W., Josephs K.A. Temporoparietal atrophy: a marker of AD pathology independent of clinical diagnosis. *Neurobiol Aging.* 2011 Sep;32(9):1531–41. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.012>
 18. Cai H., Ning S., Li W., Li X., Xiao S., Sun L. Patient with frontal-variant syndrome in early-onset Alzheimer's disease. *Gen Psychiatr.* 2020 Mar 17;33(2):e100173. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100173>
 19. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. Частота распространенных генетических форм лобно-височной деменции в российской когорте пациентов. *Медицинская генетика.* 2020;19(4):30–32. [Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Abramychева N.Yu., Illarioshkin S.N. Frequency of common genetic forms of frontotemporal dementia in a Russian cohort of patients. *Medical Genetics.* 2020;19(4):30–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.04.30-32>
 20. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J., van Swieten J.C., Seelaar H., Dopper E.G., Onyike C.U., Hillis A.E., Josephs K.A., Boeve B.F., Kertesz A., Seeley W.W., Rankin K.P., Johnson J.K., Gorno-Tempini M.L., Rosen H., Prileau-Latham C.E., Lee A., Kipps C.M., Lillo P., Piguet O., Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D., Fox N.C., Galasko D., Salmon D.P., Black S.E., Mesulam M., Weintraub S., Dickerson B.C., Diehl-Schmid J., Pasquier F., Deramecourt V., Lebert F., Pijnenburg Y., Chow T.W., Manes F., Grafman J., Cappa S.F., Freedman M., Grossman M., Miller B.L. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(9):2456–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
 21. Pasquier F., Leys D., Weerts J.G., Mounier-Vehier F., Barkhof F., Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1996;36(5):268–72. <https://doi.org/10.1159/000117270>
 22. Scheltens P., Leys D., Barkhof F., Huglo D., Weinstein H.C., Vermersch P., Kuiper M., Steinling M., Wolters E.C., Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(10):967–72. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>
 23. Koedam E.L., Lehmann M., van der Flier W.M., Scheltens P., Pijnenburg Y.A., Fox N., Barkhof F., Wattjes M.P. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2618–25. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2205-4>
 24. Karanth S., Nelson P.T., Katsumata Y., Kryscio R.J., Schmitt F.A., Fardo D.W., Cykowski M.D., Jicha G.A., Van Eldik L.J., Abner E.L. Prevalence and Clinical Phenotype of Quadruple Misfolded Proteins in Older Adults. *JAMA Neurol.* 2020;17(10):1299–1307. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1741>
 25. Xiao X., Yuan Z., Guo L., Liao X., Zhou Y., Zhang W., Zhou L., Wang X., Liu X., Liu H., Wang J., Li J., Shen L., Jiao B. The role of frontotemporal dementia associated genes in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2021;107:153–158. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.05.016>