

Болезнь Альцгеймера с ранним началом

Локшина А.Б., Гришина Д.А., Обухова А.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная причина когнитивных нарушений у взрослых. Выделяют две основные формы БА: с ранним началом (дебют в возрасте моложе 65 лет) и с поздним началом (дебют после 65 лет). На долю БА с ранним началом приходится не менее 5% всех случаев заболевания. Риск развития БА с ранним началом увеличивается при наличии семейной отягощенности и черепно-мозговых травм в анамнезе. Однако он меньше связан с цереброваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением по сравнению с БА с поздним началом. Нами проведен обзор современных публикаций по проблеме диагностики и лечения ранних форм БА. Приведены клинические, нейропсихологические и нейровизуализационные различия между вариантами БА с ранним и поздним началом. На примере клинического наблюдения пациента с БА с дебютом в возрасте 38 лет показаны стабилизация когнитивного дефекта в течение 6 мес и уменьшение выраженности эмоциональных и поведенческих расстройств на фоне приема препарата акатинол мемантин. Рассмотрены основные проблемы ведения молодых пациентов с БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; болезнь Альцгеймера с ранним началом; деменция; когнитивные нарушения; мемантин.

Контакты: Анастасия Борисовна Локшина; aloksh@mail.ru

Для ссылки: Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116

Early-onset Alzheimer's disease

Lokshina A.B., Grishina D.A., Obukhova A.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of cognitive impairment in adults. There are two main forms of AD: early-onset (onset before 65 years) and late-onset (onset after 65 years). Early-onset AD accounts for at least 5% of all disease cases. The risk of early-onset AD increases in the presence of a family burden and a history of traumatic brain injury. However, it is less associated with cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and obesity compared to late-onset AD. The article provides a review of current publications on the diagnostic and treatment problems in early forms of AD. Clinical, neuropsychological and neuroimaging differences between AD with early and late onset are presented. On the example of a clinical observation of a patient with AD with an onset at the age of 38 years, stabilization of the cognitive defect for 6 months and a decrease in the severity of emotional and behavioral disorders after Akatinol Memantine administration are shown. The main problems of management of young patients with AD are considered.

Keywords: Alzheimer's disease; early-onset Alzheimer's disease; dementia; cognitive impairment; memantine.

Contact: Anastasia Borisovna Lokshina; aloksh@mail.ru

For reference: Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116

На сегодняшний день во всем мире насчитывается около 50 млн человек с деменцией. В ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа этих больных — до 114 млн человек в 2050 г. [1]. Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная причина когнитивных нарушений (КН) у взрослых [2–5]. Выделяют две основные формы БА: с ранним началом (дебют в возрасте моложе 65 лет) и с поздним началом (дебют после 65 лет). На долю БА с ранним началом (БАСРН) приходится не менее 5% всех случаев заболевания. В немногочисленных эпидемиологических исследованиях распространенность БАСРН составляет 24 случая на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 6,3 случая на 100 тыс. населения в год [6, 7]. Эти показатели заболеваемости и распространенности БАСРН возрастают экспоненциально по мере того, как пациенты приближаются к 65-летнему возрасту [7]. БАСРН редко диагностируется своевре-

менно, в среднем диагноз устанавливается на 1,6 года позже по сравнению с БА с поздним началом [8]. Риск смертности при БАСРН выше по сравнению с БА с поздним дебютом [9]. В США БАСРН является частой причиной преждевременной смерти среди взрослого населения в возрасте 40–64 лет [10]. В российских исследованиях данные о заболеваемости пациентов с БАСРН отсутствуют. По данным Росстата, показатели смертности от БАСРН за 2012 г. у пациентов в возрасте 35–44, 45–54 и 55–64 года составили 0,005; 0,038 и 0,330 на 100 тыс. населения соответственно, что в 6 раз меньше, чем в США [11]. Начало заболевания в трудоспособном возрасте способствует формированию психологических, социальных и экономических проблем, связанных с потерей независимости, приводит к невозможности справиться с текущими финансовыми и семейными обязанностями [12].

БАСРН обычно начинается в возрасте от 35 до 65 лет. Средний возраст больных составляет 54–56 лет, средняя продолжительность жизни после установления диагноза — 8–10 лет [7, 13, 14]. Хотя морфологический субстрат БА с поздним началом и БАСРН сходен, существуют генетические, клинические, нейропсихологические и нейровизуализационные различия между двумя формами этого заболевания. Около 11% случаев БАСРН имеют четкий семейный характер и наследуются по аутосомно-доминантному типу [15]. Семейные случаи в среднем начинаются в более раннем возрасте, чем спорадические. Несмотря на аутосомно-доминантный характер наследования, только 1,6% от общей численности пациентов с БАСРН являются носителями гена белка-предшественника амилоида (*APP*), гена пресенилина 1 (*PSEN1*) или пресенилина 2 (*PSEN2*). Эти три патогенные мутации, которые приводят к агрегации белка-предшественника амилоида, вызывают более типичную амнестическую форму БА. Значительно повышает риск развития БА и наличие аллеля *APOE* ε4 (*APOE*4) [16]. Недавние генетические исследования установили редкие мутации в гене рецептора, связанного с сортилином (*SORL1*), которые увеличивают риск развития как БАСРН, так и БА с поздним началом [17]. Было показано, при наличии мутации в гене *SORL1* риск развития БАСРН увеличивается в 5 раз, что сопоставимо с риском БАСРН, наблюдаемым у носителей аллеля ε4 гена *APOE* [17, 18]. Исследование, в котором использовалась база данных Exome Aggregation Consortium, содержащая генетические вариации 60 706 образцов человека, обнаружило, что мутации в гене рецептора *SORL1* увеличивают риск БА в 12 раз, а также являются причиной более раннего возраста дебюта заболевания — в среднем в 58,6 года [19]. Несмотря на большее влияние генетических факторов, риск БАСРН меньше связан с цереброваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением [20, 21]. В то же время риск БАСРН увеличивается при наличии в анамнезе черепно-мозговой травмы [22]. Данные о темпах прогрессирования заболевания при БАСРН и БА с поздним началом противоречивы. В некоторых исследованиях сообщается о более быстром прогрессировании клинических проявлений при БАСРН по сравнению с БА с поздним дебютом. В других исследованиях эти различия отмечены не были [23–25].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента с БАСРН.

Пациент Е., 42 лет, обратился на специализированный амбулаторный прием в сопровождении жены с жалобами на прогрессирующее снижение памяти на недавние события в течение последних четырех лет, затруднения при расчетах. Месяц назад по результатам медосмотра пациент был уволен (работал строителем). В течение последнего года стал полностью избегать поездок за пределы своего небольшого города, испытывает существенные трудности при пользовании бытовой техникой (СВЧ-печью, стиральной машиной), пультом от телевизора. Перестал проявлять инициативу в домашних делах и выборе блюд. Фон настроения резко снижен, расстраивается, когда что-то не получается, стал раздражительным. С этими жалобами пациент неоднократно обращался в поликлинику по месту жительства к терапевту и неврологу. Был поставлен диагноз «хро-

ническая ишемия головного мозга», больной получал курсовую терапию вазоактивными и метаболическими препаратами, без эффекта. Мнестические расстройства прогрессировали. Нейропсихологическое обследование не проводилось. Пациент имеет среднее образование, в настоящее время не работает. Женат, детей нет. Профессиональных вредностей не имел. Аллергологический анамнез не отягощен. Травмы, операции, инфекционные, хронические заболевания отрицает. Курит по одной пачке сигарет в день, алкоголем не злоупотребляет. У отца пациента отмечались выраженные нарушения памяти, умер в 47 лет. Мать пациента умерла в возрасте 35 лет в результате несчастного случая, у бабушки пациента по материнской линии в возрасте 85 лет отмечается деменция.

При осмотре пациент в ясном сознании, контактен, полностью дезориентирован во времени, умеренно в месте (не может назвать клинику и этаж). Пациент нормостенического телосложения, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 62 уд/мин, частота дыхания — 16 в минуту. Неврологический осмотр, за исключением КН, изменений не выявил. Отмечены сниженный фон настроения и легкая тревожность.

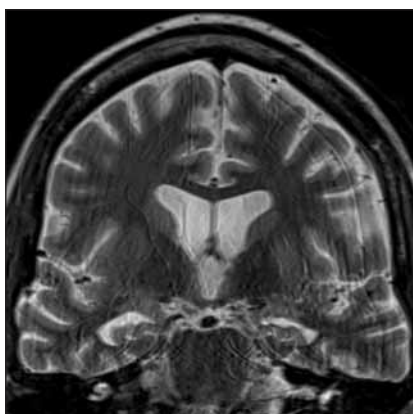
В нейропсихологическом статусе на первый план выходит выраженный дефект эпизодической памяти. В тесте на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — шесть слов (все слова назвал самостоятельно), отсроченное воспроизведение — три слова (самостоятельно названо два слова, одно слово — с подсказкой). Семантические подсказки не эффективны, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. Конструктивная апраксия (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Тест рисования часов — 4 балла (нарушена структура циферблата, часть цифр пропущена, нет стрелок). Кинестетический праксис в руках нарушен (затруднение при выполнении одноручных и двуручных проб Хэда). Простой предметный, лицевой гнозис сохранен. При выполнении Бостонского теста называния признаков афазии не выявлено. Обращенную речь пациент понимает полностью. В беседе говорит мало, на вопросы отвечает односложно. Беглость речи снижена. В тесте на семантическую речевую активность пациент назвал пять слов (норма — более 15), в тесте литеральных ассоциаций (слова на букву «с») — три слова (норма — более 12). Чтение и письмо сохранно. Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (13 баллов из 18 по результату батареи тестов для оценки лобной дисфункции). В пробе «Кулак — ребро — ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Грубые нарушения счета. Тест связи цифр (*Trail Making Test, part A*) — 182 с (выраженное замедление скорости психических процессов, норма — до 47 с). Общая тяжесть КН по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составила 14 из 30 баллов. Проведена оценка эмоциональной сферы. Результат по Корнельской шкале депрессии при деменции (*Cornell Scale for Depression in Dementia*) составил 10 баллов (клинически значимая депрессия — 8 баллов и более). При тестировании по нейропсихиатрическому опроснику пациент набрал 12 баллов из 144 (клинически значимой была апатия — 6 баллов, депрессия — 6 баллов). Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования ведущими являются выраженные модально-неспецифические нарушения мнестических функций по «гиппо-

кампального типу», конструктивная, кинестетическая апраксия в сочетании с умеренно выраженными нарушениями управляющих лобных функций, что характерно для первичных атрофических процессов преимущественно теменно-височных отделов коры головного мозга. Степень когнитивного дефекта соответствует умеренной деменции, о чем свидетельствует как суммарный балл скрининговой шкалы КШОПС (14 баллов), так и то, что КН привели к профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации — пациент уволен с работы, не способен ориентироваться за пределами своего города, осуществлять счетные операции, испытывает существенные ограничения в выполнении повседневных дел.

Дополнительные методы исследования: в общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина B_{12}) изменений не обнаружено. Электрокардиография: ритм синусовый, правильный. ЧСС — 62 уд/мин. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга на корональных срезах T2-взвешенных изображений выявляются атрофические изменения, наиболее выраженные в области гиппокампов, больше справа (см. рисунок).

Таким образом, данные анамнеза, нейропсихологического обследования и нейровизуализационные изменения позволили диагностировать возможную БА с ранним началом. Пациенту назначен акатинол мемантин с повышением дозы по стандартной схеме до 20 мг/сут. Коррекция эмоциональных нарушений: эсциталопрам 10 мг/сут в течение 6 мес. Даны рекомендации по регулярной физической активности, когнитивному тренингу, включающие упражнения на внимание, логику, зрительно-пространственные функции, память и речь.

На повторной консультации через 6 мес жена пациента сообщила об улучшении фона настроения, пациент стал активнее, меньше устает, забывчивость сохраняется. По данным нейропсихологического обследования отмечается некоторое улучшение конструктивного праксиса (улучшение копирования пятиугольников). Результат теста рисования часов составил 5 баллов (повысился на один балл). Сохраняются модально-неспецифические нарушения памяти: тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — пять слов (самостоятельно — три слова, два слова с подсказкой; до лечения — шесть слов), отсроченное воспроизведение — три слова (самостоятельно названо два слова, одно слово с подсказкой; без изменений). Сохраняется нарушение кинестетического праксиса, акалькулия. Гнозис, речь, управляющие функции без существенных изменений. По КШОПС пациент набрал 14 баллов. При исследовании эмоционального статуса (Корнельская шкала депрессии при деменции) — 7 баллов (клинически незначимая депрессия). Результат тестирования по нейропсихиатрическому опроснику составил 6 баллов из 144 (все показатели клинически не значимы). Рекомендовано продолжить терапию акатинолом мемантином в суточной дозе 20 мг.



Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента Е.:
T2-взвешенное изображение, корональный срез через область гиппокампов
Brain magnetic resonance imaging scan of the male patient E.:
T2-weighted image, coronal section through the hippocampus regions

Обсуждение

Представлен пациент молодого возраста с началом заболевания в 38 лет с прогрессирующими КН, которые в течение 3–4 лет нарастают до деменции умеренной степени выраженности. У пациента имеется отягощенный семейный анамнез (у отца в среднем возрасте и у бабушки по материнской линии отмечались выраженные мнестические нарушения). Среди нарушений когнитивных функций мнестические расстройства являются ведущими. Они развились исподволь, без видимой причины. Жалобы на снижение памяти объективно подтверждаются данными нейропсихологического обследования. В подобном случае можно говорить о гиппокампальном типе мнестических расстройств. Для выявления указанных нарушений используется следующий прием. Пациенту дают для заучивания слова,

которые относят к определенным семантическим категориям. В дальнейшем название категории используется в качестве подсказки при воспроизведении слов. Дефицит отсроченного воспроизведения и неэффективность подсказок с высокой степенью вероятности указывают на гиппокампальный тип нарушения памяти, присущий БА. Одновременно в клинической картине выявлялись выраженные нарушения праксиса (кинестетического, конструктивного), акалькулия и умеренные нарушения управляющих лобных функций, что также относится к признакам, характерным для БА. На нейродегенеративную природу КН у пациента, помимо характерного нейропсихологического профиля, указывают также отсутствие изменений в неврологическом статусе, данные МРТ (двусторонняя атрофия гиппокампов) и семейный анамнез нарушений памяти. Таким образом, можно предположить, что у представленного пациента клиническая картина соответствует классическому амнестическому варианту БА.

Необходимо отметить, что при БАсРН чаще (от 22 до 64% случаев), по сравнению с БА с поздним дебютом (6% случаев), встречаются атипичные варианты, при которых изолированно страдают другие когнитивные функции (речь, праксис, гнозис, управляющие функции), а память остается относительно сохранной в течение нескольких лет [13, 25]. Эти фенотипы представляют собой клинические синдромы, которые, по-видимому, перекрываются друг с другом, но в целом отличаются от типичного классического амнестического варианта БА. Среди них выделяют следующие:

- афатический вариант (логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии) с прогрессирующими речевыми нарушениями, характеризующимися нарушением называния объектов, предметов (аномия), трудностями повторения серий слов, цифр и предложений и сохранностью грамматической основы и понимания речи;

- задняя корковая атрофия, которая проявляется прогрессирующими зрительно-пространственными нарушениями, алексией, прозопагнозией, симультагнозией;
- лобный (поведенческий) вариант: характеризуется ранним появлением поведенческих нарушений в виде апатии или импульсивности, что часто является причиной ошибочного диагноза поведенческой формы лобно-височной деменции (ЛВД);
- бипариетальный вариант с прогрессирующей идеомоторной апраксией, а также зрительно-пространственными нарушениями;
- кортико-базальный вариант, проявляющийся кортико-базальным синдромом с прогрессирующей асимметричной апраксией конечностей, экстрапиримидными двигательными расстройствами (паркинсонизмом, дистонией, миоклонией) и корковыми соматосенсорными нарушениями.

Эти варианты БА имеют те же патоморфологические и биохимические маркеры, что и классический амнестический вариант БА, но при них первично вовлекаются иные, как правило, ограниченные участки коры головного мозга, что и обуславливает разнообразие клинической картины [13, 14, 25, 26]. В целом нейропсихологический профиль при БАсРН отличается от такового БА с поздним началом. При БАсРН по сравнению с БА с поздним дебютом реже встречается дефицит семантической памяти и, напротив, чаще обнаруживаются выраженные нарушения внимания, управляющих лобных функций, идеомоторного праксиса и зрительно-пространственных функций [27–29]. У нашего пациента также отмечались умеренные нарушения управляющих функций, а также снижение внимания и зрительно-пространственные расстройства.

При классическом амнестическом варианте БАсРН на МРТ обнаруживается выраженная атрофия гиппокампа, как и у нашего пациента (см. рисунок). В атипичных случаях атрофические изменения будут преобладать в соответствующих отделах мозга. В целом при БАсРН часто обнаруживается более выраженная теменная атрофия и менее выраженная атрофия гиппокампа по сравнению с пациентами с классической поздней формой БА [30–32]. Результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой у пациентов с БАсРН демонстрируют выраженное снижение метаболизма в теменной коре по сравнению с наличием двустороннего гипометаболизма в височных отделах при БА с поздним дебютом. У пациентов с атипичными вариантами БАсРН наблюдается гипометаболизм в соответствующих областях [29, 33].

Наряду с КН у представленного пациента были выявлены клинически значимые некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) в виде апатии и депрессии. Эти психопатологические симптомы являются наиболее распространенными при БА. Данные о распространенности и тяжести ННПР при БАсРН по сравнению с БА с поздним началом противоречивы. В одних исследованиях сообщается об их большей распространенности при БАсРН [34]. В других отмечена меньшая [35] или равная представленность ННПР при БАсРН по сравнению с БА с поздним началом [36]. Такие противоречивые результаты, вероятно, связаны с разными методологическими подходами к их изучению и с небольшими размерами выборки, особенно для

пациентов с БАсРН. В недавнем исследовании проводилась оценка времени появления, распространенности и тяжести ННПР при БАсРН по сравнению с БА с поздним началом в зависимости от стадии заболевания: на стадии умеренных КН, стадии деменции в течение 5 лет и после 5 лет. Оценивались 1925 пациентов с БА (387 пациентов с БАсРН и 1538 с БА с поздним началом). Общая распространенность ННПР была значительно выше при БАсРН по сравнению с БА с поздним началом. Среди ННПР при БАсРН преобладали апатия, раздражительность, депрессия, тревога и галлюцинации. В то же время было показано, что большинство ННПР появлялись у пациентов с БАсРН значительно позже, чем при БА с поздним началом. На стадии деменции в течение 5 лет раздражительность, возбуждение и нарушения сна чаще встречались при БА с поздним началом, тогда как при БАсРН наиболее распространенной была депрессия. Через пять и более лет существования деменции все ННПР, оцениваемые с помощью нейропсихиатрического опросника, за исключением эйфории, были более распространены при БАсРН. Авторы сделали вывод, что это может свидетельствовать о более быстром и агрессивном течении БАсРН [37].

В приведенном нами клиническом случае начало заболевания в молодом возрасте, положительный семейный анамнез, а также наличие поведенческих и эмоциональных расстройств позволяют проводить дифференциальную диагностику с поведенческой формой ЛВД. Однако, согласно диагностическим критериям ЛВД, она отличается от БАсРН более выраженными расстройствами поведенческой сферы (стереотипии, расторможенность, апатия, гиперорализм) по сравнению с когнитивным дефектом, а при нейропсихологическом обследовании преобладают нарушения управляющих лобных функций при относительной сохранности памяти и зрительно-пространственных функций (в то время как у нашего пациента отмечается обратная ситуация). При нейровизуализации у пациентов с ЛВД, в отличие от нашего случая, выявляется атрофия лобных и передних отделов височных долей головного мозга [38, 39].

Высокоспецифичным доказательством БА является обнаружение биомаркеров церебрального амилоидоза в спинномозговой жидкости и ПЭТ. Однако у нашего пациента по техническим причинам эти исследования не проводились.

Лекарственная терапия КН и ННПР при БА в первую очередь основана на базисной терапии деменции и направлена на профилактику прогрессирования нарушений и уменьшение выраженности уже имеющихся расстройств. В настоящее время лечение основано на применении препаратов двух фармакотерапевтических групп: ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и/или обратимых блокаторов NMDA-рецепторов (акатинол мемантин и его аналоги). Данные препараты в различных исследованиях у пациентов с БА и другими формами деменции не только способствовали изменению траектории когнитивного снижения, но и противодействовали развитию сопутствующих поведенческих и психических нарушений [2–5, 40–44].

В патогенезе КН при БА важную роль играет эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающего медиатора глутамата и чрезмерной активацией

глутаматных рецепторов, результатом которой становится гибель клетки в результате нестабильности мембранного потенциала. Для уменьшения глутаматной эксайтотоксичности необходима обратимая блокада постсинаптических NMDA-рецепторов. Именно эту функцию выполняет мемантин (акатинол мемантин, Merz Pharma, Германия), который является одним из препаратов для базисной симптоматической терапии БА и способен защищать холинергические нейроны от повреждения, связанного не только с эксайтотоксичностью, но и с токсическим действием β -амилоида. Данные многочисленных исследований указывают на высокую эффективность препарата в отношении КН при БА разной степени выраженности, а также на повышение самостоятельности в повседневной жизни и снижение выраженности ННПР [2, 3, 5, 41–44].

Существенной ошибкой в ведении пациентов с БА является то, что они крайне редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, в то время как данный метод воздействия представляется чрезвычайно важным, что отражено во многих международных рекомендациях [4, 45]. Так, изменение поведения пациента, развитие депрессии и тревоги, а также возбуждения или агрессии может быть спровоцировано внешними факторами: интеркуррентными заболеваниями, некорректным общением с больным или другими потенциально устранимыми причинами, на которые важно и нужно воздействовать. Рекомендуется максимально поддерживать активный образ жизни пациента, вовлекать его в домашние и семейные дела, приготовление пищи. Важными и нередко недооцененными направлениями в ведении пациентов с БА являются когнитивный тренинг, когнитивная стимуляция и когнитивная реабилитация. При этом могут применяться методы влияния на утраченные или сниженные когнитивные функции посредством воздействия на более сохранные (например, запоминание слов при помощи зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с мелкой моторикой рук для улучшения памяти и речи) [45]. В ведении нашего пациента мы активно использовали когнитивный тренинг.

Серьезной проблемой является гиподиагностика и поздняя диагностика БАсРН как в нашей стране, так и в мире в целом, что в результате приводит к несвоевременной и неадекватной терапии. Это связано в том числе с редкой встречаемостью и большей частотой атипичных форм БАсРН. В частности, такие пациенты нередко получают неправильные диагнозы психотических, поведенческих, эмоциональных нарушений, не связанных с органическим поражением головного мозга, либо сосудистой мозговой недостаточности. До обращения на специализированный амбулаторный прием в лабораторию памяти Клиники нервных

болезней Сеченовского Университета наш пациент также в течение четырех лет наблюдался с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», получал неэффективную терапию, а нейропсихологическое обследование и МРТ головного мозга не проводились. На фоне проводимой терапии нам удалось добиться стабилизации состояния когнитивных функций, а также уменьшения выраженности эмоциональных расстройств.

Представляют существенный интерес имеющиеся трудности диагностики и ведения молодых пациентов с БА. К сожалению, такие пациенты практически никогда не попадают в клинические исследования новых лекарственных препаратов, поскольку, как правило, минимальный возраст включения в данные исследования составляет не менее 55 лет. Также показано, что опыт преодоления БА в молодом возрасте тесно связан с образом жизни человека и социальными факторами. Это люди трудоспособного возраста, им еще очень далеко до выхода на пенсию, до начала заболевания они нередко успешны в карьере, у них много обязательств, семьи, нередко маленькие дети, пожилые родители, что также может являться фактором, предрасполагающим к развитию ННПР, как и в случае нашего пациента. Ограниченное взаимодействие в обществе и вытекающие из этого психологические последствия являются двумя ключевыми проблемами, с которыми сталкиваются как сами пациенты, так и лица, осуществляющие уход. Такие пациенты нередко переживают ощущение «утраты себя», чувство изоляции, а также встречаются с негативной реакцией окружающих. При этом отмечается недостаточная осведомленность специалистов, в том числе неврологов и психиатров, о возможности начала БА в столь раннем возрасте и вышеописанных особенностях клинической картины. Данная группа пациентов очень нуждается в психологической поддержке, в ведении этих больных необходимо применение методов когнитивной поведенческой терапии, когнитивного тренинга, когнитивной стимуляции и реабилитации, создание благоприятной среды ухаживающими лицами, а также расширение осведомленности общества и медицинских специалистов о возможности и особенностях развития БА и деменции в молодом и среднем возрасте [12, 46].

Заключение

Для улучшения качества жизни пациентов с БАсРН и их родственников представляются чрезвычайно важными своевременная диагностика и терапия КН и ННПР. Целесообразно использовать комбинированный подход, включающий нефармакологические методы коррекции, а также препараты для базисной терапии деменции, в том числе может быть рекомендован акатинол мемантин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS.

- Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p. (In Russ.).
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17–28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 09.03.2022).

- [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. Guidance for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17–28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed 09.03.2022) (In Russ.).]

4. Парфенов ВА. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28
[Parfenov VA. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 (In Russ.)].
5. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138
[Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
6. Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Jan;26(1):106-7. doi: 10.1002/gps.2456
7. Lambert MA, Bickel H, Prince M, et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. 2014 Apr;21(4):563-9. doi: 10.1111/ene.12325. Epub 2014 Jan 13.
8. Van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med*. 2013 Feb;43(2):423-32. doi: 10.1017/S0033291712001122. Epub 2012 May 28.
9. Chang KJ, Hong CH, Lee KS, et al. Mortality Risk after Diagnosis of Early-Onset Alzheimer's Disease versus Late-Onset Alzheimer's Disease: A Propensity Score Matching Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(4):1341-8. doi: 10.3233/JAD-161181
10. Moschetti K, Barragan N, Basurto-Davila R, et al. Mortality and Productivity Losses From Alzheimer Disease Among US Adults Aged 40 to 64 Years, 1999 to 2010. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015 Apr-Jun;29(2):165-8. doi: 10.1097/WAD.000000000000017
11. Ватолина МА. Проблемы оценки смертности от болезни Альцгеймера в России. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015;59(4):20-4.
[Vatolina MA. The problems of evaluation of mortality of Alzheimer's disease in Russia. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2015;59(4):20-4 (In Russ.)].
12. Clemerson G, Walsh S, Isaac C. Towards living well with young onset dementia: An exploration of coping from the perspective of those diagnosed. *Dementia (London)*. 2014 Jul;13(4):451-66. doi: 10.1177/1471301212474149. Epub 2013 Feb 21.
13. Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease. *Neurol Clin*. 2017 May;35(2):263-81. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.005
14. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, et al. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jan 19;21(2):4. doi: 10.1007/s11910-020-01090-y
15. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):43-51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. Epub 2014 May 17.
16. Jarmolowicz AI, Chen HY, Panegyres PK. The patterns of inheritance in early-onset dementia: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2015 May;30(3):299-306. doi: 10.1177/1533317514545825. Epub 2014 Aug 21.
17. Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2016 Jun;21(6):831-6. doi: 10.1038/mp.2015.121. Epub 2015 Aug 25.
18. Verheijen J, van den Bossche T, van der Zee J, et al. A comprehensive study of the genetic impact of rare variants in SORL1 in European early-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016 Aug;132(2):213-24. doi: 10.1007/s00401-016-1566-9. Epub 2016 Mar 30.
19. Holstege H, van der Lee SJ, Hulsman M, et al. Characterization of pathogenic SORL1 genetic variants for association with Alzheimer's disease: a clinical interpretation strategy. *Eur J Hum Genet*. 2017 Aug;25(8):973-81. doi: 10.1038/ejhg.2017.87. Epub 2017 May 24.
20. Chen Y, Sillaire AR, Dallongeville J, et al. Low prevalence and clinical effect of vascular risk factors in early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(3):1045-54. doi: 10.3233/JAD-170367
21. Kadohara K, Sato I, Kawakami K. Diabetes mellitus and risk of early-onset Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Eur J Neurol*. 2017 Jul;24(7):944-9. doi: 10.1111/ene.13312. Epub 2017 May 15.
22. Mendez MF, Paholpak P, Lin A, et al. Prevalence of traumatic brain injury in early versus late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;47(4):985-93. doi: 10.3233/JAD-143207
23. Stanley K, Walker Z. Do patients with young onset Alzheimer's disease deteriorate faster than those with late onset Alzheimer's disease? A review of the literature. *Int Psychogeriatr*. 2014 Dec;26(12):1945-53. doi: 10.1017/S1041610214001173. Epub 2014 Jul 3.
24. Gronning H, Rahmani A, Gyllenberg J, et al. Does Alzheimer's disease with early onset progress faster than with late onset? A case-control study of clinical progression and cerebrospinal fluid biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):111-7. doi: 10.1159/000337386. Epub 2012 Apr 12.
25. Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, et al. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(4):1401-8. doi: 10.3233/JAD-2010-1337
26. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011;70(2):327-40. doi: 10.1002/ana.22424
27. Palasi A, Gutierrez-Iglesias B, Alegret M, et al. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol*. 2015;262(5):1238-46. doi: 10.1007/s00415-015-7698-3
28. Joubert S, Gour N, Guedj E, et al. Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*. 2016;74:217-32. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.014
29. Kaiser NC, Melrose RJ, Liu C, et al. Neuropsychological and neuroimaging markers in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2012;27(7):520-9. doi: 10.1177/1533317512459798
30. Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, et al. Mapping the progression of atrophy in early- and late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(2):351-64. doi: 10.3233/JAD-142292
31. Cho H, Jeon S, Kang SJ, et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(7):1921.e9-1921.e15. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.004
32. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Feb;25(1):34-51. doi: 10.1212/CON.0000000000000687
33. Chiaravalloti A, Koch G, Toniolo S, et al. Comparison between early-onset and late-onset Alzheimer's disease patients with amnesic presentation: CSF and (18)F-FDG PET study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016 Apr 5;6(1):108-19. doi: 10.1159/000441776
34. Baillon S, Gasper A, Wilson-Morkheh F, et al. Prevalence and Severity of Neuropsychiatric Symptoms in Early- Versus Late-Onset Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2019 Nov-Dec;34(7-8):433-8. doi: 10.1177/1533317519841191. Epub 2019 Apr 1.
35. Spalletta G, Luca V, Padovani A, et al. Early onset versus late onset in Alzheimer's disease: What is the reliable cut-off? *Adv Alzheimers Dis*. 2013;2:40-7. doi: 10.4236/aad.2013.21005
36. Ferreira MDC, Abreu MJ, Machado C, et al. Neuropsychiatric Profile in Early Versus Late Onset Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2018 Mar;33(2):93-9. doi: 10.1177/1533317517744061

37. Altomari N, Bruno F, Lagana V, et al. A Comparison of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) and BPSD Sub-Syndromes in Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2022;85(2):691-9. doi: 10.3233/JAD-215061
38. Гришина ДА, Шпилюкова ЮА, Локшина АБ, Федотова ЕЮ. Диагностика и лечение лобно-височных дегенераций. *Медицинский совет*. 2020;(19):42-50. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-42-50 [Grishina DA, Shpilyukova YuA, Lokshina AB, Fedotova EYu. Diagnosis and treatment for frontotemporal degenerations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):42-50. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-42-50 (In Russ.)].
39. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77. doi: 10.1093/brain/awr179. Epub 2011 Aug 2.
40. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377-83, 432-48. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
41. Локшина АБ. Ведение пациентов с деменцией: холинергический дефицит и его коррекция. *Медицинский совет*. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-30-35 [Lokshina AB. Management of patients with demension: holinergeric deficiency and its correction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-30-35 (In Russ.)].
42. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
43. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2589276. doi: 10.1155/2016/2589276. Epub 2016 Jul 28.
44. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
45. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020 May;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289. Epub 2018 Sep 7.
46. Nwadiugwu M. Early-onset dementia: key issues using a relationship-centred care approach. *Postgrad Med J*. 2021 Sep;97(1151):598-604. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138517. Epub 2020 Sep 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.01.2022/15.02.2022/18.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Merz. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

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

Обухова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5576-1649>