

Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии



Гришина Д.А., Хаялиева Н.А., Гринюк В.В., Тюрина А.Ю.

Клиника нервных болезней им. А. Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии
Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Использование биологических маркеров болезни Альцгеймера (БА) позволяет поставить диагноз на стадии умеренных когнитивных нарушений и при нетипичном течении заболевания. Представлены два клинических наблюдения пациентов с синдромом задней корковой атрофии (ЗКА), характеризующимся прогрессирующим нарушением зрительно-пространственных функций вследствие атрофии теменной и затылочной долей головного мозга. Проводилась дифференциальная диагностика между БА, кортикобазальной дегенерацией и другими заболеваниями, при которых возникает синдром ЗКА. В наблюдаемых случаях у пациентов выявлено значительное снижение содержания бета-амилоида в цереброспинальной жидкости, что позволило установить диагноз БА. Обсуждаются клинические проявления, вопросы диагностики и лечения синдрома ЗКА. В настоящее время диагностика БА на стадии умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции имеет практическое значение, потому что возможна антиамилоидная терапия для профилактики прогрессирования БА.

Ключевые слова: задняя корковая атрофия; болезнь Альцгеймера; деменция; когнитивные нарушения; клинический случай.

Контакты: Динара Александровна Гришина; dstepkina@mail.ru

Для ссылки: Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ, Тюрина АЮ. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):47–53.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53

Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy

Grishina D.A., Khayalievna N.A., Grinyuk V.V., Tyurina A.Yu.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The use of biological markers for Alzheimer's disease (AD) allows diagnosis at the stage of moderate cognitive impairment and atypical course of the disease. We present two clinical cases of patients with posterior cortical atrophy (PCA), characterized by progressive impairment of visual and spatial functions due to atrophy of the parietal and occipital lobes of the brain. A differential diagnosis was made between AD, corticobasal degeneration and other diseases in which PCA syndrome occurs. In the cases observed, the patients showed a significant decrease in the level of beta-amyloid in the cerebrospinal fluid, which allowed the diagnosis of AD to be made. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of PCA syndrome are discussed. At present, the diagnosis of AD at the stage of moderate cognitive impairment and mild dementia is of practical importance, as anti-amyloid therapy can prevent the progression of AD.

Keywords: posterior cortical atrophy; Alzheimer's disease; dementia; cognitive impairment; clinical case.

Contact. Dinara Aleksandrovna Grishina; dstepkina@mail.ru

For reference: Grishina DA, Khayalievna NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):47–53.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53

Задняя корковая атрофия (ЗКА) является редким нейродегенеративным синдромом, который характеризуется прогрессирующим нарушением зрительно-пространственных функций вследствие атрофии теменной и затылочной долей головного мозга [1]. Впервые термин «задняя корковая атрофия» был представлен в 1988 г. D.F. Benson и соавт. [2], которые описали пять пациентов с прогрессирующим нарушением зрительных функций при сохранной

остроте зрения и относительно сохранной памяти на недавние события до более поздних стадий заболевания. Одно из основных клинических проявлений ЗКА — синдром Балинта, характеризующийся зрительной атаксией, симультанной агнозией и апраксией зрения [3]. Патоморфологическая картина ЗКА обусловлена отложением в головном мозге бета-амилоида ($A\beta_{1-42}$) и нейрофибриллярных клубков, которые также обнаруживаются при типичном амнестиче-

ском варианте болезни Альцгеймера (БА) [4]. Ввиду этого ЗКА долгое время считалась «задним» или «зрительным» вариантом БА. Поиск генетических маркеров ЗКА выявил новую мутацию в гене пресенилина 1 (*PSEN1*), что также позволяет отнести ЗКА к деменциям альцгеймеровского типа [5, 6]. В настоящее время известно, что ЗКА является гетерогенным синдромом и характерные зрительно-пространственные нарушения могут развиваться на начальной стадии кортикобазальной дегенерации (КБД), деменции с тельцами Леви (ДТЛ) и, редко, прионных заболеваний, в частности болезни Крейтцфельда–Якоба (БКЯ). Таким образом, современные диагностические критерии позволяют подразделять этот синдром на «чистую ЗКА» и «ЗКА-плюс» в зависимости от клинической картины и наличия специфических биомаркеров, свидетельствующих об основной патологии [7].

Дебют ЗКА приходится на возраст от 50 до 65 лет [1, 5–8]. Помимо синдрома Балинта клиническими проявлениями ЗКА являются прозопагнозия, признаки синдрома Герстмана (акалькулия, аграфия, нарушение пространственной ориентировки влево–вправо, пальцевая агнозия), алексия и апраксия одевания [1, 5, 7]. На ранних стадиях пациенты в основном предъявляют жалобы на снижение зрения, однако при офтальмологическом обследовании патологии не выявляется [5]. По мере прогрессирования заболевания нарушается ориентировка в пространстве, появляются трудности при фиксации взора, особенно если в поле зрения находится более одного объекта (симультанная агнозия) [5, 9].

Диагностика ЗКА основывается на данных неврологического и нейропсихологического статуса, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, которая выявляет атрофию затылочной и теменной коры, часто асимметричную и с неравномерным расширением задних рогов боковых желудочков [5, 7, 10]. Разработанные в 2017 г. консенсусные критерии ЗКА предлагают диагностический алгоритм, состоящий из трех этапов. На первом этапе необходимо выявить характерный для ЗКА клинико-радиологический синдром. Критериями исключения диагноза являются признаки опухоли головного мозга или другого объемного образования; наличие значимого сосудистого поражения головного мозга, включая инсульт, достаточного для объяснения симптомов; свидетельства поражения зрительного нерва, хиазмы или тракта; доказательства других идентифицируемых причин когнитивных нарушений (КН), таких как почечная недостаточность. На втором этапе необходимо выявить клинические проявления, свойственные ЗКА («чистая ЗКА») и коморбидные проявления, наблюдающиеся при БА, КБД, ДТЛ, БКЯ («ЗКА-плюс»). Третий этап позволяет установить достоверный нозологический диагноз при наличии биологических маркеров заболевания. При БА это снижение уровня $A\beta_{1-42}$, повышение содержания общего тау-протеина (Т-tau) и/или гиперфосфорилированного тау-протеина (p-tau) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ); выявление биологических маркеров при позитронно-эмиссионной томографии; наличие известных генетических мутаций (*PSEN1*, *PSEN2* или *APP*); при ДТЛ — снижение накопления транспортеров дофамина в базальных ганглиях при позитронно-эмиссионной томографии; данные сцинтиграфии миокарда; нарушение поведения в фазу быстрого сна с помощью полисомнографии; при КБД биомаркеры отсут-

ствуют; при ЗКА, связанной с прионными заболеваниями, биологические маркеры ЦСЖ недостаточно надежны [7, 10–13].

Ниже представлены два клинических случая пациентов с ЗКА и положительными биомаркерами БА, обратившихся в Клинику нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Коженикова.

Пациентка М., 62 лет, при поступлении в КНБ им. А.Я. Коженикова предъявляла жалобы на нечеткость зрения, снижение памяти на недавние события и концентрации внимания. Нечеткость зрения пациентка стала отмечать около трех лет назад. Неоднократно обращалась к офтальмологу, патологии со стороны органа зрения обнаружено не было. На протяжении последнего года появились трудности при ориентировке на местности и затруднения при расчетах. С этими жалобами пациентка неоднократно обращалась в поликлинику по месту жительства к неврологу. Был поставлен диагноз «хроническая ишемия головного мозга», получала курсовую терапию вазоактивными и метаболическими препаратами, без эффекта. Со слов родственников, пациентка испытывает затруднения в выполнении работы по дому — приготовлении пищи, уборке. Самообслуживание относительно сохранно.

Анамнез жизни без особенностей. Пациентка имеет среднее образование, в настоящее время на пенсии. Живет с мужем, случаев деменции в семье не наблюдалось. Соматический статус без особенностей. Артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 64 уд/мин.

Пациентка в ясном сознании, контактна, умеренно дезориентирована в месте и времени. Критика к своему состоянию снижена. Менингеальных симптомов нет. Черепные нервы интактны. Парезов нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тазовых нарушений нет.

В нейропсихологическом статусе на первый план выходят выраженные нарушения зрительного гнозиса: синдром Балинта с симультанной агнозией, зрительной атаксией (трудности при фиксации взора на объекте) и апраксией взора (трудности произвольного перевода взора с одного предмета на другой). При составлении рассказа по сюжетной картинке пациентка не могла «охватить» взором все изображенные предметы и связать их в единое целое. Выявлялись выраженные трудности узнавания наложенных или перечеркнутых изображений предметов, умеренная зрительно-предметная и зрительно-пространственная (трудности определения времени по часам) дисгнозия. Лицевой, цветовой гнозис сохранен. Обнаружен умеренный дефект эпизодической памяти. В тесте на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — 12 слов (шесть слов назвала самостоятельно, шесть — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — девять слов (самостоятельно названо шесть слов, три слова — с подсказкой). Снижена эффективность семантических подсказок, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнемических расстройств. Конструктивная апраксия (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Кинестетический праксис в руках относительно сохранен. При выполнении Бостонского теста называния признаков афазии не выявлено. Аграфия. Собственная речь пациентки грамматически правильная. Беглость речи умеренно снижена: тест на называние лите- ральных ассоциаций (слова на букву «с») — 10 слов (нор-

ма — более 12 слов). В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала восемь слов, относящихся к категории «животные» (норма — более 15 слов). Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (13 баллов из 18 по результату Батарей 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. Общая тяжесть КН по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составила 16 из 30 баллов.

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования, ведущими являются выраженные нарушения зрительного гнозиса и конструктивного праксиса в сочетании с умеренными расстройствами мнестических функций по «гиппокампальному типу» и нарушениями управляющих лобных функций. Степень когнитивного дефекта соответствует умеренной деменции, так как КН привели к социальной и бытовой дезадаптации — пациентка не способна ориентироваться на улице, выполнять счетные операции, затруднено выполнение повседневных домашних дел.

Дополнительные методы исследования: в общем анализе мочи и крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина B_{12}), биохимическом анализе крови клинически значимых изменений не обнаружено.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 62 уд/мин, гипертрофия правого предсердия.

При офтальмологическом осмотре не было выявлено снижения остроты зрения или изменений на глазном дне.

По данным МРТ головного мозга (рис. 1) было обнаружено умеренное расширение наружных ликворных пространств, большие слева, и умеренное расширение заднего рога левого бокового желудочка.

Исследование ЦСЖ выявило снижение уровня $A\beta_{1-42}$ до 596 пг/мл (норма >1030 пг/мл), нормальный уровень T-tau — 194,1 пг/мл (норма ≤300 пг/мл), нормальный уровень p-tau — 19,9 пг/мл (норма ≤27 пг/мл), отношение T-Tau/ $A\beta_{1-42}$ — 0,326 (норма ≤0,28). Общий анализ ЦСЖ — без патологии.

Сочетание клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и нейрохимических изменений позволило поставить диагноз: БА с ранним началом, атипичная клиническая форма — синдром ЗКА. Была назначена терапия: ривастигмин ТТС по схеме до 9,5 мг/сут, когнитивный тренинг.

Пациентка Н., 72 лет, находилась на лечении в первом неврологическом отделении КНБ им. А.Я. Кожеевникова. При поступлении предъявляла жалобы на нарушение зрения, невозможность чтения и письма, трудности при подборе нужного слова в разговоре, снижение памяти на текущие события.

Сбор анамнеза со слов пациентки был затруднен ввиду КН. Со слов родственников известно, что в марте 2009 г. пациентка перенесла ишемический инсульт в левой средней мозговой артерии с сенсомоторной афазией, которая

в позднем восстановительном периоде регрессировала. С 2010 г. у пациентки впервые появились жалобы на снижение зрения. Она обращалась к офтальмологу, однако патологии со стороны органа зрения не выявлялось. С 2012 г. родственники стали замечать, что пациентке стало трудно ориентироваться в хорошо знакомой местности, она стала забывчивой, появились трудности при выполнении счетных операций. С 2013 г. перестала оплачивать покупки в магазине наличными деньгами. В дальнейшем зрительные нарушения прогрессировали: предметы как бы расплывались перед глазами. С 2014 г. пациентка перестала читать и писать, а также играть на фортепиано, несмотря на длительный музыкальный стаж. В августе 2016 г. пациентка проходила лечение в неврологическом стационаре, куда была госпитализирована в связи с развитием генерализованных судорожных припадков. Был поставлен диагноз: «Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга 3-й стадии. Симптоматическая эпилепсия с редкими генерализованными приступами». С этого времени стала получать карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем на фоне приема препарата генерализованные судорожные припадки сохранялись до 3–4 раз в год. Коррекция противоэпилептической терапии не проводилась. Зрительные расстройства и нарушения памяти прогрессировали, появились трудности при подборе нужного слова в разговоре. На момент госпитализации в КНБ им. А.Я. Кожеевникова в сентябре 2022 г. пациентка имела выраженный когнитивный дефицит, нарушения счета, письма и чтения. Из-за значительного снижения критики к своему состоянию пациентка самостоятельно предъявляла жалобы только на головокружение. Рассказывала, что работала музыкальным педагогом на протяжении более чем 30 лет, однако не могла перечислить ноты или повторить их. Пациентка нуждается в помощи при приготовлении пищи, так как часто путает продукты на кухонном столе, ей сложно найти нужный предмет, может перепутать нож и огурец. Навык игры на фортепиано полностью утрачен. Самообслуживание относительно сохранно.

Из ранее перенесенных заболеваний отмечается артериальная гипертензия, постоянно принимает антигипертензивные препараты. Из других заболеваний — первичный гипотиреоз (по поводу которого принимает эутирокс 100 мкг/сут). Оперативные вмешательства — ушивание грыжи белой линии живота в молодом возрасте. Аллергологический анамнез неотягощен. Вредные привычки отрицает. Пациентка имеет высшее образование, по специальности — музыкальный педагог, в настоящее время на пенсии. Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям неотягощен, случаев деменции не наблюдалось. В настоящее время проживает с мужем.

Данные объективного осмотра: правильное телосложения, нормально-го питания. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 16 в минуту. АД — 105/65 мм рт. ст., ЧСС — 83 уд/мин, пульс ритмичный.

Пациентка в ясном сознании, контактна, значительно дезориентирована

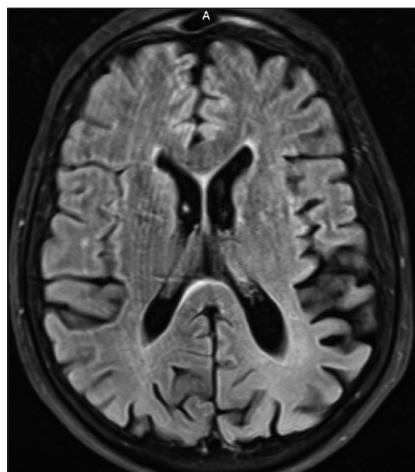


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки М.: режим FLAIR, аксиальный срез

Fig. 1. MRI of the brain of patient M.: FLAIR mode, axial section

на в месте и времени. Критика к своему состоянию снижена. Эмоционально лабильна. Менингеальных симптомов нет. Кра-ниальная иннервация интактна, за исключением умеренных рефлексов орального автоматизма (хоботковый, ладонно-подбородочный). Парезов нет, мышечный тонус существенно не изменен. Глубокие сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены, симметричные, с расширением рефлексогенных зон. Патологических пирамидных знаков нет. Чувствительность не нарушена. Динамические координаторные пробы в конечностях выполняет удовлетворительно. Походка осторожная. Тазовые функции контролирует.

В нейропсихологическом статусе на первый план выходят выраженные нарушения зрительного гнозиса и нарушения речи. В сфере гнозиса: синдром Балинта (симульманная агнозия, зрительная атаксия, апраксия взора). При описании сюжетной картинке пациентка узнавала только отдельные фрагменты, но не могла оценить ситуацию целиком. Выявлялись выраженные трудности узнавания «зашумленных» или перечеркнутых изображений предметов, зрительно-пространственная (невозможность определения времени по часам, трудности идентификации правой и левой стороны) и пальцевая агнозия. Лицевой, цветовой гнозис сохранен. Собственная речь пациентки беглая, грамматически правильная, обеднена существительными с вербальными и литературными парафазиями. Беглость речи значительно снижена: тест на называние литературных ассоциаций (слова на букву «с») — 0 слов (норма — более 12 слов). В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала четыре слова, относящихся к категории «животные» (норма — более 15 слов). Выраженные нарушения номинативной функции речи (называние предъявляемых предметов), подсказка первого слога помогла вспомнить нужное слово. Бостонский тест называния — 33 фонематические подсказки (норма — до пяти подсказок). Повторная речь нарушена: трудности при повторении длинных слов, серий цифр, слов и предложений из-за нарушения вербальной рабочей памяти (невозможность удерживать информацию в памяти в течение нескольких секунд). Понимание обращенной речи относительно сохранно, в том числе понимание категориальной принадлежности слов. Алексия, аграфия. При исследовании слухоречевой памяти («Тест 5 слов») выявлены умеренные нарушения, связанные с недостаточностью запоминания.

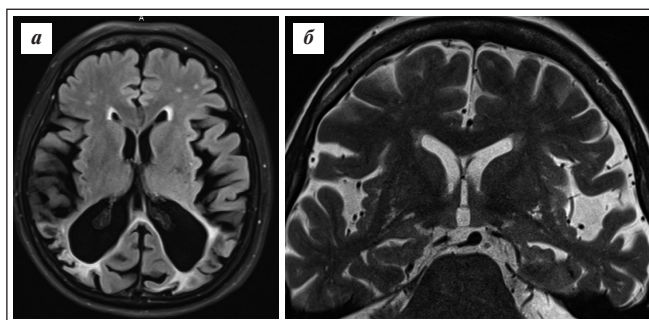


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Н.
а — режим FLAIR, аксиальный срез; б — T2-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов

Fig. 2. MRI of the brain of patient N.
а — FLAIR mode, axial section; б — T2-weighted image, coronal section through the hippocampus region

В тесте на память — пять слов (0 слов назвала самостоятельно, пять — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — три слова (0 слов назвала самостоятельно, три слова — с подсказкой). В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Конструктивный праксис значительно нарушен (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Кинестетический праксис в руках нарушен (затруднение при выполнении одноручных и двуручных проб Хэда). Синдром Герстмана (нарушение идентификации правой и левой стороны, пальцевая агнозия, аграфия и акалькуляция). Умеренно нарушена функция обобщения, значительно нарушены счетные операции. Общая тяжесть КН по КШОПС составила 12 из 30 баллов.

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования, ведущими являются выраженные нарушения зрительного гнозиса, конструктивного праксиса и речи по типу смешанной (амнестической и проводниковой) афазии в сочетании с умеренными расстройствами мнестических функций по «гиппокамальному типу» и нарушениями управляющих лобных функций. Степень когнитивного дефекта соответствует умеренной деменции, так как КН привели к социальной и бытовой дезадаптации. Пациентка не способна ориентироваться на знакомых улицах города, выполнять счетные операции, испытывает существенные ограничения в выполнении повседневных дел.

Дополнительные методы исследования: в общем анализе мочи и крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина B₁₂), биохимическом анализе крови — клинически значимых изменений не обнаружено. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 74 уд/мин. Блокада левой ножки пучка Гиса.

По данным МРТ головного мозга (рис. 2) было обнаружено умеренное расширение наружных ликворных пространств и выраженное расширение задних рогов боковых желудочков, умеренный субкортикальный и перивентрикулярный лейкоароз (Fazekas II; см. рис. 2, а), атрофия гиппокампов, больше слева (MTA-1-2; см. рис. 2, б).

Пациентка была осмотрена офтальмологом — нарушения остроты зрения и патологии на глазном дне не выявлено.

Исследование ЦСЖ: снижение уровня Aβ₁₋₄₂ до 600,9 пг/мл (норма >1030 пг/мл), нормальный уровень T-tau — 225,4 пг/мл (норма ≤300 пг/мл), нормальный уровень p-tau — 24,5 пг/мл (норма ≤27 пг/мл), отношение T-Tau/Aβ₁₋₄₂ — 0,375 (норма ≤0,28). Общий анализ ЦСЖ — без патологии.

Сочетание клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и нейрохимических изменений позволило поставить диагноз: БА с поздним началом, атипичная клиническая форма — синдром ЗКА. Была назначена терапия: донепезил по схеме до 10 мг/сут, а также лакосамид 200 мг/сут для профилактики эпилептических приступов.

Пациентка повторно обследована через 7 мес. Со слов родственников и по данным нейропсихологического обследования, отмечается прогрессирование зрительных и мнестических нарушений. К терапии был добавлен мемантин 20 мг/сут.

Обсуждение

В представленных клинических случаях у обеих пациенток была диагностирована БА, атипичная клиническая форма — синдром ЗКА, подтвержденная анализом ЦСЖ [14]. Было обнаружено снижение содержания Aβ₁₋₄₂,

повышение коэффициента дегенерации в виде отношения T-Tau/A β_{1-42} и нормальные показатели T-Tau и p-tau.

Данные исследований, в которых изучались показатели церебрального амилоидоза и нейродегенерации при ЗКА, противоречивы. В нескольких исследованиях сообщалось о сходном профиле показателей биомаркеров при ЗКА и типичной амнестической форме БА [15]. В других исследованиях было показано, что, по сравнению с другими атипичными формами (логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии, лобная форма БА) и типичной амнестической формой БА, при ЗКА были обнаружены самые низкие уровни T-Tau и p-tau при сходных уровнях A β_{1-42} и тяжести когнитивного дефекта. Авторы предположили, что более низкие уровни как T-Tau, так и p-tau в ЦСЖ при сходных уровнях A β_{1-42} могут отражать особенности локализации нейродегенеративного процесса при этом варианте БА [13, 16]. Другое возможное объяснение может быть связано со скоростью нейродегенерации, учитывая более медленный темп снижения когнитивных функций при ЗКА по сравнению с другими атипичными формами БА [17].

Первый клинический случай демонстрирует типичный вариант развития ЗКА. Основной жалобой пациентки являлось нарушение зрения (вызванное симультанной агнозией). Поэтому в течение трех лет до госпитализации в клинику пациентка посещала офтальмологов, чтобы выяснить причину зрительного дефекта. В среднем диагноз ЗКА устанавливается через 4 года от начала заболевания [1, 18]. До постановки диагноза пациенты нередко несколько раз меняют очки по поводу возрастной гиперметропии или получают оперативное лечение с диагнозом «катаракта». Наряду с нарушениями зрительно-пространственных функций у пациентки были выявлены умеренные нарушения эпизодической памяти и управляющих функций. Хотя нарушения эпизодической памяти и других когнитивных функций на ранних стадиях ЗКА относительно сохранены, прогрессирование нейродегенеративного процесса в конечном итоге приводит к полифункциональному когнитивному дефекту [1, 19].

Особенностью второго клинического случая являлось то, что клиническая картина заболевания не соответствовала критериям «чистой ЗКА» или «ЗКА-плюс». Кроме типичных нарушений зрительно-пространственных функций, у нашей пациентки выявлялись выраженные речевые расстройства, а также умеренные нарушения запоминания и управляющих функций. В то же время у пациентки отсутствовали клинические признаки других нейродегенеративных заболеваний (КБД, ДТЛ, БКЯ). Речевые расстройства у пациентки напоминают логопеническую форму первичной прогрессирующей афазии [20]. Пациентка предъявляла жалобы на затруднения в подборе слов, а при нейропсихологическом исследовании были обнаружены выраженная аномия при назывании предъявляемых предметов, значительные трудности при повторении длинных слов, серий цифр, слов и предложений при относительной сохранности понимания обращенной речи, в том числе категориальной принадлежности слов. Как и ЗКА, логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии представляет собой атипичную форму БА. Методы структурной нейровизуализации при данной форме первичной прогрессирующей афазии обычно выявляют атрофию теменной доли и задних от-

делов височной доли доминантного полушария. Однако синдром первичной прогрессирующей афазии может быть установлен только в том случае, если речевые расстройства доминируют в клинической картине и оказывают значительное влияние на повседневную жизнь с самого начала заболевания [21, 22]. У нашей пациентки речевые расстройства появились только спустя 6 лет после начала зрительных нарушений, и они оказывают менее значимое влияние на повседневную жизнь по сравнению с расстройствами зрительного восприятия. В ряде исследований проводилась оценка речевых нарушений при синдроме ЗКА [4, 23–25]. Так, E. Magnin и соавт. [25] описали «логопенический синдром» у 8 из 9 пациентов с ЗКА. Анализ 40 пациентов с ЗКА показал, что аномия является характерным признаком более чем в 80% случаев ЗКА [4]. Как и при типичной амнестической форме БА, при синдроме ЗКА при прогрессировании могут развиваться нарушения речи и других когнитивных функций [1]. Так, при наблюдении за пациентами с ЗКА (в среднем 21 мес) частота речевых расстройств увеличивается с 36 до 60% [24]. Таким образом, наше наблюдение демонстрирует, что у пациентки с синдромом ЗКА к нарушениям зрительного восприятия при прогрессировании заболевания присоединились речевые расстройства, а также нарушения эпизодической памяти и управляющих функций. По данным MPT — атрофия гиппокампов.

Другой особенностью данного клинического случая является наличие у пациентки генерализованных эпилептических припадков, которые наблюдаются у пациентов с БА в 10–20% случаев и, как правило, возникают на более поздних стадиях заболевания [26]. Частота встречаемости припадков у пациентов с аутосомно-доминантным типом наследования существенно выше. Так, по данным национального многоцентрового исследования METHODS, припадки были зафиксированы у 47% пациентов с мутациями в генах *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*. Наиболее характерны для пациентов с БА немоторные судорожные припадки [27, 28]. У представленной пациентки эпилептические припадки были отмечены через 6 лет от дебюта заболевания, на момент их появления ей не проводилось когнитивное тестирование, и в клинику пациентка обратилась уже на стадии выраженных КН.

Современный подход к лечению БА основывается на необходимости назначения как можно более раннего патогенетического лечения. Наиболее современным и интенсивно развивающимся в настоящее время направлением является разработка средств, влияющих на амилоидный каскад и модифицирующих течение заболевания. Адуканумаб — моноклональное антитело, которое предотвращает агрегацию бета-амилоида, — был первым препаратом, одобренным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2021 г. Препарат применяется исключительно на доклинической и ранней клинической стадиях БА (от субъективных КН до легкой деменции) и не показан при умеренной или выраженной деменции, а также в случаях, когда диагноз БА не был подтвержден с помощью биомаркеров [29–31]. Леканемаб, гуманизированное антитело IgG₁, полученное из мышинового антитела mAb158, был одобрен FDA в июле 2023 г. для лечения умеренных КН или легкой деменции при БА. В исследовании III фазы CLARITY AD, в котором приняли участие 1795 пациентов,

леканемаб продемонстрировал замедление прогрессирования заболевания на 24% по сравнению с плацебо и показал высокую эффективность в отношении показателей качества жизни и нагрузки на лиц, осуществляющих уход [32, 33]. Еще одним препаратом, который может быть зарегистрирован в ближайшее время, является донанемаб, способствующий элиминации амилоида из ткани головного мозга. По результатам исследования III фазы, на 76-й неделе лечения наблюдалось снижение риска прогрессирования заболевания на 35% по сравнению с плацебо у пациентов с ранними стадиями БА [34].

Поскольку в основе ЗКА в большинстве случаев лежит патология, характерная для БА, в лечении применяются ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин. Однако в связи с редкостью данной патологии рандомизированные исследования не проводились. Определенную помощь могут оказать средства, используемые при зрительной дис-

функции (например, системы распознавания речи), и развитие стратегии компенсации для улучшения качества жизни (аудиокнижки, говорящие часы, звуковые датчики). При ведении пациентов с данной патологией рекомендуется применение методов когнитивной поведенческой терапии, когнитивного тренинга. В целях более ранней диагностики необходимо повышение осведомленности практикующих врачей о существовании данной нозологии [35–38].

Заключение

ЗКА является редким нейродегенеративным синдромом, в основе развития которого в большинстве случаев лежит патология БА. Своевременная и точная диагностика ЗКА необходима для ведения, планирования и оказания своевременной медикаментозной и психологической помощи данной группе пациентов, улучшения качества жизни как самих пациентов, так и их родственников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, et al. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):170-8. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70289-7
- Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol.* 1988;45(7):789-93. doi: 10.1001/arch-neur.1988.00520310107024
- Дамулин ИВ. Поражение затылочных отделов головного мозга: некоторые клинические, патогенетические и терапевтические особенности. *Медицинский совет.* 2016;(4):36-41. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-36-41 [Damulin IV. Damage to the occipital regions of the brain: some clinical, pathogenetic and therapeutic features. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(4):36-41. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-36-41 (In Russ.)].
- Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology.* 2004 Oct 12;63(7):1168-74. doi: 10.1212/01.wnl.0000140289.18472.15
- Белопасова АВ, Кадыков АС, Бердникович ЕС и др. Задняя корковая атрофия — вариант прогрессирующих локальных атрофий головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016;10(3):61-66. Доступно по ссылке: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/37> [Belopasova AV, Kadykov AS, Berdnikovich ES, et al. Posterior cortical atrophy as a variant of progressive local brain atrophy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2016;10(3):61-66. Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/37> (In Russ.)].
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012 Aug 30;367(9):795-804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753. Epub 2012 Jul 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Aug 23;367(8):780.
- Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017 Aug;13(8):870-84. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.014. Epub 2017 Mar 2.
- Schott JM, Crutch SJ, Carrasquillo MM, et al. Genetic risk factors for the posterior cortical atrophy variant of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2016 Aug;12(8):862-71. doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.010. Epub 2016 Mar 15.
- Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14(1):33-40. doi: 10.1159/000058331
- Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA.* 2015 May 19;313(19):1939-49. doi: 10.1001/jama.2015.4669
- Lehmann M, Rohrer JD, Clarkson MJ, et al. Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(2):587-98. doi: 10.3233/JAD-2010-1401
- Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy. *Continuum (Minneapolis).* 2019 Feb;25(1):52-75. doi: 10.1212/CON.0000000000000696
- Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex.* 2007 Oct;43(7):835-45. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70683-x
- Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
- Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A, et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology.* 2011 May 24;76(21):1782-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccc98. Epub 2011 Apr 27.
- Montembeault M, Brambati SM, Lamari F, et al. Atrophy, metabolism and cognition in the posterior cortical atrophy spectrum based on Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *Neuroimage Clin.* 2018;20:1018-25. doi: 10.1016/j.nicl.2018.10.010. Epub 2018 Oct 10.
- Paterson RW, Toombs J, Slattery CF, et al. Dissecting IWG-2 typical and atypical Alzheimer's disease: insights from cerebrospinal fluid analysis. *J Neurol.* 2015 Dec;262(12):2722-30. doi: 10.1007/s00415-015-7904-3. Epub 2015 Sep 26.
- Polsinelli AJ, Apostolova LG. Atypical Alzheimer Disease Variants. *Continuum (Minneapolis).* 2022 Jun 1;28(3):676-701. doi: 10.1212/CON.0000000000001082
- Townley RA, Botha H, Graff-Radford J, et al. Posterior cortical atrophy phenotypic heterogeneity revealed by decoding 18F-FDG-PET. *Brain Commun.* 2021 Aug 19;3(4):fcab182. doi: 10.1093/braincomms/fcab182
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.

21. Медведева АВ, Гришина ДА. Дифференциальная диагностика первичной прогрессирующей афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):121-7. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 [Medvedeva AV, Grishina DA. The possibilities of differential diagnosis of primary progressive aphasia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):121-7. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.)].
22. Mesulam MM. Primary progressive aphasia — a language-based dementia. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1535-42. doi: 10.1056/NEJMra022435
23. Fitzpatrick D, Blanco-Campal A, Kyne L. A Case of Overlap Posterior Cortical Atrophy and Logopenic Variant Primary Progressive Aphasia. *Neurologist*. 2019 Mar;24(2):62-5. doi: 10.1097/NRL.0000000000000225
24. Migliaccio R, Agosta F, Rasovsky K, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1571-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d427
25. Magnin E, Sylvestre G, Lenoir F, et al. Logopenic syndrome in posterior cortical atrophy. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):528-33. doi: 10.1007/s00415-012-6671-7. Epub 2012 Sep 25.
26. Scarneas N, Honig LS, Choi H, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):992-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.130
27. Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, et al; PHRC GMAJ Collaborators. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9):912-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003048. Epub 2016 Jul 27.
28. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol*. 2017 Apr;16(4):311-22. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30044-3
29. FDA. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. FDA; 2021. Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-grants-accelerated-approvalalzhimers-drug> (accessed 10.09.2023).
30. Локшина АБ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 [Lokshina AB, Zakharov VV, Vakhnina NV. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.)].
31. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.)].
32. FDA. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment. FDA; 2023. Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzhimers-disease-treatment> (accessed 10.09.2023).
33. Jönsson L, Wimo A, Handels R, et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 May 22;29:100657. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657
34. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023 Aug 8;330(6):512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239
35. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.)].
36. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-13 [Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-13 (In Russ.)].
37. Медведева АВ, Гришина ДА. Дифференциальная диагностика первичной прогрессирующей афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):121-7. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 [Medvedeva AV, Grishina DA. The possibilities of differential diagnosis of primary progressive aphasia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):121-7. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.)].
38. Yong KXX, Graff-Radford J, Ahmed S, et al. Diagnosis and Management of Posterior Cortical Atrophy. *Curr Treat Options Neurol*. 2023;25(2):23-43. doi: 10.1007/s11940-022-00745-0. Epub 2023 Feb 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2024/26.03.2024/28.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

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

Хаялиева Н.А. <https://orcid.org/0009-0004-6690-4501>

Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Тюрина А.Ю. <https://orcid.org/0009-0008-3713-7445>