

Болезнь Альцгеймера с ранним дебютом

Н.Н. КОБЕРСКАЯ¹, Н.А. КОВАЛЬЧУК¹

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Информация об авторах:

Коберская Надежда Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (985) 222-02-63; e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru
Ковальчук Надежда Александровна – аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (916) 825-44-18

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрен клинический случай болезни Альцгеймера (БА) с ранним началом. На примере данного клинического случая показаны современные подходы к диагностике этой формы БА и ведению данной группы пациентов. Представляется целесообразным применение Акатинола мемантина у пациентов с ранним началом БА. Препарат характеризуется минимальным количеством побочных эффектов и ограниченным спектром противопоказаний.

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

Для цитирования: Коберская Н.Н., Ковальчук Н.А. Болезнь Альцгеймера с ранним дебютом. *Медицинский совет*. 2019; 1: 10-16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-10-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alzheimer's disease with an early debut

Nadezhda N. KOBERSKAYA¹, Nadezhda A. KOVALCHUK¹

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education « First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov » of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119021, Russia, Moscow, Rossolimo Street, 11, b. 1

Author credentials:

Koberskaya Nadezhda Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named

after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (985) 222-02-63; e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru
Kovalchuk Nadezhda Aleksandrovna – Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the

Medical Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (916) 825-44-18

ABSTRACT

The article reviews a clinical case of Alzheimer's disease (AD) with early onset. This case study shows current approaches to the diagnosis of this form of AD and the management of this group of patients. It is reasonable to use Acatinol memantin in patients with early onset of AD. The drug is characterized by a minimal number of side effects and a limited spectrum of contraindications.

Keywords: Alzheimer's disease, early onset Alzheimer's disease, dementia, cognitive impairment, memantin

For citing: For citing: Koberskaya N.N., Kovalchuk N.A. Alzheimer's disease with an early debut. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 1: 10-16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-10-16>.

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

В 1906 году Алоиз Альцгеймер описал клинический случай развития деменции у достаточно молодой пациентки Auguste Deter (1850–1906). По-видимому, первые симптомы у нее появились в конце 4-го десятилетия жизни, до того как ей был поставлен диагноз деменции в возрасте 51 года. Клиническая картина заболевания включала потерю памяти, нарушение речи, психические и поведенческие расстройства, а при вскры-

тии, которое провел сам А. Альцгеймер, были обнаружены характерные нейропатологические маркеры: внеклеточные амилоидные бляшки и внутриклеточные тау-позитивные нейрофибриллярные включения. Первоначально, после представления врачебному сообществу А. Альцгеймером пациентки, термин *болезнь Альцгеймера (БА)* означал расстройство когнитивных функций у пациентов с ранним дебютом болезни в возрасте моложе 65 лет, а к БА

не относили пожилых пациентов со «старческой деменцией». В дальнейшем во всех возрастных группах выявлена сходная патоморфология, приводящая к снижению когнитивных способностей, поэтому к БА стали относить и более распространенную форму заболевания с поздним началом [1]. В последние годы основное внимание исследователей было сосредоточено на БА с поздним дебютом; однако БА с ранним началом (БАСРН) с дебютом в возрасте моложе 65 лет составляет не менее 5% всей БА.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с БАСРН.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Первичное обследование

Пациентка П.Ж.А. 53 лет на амбулаторном приеме в сопровождении мужа предъявляет жалобы на забывчивость: не помнит, что куда положила, часто переспрашивает о последних событиях (со слов супруга). В течение последнего года нарушился почерк, не может писать, считать, по причине чего не справляется со своими профессиональными обязанностями (работала приемщицей заказов и вела бухгалтерию семейной обувной мастерской). В течение последних 2 месяцев появились сложности в речи при формулировании предложений, из-за чего речь стала несвязанной, бедной, односложной. Фон настроения резко снижен, на приеме много плачет, сообщает, что мужа и свекровь раздражают ее проблемы и невозможность участия в семейном бизнесе. Сбор анамнеза затруднен из-за когнитивных нарушений, пациентка не помнит, какое учебное заведение оканчивала, не может сообщить сведений о своем детстве и юности. Имеет высшее образование, по специальности модельер-дизайнер (информация со слов родственников). У отца пациентки отмечались выраженные нарушения памяти после 70 лет, отец умер в 78 лет. Имеет двух взрослых сыновей и дочь, дети здоровы. В остальном анамнез без особенностей, хронические заболевания отрицает, у специалистов не наблюдалась.

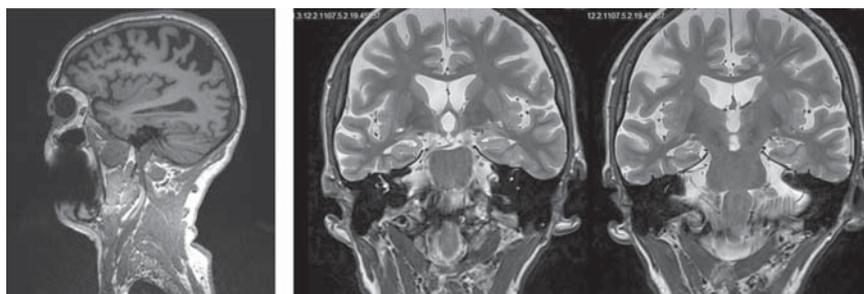
При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, отмечается амнестическая дезориентировка во времени и в месте. Опрятна, личную гигиену соблюдает, себя обслуживает. Соматический статус: астенического телосложения; кожные покровы чистые, сухие и теплые на ощупь; слизистые чистые, периферические лимфатические узлы без особенностей. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет; частота дыхания 16 в мин; артериальное давление 110/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 56 уд/мин, пульс ритмичный. Тоны сердца приглушены, патологических шумов нет. Перкуторные границы печени не изменены, живот при пальпации мягкий, безболезненный, стул регулярный, дизурии нет.

Черепно-мозговая иннервация интактна, за исключением наличия хоботкового рефлекса. Парезов нет. Мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, зоны вызывания обычные, патологических пирамидных знаков нет. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет с затруднением из-за

апраксии. В позе Ромберга устойчива. Походка без особенностей. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое исследование: отношение к обследованию положительное, в целом адекватна, стремится выполнять все предложенные задания, расстраивается при неудачах, про которые почти сразу забывает. Инструкции удерживает очень непродолжительное время. В беседе говорит мало, на вопросы отвечает односложно. Беглость речи снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 8 слов (норма более 12 слов), называние категориальных ассоциаций (животные) – 4 слова (норма более 12 слов). Понимание логико-грамматических, сравнительных конструкций и пространственных предлогов нарушено. Семантическая афазия. Чтение сохранено. Нарушение письма, не дописывает буквы, аграмматизмы, которые сохраняются при самостоятельном письме и письме под диктовку. Бостонский тест называния: 20 фонематических подсказок. Нарушение номинативной функции речи, амнестическая афазия. Выявляются модально-неспецифические нарушения памяти – тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение 7 слов (самостоятельно названо 3 слова, 4 слова названо с подсказкой), отсроченное воспроизведение 7 слов (самостоятельно названо 3 слова, 4 слова названо с подсказкой), при выполнении теста отмечается 5 посторонних вpletений (в норме посторонних вpletений не отмечается). Зрительная память по Бентону – 4 из 15 (норма 13–14). Кинестетический праксис в руках нарушен (затруднение при выполнении одно-ручных и двуручных проб Хэда), конструктивная апраксия (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Нарушение динамического праксиса в пробе «кулак – ребро – ладонь», подсказка при выполнении пробы не эффективна. Отмечается зеркальность при выполнении проб. В графомоторной пробе выявляются перманентные персеверации. Ошибки при выполнении проб пациентка не осознает. Оральный, беспредметный, регуляторный праксис не нарушен. Простой предметный, лицевой гнозис сохранен. Выявляются выраженные зрительно-пространственные нарушения в тесте рисования часов – 4 балла (нарушена структура циферблата, часть цифр пропущена, часть цифр расположена за пределами циферблата, нет стрелок). По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 14 из 30 баллов, по шкале оценки лобной дисфункции – 10 из 18 баллов. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Грубые нарушения счета. Тест связи цифр (trail making test part A) – 421 секунда (выраженное замедление скорости психических процессов, норма до 47 сек). При оценке эмоционального статуса отмечаются признаки депрессии. Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования ведущими имеются выраженные модально-неспецифические нарушения мнестических функций (вплоть до амнестической дезориентировки), распад категориального строя мышления с невозможностью обобщения, признаки кинестетической, конструктивной и динамической апраксии, а также амнестической и семантической афазии, что характерно для первичных атрофи-

● **Рисунок 1.** МРТ головного мозга пациентки П.
● **Figure 1.** Patient P brain MRI



ческих процессов преимущественно теменно-височных отделов коры головного мозга. Когнитивные нарушения достигают деменции средней степени выраженности.

Данные инструментальных методов исследования. Общий анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы. Фолиевая кислота 9,9 нмоль/л (норма 6–39 нмоль/л).

Витамин В12 – 122 пмоль/л (норма 142–725 пмоль/л). Гормоны щитовидной железы, биохимический анализ крови в пределах нормы. Генетическое исследование ApoE4: аллелей, предрасполагающих к развитию болезни Альцгеймера, не обнаружено.

Электроэнцефалография: на фоне диффузных изменений электрической активности с замедлением базовой ритмической активности умеренно выраженные признаки дисфункции срединных неспецифических структур головного мозга.

Дуплексное сканирование: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов магистральных артерий головы со стенозированием устья правой подключичной артерии на 30%; S-образный изгиб обеих внутренних сонных артерий в дистальном отделе; деформация хода обеих позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков и в экстравертебральном отделе; гипоплазия левой внутренней сонной артерии.

ЭКГ: частота сердечных сокращений – 48 уд/мин, синусовая брадикардия, низкий вольтаж отведений от конечностей.

Консультация офтальмолога: миопия слабой степени.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (рис. 1). Исследование в стандартных последовательностях FSE и SE (в T1 и T2 взвешенном изображении), FLAIR, DWI, DTI, SWI, ASL, MPRAGE, интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система симметрична. Боковые желудочки и третий желудочек расширены. Контуры желудочков ровные. Мамилло-понтинное расстояние не снижено. Арахноидальные пространства конвексимальной поверхности мозга диффузно расширены. Атрофия вещества гиппокампов, продольная складчатость их головок выражена недостаточно, высота головок резко снижена. Дифференцировка вещества выражена недостаточно. Редукция объема тел гиппокампов. Мамиллярные тела малого объема, развернуты горизонтально. Выражена истонченность конвексимальной и перисильвиарной кортикальной пластинки, атрофия

предклинья. Атрофия червя и гемисфер мозжечка выражены в меньшей степени. Мозолистое тело грубо истончено на всем протяжении при относительной сохранности валика. SWI – отложение гемосидерина в пределах возрастного норматива. Патологические сосудистые структуры не выявлены. Единичные очаговые изменения белого вещества гемисфер большого мозга соответствуют микроангиопатии. Ликвородинамика компенсирована. Гипофиз

в турецком седле. Структура железы без очаговых изменений. Краниовертебральный переход сформирован нормально. Интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография: правосторонняя задняя артериальная трифуркация (незамкнутый Виллизиев круг), сигнал от артериального потока диффузно ослаблен. МР-картина обеднена. Заключение: МР-картина может быть рассмотрена в рамках болезни Альцгеймера.

Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) головного мозга (рис. 2). Радиофармпрепарат (РФП): 18F-ФДГ, введено в/в 87 МБк, эффективная доза РФП 1,6 мЗв, аллергической реакции нет. На серии ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ головного мозга смещения срединных структур нет. Наружное ликворное пространство диффузно расширено, в височно-теменной области слева локальный участок атрофии коры с аметаболизмом ФДГ. Боковые желудочки симметричные, расширены, III желудочек до 9,5 мм. Отмечается незначительная асимметрия Сильвиевой щели, меньше справа. Отмечается асимметрия метаболической активности ФДГ в области коры височных долей (меньше слева), разница составляет 28%. Метаболическая активность в области коры теменных долей с разницей 28% (меньше слева). Метаболическая активность в области коры лобных долей с разницей 14,6% (меньше слева). Метаболическая активность в области коры затылочных долей с разницей 31% (меньше слева). В области передних отделов поясной борозды разница в метаболической активности составила 19% (меньше слева), в заднем отделе 20% (меньше слева). В области гиппокампов разница метаболической активности ФДГ составляет 8% (меньше слева). Заключение: по данным ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ отмечается снижение метаболической активности ФДГ в области коры правой теменно-височной области, затылочной доли, а также в области поясной извилины. ПЭТ/КТ-картина с 18 F-ФДГ может соответствовать нейродегенеративному заболеванию (картина характерна для болезни Альцгеймера).

На основании анамнеза, объективного осмотра, нейропсихологического тестирования и данных дополнительных инструментальных методов исследования у пациентки диагностирована болезнь Альцгеймера с ранним началом, деменция альцгеймеровского типа с выраженным амнестическим, афато-апрактическим синдромом умеренной степени выраженности. Сочетанное заболевание: недостаточность витамина В12.

Рекомендации. Антидементная терапия: Акатинол Мемантин по схеме: 1-я неделя – 5 мг утром 1 раз в день, 2-я неделя – 10 мг утром 1 раз в день, 3-я неделя – 15 мг утром 1 раз в день, с 4-й недели и постоянно – по 20 мг утром 1 раз в день. Коррекция дефицита витамина В12: цианкобаламин (Витамин В12) по 1000 мкг в/м через день в течение месяца, затем поддерживающая доза по 250 мкг в день. Курсовое введение церебролизина 20 мл на 200,0 мл физ. раствора в/в капельно №10. Коррекция эмоциональных нарушений: Эсциталопрам 10 мг/сут в течение 6 месяцев. Даны рекомендации по когнитивному тренингу.

Повторное обследование

На повторной консультации через шесть месяцев пациентка сообщила о значительном улучшении фона настроения, стала активнее, меньше устает, забывчивость сохраняется, при разговоре больше не плачет, улыбается. Со слов родственников, состояние не ухудшилось, память, речь, письмо без изменений. При повторном неврологическом осмотре сохраняется умеренный хоботковый рефлекс. Повторное нейропсихологическое исследование: беглость речи снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 6 слов, называние категориальных ассоциаций (животные) – 2 слова. Сохраняются признаки семантической и амнестической афазии. Чтение доступно. Аграфия. Модально-неспецифические нарушения памяти несколько уменьшились за счет увеличения количества слов при непосредственном воспроизведении, количество слов при отсроченном воспроизведении не изменилось: тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение 10 слов (до лечения 7 слов) (самостоятельно названо 4 слова, 6 слов названо с подсказкой), отсроченное воспроизведение 7 слов (самостоятельно названо 3 слова, 4 слова названо с подсказкой), при выполнении теста отмечается 2 посторонних влечения (до лечения – 5 влечений). Зрительная память по Бентону – 4 из 15. Сохраняется нарушение кинестетического, конструк-

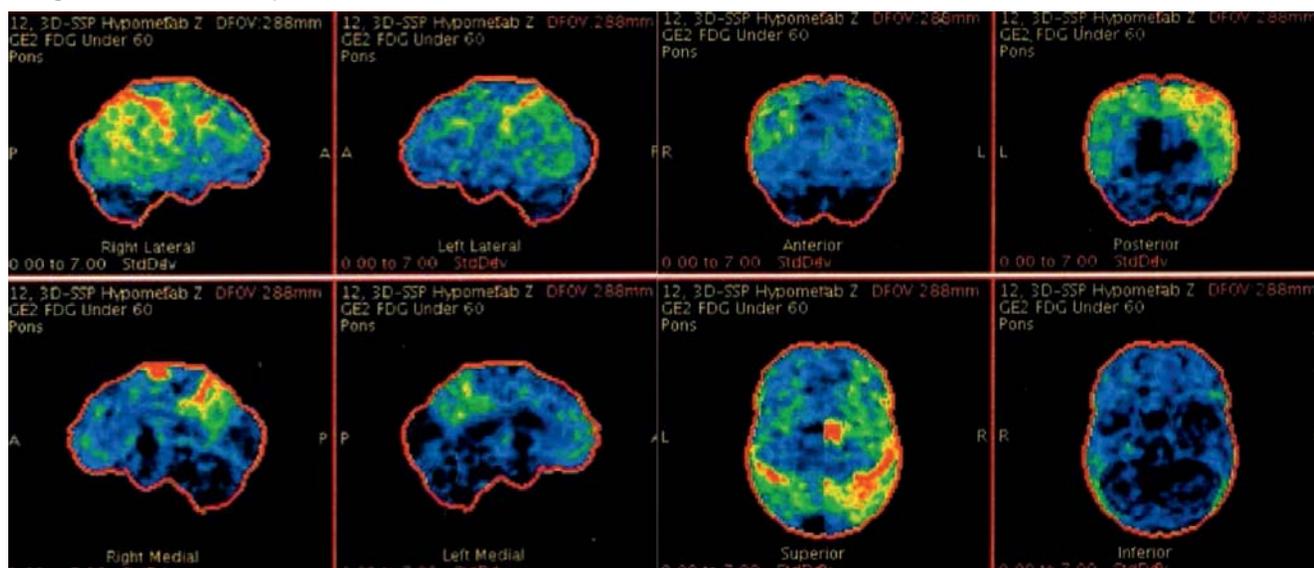
тивного и динамического праксиса. Сохраняются выраженные зрительно-пространственные нарушения в тесте рисования часов – 4 балла (без изменения). По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 13 баллов, по шкале оценки лобной дисфункции – 9 баллов. Сохраняется акалькулия. При исследовании эмоционального статуса – Корнельская шкала депрессии при деменции – 16 баллов, что свидетельствует о возможной депрессии. При тестировании по нейропсихиатрическому опроснику пациентка набрала 14 баллов из 144 (клинически значимой была апатия – 8 баллов), при дистрессе – 6 баллов. При повторном исследовании в анализе крови витамина В12 выявлена нормализация его показателей на фоне терапии.

На момент повторного обследования результаты нейропсихологического тестирования соответствуют деменции умеренной степени выраженности. Рекомендовано продолжить терапию Акатинолом Мемантином в суточной дозе 30 мг, добавить к лечению галантамин по схеме: 1-й месяц – 8 мг (капсулы ретард) утром 1 раз в день, со 2-го месяца – по 16 мг утром 1 раз в день длительно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлена пациентка среднего возраста с развивающимися когнитивными нарушениями, которые в течение 2–3 лет достигают выраженности умеренной деменции. У пациентки имеется отягощенный наследственный анамнез (у отца в более пожилом возрасте отмечались выраженные мнестические нарушения). Немногочисленные эпидемиологические исследования БАСРН показывают, что подавляющее большинство случаев не являются семейными, составляя около 4–6% от всей заболеваемости БА [2]. Эти показатели заболеваемости и распространенности БАСРН возрастают экспоненциально по мере того, как пациенты приближаются к 65-летнему возрасту [3]. О нейродегенеративной природе когнитив-

- **Рисунок 2.** ПЭТ/КТ головного мозга пациентки П.
- **Figure 2.** PET/CT of the patient P brain



Зоны гипометаболизма – аметаболизма синим – черным цветом.

ных нарушений пациентки свидетельствуют прежде всего нарушения памяти. Повышенная забывчивость – основная жалоба самой пациентки. Она подтверждается супругом, возникла исподволь, без видимой причины, вне связи с какими-либо иными событиями. Ни сама пациентка, ни ее родственники не могут точно определить давность нарушений памяти. Расстройства затрагивают кратковременную оперативную память (пациентка не помнит, что куда положила) и память на недавние события (со слов супруга, она постоянно переспрашивает). На момент осмотра у пациентки нарушена память и на отдаленные события (не помнит, какое учебное заведение оканчивала, какое у нее образование, кто она по специальности). Нарушения памяти при БА отличаются своей спецификой – «гиппокампальный тип» расстройств. Для выявления данных мнестических нарушений используется следующий прием. Пациентке дают для заучивания слова, которые она должна отнести к определенным семантическим категориям. В дальнейшем название категории используется в качестве подсказки при воспроизведении слов. Неэффективность подсказок с высокой степенью вероятности указывает на «гиппокампальный тип» нарушения памяти, присущий БА. Описанная методология лежит в основе теста «12 слов», который использовался у нашей пациентки. Результаты нейропсихологического тестирования говорят о неэффективности семантических подсказок: пациентка после интерферирующей паузы, несмотря на подсказки, не смогла вспомнить 5 из 12 слов.

В данном случае можно говорить о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. Одновременно у пациентки в картине когнитивных нарушений значительное место занимают нарушения праксиса (кинестетического, конструктивного и кинетического), счета и нарушение письма, что по степени выраженности настолько значительно, что мешает профессиональной деятельности пациентки. Нарушения письма значительно прогрессируют со временем, в отличие от мнестического дефекта, который на фоне лечения относительно стабилен (рис. 3). Достаточно часто БАсРН представляет собой фенотипические варианты, которые отличаются от обычного представления о типичной БА, что может быть причиной поздней диагностики (в среднем диагноз устанавливается со средней задержкой в 1,6 года) [4]. Пациенты с БАсРН в среднем отличаются от пациентов с поздним дебютом БА по ряду клинических, нейропсихологических, нейровизуальных и нейропатологических показателей. Несколько исследований показали, что у пациентов с БАсРН отмечается более агрессивное клиническое течение [5, 6]. У нашей пациентки симптоматика также прогрессирует достаточно быстро (за 2–3 года когнитивный дефицит достиг стадии умеренной деменции). При БАсРН, по сравнению с БА с поздним дебютом, реже встречается дефицит памяти, пациенты с БАсРН отличаются более выраженными нарушениями внимания, исполнительных функций, идеомоторного праксиса и визуально-пространственных функций [7, 8]. У нашей пациентки имеющийся несомненный мнестический дефект отходит на второй план на фоне грубых нарушений праксиса, письма, счета и речи. Некоторые исследователи предполагают, что бипариетальный вариант с прогрессирую-

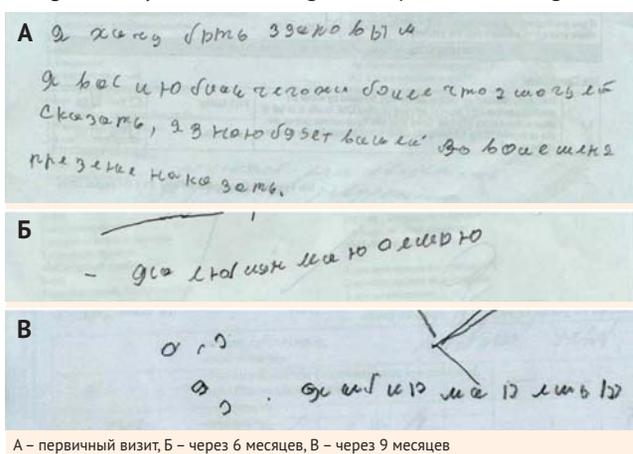
щей идеомоторной апраксией, а также зрительно-пространственными и другими нарушениями является распространенной формой БАсРН [9]. По всей видимости, данный клинический вариант наблюдается и у нашей пациентки. В литературе отмечается наличие поведенческого варианта, иногда он упоминается как «фронтальный вариант БА» [10]. У нашей пациентки выявляется дефицит регуляторных функций, но яркие поведенческие нарушения не отмечались.

У нашей пациентки при первичном визите отмечались отчетливые выраженные симптомы депрессии. Они достаточно распространены при БА и встречаются примерно у 20–30% пациентов с БА. Эпидемиологические исследования показали возможную связь между депрессией и БА. Тем не менее все еще остается спорным, являются ли депрессивные симптомы фактором риска развития БА, ранним симптомом нейродегенерации или реакцией на ранний когнитивный дефицит [11]. На фоне терапии антидепрессантами и Акатинолом Мемантином мы получили положительную динамику регресса эмоциональных нарушений.

На МРТ у пациентов с БАсРН чаще отмечается более выраженная теменная атрофия и менее выраженная атрофия гиппокампа по сравнению с пациентами с классической поздней формой БА [12, 13]. У нашей пациентки, наряду с атрофией теменно-височных отделов коры головного мозга, имеется выраженная атрофия вещества гиппокампов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) у пациентов с БАсРН показывает более выраженное снижение метаболизма в теменной коре (больше слева) по сравнению с наличием двустороннего височного гипометаболизма при БА с поздним дебютом [14, 15]. У нашей пациентки при ПЭТ/КТ выявляется асимметричное снижение метаболизма, вплоть до его полного отсутствия в части отделов левой височно-теменной области, что вполне коррелирует с данными литературы.

Около 22–64% случаев БАсРН представляют собой неамнестические клинические варианты, которые отличаются от типичного амнестического варианта БА не только выраженностью нарушения памяти [16], но также снижением распространенности аполипептоина E (APOE),

- Рисунок 3. Динамика изменения письма пациентки П.
- Figure 3. Dynamics of change in the patient P writing



А – первичный визит, Б – через 6 месяцев, Б' – через 9 месяцев

аллель $\epsilon 4$ [6], и относительной сохранностью гиппокампов [17]. У нашей пациентки при генетическом исследовании аллелей, предрасполагающих к развитию болезни Альцгеймера, не было обнаружено. Генетические изменения становятся все более важными в анализе и понимании БАсРН. В последнее время обнаружены новые генетические мутации, которые повышают вероятность развития БАсРН. Несмотря на аутосомно-доминантный характер наследования примерно у 14,2% людей с БАсРН, только 1,6% от общей численности пациентов с БАсРН являются носителями пресенилина 1, пресенилина 2 или гена белка-предшественника амилоида [18]. Эти три патогенные мутации, которые приводят к агрегации белка-предшественника амилоида, вызывают более типичную амнестическую форму БА. Тем не менее необходимо обследовать пациентов с БАсРН на наличие этих мутаций. Исследователи сообщали о мутации пресенилина 1 в анализе образца первой пациентки А. Альцгеймера [19]. Значительно повышает риск развития БА наличие аллеля APOE $\epsilon 4$ (у нашей пациентки он не обнаружен). APOE является регулятором метаболизма липопротеинов, которые связывают растворимый β -амилоид и влияют на его агрегацию. Выявлено, что наличие аллелей $\epsilon 4$ ускоряет отложение β -амилоида; наличие одного аллеля увеличивает риск развития БА в три раза, а наличие двух аллелей увеличивает риск развития БА в двенадцать раз [20]. Для типичной амнестической формы БА присутствие аллеля $\epsilon 4$ снижает возраст дебюта болезни [20], тогда как аллели $\epsilon 3$, как правило, обнаруживаются при различных фенотипах БАсРН, а аллели $\epsilon 2$ снижают риск или замедляют развитие БА. Другие редкие варианты, которые увеличивают риск развития БАсРН, встречаются в генах, включая SORL1 (родственный рецептору сортилина L) [21].

Пациентке после установления диагноза было начато лечение Акатинолом Мемантином. Селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин (Акатинол Мемантин) удовлетворяет всем критериям базисной терапии деменций. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, особенно в области неокортекса и гиппокампов. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению распознавания значимого импульса на фоне возрастания «уровня фонового шума», который вызывается активизацией постсинаптических рецепторов посторонней экзогенной стимуляцией. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [22]. Способность мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Было показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием β -амилоида, кроме того, мемантин уменьшает аномальное гиперфосфорилирование τ -протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного τ -протеина в цереброспинальной

жидкости [23]. Schmidt et al. показали, что на фоне приема мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа [24]. Наличие у Акатинола Мемантина нейропротективных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе даже умеренных когнитивных нарушений. По некоторым данным [25], при лечении Акатинолом Мемантином у пациентов с амнестическим вариантом УКР наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в цереброспинальной жидкости. Эффективность Акатинола мемантина при БА показана в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продолжительностью около 6 мес., в том числе 3 исследования проводились у больных с умеренной и тяжелой БА и 3 исследования – у пациентов с легкой и умеренной БА [26–29]. При выборе препарата, помимо эффективности, большое значение имеет безопасность терапии. Акатинол Мемантин обладает высоким профилем безопасности и переносимости по сравнению с другой группой базисных антидементных препаратов – ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Трехлетняя открытая фаза двух клинических испытаний Акатинола Мемантина у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией при БА показала, что на фоне длительной терапии происходит практически двукратное замедление нарастания когнитивных нарушений [30, 31]. В предыдущих публикациях было продемонстрировано, что длительное использование Акатинола Мемантина в лечении БА уменьшает количество нерастворимого β -амилоида и растворимых β -олигомеров на животных моделях БА [32]. Механизмы, с помощью которых Акатинол Мемантин снижает уровни β -амилоида в головном мозге, оценивались путем определения влияния мемантина на агрегацию β -амилоида с использованием просвечивающей электронной микроскопии. Акатинол Мемантин вызывал ингибирование агрегатов β -амилоида. Ингибирование продукции β -амилоида Акатинолом Мемантином происходило посредством регулирования внутриклеточной транскрипции белка-предшественника амилоида на поверхности клетки без изменения общего количества этого белка. Кроме того, Акатинол Мемантин ингибировал образование различных типов агрегатов β -амилоида, включая связанные с семейными мутациями БА, и расщеплял предварительно сформированные фибриллы β -амилоида [32]. Наша пациентка была переведена на комбинированную терапию Акатинолом Мемантином и ингибитором ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) – галантамином (Реминил, капсулы ретард). В ряде двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований была показана эффективность и безопасность комбинированной терапии Акатинолом Мемантином в сочетании с ИАХЭ у пациентов с БА умеренной и тяжелой деменции [27]. Согласно полученным данным, Акатинол Мемантин значительно уменьшал симптомы БА по всем исследуемым критериям: когнитивной деятельности, поведению, общему состоянию и функциональной активности. Полученные данные подтвердили, что комбинированная терапия ассоциируется с клинически значимым уменьшением прогрессирования БА в течение 24-недельного периода. У нашей пациентки мы добились

относительной стабилизации состояния на фоне медикаментозной терапии. Однако большое значение при ведении пациентов с когнитивными нарушениями имеют немедикаментозные методы лечения: образ жизни, где необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (пешие прогулки, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т. д.), социальные контакты (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями), вопросы питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете) и активная умственная деятельность, которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что, в свою очередь, обеспечивает

большие возможности компенсации и более медленное развитие когнитивных нарушений. Необходимо проведение беседы с родственниками пациента и с ним самим о данном заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения. Для сохранения когнитивных функций у пациентов с БА большое значение имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [33, 34].

Таким образом, адекватная базисная терапия основного заболевания и коррекция дефицитарных и эмоциональных расстройств в сочетании с немедикаментозными методами (когнитивный тренинг) у пациентки с БАСРН позволили добиться стабилизации достаточно быстро прогрессирующих когнитивных нарушений.



Поступила/Received 09.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Terry R.D., Davies P. Dementia of the Alzheimer type. *Annu Rev Neurosci.* 1980;3:77–95.
2. Zhu X.C., Tan L., Wang H.F., et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine.* 2015;3(3):38.
3. Lambert M.A., Bickel H., Prince M., et al. Estimating the burden of early onset dementia: systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol.* 2014;21(4):563–569.
4. van Vliet D., de Vugt M.E., Bakker C., et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med.* 2013;43(2):423–432.
5. 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. *International psychogeriatrics. IPA.* 2014; 26(12):1945–1953;
6. Smits L.L., Pijnenburg Y.A., van der Vlies A.E., et al. Early onset APOE E4-negative Alzheimer's disease patients show faster cognitive decline on non-memory domains. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2015.
7. 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):1238–1246.
8. 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;74:217–232.
9. Koedam E.L., Lauffer V., van der Vlies A.E., van der Flier W.M., Scheltens P., Pijnenburg Y.A. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1401–1408.
10. Ossenkoppele R., Pijnenburg Y.A., Perry D.C., et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015;138(Pt 9):2732–2749.
11. Tsuno N., Homma A. What is the association between depression and Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother.* 2009 Nov;9(11):1667–76.
12. Cho H., Jeon S., Kang S.J., et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early-versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging.* 2013;34(7): 1921–e9.
13. Migliaccio R., Agosta F., Possin K.L., et al. Mapping the Progression of Atrophy in Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 46:351–364.
14. 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. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra.* 2016;6(1):108–119.
15. Kaiser N.C., Melrose R.J., Liu C., et al. Neuropsychological and neuroimaging markers in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012;27(7):520–529.
16. 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; 262:1238–1246.
17. Murray M.E., Graff-Radford N.R., Ross O.A., Petersen R.C., Duara R., Dickson D.W. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):785–796.
18. Jarmolowicz A.I., Chen H.Y., Panegyres P.K. The patterns of inheritance in early-onset dementia: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015;30(3):299–306.
19. Muller U., Winter P., Graeber M.B. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):129–130.
20. De Luca V., Orfei M.D., Gaudenzi S., Caltagirone C., Spalletta G. Inverse effect of the APOE epsilon4 allele in late- and early-onset Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Oct 29;266(7):599–606. Epub 2015 Dec 29.
21. Nicolas G., Charbonnier C., Wallon D., et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry.* 2016;21(6):831–836.
22. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *Медицинский Совет.* 2017;10:18–24. [Koberskaya N.N. Alzheimer's disease: new diagnostic criteria and therapeutic aspects depending on the stage of the disease. *Medical Council [Meditsinskiy Sovet],* 2017;10:18–24.] (in Russ).
23. Cummings J., Aisen P., DuBois B. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Cummings et al. Alzheimer's Research & Therapy.* 2016;8:39.
24. Schmidt R., Ropele S., Ebenbauer B. et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients. *Eur J Neurology.* 2007;14(1): 2526.
25. Коберская Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа. *Медицинский Совет.* 2015;5:40–45. [Koberskaya N.N. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of moderate cognitive amnesic-type disorders. *Medical Council [Meditsinskiy Sovet].* 2015;5:40–45.] (in Russ).
26. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:704–15.
27. Porsteinsson A., Grossberg G., Mintzer J., Olin J. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(1):83–89.
28. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348:1333–41.
29. Reisberg B., Doody R., Stoffler A. et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 2006;63:49–54.
30. Tocco M., Resnick E.M., Graham S. et al. Cognitive effects of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a responder analysis. *Eur J Neurology.* 2007;14(1):1098.
31. Winblad B., Jones R., Wirth Y. et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24:20–7.
32. Ito K. et al. Memantine inhibits beta-amyloid aggregation and disassembles preformed beta-amyloid aggregates. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2017;493(1):158–163.
33. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. [Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive disorders. М.: Remedium, 2014.] (in Russ).
34. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет.* 2015;5:28–33. [Parfenov V.A. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Medical Council [Meditsinskiy Sovet].* 2015;5:28–33.] (in Russ).