



Кортикобазальная дегенерация: описание клинического случая и подходов к лечению и реабилитации

А.В. Рыбаков, И.В. Милюхина, к.м.н.

Адрес для переписки: Аким Владимирович Рыбаков, rybakovakim.ihb@yandex.ru

Для цитирования: Рыбаков А.В., Милюхина И.В. Кортикобазальная дегенерация: описание клинического случая и подходов к лечению и реабилитации. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 56–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-56-59

Представлен клинический случай развития кортикобазальной дегенерации (КБД) у 58-летней пациентки. Проанализированы стратегия выбора лекарственной терапии исходя из клинической картины заболевания, возможности персонализированной реабилитации пациентов с КБД, а также эффективность курса терапии и реабилитации у конкретной пациентки с акцентом на роли коррекции когнитивных нарушений в улучшении функции ходьбы.

Ключевые слова: кортикобазальный синдром, кортикобазальная дегенерация, дисбазия, когнитивные нарушения, мемантин гидрохлорид, реабилитация

Введение

Кортикобазальная дегенерация (КБД) представляет собой спорадическое заболевание, распространенность которого достигает 4,9–7,3 случая на 100 тыс. человек [1]. Кроме спорадических описаны редкие патоморфологически подтвержденные семейные случаи [2]. Несмотря на то что КБД считается редким нейродегенеративным заболеванием, его истинная распространенность неизвестна. Согласно данным D. Togasaki и С. Tanner [3], в структуре КБД на долю паркинсонизма приходится 4–6%. В зависимости от заболеваемости болезнью Паркинсона частота регистрации случаев КБД может составлять 0,62–0,92 на 100 тыс. человек в год [3].

КБД обычно дебютирует на 6–8-м десятилетии жизни, симптомы появляются в среднем в возрасте 63 лет (без значимого гендерного преобладания) [4]. Для КБД типичны постепенное начало и неуклонное прогрессирование, а также сочетание различных комбинаций характерных клинических признаков, таких как акинетико-ригидный синдром с недостаточным ответом на терапию препаратами леводопы, апраксия, афазия, феномен «чужой конечности», когнитивные нарушения с асимметричными корковыми атрофическими изменениями по данным нейровизуализации [5]. Совокупность клинических и радиологических симптомов называют кортикобазальным синдромом (КБС).

КБС – двигательное расстройство, сочетающееся с нарушением когнитивных и поведенческих функций. КБС остается комплексной и дискуссионной проблемой. Впервые КБС был описан в 1968 г. J.J. Rebeiz и соавт. именно как двигательное расстройство. По мере накопления научных данных был описан широкий спектр когнитивных и двига-

тельных проявлений [6]. Клинические признаки КБС могут регистрироваться не только при КБД, но и при других патологических процессах: атипичных вариантах болезни Альцгеймера [7], различных фенотипах лобно-височной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе и даже прионных заболеваниях [8].

С некоторыми из перечисленных заболеваний КБД объединяют схожие патогенетические механизмы. Для КБД характерно накопление включений внутри нейронов, образованных ассоциированным с микротрубочками тау-белком (microtubule-associated protein tau, MAPT), в связи с чем болезнь относят к группе таупатий.

Тау-белок существует в виде шести изоформ, образующихся в результате альтернативного сплайсинга его мРНК. Изоформы отличаются наличием либо отсутствием вставки в положении 29 или 58 в N-концевой области, а также добавлением или выпадением tandemного повтора, который в изоформах 4R или 3R представлен четырьмя и тремя копиями соответственно. Данные tandemные повторы расположены в C-концевой области тау-белка, называемой доменом связывания с микротрубочками. Сплайсинг транскрипта гена MAPT затрагивает экзоны 2, 3 и 10. В патогенезе КБД участвует именно изоформа с четырьмя повторами (4R-тау-белок), что отличает ее от ряда других таупатий. Образованные тау-белком агрегаты связаны с повреждением клеток мозга, проявляющимся выраженной атрофией участков коры головного мозга (лобная, теменная и височная кора), а также серого вещества в базальных ядрах мозга (хвостатом и скорлупе) [9, 10].

Согласно систематическому обзору (2021), кроме мутаций в гене MAPT часто встречаются мутации в гене GRN. Далее по частоте встречаемости следуют C9orf72 и PRNP [1].



При нейровизуализации (магнитно-резонансная томография, МРТ) КБД отмечаются асимметричная кортикальная атрофия, особенно в верхних отделах теменной доли, атрофические изменения лобной и височной долей, двусторонняя атрофия базальных ганглиев и мозолистого тела [11]. Паттерн атрофии при КБД отличается от такового при прогрессирующем надъядерном параличе: у пациентов с КБД чаще регистрируется атрофия в заднелатеральной и медиальной фронтальной коре при относительно сохранной анатомии ствола головного мозга [12].

Клинический случай

Пациентка Ш., 58 лет, считает себя больной с 2016 г., когда впервые появились затруднения при ходьбе. В 2018 г. стала отмечать замедленность движений в левой нижней конечности, редкие падения с невозможностью самостоятельно подняться. С 2019 г. увеличилась скованность движений, ухудшилась походка, возникли затруднения начала акта ходьбы.

В 2019 г. пациентка неоднократно обращалась в амбулаторные и стационарные лечебно-профилактические учреждения. Ей диагностировали острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне, цереброваскулярную болезнь, дисциркуляторную энцефалопатию, болезнь Паркинсона, по поводу которой назначали терапию препаратами леводопы и агонистами дофаминовых рецепторов без положительной динамики. В 2022 г., через шесть лет после дебюта заболевания, выполнена МРТ головного мозга: МР-признаки асимметричных атрофических изменений коры преимущественно теменных, височных и лобных долей.

В 2023 г. пациентка обратилась в клинику Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) по поводу замедленности и скованности при ходьбе, подергивания верхних конечностей, больше слева, вздрагивания левой нижней конечности, нарушения походки в виде прилипания стоп к полу при попытке сделать шаг и начать движение.

Семейный анамнез не отягощен. При объективном осмотре выявлены следующие симптомы: когнитивное снижение (18 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), преимущественно нарушены зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, снижена беглость речи, затруднен устный счет, отсроченное воспроизведение осуществлено с подсказкой категории для четырех из пяти слов, одно слово названо без подсказки), тест «ребро – ладонь – кулак» – 0/3, симметричная моторная апраксия конечностей, оробуккальная апраксия, корковая дисбазия, тест Timed up and go – 62 секунды. Определены легкая гипомимия и олигобрадикинезия с акцентом в левых конечностях, асимметричный неритмичный постуральный миоклонус в конечностях, в большей степени слева. Выявлены постуральные нарушения: ретропульсия в пробе Тевенара компенсировалась четырьмя шагами. Глазодвигательные нарушения представлены легкой неплавностью вертикальных саккад без пареза вертикального взора. Речевых нарушений, дистонии, нарушений чувствительной сферы, в том числе астереогноза, не обнаружено. Феномена «чужой конечности» нет.

На основании данных анамнеза, дополнительного инструментального обследования и клинических результатов установлен диагноз: клинически возможная КБД с выраженной корковой дисбазией, моторной апраксией конечностей, асимметричным, преимущественно левосторонним, миоклонусом конечностей, выраженными когнитивными нарушениями, легким акинетико-ригидным синдромом. Диагноз КБД сформулирован как возможный исходя из диагностических критериев М.Ж. Armstrong и соавт. (2013) в отсутствие критериев исключения КБД [13].

Пациентка находилась на стационарном лечении в клинике ИМЧ РАН. Из-за доминирования в клинической картине когнитивных и постуральных нарушений, а также наличия акинетико-ригидного синдрома основным направлением терапии была выбрана медикаментозная коррекция когнитивных нарушений и паркинсонизма с одновременной разработкой и реализацией персонализированной реабилитационной программы с акцентом на восстановление двигательных навыков, формировании корректных локомоторных паттернов, уменьшении выраженности апраксии. В рамках данной программы проводились индивидуальные занятия лечебной физкультурой, основное внимание уделялось улучшению постурального баланса. С той же целью осуществлялись тренировки с использованием специализированного оборудования, в том числе медицинского тредмила H/P/Cosmos, имитатора опорной нагрузки «Корвит», обучение скандинавской ходьбе, когнитивный тренинг. Корковая дисбазия с нарушением инициации ходьбы требовала включения в программу тренировок специальных упражнений, направленных на обучение применению внешних стимулов и трюков для преодоления «застываний»: ритмической звуковой стимуляции, устному счету и устным речевым командам («левой – правой», «раз-два» и т.п.), перешагиванию через линии на полу, выбору зрительных ориентиров за препятствием, вызывающим «застывание». Дополнительно использовался пояс с лазерной указкой-«линией».

С учетом выраженности синдрома паркинсонизма суточная доза комбинации «леводопа + карбидопа» 250 + 25 мг была увеличена до 1000 мг. Выраженность акинетико-ригидного синдрома у пациентки можно охарактеризовать как легкую. Однако при КБД для достижения ответа на терапию зачастую требуются высокие дозы. Так, согласно данным К. Kompoliti и соавт. (1998), средние суточные дозы леводопы могут достигать 1500 мг [14].

В терапию (off-label) был введен препарат мемантина гидрохлорид с титрацией дозы от 5 до 20 мг в сутки. После лечебных и реабилитационных мероприятий зафиксирована положительная динамика нейродинамических показателей: 19 баллов по MoCA, тест «ребро – ладонь – кулак» – 1/3, улучшение показателя теста Timed up and go до 34 секунд. Кроме того, отмечалось уменьшение выраженности олигобрадикинезии.

Обсуждение

Дисфункция ходьбы относится к наиболее частым двигательным нарушениям при КБД, а с присоединением постуральных расстройств переходит в разряд критически дезадаптирующих симптомов. Постуральные расстройства и падения в совокупности с характерными



проявлениями дисбазии встречаются у 70,3% пациентов с КБД [1], причем уже в течение первых лет от момента дебюта симптомов [15].

Согласно систематическому обзору (2021), при КБД чаще всего встречаются мутации в гене GRN. Далее по распространенности следуют MAPT, C9orf72 и PRNP [1]. С учетом генетической гетерогенности КБД прослеживается взаимосвязь преимущественного нарушения функции ходьбы с выявляемыми мутациями. Так, дисбазия отмечается у 66,7% пациентов с мутациями в генах MAPT и PRNP и у 3,6% пациентов с мутациями в гене GRN [1]. В ходе проведения генетического исследования у пациентки Ш. указанные мутации отсутствовали.

Данные литературы [16–19] свидетельствуют о связи когнитивных нарушений с дисфункцией походки. Например, у пациентов с болезнью Паркинсона в отсутствие деменции при добавлении одновременно второй когнитивной задачи параметры ходьбы нарушаются. При этом скорость когнитивной обработки задачи коррелирует с длиной шага и скоростью ходьбы, а сохранность исполнительной функции – с вариабельностью ширины шага [20].

В соответствии с принятой в настоящее время парадигмой, в патогенезе нарушения ходьбы при болезни Паркинсона ключевая роль отводится:

- 1) дофаминергическому и холинергическому дефициту;
- 2) нарушению когнитивных функций вследствие недостаточности интегративной сенсорной обработки, что не позволяет адекватно формировать внутреннюю постуральную модель;
- 3) нарушению автоматического программирования из-за снижения активности моторной области коры головного мозга;
- 4) нарушению фронто-субкортикальных регуляторных механизмов [21].

Кроме того, установлена связь между скоростью ходьбы и степенью когнитивной дисфункции. У пациентов с деменцией обычно более короткие шаги и более высокая частота шагов, что можно интерпретировать как стратегию осторожности с короткими фазами опоры и переноса. Предположительно такая стратегия используется, когда автоматичность походки нарушена, например при патологии центральной нервной системы [22].

Крайне важно раннее выявление когнитивных нарушений. Параметры походки потенциально могут иметь значение в диагностическом процессе, а также при выборе стратегии лечения.

Выбор противодементной терапии мемантина гидрохлоридом обусловлен его эффективностью при нарушениях ходьбы на фоне различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [21], и механизмом действия. В ряде работ показано, что мемантина гидрохлорид способен защищать холинергические нейроны от повреждения, обусловленного не только эксайтотоксичностью, но также токсическим воздействием бета-амилоида, митохондриальной дисфункцией и нейровоспалением. Кроме того, на клеточных культурах показано, что мемантина гидрохлорид может уменьшать аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и, как следствие, снижать скорость образования нейрофибриллярных клубочков. Мемантин

повышает долю инактивированной фосфорилированной формы GSK-3-бета – фермента, предположительно играющего основную роль в аномальном фосфорилировании тау-протеина. Снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости отмечается на фоне лечения у пациентов с болезнью Альцгеймера [23]. Способность снижать скорость образования нейрофибриллярных клубочков может быть полезной не только при болезни Альцгеймера, но и при других тау-патиях (лобно-височной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе, КБД) [24].

Оптимальная реабилитация при нарушениях ходьбы требует рассмотрения функции передвижения с междисциплинарной точки зрения, а не только с позиций утраты исполнительных функций. Это контрастирует с подходами, которые обычно используются в исследованиях дефицита мобильности [25]. Как и другие свойства моторного контроля, автоматизм можно улучшить посредством двигательного обучения. Все здоровые люди уже в детстве достигают автоматизма ходьбы. Автоматизм достигается и при выполнении других распространенных двигательных задач, таких как речь, вождение автомобиля или набор текста. Двумя ключевыми компонентами двигательного обучения являются повторение и специфичность задачи. За счет многократной активации определенных нейронов в зависимости от задачи синаптические связи между этими нейронами усиливаются. Это одна из форм «пластичности, зависящей от активности», которая считается основным фактором моторного обучения новым задачам. Изначально процессы исполнительного контроля необходимы для управления соответствующими конкретными задачами, моделями возбуждения нейронов в нижних (например, стволовых и спинальных) центрах двигательного контроля. Однако при наличии практического опыта и двигательном обучении паттерны постепенно становятся более автоматическими и постепенно выходят из-под исполнительного контроля [25]. Хотя обучение моторике пожилых людей и/или групп населения с неврологическими нарушениями представляется сложной задачей, нет сомнений, что значительный потенциал для моторного обучения существует. Например, даже взрослые со значительным неврологическим повреждением способны добиться значительного улучшения функции ходьбы на фоне комплексной терапии [26].

Заключение

Нейродегенеративные заболевания, такие как КБС и его частное проявление КБД, представляют сложную медицинскую проблему. В актуальной литературе по-прежнему недостаточно доказательных данных о лекарственной терапии и методах восстановительного лечения при КБД. Таким образом, лечение пациентов с КБД должно быть комплексным с применением полного арсенала двигательной и нейрокогнитивной реабилитации. Выбирая медикаментозную терапию, необходимо учитывать опыт применения препаратов при других нейродегенеративных заболеваниях. Безусловно, актуальными представляются проведение в ближайшей перспективе соответствующих плацебо-контролируемых исследований и отсроченная оценка эффективности препаратов, применяемых при КБД. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Arienti F, Lazzeri G, Vizziello M, et al. Unravelling genetic factors underlying corticobasal syndrome: a systematic review. *Cells*. 2021; 10 (1): 171.
2. Brown J, Lantos P.L., Roques P, et al. Familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies: a clinical and pathological study. *J. Neurol. Sci.* 1996; 135 (1): 21–30.
3. Togasaki D.M., Tanner C.M. Epidemiologic aspects. *Adv. Neurol.* 2000; 82: 53–59.
4. Wenning G.K., Litvan I., Jankovic J., et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 64 (2): 184–189.
5. Wilson D., Le Heron C., Anderson T. Corticobasal syndrome: a practical guide. *Pract. Neurol.* 2021; 21 (4): 276–285.
6. Rebeiz J.J., Kolodny E.H., Richardson E.P. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch. Neurol.* 1968; 18 (1): 20–33.
7. Hassan A., Whitwell J.L., Josephs K.A. The corticobasal syndrome – Alzheimer’s disease conundrum. *Exp. Rev. Neurother.* 2011; 11 (11): 1569–1578.
8. Ling H., O’Sullivan S.S., Holton J.L., et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010; 133 (7): 2045–2057.
9. Parnera J.B., Rodriguez R.D., Studart Neto A., et al. Corticobasal syndrome: a diagnostic conundrum. *Dement. Neuropsychol.* 2016; 10 (4): 267–275.
10. Кленяева А.Н., Чупров-Неточин Р.Н., Марусич Е.И. и др. Получение культуры клеток фибробластов мышцы с постоянным уровнем экспрессии белка тау человека и изучение тау-зависимой цитотоксичности. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2014; 31 (3): 185–193.
11. Tokumaru A.M., O’uchi T., Kuru Y., et al. Corticobasal degeneration: MR with histopathologic comparison. *Am. J. Neuroradiol.* 1996; 17 (10): 1849–1852.
12. Grijalvo-Perez A.M., Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin. Neurol.* 2014; 34 (02): 160–173.
13. Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E., et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80 (5): 496–503.
14. Kompoliti K., Goetz C.G., Boeve B.F., et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch. Neurol.* 1998; 55 (7): 957–961.
15. Levin J., Kurz A., Arzberger T., et al. The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016; 113 (5): 61–69.
16. Beauchet O., Launay C.P., Montero-Odasso M., et al. Anti-dementia drugs-related changes in gait performance while single and dual tasking in patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *Curr. Alzheimer Res.* 2015; 12 (8): 761–771.
17. Beauchet O., Allali G., Launay C., et al. Does memantine improve the gait of individuals with Alzheimer’s disease? *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59 (11): 2181–2182.
18. Montero-Odasso M., Verghese J., Beauchet O., Hausdorff J.M. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (11): 2127–2136.
19. Broberg D.N., Wong D., Bellyou M., et al. Effects of memantine and high dose vitamin D on gait in male APP/PS1 Alzheimer’s disease mice following vitamin D deprivation. *J. Alzheimers Dis.* 2022; 85 (4): 1755–1766.
20. Stegemöller E.L., Wilson J.P., Hazamy A., et al. Associations between cognitive and gait performance during single- and dual-task walking in people with Parkinson disease. *Phys. Ther.* 2014; 94 (6): 757–766.
21. Милюхина И.В., Грачева Е.В. Влияние Акатинола Мемантина на нарушения ходьбы на развернутых стадиях болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (8): 27–33.
22. Zijlstra A., de Bruin E.D., Bruins N., Zijlstra W. The step lengthfrequency relationship in physically active community-dwelling older women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (3): 427–434.
23. Левин О.С., Васенина Е.Е. Применение Акатинола Мемантина в клинической практике. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015; 1: 24–33.
24. Li L., Sengupta A., Haque N., et al. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer’s type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Letters*. 2004; 566 (1–3): 261–269.
25. Clark D.J. Automaticity of walking: functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9: 246.
26. Marsh B.C., Astill S.L., Utley A., Ichiyama R.M. Movement rehabilitation after spinal cord injuries: emerging concepts and future directions. *Brain Res. Bull.* 2011; 84 (4–5): 327–336.

Corticobasal Degeneration: Description of a Clinical Case and Approaches to Treatment and Rehabilitation

A.V. Rybakov, I.V. Milyukhina, PhD

N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Akim V. Rybakov, rybakovakim.ihb@yandex.ru

Presented a clinical case of corticobasal degeneration (CBD) in a 58-year-old patient. Analyzed the strategy of choosing drug therapy based on the clinical picture of the disease, the possibility of personalized rehabilitation of patients with CBD, as well as the effectiveness of therapy and rehabilitation in a particular patient with an emphasis on the role of correction of cognitive impairment in improving walking function.

Keywords: corticobasal syndrome, corticobasal degeneration, dysbasia, cognitive impairment, memantine hydrochloride, rehabilitation