



Ж. Н. БАЗИК

Черкасская областная психиатрическая больница

Диагностика и лечение деменции с тельцами Леви (краткий обзор современной зарубежной литературы)

Приведен обзор современной франкоязычной литературы, посвященной деменции с тельцами Леви. Изложены взгляды авторов относительно особенностей диагностики, клинической картины и лечения этого заболевания. Приведены шкалы, облегчающие первичную диагностику. Корректный подход и специальные знания необходимы практикующим врачам, чтобы избежать ошибок при назначении психотропных препаратов. Это позволит продлить стабильное состояние, а иногда и спасти жизнь пациенту.

Ключевые слова: деменция с тельцами Леви, синуклеинопатии, флуктуации сознания, экстрапирамидные расстройства, диагностические критерии, шкалы.

На сегодня перечень наиболее распространенных форм деменций в мире, не считая смешанных вариантов, содержит 4 основные (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, болезнь Пика, или лобно-височная дегенерация, и деменция с тельцами Леви (ДТЛ)). При этом ДТЛ занимает третье место по распространенности (после широко обсуждаемой в медицинской среде болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [1]. Недостаточная информированность практикующих врачей об особенностях клинической картины и лечения ДТЛ часто является причиной ошибок в диагностике этого заболевания, неверно определяемого либо как болезнь Альцгеймера (БА), либо как болезнь Паркинсона (БП) с дементным синдромом. Непереносимость пациентами с ДТЛ классических нейролептиков, которые назначают для купирования галлюцинаторных, бредовых симптомов, может привести к резкому ухудшению состояния здоровья и даже к смерти.

Историческая справка

В 1912 г. немецкий невролог Фредерик Леви выявил в стволе головного мозга пациента с БП

особые включения в цитоплазме, происходящие из белков разрушенного цитоскелета. В 1919 г. эти включения впервые были названы тельцами Леви. В 1961 г. японский исследователь Н. Okazaki и соавторы обнаружили у 2 пациентов, страдавших от деменции, поведенческих и двигательных нарушений, внутриклеточные включения в коре головного мозга, идентичные тем, которые определялись как тельца Леви при БП. В 1989 г. W. R. G. Gibb заявил, что тельца Леви в коре головного мозга являются причиной деменции чаще, чем это установлено [3, 5]. После этого в психиатрии начался период появления терминов, определяющих разные формы слабоумия, связанные с тельцами Леви: тельца Леви при БА, БА со случайными тельцами Леви, БА, измененная болезнь Паркинсона (в случае, если БА возникла раньше), сенильная деменция с тельцами Леви и т. д. В каждом случае причиной кортикальных и субкортикальных поражений, вызывающих деменцию, считали тельца Леви. В 1996 г. международная федерация психиатров впервые выделила деменцию с тельцами Леви как отдельную нозологию (Dementia with Lewy bodies, DLB) в литературе и утвердила согласованные критерии клинической диагностики [7].

© Ж. М. Базик, 2015

Определение и этиология

Деменция с тельцами Леви (вторая общая причина нейродегенеративных деменций) — это хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся наличием специфических внутриклеточных образований — телец Леви в корковых и подкорковых отделах головного мозга. Это один из вариантов синуклеинопатии, к которой также отнесены БП, мультисистемная атрофия и др.

В основе заболевания лежат нарушения метаболизма естественного белка внутренней мембраны нейрона — α -синуклеина, который в дальнейшем входит в состав телец Леви вместе с другими компонентами — нейрофиламентами, кристаллами белка и убиквитином. Заболевание характеризуется дефицитом ацетилхолина, степень которого намного превышает таковую при других нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БА.

Эпидемиология

Данные о распространенности ДТЛ варьируют в зависимости от исследования — от 0 до 5,0% в общей популяции населения и от 0 до 30,5% от общего количества случаев деменции. Заболеваемость, в частности во Франции, составляет более 0,1% в год в общей популяции и более 3,2% в год от впервые выявленных случаев деменции. Частота нарушений резко увеличивается с возрастом. Дебют заболевания в среднем приходится на 70 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины.

Диагностические критерии

Описывая критерии диагностики ДТЛ, практически все зарубежные авторы ссылаются в на доклад исследователей британского Института старения и здоровья (Institute for Ageing and Health, University of Newcastle upon Tyne) под руководством Мак Кейта, опубликованный в журнале «Neurology» в декабре 2005 г. [6]. В докладе консорциума по деменции с тельцами Леви пересмотрены критерии клинической диагностики деменции с тельцами Леви с учетом новой информации и улучшенной диагностики заболевания.

Клинические критерии диагностики [6]

1. Принципиальные признаки

- Прогрессирующее снижение когнитивных функций, достигающее уровня, когда выполнение профессиональных и социальных задач становится невозможным.

- Нарушения памяти на начальных этапах болезни могут отсутствовать. Поражаются другие составляющие когнитивного профиля — внимание и зрительно-пространственные функции.

- Характер нарушений — смешанный, корково-подкорковый.

2. Основные признаки

(Наличие любых двух из них достаточно для постановки вероятного диагноза ДТЛ, одного признака — для возможной диагностики ДТЛ)

А. Частые колебания (флуктуации) состояния когнитивного статуса, колебания внимания и бдительности на протяжении дня.

Б. Повторные яркие зрительные галлюцинации.

В. Синдром паркинсонизма немедикаментозный.

3. Дополнительные (наводящие) признаки

(Должны сочетаться с принципиальными и основными признаками. Сами по себе дополнительные признаки не являются основанием для постановки диагноза)

А. Расстройства REM-фазы сна или фазы с быстрым движением глаз, фазы парадоксального сна.

Б. Выраженная чувствительность к нейролептикам.

В. Снижение транспорта дофамина, определяемое при сканировании мозга.

4. Неспецифичные признаки

(Могут часто встречаться при ДТЛ)

А. Повторяющиеся падения, синкопии.

Б. Короткая потеря сознания.

В. Тяжелая вегетативная дисфункция: ортостатическая гипотензия, недержание мочи.

Г. Галлюцинации в других органах чувств.

Д. Систематизированный бред.

Е. Депрессия.

Ж. Относительная сохранность структур средних височных долей на компьютерной или магнитно-резонансной томограмме.

3. На ЭЭГ ранняя медленноволновая активность с всплесками волн в височных отведениях.

5. Диагностика ДТЛ маловероятна:

А. При наличии цереброваскулярных заболеваний, выявленных клинически либо при сканировании головного мозга.

Б. При наличии другого общесоматического заболевания или другой патологии головного мозга, которые могли бы объяснить клиническую картину у пациента.

В. Во всех случаях, когда паркинсонизм развился только на глубокой стадии деменции.

6. Очередность появления симптомов во времени

Диагноз ДТЛ может быть установлен при появлении признаков деменции не позже одного года с момента диагностики симптомов паркинсонизма. Диагноз БП с деменцией может быть установлен при появлении симптомов деменции на фоне уже выраженного паркинсонизма.

Из всех когнитивных функций раньше всего нарушается **концентрация внимания**. Пациент внешне выглядит заторможенным, быстро истоща-

ється при умовних навантаженнях, перестає співпрацювати з дослідником. Далі психічна активність відновлюється. Такі коливання в літературі визначають як флуктуації. Коливання свідомості та когнітивних функцій важко оцінити, задаючи питання типу: «Чи бувають у даного пацієнта миттєві прояснення свідомості та періоди похмуреного свідомості протягом дня?». Дослідження показали, що 75% осіб, що доглядають за пацієнтами з БА та ДТЛ, відповідали в обох випадках однозначно.

Виходячи з цього, для сучасної клінічної діагностики даного признака рекомендують використовувати 3 спеціальні діагностичні шкали: Clinician Assessment of Fluctuation Scale, Semi-structured One Day Fluctuation Assessment Scale, Mayo Fluctuations Composite Scale.

Зрительні галюцинації є складними та повторюваними. Зазвичай вони виникають раніше інших признаків і, на жаль, часто залишаються незамеченими оточуючими, хоча є найбільш достовірним критерієм клінічної діагностики.

Тест Neuropsychiatric Inventory (NPI) дозволяє оцінити частоту та інтенсивність галюцинацій та відрізнити їх від інших видів галюцинацій. Цей тест можна знайти в інтернеті.

Пацієнти з галюцинаціями мають значущі більш великі зрительні-просторові порушення. Зрительні галюцинації пов'язані з вираженим дефіцитом ацетилхоліну в корі головного мозку, і саме цим пояснюється найкращий терапевтичний ефект на введення інгібіторів ацетилхолінергетаз.

Важкість **екстрапірамідних розладів** однакова при ДТЛ та при БП як з явищами деменції, так і без неї. Тем не менше, при ДТЛ спостерігаються переважно осеві порушення з набагато більшою нестабільністю ходьби, складністю утримання пози, більше проблем при русі та більш виражена амімія, ніж при БП. Дрожання в стані спокою відзначається значущо рідше. Для оцінки рухових проблем при ДТЛ використовують шкалу UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale).

Терапевтичний ефект на введення препаратів леводопи у хворих ДТЛ набагато нижче, ніж у випадках неосложненого БП, можливо, через дегенерацію поперечних волокон. Крім того, більшість симптомів паркінсонізму не мають дофамінергетичного походження. Тем не менше, 75% пацієнтів відзначають покращення при лікуванні препаратами леводопи.

У групі **допоміжних (вказуваних) признаків** кожен з трьох признаків, якщо він пов'язаний з одним або кількома основними критеріями, достаточний для постановки діагнозу ДТЛ.

Порушення фази швидкого сну (РЕМ-сна), або період швидкого руху очей, проявляються в

виді снів, часто яскравих та лякаючих, без м'язової атонії. Пацієнти живо сприймають свої сни, з криками, рухами ніг та вираженою агітацією. Родственники пацієнтів відзначають ці порушення задовго до появи паркінсонізму або слабощі. І ці порушення сну часто асоціюються з α -синуклеїнопатією, такою як ДТЛ або БП, і рідко мають місце при інших нейродегенеративних захворюваннях. Розлади РЕМ-сну та денна сонливість також впливають на коливання когнітивних функцій. Важливо обстежити пацієнта та його близьких на наявність подібних проблем з допомогою анкети сну. Діагноз може бути підтверджено методом полісомнографії.

Повишена чутливість до антипсихотичних препаратів є суттєвим основою передбачити ДТЛ. Але її відсутність також не виключає діагнозу ДТЛ, оскільки у половини пацієнтів з ДТЛ, які отримували антипсихотичні препарати, не виявлено їх непереносимості.

Функціональна томографія транспортування дофаміну дозволяє визначити цілісність нигростриарної дофамінергетичної системи (тобто рух дофаміну від чорної речовини до поперечних волокон) та має діагностичне значення при дослідженні тремору невідомої етіології. Концентрація дофаміну буває аномально підвищеною при ідіопатичній формі БП, мультисистемної атрофії та прогресивному супрануклеарному паралічі. При ДТЛ спостерігається не виражене підвищення дофамінергетичної активності. При БА сканування демонструє нормальні показники, що може бути корисним при диференціальній діагностиці ДТЛ та БА.

Додаткові критерії часто зустрічаються при ДТЛ, але не є специфічними для цього захворювання. На ранніх стадіях хвороби можуть спостерігатися важка вегетативна дисфункція з ортостатичною гіпотензією, вегетосудинною дистонією, недержанням сечі, запорами, труднощами ковтання. Також можуть спостерігатися головні болі, обморочки, падіння та короткочасні втрати свідомості.

Іноді пацієнти демонструють галюцинації в інших органах чуттів, депресивний синдром або систематизований бред, що може призвести до помилкового психіатричного діагнозу на початковій стадії захворювання. Диференціальний діагноз зазвичай виключає інші системні або неврологічні розлади, однак на момент виявлення у 30% пацієнтів з ДТЛ виявляють пошкодження білого речовини, порушення мікроциркуляції та наявність лакун, що говорить про певну кількість змішаних варіантів деменцій.

Інструментальна діагностика

Існує кілька додаткових методів, які можуть допомогти в діагностиці ДТЛ. К

сожалению, на данный момент применение клеточных маркеров невозможно.

На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) наблюдается сохранение объема гиппокампа и медиальных отделов височных долей.

На однофотонной эмиссионной компьютерной томограмме с введением радионуклидов в кровеносное русло визуализируется атрофия скорлупы и гипоперфузия затылочной доли.

На позитронно-эмиссионной томограмме наблюдается гипометаболизм, без затылочной атрофии на МРТ. Обнаружение значительной атрофии мозга, ее прогрессирования и выраженного поражения белой субстанции мозга сильно затруднит диагностику.

Сцинтиграфия (метод визуализации излучения тела при применении низких доз радиоактивных изотопов) с метайодобензилгуанидином, который позволяет количественно определить степень симпатической иннервации, в случае ДТЛ покажет снижение показателей. В будущем это исследование будет в высшей степени чувствительным и специфичным для дифференциальной диагностики БА и ДТЛ.

Стандартная электроэнцефалография (ЭЭГ) может выявить раннее замедление с всплесками волн в лобных и височных отведениях.

Дифференциальная диагностика

Наличие прогрессивного снижения памяти является необходимым условием для диагностики ДТЛ, даже если это не единственный элемент заболевания. Когнитивный профиль включает одновременно корковые и подкорковые нарушения, выраженный дефицит внимания, нарушения зрительно-пространственной ориентации и исполнительную дисфункцию.

Пациентов с ДТЛ можно отличить от пациентов с БА по наличию большей сохранности личности, познавательных функций и по более выраженным нарушениям визуального восприятия. Некоторые пациенты могут также иметь выраженный дефицит памяти, что является основанием заподозрить БА.

Профессор медицинского университета в Торонто (Канада) Р. Керен сообщил о результатах сравнительного обследования 261 пациента с БА и 190 — с ДТЛ [5] (таблица).

У большинства больных с БА деменция развивается в течение 10 лет и более после начала двигательных осложнений, при ДТЛ деменция развивается параллельно, а иногда на год может опережать развитие паркинсонизма.

Лечение

Ведение пациента предусматривает выявление и раннюю диагностику заболевания, лечение его симптомов как медикаментозными методами, так и с привлечением дополнительных методов — логопедии, физиотерапии, психотерапии.

Т а б л и ц а
Частота клинических симптомов при ДТЛ и БА (5), %

Симптом	Деменция с тельцами Леви	Болезнь Альцгеймера
Деменция	82	100
Флуктуация	58	6
Зрительные галлюцинации	33	13
Слуховые галлюцинации	19	1
Депрессия	29	16
Паркинсонизм	43	12
Синкопе	28	9
Чувствительность к нейролептикам	61	15

Леводопа может быть полезной при синдроме Паркинсона при ДТЛ и деменции при БА, начиная с малых доз, с постепенным увеличением до минимальных терапевтических доз, чтобы избежать побочных эффектов. Антихолинергические препараты строго запрещены (в частности, аминазин, который обладает выраженным антихолинергическим эффектом, галоперидол, все типичные нейролептики).

Зрительные галлюцинации, часто в комбинации с вторичным бредовым синдромом, тревогой и нарушением поведения можно лечить с помощью ингибиторов холинэстеразы: **донепезила, галантамина, ривостигмина**. Они имеют антипсихотический эффект при ДТЛ. Интенсивность галлюцинаций снижается при улучшении концентрации внимания.

Если указанные группы препаратов не эффективны или малоэффективны, то пациенту могут быть назначены **атипичные нейролептики** (клозапин (азалептин, лепонекс, азапин), кветиапин, арипипразол, оланзапин, рисперидон) для предотвращения нарастания симптомов болезни и снижения риска возникновения гиперчувствительности.

В случае депрессии эффективны СИОЗС.

Трициклические антидепрессанты в связи антихолинергическим эффектом не рекомендуют.

В случае нарушения сна иногда применяют **клоназепам** (группа бензодиазепинов) по 0,25 мг, **мелатонин** по 3,0 мг или кветиапин по 12,5 мг перед сном с постепенной коррекцией дозы.

Ингибиторы холинэстеразы также устраняют апатию и нарушения сна. Они могут положительно влиять на когнитивные флуктуации, общую активность и повседневную деятельность. Их эффекты являются более важными при ДТЛ, чем при БА.

Выводы

Таким образом, ДТЛ является комплексной нейродегенеративной патологией, с более корот-

ким періодом течення і більш небажаним прогнозом, ніж БА.

В останнє час досягнуто значущий прогрес як в вивченні патофізіології захворювання, так і ранньої клінічної і інструментальної діагностики процесу. Є успіхи в визначенні схем лікування симптомів хвороби. Навіть при наявності невеликої кількості клінічних дослід-

вань роль антихолінестеразних препаратів, леводопи і новітніх атипичних нейролептиків при лікуванні ДТЛ уже очевидна.

Автор виражає вдячність колегам з Госпітального центру СШУ г. Лимож і клініки г. Сент-Жуньєн (Франція) за надані матеріали і методи.

Література

1. Faucher N. Diagnostic et prise en charge des démences à corps de Lewy // Successful Aging Database. — Mise au point. 2005
2. Ferchichi S., Giraud M., Smaghe A. La démence à corps de Lewy // La Revue de Gériatrie. — 2000. — Vol. 25. — P. 493—498.
3. Gibb W.R.G., Luthert P.J., Janota I. et al. Cortical Lewy body dementia: clinical features and classification // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1989. — Vol. 52. — P. 185—192.
4. Greffard S., Marquis C., Boddaert J. et al. La démence à corps de Lewy: la diagnostiquer et la traiter // Repères en Gériatrie. — 2004. — Vol. 43. — P. 31—34.
5. Keren R. Diagnostic et prise en charge de la démence à corps de Lewy La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer. — P. 4—11.
6. McKeith I.G. et al. for the Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: the third report of the DLB consortium // Neurology. — 2005. — Vol. 65. — P. 1863—1972. <http://www.alzheimer-adna.com/Clinic/CriteresMcKeithDCL.html>.
7. McCracken C., Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies // Age Ageing. — 2005. — Vol. 34. — P. 561—566.
8. Zaccai L., McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop // Neurology. — P. 1996. — P. 47. — P. 1113—1124.

Ж. М. БАЗИК

Черкаська обласна психіатрична лікарня

Діагностика та лікування деменції з тільцями Леві (короткий огляд сучасної зарубіжної літератури)

Наведено огляд сучасної франкомовної літератури, присвяченої деменції з тільцями Леві. Викладено погляди авторів щодо особливостей діагностики, клінічної картини і лікування цього захворювання. Наведено шкали, що полегшують первинну діагностику. Коректний підхід і спеціальні знання потрібні лікарям-практикам, щоб уникнути помилок при призначенні психотропних препаратів. Це дасть змогу подовжити стабільний стан, а іноді й врятувати життя пацієнтів.

Ключові слова: деменція з тільцями Леві, синуклеїнопатії, флуктуації свідомості, екстрапірамідні розлади, діагностичні критерії, шкали.

Zh. M. BAZYK

Cherkasy Regional Psychiatric Hospital

Diagnostics and management of dementia with Lewy bodies (foreign contemporary literature review)

The article presents the review of French-speaking literature devoted to the problem of dementia with Lewy bodies. Authors views on dementia diagnostics, its clinical manifestation and management are outlined. Scales to make primary diagnostics simpler are presented. The discussed special information and correct approach are important for doctors to avoid mistakes while psychotropic medication administration. It will enable to prolong stable state and sometimes to save patient's life.

Key words: dementia with Lewy bodies, synucleinopathies, consciousness fluctuation, extrapyramidal disorders, diagnostic criteria, scales. □