

Деменция с тельцами Леви

Болезнь телец Леви -

- Прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся когнитивными нарушениями, паркинсонизмом, психотическими и вегетативными расстройствами, в основе которого лежит распространенный патологический процесс с образованием в нейронах коры головного мозга, базальных ганглиев, ствола, вегетативной системы особых внутриклеточных цитоплазматических включений – телец Леви.
- При ДТЛ симптомы деменции развиваются параллельно с симптомами паркинсонизма или опережают их.
- ДТЛ является синуклеинопатией.

Историческая справка



Kenji Kosaka Editor

Dementia with Lewy Bodies

Clinical and
Biological Aspects

 Springer

- Впервые тельца Леви были описаны немецким морфологом Ф.Леви в 1912 году, который обнаружил их в нейронах базальных ядер переднего мозга и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва у пациентов с болезнью Паркинсона.
- В 1919 году К.Н.Третьяков описал аналогичные включения в нейронах черной субстанции и предложил назвать их «тельцами Леви» и показав, что с поражением именно этого отдела мозга связано развитие БП.
- В течение длительного периода тельца Леви считались морфологическим маркером этого заболевания.
- Систематическое исследование заболевания началось с 1976 г., после того как японский нейроморфолог К. Kosaka дал детальное клиническое и патоморфологическое описание деменции, связанной с тельцами Леви, и предложил назвать это заболевание «болезнь диффузных телец Леви».
- Термин «деменция с тельцами Леви» был предложен в 1995 г. Международным рабочим совещанием экспертов по данной проблеме.

Эпидемиология

Патоморфологические исследования показывают, что корковые тельца Леви – основной патоморфологический признак ДТЛ – выявляются у 5-25% пациентов с деменцией, причем прижизненно у больных с ДТЛ клинически нередко ошибочно диагностируют БА.

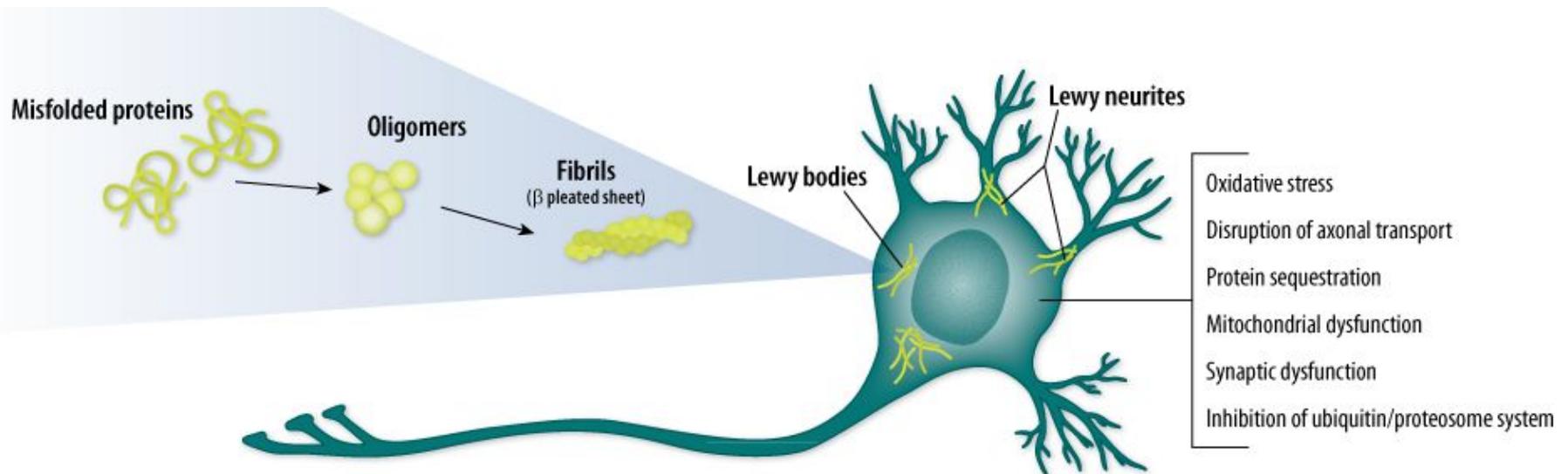
ДТЛ занимает третье место в списке причин деменции, уступая БА и смешанной деменции.

Возраст начала заболевания колеблется от 50 до 92 лет. Средний возраст начала около 70 лет.

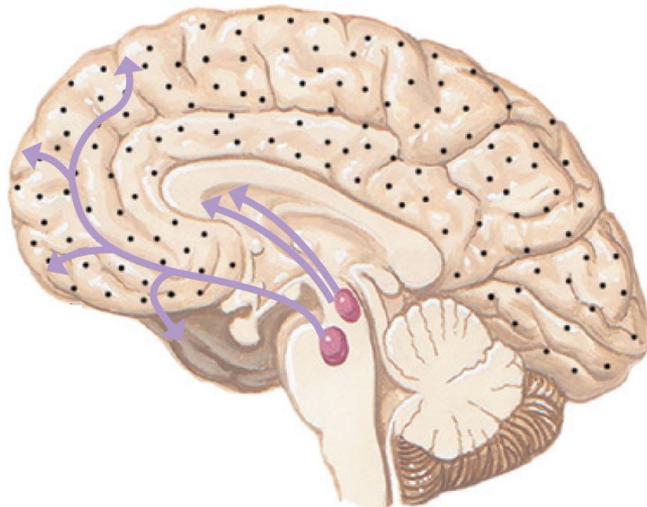
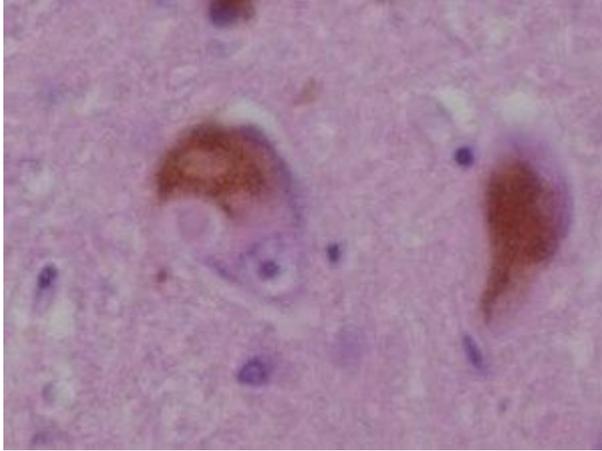
ДТЛ выявляется у мужчин примерно с той же частотой, что и у женщин, либо чаще.

Этиология

- Большинство случаев имеет спорадический характер, возможны семейные формы. Возможные генетические факторы риска – нарушение работы генов кодирующих альфа-синуклеин и убиквитин-гидролазу, апоЕ4, паркин
- Мутация гена альфа-синуклеина, заключающаяся в его удвоении (дупликация), клинически проявляется картиной, типичной для БП, утроение же (трипликация) этого гена, в результате которого усиливается продукция альфа-синуклеина, приводит к клинической картине, соответствующей ДТЛ – по раннему развитию деменции и проявлению вегетативной недостаточности



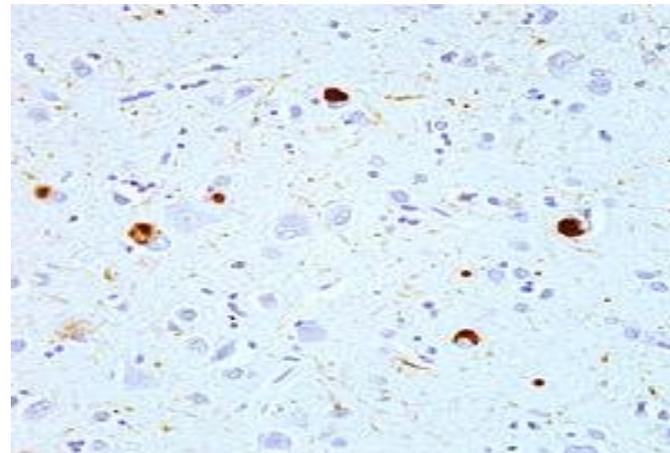
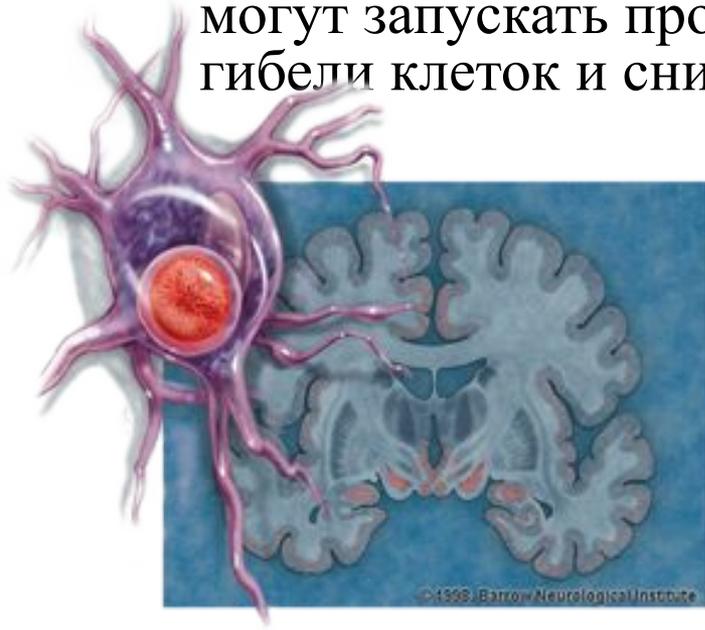
Патоморфология



- ДТЛ характеризуется обширным дегенеративным процессом, захватывающим как подкорковые, так и корковые зоны головного мозга и сопровождающимся образованием в дегенерирующих нейронах внутриклеточных включений – телец Леви.
- В большом количестве они обнаруживаются не только в черной субстанции и других стволовых ядрах, но также в лимбических структурах и конвекситальных отделах коры.

Патоморфология

- Тельца Леви представляют собой эозинофильные включения в цитоплазме тел нейронов. Основным компонентом является α -синуклеин и убиквитина и, некоторых других белков, по-видимому, не играют патогенной роли и, более того, могут выполнять защитные функции, нейтрализуя высокотоксичные агрегаты α -синуклеина.
- Последние, накапливаясь в пресинаптических окончаниях, могут запускать процесс нейродегенерации, приводящий к гибели клеток и снижению численности синапсов.



Клиническая картина

Основное проявление – постепенно развивающийся подкорково-корковый когнитивный дефицит с признаками как лобной, так и височно-теменно-затылочной дисфункции.

Отличительные клинические особенности:

- Выраженные колебания (флуктуции) психического статуса;
- Раннее появление зрительных галлюцинаций;
- Повышенная чувствительность к нейролептикам;
- Спонтанный синдром паркинсонизма;
- Раннее развитие выраженной вегетативной недостаточности;
- Раннее развитие депрессии;
- Наличие расстройства поведения во сне с БДГ

Клинические проявления, указывающие на продромальную стадию ДТЛ

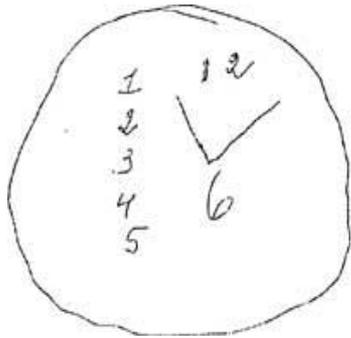
Группы симптомов	Симптомы
Ранние (5-15 лет до деменции)	Расстройство поведения во сне с БДГ Ортостатическая гипотензия Запоры Нарушения мочеиспускания Гиперсаливация Гипергидроз
Промежуточные (2-5 лет)	Когнитивные нарушения (УКР неамнестического типа) Делирий: спровоцированный или спонтанный Депрессия Экстрапирамидные феномены
Поздние (1-2 года)	Зрительные галлюцинации Паркинсонизм

Начальные проявления

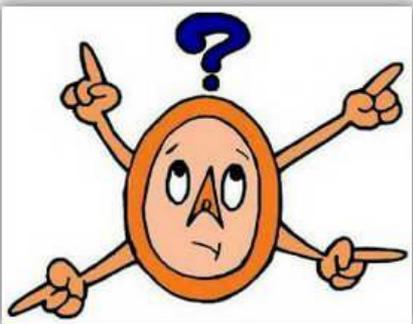
- У 2/3 больных заболевание дебютирует когнитивными и/или аффективными нарушениями – нарастающим снижением памяти, депрессией, апатией, нарушением сна. В последующем у многих на фоне нарастающего когнитивного дефицита появляются признаки паркинсонизма.
- Менее чем в трети случаев, чаще у лиц более молодого возраста, заболевание первоначально проявляется экстрапирамидными симптомами, к которым в течении нескольких лет присоединяются нарастающие психические расстройства.



Нейропсихологический профиль



- Больные с ДТЛ хуже выполняют тесты на регуляторные и зрительно-пространственные функции, но успешней справляются с тестами на память.
- Значительные затруднения при выполнении тестов на зрительно-пространственные функции выявляются уже на ранних стадиях и поначалу скорее объясняются нарушением внимания, планирования и организации когнитивных процессов, дефицитом пространственного мышления, неспособностью в уме манипулировать предметами в пространстве, нежели собственным расстройством гнозиса.



Нейропсихологический профиль



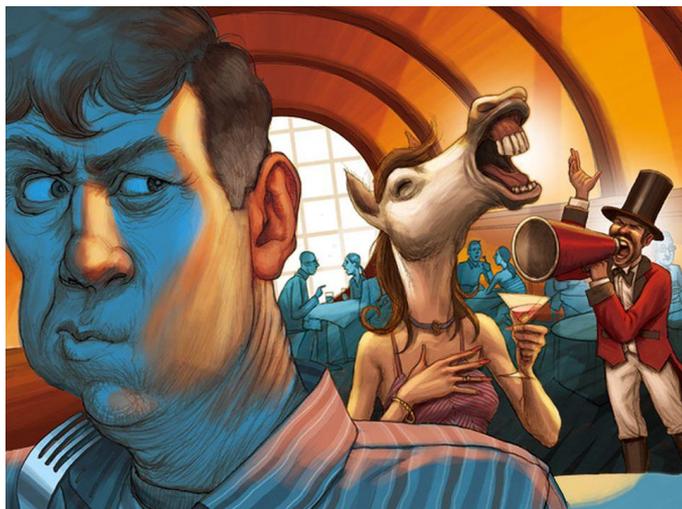
- В повседневной жизни больные утрачивают способность ориентироваться на местности или в крупных магазинах, припоминать дорогу, сначала в малознакомом месте, а позднее и в знакомом месте.
- На более позднем этапе появляются наблюдаются ошибки зрительной идентификации. Это может быть предпосылкой появления зрительных галлюцинаций.
- Мнестические нарушения поначалу бывают умеренными, однако пациенты с ДТЛ нередко предъявляют жалобы на снижение памяти. Пациенты с ДТЛ часто утрачивают мысль на середине фразы, теряют нить разговора, повторяют одни и те же вопросы.
- По мере прогрессирования заболевания у большинства больных присоединяются операционные нарушения, связанные с дисфункцией височных и теменных структур. Происходит выраженное снижение памяти, с нарушением не только активного воспроизведения, но и узнавания, появляются признаки афазии (акустико-мнестической или семантической), конструктивной или идеомоторной апраксии.

Флуктуации психического статуса

- Своеобразные колебания психического состояния, выражающихся в преходящих эпизодах спутанности сознания и ареактивности, когда больной бодрствует, но недостаточно ясно осознает окружающее, впадая в своего рода «прострацию», внезапно становясь невнимательным, молчаливым, сонливым или спутанным.
- Во время такого эпизода пациент перестает вступать в контакт или высказывается крайне невнятно, может длительное время оставаться в одном положении.
- Продолжительность от нескольких минут до нескольких часов.
- Затем наступает улучшение состояния, выражающееся в ориентации больного, контакте с ним.

Психотические нарушения

- Зрительные галлюцинации выявляются при ДТЛ в 80% случаев – значительно чаще и на более раннем этапе развития деменции, чем при БА.
- Зрительные галлюцинации – цветные, детальные, трехмерные, более или менее реалистические образы знакомых или незнакомых людей, животных, растений или неодушевленных предметов.
- Галлюцинации чаще бывают индифферентными, комичными и даже приятными для пациентов, но могут носить и угрожающий характер.
- Галлюцинации носят повторяющийся характер и обычно возникают в вечернее и ночное время.
- У трети пациентов зрительные галлюцинации сопровождаются слуховыми, обычно связанны с ними по содержанию. Изолированные слуховые галлюцинации не характерны.



Психотические нарушения

- У половины больных галлюцинации сопровождаются бредовыми расстройствами – бред имеет фиксированный, систематический характер, связаны по смыслу с галлюцинациями. Это контрастирует с более «примитивными» и плохо оформленными идеями преследования у больных с БА.
- Галлюцинации могут быть спонтанными, так и медикаментозно обусловленными (противопаркинсоническая терапия), после отмены препарата длительное время сохраняются и только медленно регрессируют.



Нарушений сна и бодрствования

- Более чем у половины больных выявляется расстройство поведения со сном с БДГ, обусловленной отсутствием мышечной атонии во время этой фазы сна.
- Во время сна у больного возникает разнообразная двигательная активность: преходящее напряжение мышц, мышечные подергивания, бормотание, стоны, крики и более сложные поведенческие акты.
- Возникает обычно на фоне угрожающих сновидений.
- Крайне редко наблюдается при других формах деменции.
- У большинства больных отмечается дневная сонливость.

Паркинсонизм

ДТЛ	Болезнь Паркинсона
<p>У значительной части больных паркинсонизм имеет атипичный характер:</p> <ul style="list-style-type: none">- отсутствует выраженный и/или стойкий эффект леводопы;- тремор покоя отсутствует или имеет малую выраженность;- симптомы развиваются более симметрично;- рано развивается нарушений ходьбы, частые падения, ранее развитие постуральной неустойчивости;- быстрое прогрессирование;	<ul style="list-style-type: none">- хорошая стойкая реакция на препараты леводопы;- тремор покоя;- одностороннее начало симптомов;- асимметричность;- относительно позднее развитие постуральной неустойчивости;- медленное (чем при ДТЛ) прогрессирование;

Развивается параллельно деменции или вслед за ней, реже опережает ее появление, но не более чем на 1 год.



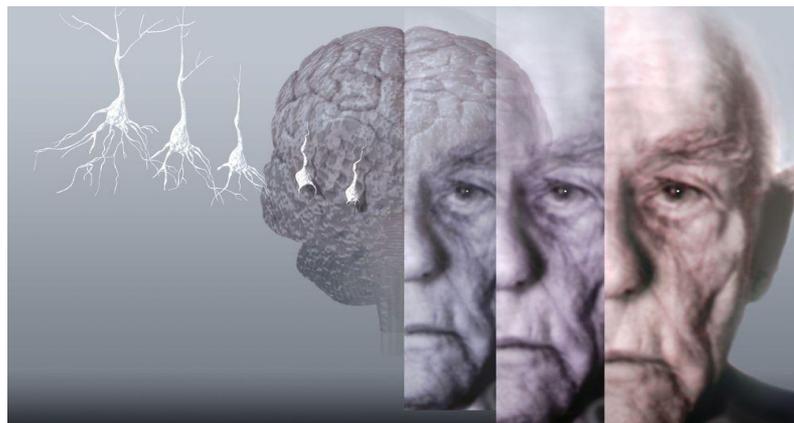
Другие симптомы

- Повышенная чувствительность к нейролептикам – быстрое развитие обездвиженности с тяжелой дизартрией и дисфагией – по типу акинетического криза или злокачественного нейролептического синдрома, даже при приеме небольших доз.
- Вегетативная недостаточность – ортостатическая гипотензия, дисфункция мочеполовой системы (задержка или недержание мочи, императивно мочеиспускание и др.) и ЖКТ.

Течение – постепенное начало и неуклонное прогрессирование.

Диагностика

- Наиболее часто используются критерии клинической диагностики деменции с тельцами Леви, которые были разработаны в 1995 г, и затем дополнены в 1999, 2005 и 2017 гг.



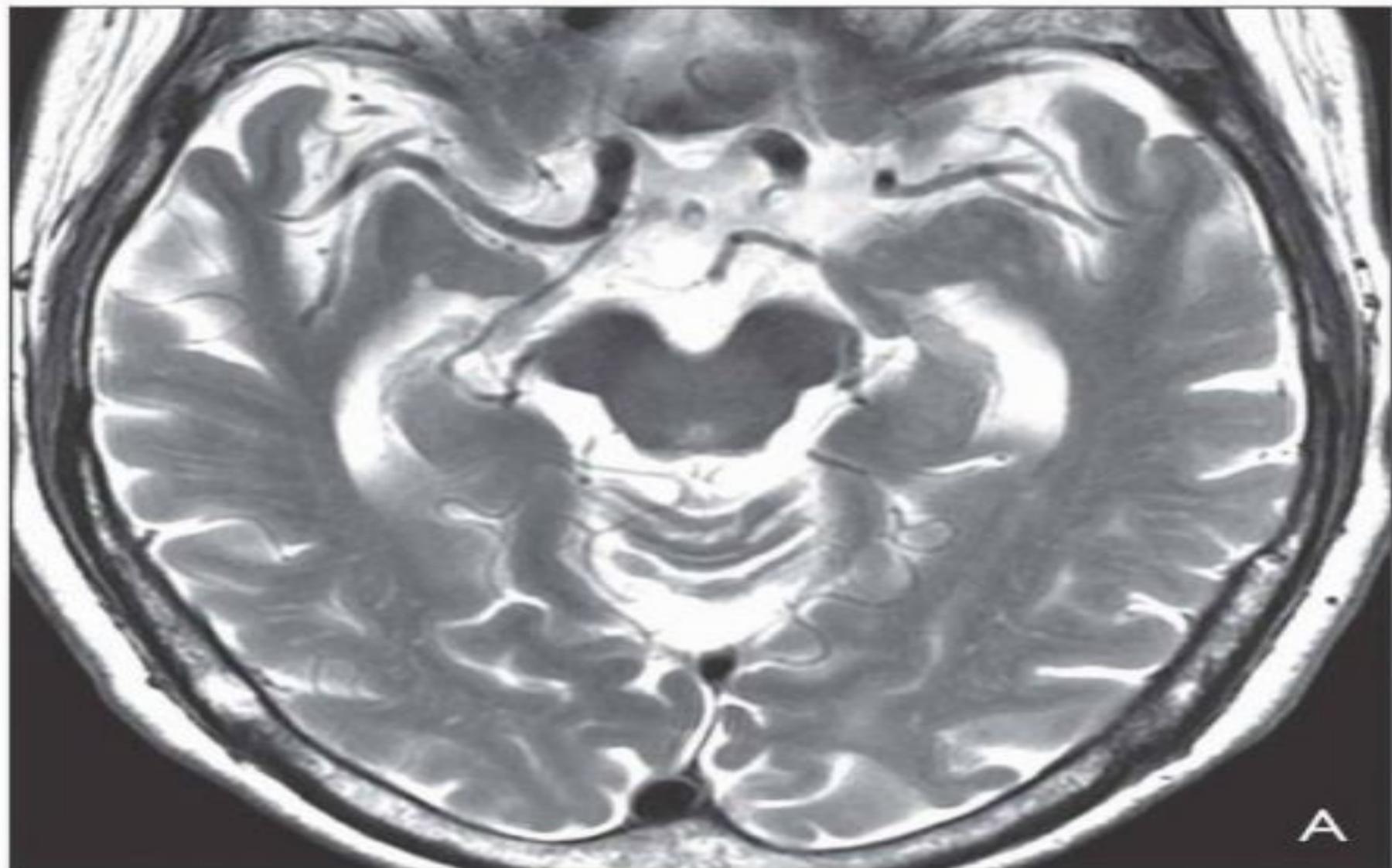
Критерии клинической диагностики деменции с тельцами Леви (по McKeith et al., 2017)

Категория признаков	Характеристика признаков	Диагностическая значимость признаков
1. Ключевой (центральный) признак	Деменция, определяемая как прогрессирующее когнитивное снижение, нарушающее социальную или профессиональную деятельность	Необходим для возможного или вероятного диагноза
2. Основные клинические признаки	<ul style="list-style-type: none">-Когнитивные флуктуации с выраженными колебаниями внимания и уровня бодрствования-Повторяющиеся зрительные галлюцинации, обычно четко оформленные и детализированные-РПБДГ, которое может предшествовать развитию когнитивных нарушений-Спонтанно возникающие признаки паркинсонизма: брадикинезия, тремор покоя или ригидность	Первые три признака могут встречаться на ранней стадии. 1 основной признак достаточен для возможного диагноза, 2 и более—для вероятного диагноза

<p>3. Клинические признаки, поддерживающие диагноз</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Выраженная гиперчувствительность к нейрорептикам -Постуральная неустойчивость -Повторяющиеся падения, обмороки или другие преходящие необъяснимые эпизоды утраты сознания -Тяжелая вегетативная дисфункция (ортостатическая гипотензия, недержание мочи, запоры) -Гиперсомния -Гипосмия -Галлюцинации иных модальностей -Систематизированный бред -Апатия, тревога, депрессия 	<p>Часто присутствуют, иногда на ранней стадии, но не имеют доказанной диагностической специфичности</p>
<p>4. Биомаркеры, указывающие на диагноз</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Низкий захват в базальных ганглиях радиофармпрепарата, связывающегося с дофаминовым транспортером (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) -Аномальный (низкий) захват МИБГ при сцинтиграфии сердца -- Подтверждение наличия фазы сна с быстрыми движениями глаз без атонии с помощью полисомнографии 	<p>Наличие хотя бы 1 биомаркера достаточно для вероятного диагноза при наличии хотя бы 1 основного признака; в отсутствие основных признаков—достаточно для возможного диагноза**</p>

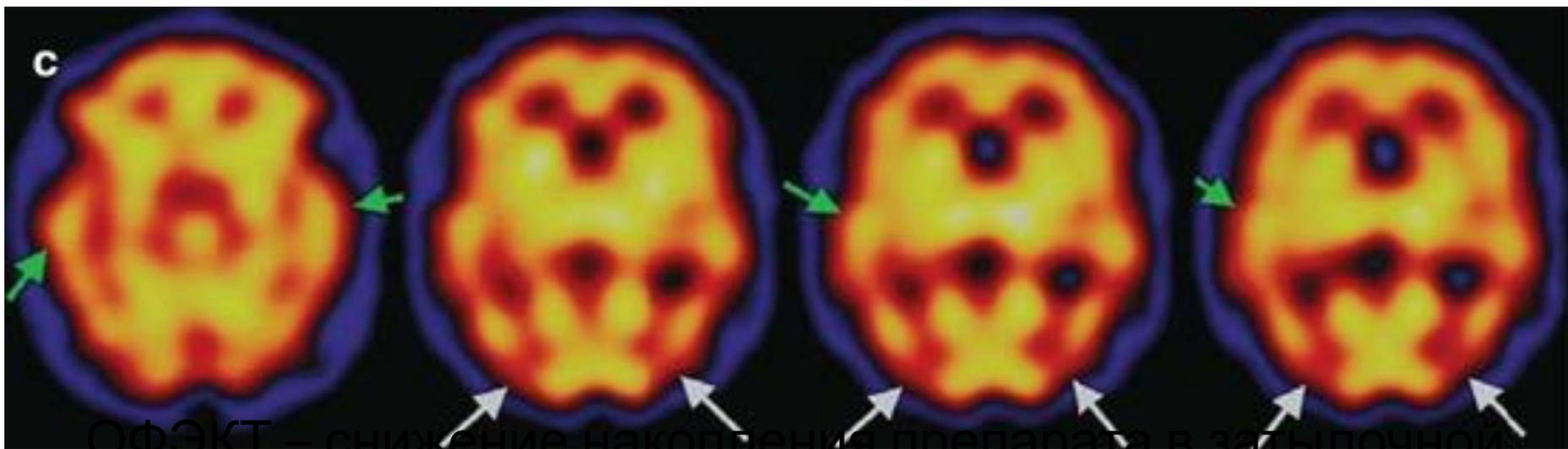
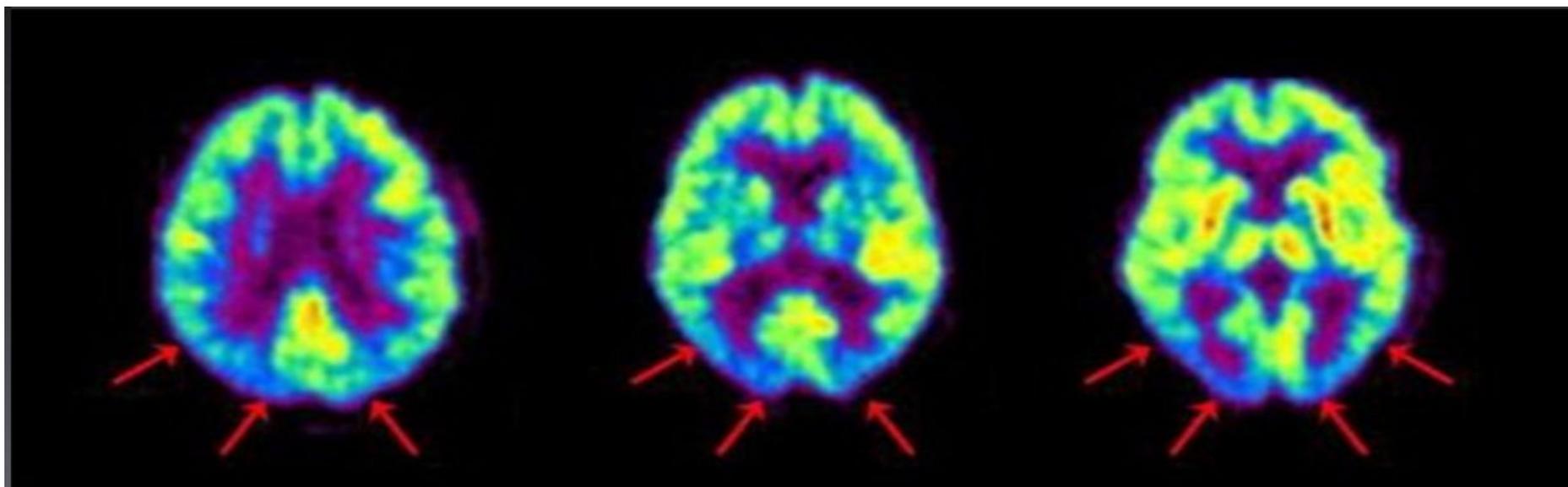
<p>5. Биомаркеры, поддерживающие диагноз</p>	<ul style="list-style-type: none">- Относительная сохранность медиальных структур височных долей при КТ/МРТ –- Снижение перфузии или метаболизма в затылочной коре (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) ± относительная сохранность метаболизма в задних отделах поясной коры (по данным ПЭТ с флуорозезоксиглюкозой)- Выраженная медленноволновая активность на ЭЭГ с транзиторными острыми волнами в височных отведениях	
<p>6. Признаки, снижающие вероятность диагноза</p>	<p>- Любое соматическое или церебральное заболевание, включая цереброваскулярное, способное частично или полностью объяснить клиническую картину. Однако это не исключает диагноз ДТЛ и может указывать на смешанную или множественную патологию, приводящую к атипичным клиническим проявлениям</p> <p>- Появление симптомов паркинсонизма на стадии тяжелой деменции</p>	

- Определенное значение имеют методы нейровизуализации и ЭЭГ.
- При КТ или МРТ у большинства больных выявляется церебральная атрофия, наиболее выраженная в лобных и височных отделах. Атрофия медиальных структур височной доли развивается раньше и выражена в большей степени чем при БП, но меньше чем при БА.
- На ЭЭГ общее замедление электрической активности мозга, на фоне которого периодически регистрируют вспышки медленных волн, преимущественно в лобных и височных областях.



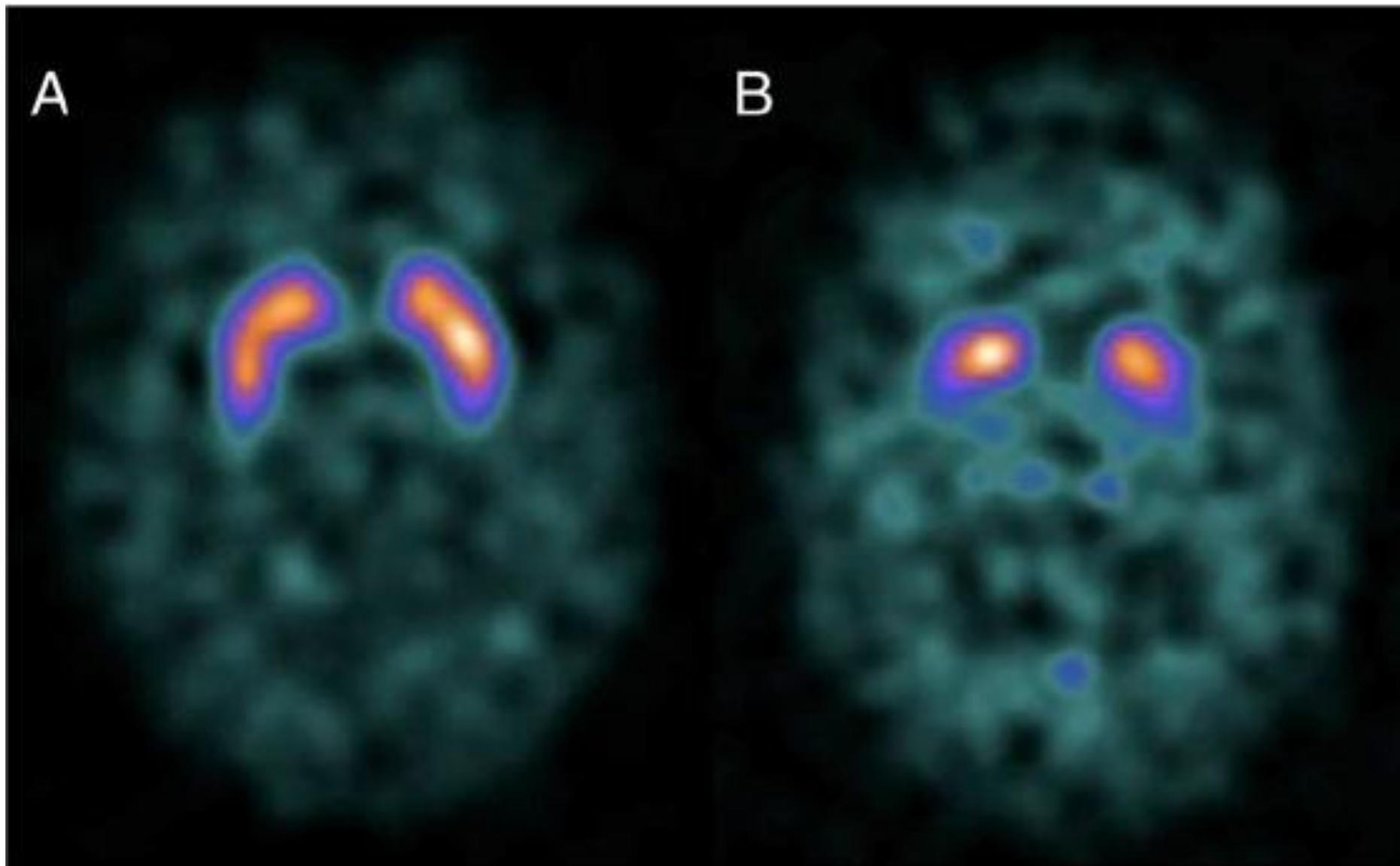
33-23A. T2WI in a patient with cognitive decline and visual hallucinations shows mild diffuse atrophy. Occipital lobes appear relatively normal.

ПЭТ – снижение метаболизма в затылочной области



ОФЭКТ – снижение накопления препарата в затылочной области

DATScan – выявляет дегенерацию нигростриарных нейронов



Принципы лечения

В настоящее время отсутствуют средства, способные приостановить или хотя бы замедлить распространение дегенеративного процесса при ДТЛ.

Лечение когнитивных нарушений:

- ИХЭ способны улучшать внимание и другие когнитивные функции, а также уменьшать выраженность и вероятность появления поведенческих и психотических нарушений – препараты выбора
- Мемантин – улучшение когнитивного статуса и уменьшение выраженности флуктуаций и поведенческих нарушений, но у отдельных больных с ДТЛ эпизоды возбуждения, спутанности сознания, галлюциноза – профилактика медленное титрование дозы.
- У больных с тяжелыми формами ДТЛ – комбинация ИХЭ с мемантином.

Лечение когнитивных нарушений

Ингибиторы холинэстеразы

Являются препаратами выбора, должны назначаться всем пациентам с ДТЛ

- Ривастигмин (Экселон, Альценорм)
- Галантамин (Реминил, Нивалин)
- Донепезил (Алзепил, Арисепт)

Блокатор NMDA-глутаматных рецепторов

- Мемантин (Акатинол Мемантин)

Следует избегать применения других ноотропных препаратов, так как они способны спровоцировать спутанность сознания и галлюциноз



Схемы дозирования ИХЭ

Препарат	Начальная доза	Средняя эффективная доза	Максимальная доза	Временной шаг титрования
Ривастигмин				Не менее 4 нед.
Капсулы	1-1,5мг 2 р/д	3 мг 2 р/д	6 мг 2 р/д	
Пластырь	5см ² (4,6 мг/24ч)	10см ² (9,5 мг/24ч)	15см ² (13,5 мг/24ч)	
Галантамин				Не менее 4 нед.
Таблетки БВ	4 мг 2р/д	8 мг 2р/д	12 мг 2 р/д	
Капсулы МВ	8 мг 1 р/д	16 мг 1 р/д	24 мг 1 р/д	
Допенезил	5 мг 1 р/д	10 мг 1 р/д	10 мг 1р/д	Не менее 4 нед.

Симптоматическое лечение

Синдром	Лечебные меры
Психотические нарушения – галлюцинации, бред	<ul style="list-style-type: none">• Нефармакологические методы (упрощение домашней обстановки, улучшение освещения, тактичное разъяснение заблуждений)• Своевременное купирование интеркуррентных заболеваний• Атипичные нейролептики (клозапин 6,25-75 мг/сут под контролем ОАК, кветиапин 12,5-200 мг/сут под контролем АД)
Депрессия	<ul style="list-style-type: none">• Рациональная психотерапия• Поддержка со стороны близких и социальных служб• СИОЗС (циталопрам, сертралин и др) и СИОЗСиН (венлафаксин, милнаципран)
Инсомния	<ul style="list-style-type: none">• Меры по гигиене сна, ограничение дневного сна• Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем, зопиклон, залеплон)• Атипичные нейролептики• Мелатонин
Паркинсонизм	<ul style="list-style-type: none">• Только препараты леводопы в минимальной эффективной дозе (300-400 мг/сут)
Ортостатическая гипотензия	<ul style="list-style-type: none">• Потребление повышенного количества жидкости и соли (в отсутствие ХСН)• Приподнимание изголовья кровати• Коррекция гипотензивной терапии• Флудрокортизон• Эластичное бинтование ног



Спасибо за внимание!