Клинический полиморфизм деменции с тельцами Леви

Д.м.н., проф. В.В. ПОНОМАРЕВ[1]

Clinical polymorphism of dementia with Lewy bodies

V.V. PONOMARYEV

5-я клиническая больница, Минск, Беларусь

Ключевые слова: *деменция с тельцами Леви, диагностика, лечение.*

Key words: *dementia with Levy bodies, diagnosis, treatment.*

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ, болезнь диффузных телец Леви) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся паркинсонизмом, деменцией и зрительными галлюцинациями [1—6]. Первое подробное клиническое и патоморфологическое описание ДТЛ было сделано Okazaki в 1961 г. (цит. по [8]), наблюдавшим 2 больных, у которых тельца Леви были локализованы в коре больших полушарий.

С начала 90-х годов прошлого века эта патология выделена в отдельную нозологическую форму. В настоящее время считается, что ДТЛ является вторым после болезни Альцгеймера патологическим состоянием, сопровождающимся деменцией, составляя 15—30% случаев слабоумия [1]. Средний возраст больных к периоду дебюта ДТЛ — 65—70 лет, чаще страдают мужчины. В возрасте 75 лет и старше чаще болеют женщины, при этом когнитивные нарушения обычно носят смешанный характер, отражая не только дегенеративный процесс, но и сосудистую деменцию [7]. В этих случаях хроническая сосудистая мозговая недостаточность может играть роль «пускового фактора» развития ДТЛ [3]. Не выявлено зависимости между частотой ДТЛ и национальными или географическими особенностями популяций больных.

В основе патогенеза заболевания лежит распространенный дегенеративный процесс с образованием в нейронах коры головного мозга, подкорковых узлах, стволовых структурах специфических цитоплазматических включений, состоящих из α-синуклеина и убиквинтина, которые названы тельцами Леви. По этим морфологическим признакам ДТЛ относят к конформационным болезням, в частности к группе синуклеинопатий, так же как и болезнь Паркинсона [8]. В отличие от нее ДТЛ отличается злокачественным течением, в связи с чем продолжительность жизни пациентов обычно не превышает 5 лет [5].

По современным представлениям для постановки диагноза ДТЛ определяющим является анализ клинических симптомов, что касается морфологической верификации заболевания, то она не считается обязательной [2].

В 1996 г. I. McKeith и соавт. предложили критерии диагностики ДТЛ, которые в 1999 и 2005 гг. были модифицированы. Согласно этим критериям, диагноз ДТЛ устанавливается в следующих случаях:

1) при наличии прогрессирующего расстройства когнитивных функций, степень которого достаточна для того, чтобы нарушить социальную и профессиональную адаптацию пациента (деменция). Мнестические нарушения необязательны на начальных стадиях заболевания и выражены при развернутой клинической картине. Должны преобладать лобно-подкорковые компоненты (нарушение внимания, зрительно-пространственных функций, мышления, праксиса, гнозиса);

2) деменция должна сочетаться со следующими тремя признаками: флюктуации когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений; преходящие зрительные галлюцинации (подробные, детальные, хорошо очерченные); паркинсонизм, не связанный с предшествующим приемом нейролептиков. При наличии всех трех признаков ставится диагноз «достоверная ДТЛ», при двух признаках — «вероятная ДТЛ», при одном признаке — «возможная ДТЛ»;

3) дополнительными позитивными критериями ДТЛ являются падения, повторяющиеся потери сознания (обмороки), повышенная чувствительность к нейролептикам, иллюзии, галлюцинации других (не зрительных модальностей);

4) диагноз ДТЛ маловероятен при наличии очаговой неврологической симптоматики, связанной с перенесенным мозговым инсультом (диагностированным на основании клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных) и другой церебральной или соматической патологии, достаточной для объяснения имеющихся у больного клинических симптомов ДТЛ.

Достоверность прижизненного диагноза ДТЛ с использованием перечисленных критериев достигает 95% [6].

Клиническая картина ДТЛ отличается разной выраженностью отдельных симптомов, которые могут встречаться в различных комбинациях. Это обстоятельство придает заболеванию значительный клинический полиморфизм, затрудняя диагностику, выбор дифференциро-

© В.В. Пономарев, 2010

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2010;110:12:96

[1]e-mail: ponomarev@open.by

ванного лечения и определение прогноза. Подтверждением сказанному является ряд наших собственных наблюдений, которые приводятся ниже.

Наблюдение 1. Больная *Ф.*, 76 лет.

Самостоятельно жалоб пациентка не предъявляла, но со слов дочери в течение 3 последних лет у нее развилось прогрессирующее ухудшение памяти. Кроме того, в последние 6 мес у нее появились замедленность движений и ухудшение походки. Больной был назначен мадопар по 750 мг/сут, который она принимала амбулаторно, но без особого эффекта. Более того, у пациентки появились слуховые и зрительные галлюцинации. В этом состоянии она была направлена на госпитализацию с диагнозом «сосудистый паркинсонизм».

Из анамнеза жизни: семейно-наследственный анамнез не отягощен. Из перенесенных болезней отмечены только «простудные» заболевания и периодическое повышение АД.

Состояние при поступлении в больницу: общее состояние удовлетворительное, пониженного питания. АД 160/100 мм рт.ст., пульс ритмичный 74 уд/мин. Соматический статус без выраженной патологии. Больная в сознании, но дезориентирована в месте и времени. Снижена память и критика к своему состоянию. Контакт с больной формальный, простые инструкции выполняет после нескольких повторений. Мимика бедная, лицо маскообразное. Глазодвигательных нарушений нет, ослаблена конвергенция. Умеренно выражены рефлексы орального автоматизма (Маринеско—Радовичи, хоботковый). Глотание не нарушено, глоточный рефлекс живой. Силовых парезов конечностей нет. Выражена гипокинезия. Мышечный тонус в конечностях симметрично повышен по экстрапирамидному типу, больше в ногах. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости D=S, патологических стопных знаков нет. Чувствительность убедительно не нарушена. Пальценосовую пробу выполняет, коленно-пяточную пробу выполнить не может из-за скованности в ногах. Самостоятельно не передвигается в связи с выраженной апраксией ходьбы. Функцию тазовых органов контролирует. Пробы на ортостатическую гипотензию отрицательные.

Общеклинические анализы крови и мочи без патологии. Биохимический анализ крови: мочевина 10,0 ммоль/л, креатинин 0,06 ммоль/л, холестерин 4,6 ммоль/л. Спинномозговая жидкость: бесцветная прозрачная, давление обычное, белок 0,22 г/л, плейоцитоз 18×10 клеток/л (нейтрофилов — 15, лимфоцитов — 3).

Консультация окулиста: острота зрения 0,3/0,1, помутнение хрусталиков, диски зрительных нервов бледно-розовые, четкие контуры, артерии сужены, уплотнены, вены не расширены.

На ЭЭГ выраженные изменения общемозгового характера. Рентгеновская компьютерная томография (КТ) головного мозга: очагов патологической плотности в веществе мозга не выявлено, базальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды умеренно расширены, срединные структуры не смещены, отмечается перивентрикулярное снижение плотности белого вещества.

За время пребывания в стационаре состояние больной менялось в течение дня без видимой причины — от эпизодов психотического возбуждения (в связи с этим больной назначался сибазон внутримышечно) до кратковременных (от 3 до 5 мин) состояний резкой обездвиженности с потерей реагирования на окружающие предметы при сохраненном сознании и нормальных показателях гемодинамики. В ночное время отмечались зрительные и слуховые галлюцинации угрожающего характера.

Больной были назначены вазоактивные препараты (пентоксифиллин, сермион), антиоксиданты (эмоксипин), антиагреганты (аспирин, курантил), доза мадопара уменьшена до 475 мг/сут, но стойкого улучшения в состоянии не отмечалось.

При катамнестическом наблюдении состояние продолжало ухудшаться, перестала самостоятельно передвигаться, прогрессировало ухудшение памяти. Умерла спустя 1,5 года (через 4,5 года от начала заболевания).

Наблюдение 2. Больной *Р.*, 62 года, при поступлении в больницу жалоб не формулировал. Со слов жены болен 2 года, когда появились частые падения, изменилась походка, отмечалось неудержание мочи. Наблюдался амбулаторно по поводу болезни Паркинсона, принимал мадопар 500 мг/сут без эффекта. В течение последнего года стала прогрессивно снижаться память, присоединились зрительные галлюцинации.

Из анамнеза жизни: страдает ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом 2-го типа (по сочетанию данной патологии признан инвалидом II группы). Наследственный анамнез неврологическими и психическими заболеваниями не отягощен.

При поступлении в больницу состояние больного было оценено как удовлетворительное; обнаружен себорейный дерматит на коже головы и лица. Множественные ссадины и ушибы различной давности на теле (последствия падений). АД 140/90 мм рт.ст., пульс ритмичный 68 уд/мин. В легких при аускультации рассеянные сухие хрипы, периферических отеков нет. Неврологически: в сознании, частично ориентирован в месте и времени. Снижена память и критика к своему состоянию. Внимание ослаблено, быстро истощаем. Нарушено ассоциативное мышление, не понимает смысл простых пословиц и поговорок. Амимия лица. Некоторое ограничение подвижности глазных яблок по вертикали. Речь слегка дизартрична, насильственные эмоции. Выраженные рефлексы орального автоматизма. Сила в конечностях достаточная, мышечный тонус диффузно повышен по экстрапирамидному типу. Симметричная олиго-, брадикинезия. Сухожильно-периостальные рефлексы на руках и коленные средней живости D=S, ахилловы отсутствуют. Дистальный тип расстройства чувствительности на ногах. Самостоятельно не передвигается из-за апраксии и постуральной неустойчивости. Проба Тавенарда резко положительная. Функцию тазовых органов не контролирует (наклонность к неудержанию мочи). Ортостатическая проба отрицательная.

Общеклинические анализы крови и мочи без патологии. Биохимический анализ крови: мочевина 6,4 ммоль/л, креатинин 0,07 ммоль/л, билирубин 32,2 ммоль/л (прямой 12 ммоль/л), сахар крови 8,4 ммоль/л.

Консультация окулиста: остроту зрения проверить не удалось, диски зрительных нервов розовые, контуры четкие, артерии сужены, извиты, вены расширены.

КТ головного мозга: очагов патологической плотности в веществе мозга не выявлено, базальные цистерны, кортикальные борозды, желудочки мозга умеренно расширены.

За время пребывания в стационаре отмечались инверсия сна и эпизоды психомоторного возбуждения. В ночное время испытывал зрительные и слуховые галлюцинации: «приходили комсомольцы, забрали белье на флаг», «приходил незнакомый мужчина, просил душить соседа по палате».

Больному были назначены нейропротекторы (глиатилин, цитофлавин), антиоксиданты (эмоксипин), противопаркинсонические средства (ПК-Мерц, мадопар), антипсихотики (хлорпротиксен) и противодиабетические препараты (инсулин, диабетон) под контролем уровня гликемии. Стойкого улучшения в состоянии пациента отмечено не было.

Спустя месяц после выписки из больницы: дома при очередном падении упал, ударился грудной клеткой, получил перелом двух ребер, гемо- и пневмоторакс. Умер от кровопотери и дыхательной недостаточности.

Наблюдение 3. Больная *М.*, 62 года, при поступлении в отделение жалоб не предъявляла. Со слов дочери больна 2 года, когда постепенно появилась скованность в туловище, грудной клетке и шее. Примерно с этого времени заметно снизилось внимание и память. Последний год периодически отмечались зрительные галлюцинации. Лечилась по месту жительства по поводу дисциркуляторной энцефалопатии.

Из анамнеза: с детства отмечается деформация и укорочение левой ноги (по этому поводу является инвалидом II группы), на этом фоне часто испытывает поясничные боли. Наследственный анамнез не отягощен.

При поступлении в больницу: общее состояние удовлетворительное, пониженного питания, кожные покровы дряблые. Левая нога короче правой на 3 см, деформация стопы типа «стопы Фридрейха», ограничены активные и пассивные движения в левом коленном и тазобедренном суставах. АД 110/75 мм рт.ст., пульс ритмичный 78 уд/мин. Соматической патологии не выявлено. Неврологически: в сознании, ориентирована в месте и времени, эмоционально лабильна. Снижена память, критика к своему состоянию. Ослаблено внимание, мышление вязкое (брадифрения), нарушен счет. Тест Mini Mental State Examination (MMSE) — 12 баллов. Тест «рисования часов» — 3,5 балла. Гипомимична, глазодвигательных нарушений нет. Умеренные рефлексы орального автоматизма. Сила в конечностях достаточная, мышечный тонус в конечностях и аксиальной мускулатуре симметрично повышен по экстрапирамидному типу. Лежа в постели отмечается «симптом подушки». Сухожильно-периостальные рефлексы на руках средней живости D=S. Коленный и ахиллов рефлексы слева отсутствуют, левая нога гипотрофична. Чувствительность не нарушена. Поза согбенная, с трудом самостоятельно встает, передвигается только в пределах палаты. Функцию тазовых органов контролирует. Вегетативные пробы отрицательные.

Общеклинические анализы крови и мочи без патологии. Биохимический анализ крови: мочевина 5,7 ммоль/л, креатинин 0,06 ммоль/л, холестерин 5,1 ммоль/л, билирубин 13 ммоль/л (прямой 3,8 ммоль/л). Консультация окулиста: остроту зрения проверить не удалось, диски зрительных нервов розовые, четкие, сосуды обычного калибра. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: очагов патологической плотности в веществе мозга не выявлено, базальные цистерны, кортикальные борозды, желудочки мозга диффузно расширены.

За время пребывания в стационаре получала антиоксиданты (эмоксипин), противопаркинсонические (мадопар 625 мг/сут, ПК-Мерц 300 мг/сут) и холинергические (нейромидин) средства. Выраженных колебаний состояния в течение суток не было. Отмечала зрительные галлюцинации: ночью в палате видела «маленьких человечков зеленого цвета». На фоне проводимой терапии состояние больной кратковременно улучшилось: уменьшилась скованность в конечностях, облегчилось передвижение в пределах отделения, увеличились показатели теста MMSE до 15 баллов. Но затем состояние больной вновь ухудшилось, перестала ходить, плохо глотала, потеряла способность общаться с родственниками. Умерла спустя 3 года (через 5 лет от начала заболевания) при явлениях кахексии.

В представленных наблюдениях неврологическая картина характеризовалась классической для ДТЛ триадой синдромов — паркинсонизм, деменция и галлюцинации. Характерным было и начало заболевания — после 60 лет, быстрый темп прогрессирования процесса и диффузный атрофический процесс в головном мозге по данным прижизненной нейровизуализации (КТ, МРТ). Во втором случае клиническая картина ДТЛ дополнялась симметричной диабетической дистальной сенсорной полиневропатией, а в третьем наблюдении — последствиями перинатальной патологии в виде вялого пареза левой ноги, остеоартропатией и миофасциальным болевым синдромом.

Во всех наблюдениях при проведении клинико-лабораторного обследования не было выявлено декомпенсированных соматических заболеваний или иной церебральной неврологической патологии. Синдром паркинсонизма у них отличался симметричной двусторонней олиго- и брадикинезией, повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, постуральной неустойчивостью (невозможностью удержать равновесие) и отсутствием кинетического, постурального или тремора покоя. Деменция у всех больных проявлялась прогрессирующим снижением когнитивных функций, которая привела к социальной дезадаптации, необходимости постороннего ухода, носила корково-подкорковый характер и сопровождалась апраксией. Во всех случаях имели место периодические зрительные галлюцинации, которые были максимально выраженными в ночное время.

Несмотря на сходство основных неврологических проявлений ДТЛ, клиническая картина у каждого пациента отличалась своеобразием. Так, синдром паркинсонизма в первом случае преобладал в нижней части тела, во втором — носил диффузный характер, в третьем — присоединилась скованность аксиальных мышц. Галлюцинации в первом и втором наблюдениях носили полимодальный характер (сочетание зрительных и слуховых), причем только у второго больного имели угрожающий характер.

Представляет интерес последовательность развития неврологических синдромов: в первом наблюдении деменция опережала появление паркинсонизма и галлюцинаций, во втором — был отмечен обратный характер их развития, в третьем — все клинические проявления ДТЛ развились практически одновременно.

В первом и втором наблюдениях имела место четкая флюктуация выраженности клинических симптомов на протяжении дня, которая варьировала от эпизодов психомоторного возбуждения до резкой обездвиженности, в

третьем случае — динамика проявлений болезни на протяжении суток не была столь заметной. Только у второго больного отмечался незначительный парез взора вверх, также как вегетативные нарушения (частые падения, недержание мочи).

Анализ клинических симптомов у всех пациентов, несмотря на различия в их сочетании и степени выраженности, свидетельствуют в пользу «достоверного» диагноза ДТЛ.

Причины полиморфизма клинических проявлений у больных с ДТЛ связаны с различной топической локализацией дегенеративных изменений в головном мозге и специфичными нейромедиаторными нарушениями [8]. Так, брадикинезию у пациентов с ДТЛ связывают с сочетанным поражением полосатого тела и передних отделов больших полушарий головного мозга. Другие проявления паркинсонизма при этой патологии (постуральная неустойчивость, ахейрокинез, укороченная длина шага) могут быть следствием не только поражения базальных ганглиев, но и дисфункцией лобных долей [6]. Дегенеративные нарушения в нейронах коры и подкорковых образований (черная субстанция, голубое пятно) приводят к снижению в мозге уровня нейромедиатора дофамина и формированию экстрапирамидного синдрома. Снижение количества и уменьшение активности дофаминергических синапсов также объясняют повышенную чувствительность пациентов с ДТЛ к назначению нейролептиков [2].

Деменция при ДТЛ всегда носит корково-подкорковый характер, что проявляется нарушениями речи (семантическая дисфазия), обобщения, абстрагирования, построения умозаключения, регуляции произвольной деятельности и замедленностью психических процессов. В большей степени страдают исполнительские и зрительно-пространственные функции [4]. Развитие когнитивных нарушений при ДТЛ объясняют сочетанным поражением медиобазальных отделов лобных долей, подкорковых образований и ослаблением связей подкорковых структур с таламусом, корой больших полушарий и стволом мозга [1]. В результате гибели клеток базального ядра Мейнерта и полосатого тела развивается дефицит ацетилхолина. Именно с холинергическими нарушениями, а также расстройством системы регуляции внимания некоторые авторы [2] связывают не только мнестические расстройства, но и типичные флюктуации когнитивных нарушений. По мнению других исследователей [5], в основе развития флюктуаций лежит поражение периферических вегетативных волокон и нейродегенеративные нарушения в стволовых и спинальных вегетативных структурах. Поражение дорсального ядра шва ствола мозга объясняет дефицит норадреналина и серотонина при ДТЛ, что клинически проявляется часто встречающимися нарушениями цикла сон — бодрствование [6].

Третий основной клинический признак ДТЛ — раннее развитие спонтанных, реже медикаментозных зрительных или слуховых галлюцинаций [4]. Их типичной особенностью является полное исчезновение галлюцинаций при попытке пациента прикоснуться к объекту [6]. Как правило, галлюцинации имеют четкий характер, в основном это люди или животные, ведущие себя нейтрально по отношению к больному, но могут носить угрожающий характер (как во втором наблюдении). Происхождение галлюцинаций связывают с дегенерацией холинергических нейронов в коре головного мозга и ядре Мейнерта. В результате дефицит ацетилхолина приводит к снижению уровня внимания, что при легких нарушениях приводит к иллюзиям (принятии предмета за что-то другое), а затем к галлюцинациям [6].

Таким образом, у больных с ДТЛ в рамках единой классической триады симптомов (паркинсонизм, деменция, галлюцинации), а также дополнительных диагностических признаков наблюдается выраженный клинический полиморфизм. Их причины связаны с различной локализацией дегенеративных нарушений в нейронах головного мозга и изменением синтеза специфических нейромедиаторов. Развитие ДТЛ у лиц пожилого и старческого возраста усложняет своевременную диагностику заболевания, так как большинство практикующих неврологов ошибочно трактуют ее как «сосудистый паркинсонизм» или «дисциркуляторную энцефалопатию», что приводит к неверной тактике «вазоактивной терапии». Между тем для лечения ДТЛ в первую очередь показано назначение холинергических средств, таких как ривастигмин (эксилон), галантамин (реминил) или антагониста NMDA-рецепторов акатинол мемантина.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Егоркина О.В., Гапонов И.К.* Клинический подход к лечению нейродегенеративных заболеваний с деменцией. Межд неврол журн 2007; 1: 111—117.
2. *Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А.* Эффективность и безопасность мемантина при деменции с тельцами Леви. Журн неврол и и психиат 2008; 108: 5: 39—45.
3. *Мхитарян Э.А., Захаров В.В., Дамулин И.В.* Деменция с тельцами Леви у пациента с дисциркуляторной энцефалопатией. Неврол журн 2006; (Приложение № 1) 71—75.
4. *Преображенская И.С., Мхитарян Э.А., Яхно Н.Н.* Сравнительный анализ когнитивных нарушений при деменции с тельцами Леви и болезни Альцгеймера. Журн неврол и психиат 2005; 105: 1: 20—24.
5. *Преображенская И.С., Струценко А.А.* Вегетативные нарушения при деменции с тельцами Леви. Журн неврол и психиат 2005; 105: 2: 24—28.
6. *Яхно Н.Н., Преображенская И.С.* Деменция с тельцами Леви. Неврол журн 2003; 6: 4—11.
7. *Kovacs G., Alafuzoff I., Al-Sarraj S. et al.* Mixed brain pathologies in dementia: the BrainNetEurope consortium experience. Dement Geriat Cognit Dis 2008; 26: 4: 343—350.
8. *Mitra K., Gangopadhaya P.K., Das S.K.* Parkinsonism plus syndrome. A review. Neurol India 2003; 51: Issue 2: 183—188.