

Деменция с тельцами Леви

Левин О.С., Васенина Е.Е., Чимагомедова А.Ш., Дудченко Н.Г.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Резюме. В лекции представлены современные представления о клинической картине, диагностике и лечении деменции с тельцами Леви (ДТЛ), на долю которой приходится примерно 10% случаев деменции. В историческом аспекте рассмотрены нозологический статус ДТЛ и проблема соотношения ДТЛ и болезни Паркинсона, которые, по-видимому, представляют собой два фенотипических варианта единого нейродегенеративного процесса («болезни с тельцами Леви»). Предложены подходы к формулированию диагноза и кодированию ДТЛ в соответствии с МКБ-10. Проанализирована роль ингибиторов холинэстеразы, антипсихотических средств, леводопы, разагилина и других средств в лечении пациентов с ДТЛ.

Ключевые слова: деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, леводопы, разагилин

Dementia with Lewy bodies

Levin O.S., Vasenina E.E., Chimagomedova A.Sh., Dudchenko N.G.

Russian medical Academy of continuous professional education

Summary. The lecture presents modern concept of the symptoms, diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies (DLB), which accounts for about 10% of cases of dementia. The nosological status of DLB and the problem of ratio of DLB and Parkinson's disease which, apparently, represent two phenotypic variants of one neurodegenerative process («diseases with Lewy bodies») are considered in historical aspect. Approaches to the diagnosis and coding of DLB in accordance with ICD-10 are proposed. The role of cholinesterase inhibitors, antipsychotics, levodopa, rasagiline and other drugs in the treatment of patients with DLB is analyzed.

Key words: dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, levodopa, rasagiline

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, чаще всего начинающееся в пожилом возрасте и проявляющееся нарастающим когнитивным снижением, которое сопровождается симптомами паркинсонизма, психотическими нарушениями и вегетативной недостаточностью [2, 4, 8, 9]. Хотя ретроспективно мы можем сказать, что случаи, которые мы бы теперь квалифицировали как ДТЛ, неоднократно на протяжении последнего века описывались в медицинской литературе под разными диагнозами, подлинная научная история ДТЛ начинается с конца 70-х годов и связана с именем японского исследователя Кенжи Косака, описавшего серию пациентов с деменцией, у которых при аутопсии в коре больших полушарий были обнаружены тельца Леви [21].

Нельзя не вспомнить и о самом Фридрихе Леви — знаменитом немецком патоморфологе, в 30-х годах, спасаясь от нацистов, перебравшемся в США, а в 1912 году в 27-летнем возрасте в Бреслау (Вроцлаве), где он тогда работал, сделавшем главное открытие своей жизни — описавшем эозинфильные включения в нейронах нескольких зон головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Ф. Леви обнаружил внутриклеточные включения в моторном ядре блуждающего нерва и ядре Мейнерта, но не в черной субстанции, с поражением которой в настоящее время связывают развитие основных двигательных нарушений при БП. Эту задачу выполнил другой молодой ученый — наш соотечественник К.Н. Третьяков, который в 1917 году, находясь на стажировке в парижской клинике Сальпетриер, описал дан-

ные включения в клетках черной субстанции и предложил называть их «тельца Леви» [4]. В течение нескольких десятилетий тельца Леви считались патоморфологическим маркером БП. Однако после работ К. Косака стало ясным, что речь идет о принципиально новом состоянии, связанном с тельцами Леви, основным проявлением которого является не паркинсонизм, а деменция. Косака предложил обозначать его как болезнь диффузных телец Леви, что отражало более широкую распространенность патологического процесса, который не ограничивался подкорковыми структурами, а распространялся на лимбическую систему и церебральную кору.

Опубликованная на английском языке работа К. Косака произвела «взрыв». По всему миру стали сообщать о новых и новых случаях деменции, связанной с тельцами Леви. Этому способствовал прогресс в гистохимических методах обнаружения корковых телец Леви, которые недостаточно хорошо выявлялись традиционным гематоксилин-эозином. Появление методик окрашивания, основанных на применении антител к убиквитину, а затем и к альфа-синуклеину — белку, оказавшемуся основным компонентом телец Леви, позволило более надежно выявлять их в корковых нейронах. В результате обнаружилось, что, во-первых, дегенеративный процесс с образованием телец Леви, является относительно частой причиной деменции, а во-вторых, в большинстве случаев он проявляется столь характерной клинической картиной, что его можно диагностировать прижизненно, опираясь на комплекс специфических клинических признаков [26].

Первый вариант критериев клинической диагностики «деменции с тельцами Леви» был разработан международной группой экспертов под руководством I. McKeith в 1995 году, затем совершенствовались в 1999, 2005, 2017 гг. [23, 25, 27]. Специфичность критериев 2005 года оказалась достаточно высокой (92%), что позволяет избежать ложноположительной диагностики заболевания, но его чувствительность остается более низкой (83%), то есть, следуя критериям, мы пропускаем не менее четверти случаев заболевания с атипичной симптоматикой [27]. В связи с этим потребовалась новая редакция критериев, которая была опубликована в 2017 году. Она направлена на более ранний диагноз ДТЛ, поскольку он, с одной стороны, позволяет избежать ухудшений, прежде всего связанных с психофармакологическими средствами, а с другой стороны, открывает дорогу для назначения средств, способных замедлить нарастание симптомов.

Эпидемиология

Показатели частоты деменции с тельцами Леви (ДТЛ) в разных исследованиях сильно варьируют, даже при применении одних и тех критериев диагностики, что отражает ее сложность. При усреднении опубликованных данных можно заключить, что на долю ДТЛ приходится примерно 10-15% всех случаев деменции [4, 28], причем с возрастом доля ДТЛ (по крайней мере, в качестве одного из компонентов смешанного патологического процесса) увеличивается и у лиц старше 80 лет достигает 25%. На 1 случай ДТЛ приходится примерно 4 случая болезни Альцгеймера, 2 случая сосудистой деменции и 1 случай болезни Паркинсона с деменцией. Заболеваемость ДТЛ у мужчин и женщин примерно равна. Возраст начала заболевания может колебаться в широких пределах от 40 до 90 лет, но чаще всего ДТЛ дебютирует на 7-8 десятилетиях жизни [25]. При аутопсии тельца Леви находят примерно у трети умерших пожилых лиц, что позволяет отнести нейродегенерацию, связанную с формированием этих включений, к наиболее универсальным патологическим процессам, связанным со старением.

Этиология

Как и при болезни Альцгеймера (БА), большинство случаев ДТЛ носит спорадический характер, тем не менее, складывается впечатление, что семейные случаи при ДТЛ встречаются чаще, чем при БА или сосудистой деменции. Примерно у половины пациентов с ДТЛ выявились один или несколько родственников первой линии, страдавших деменцией или паркинсонизмом. В семейных случаях ДТЛ наблюдается клинический полиморфизм, затрудняющий медико-генетический анализ. Лишь в сравнительно небольшой части семейных случаев ДТЛ выявлены генетические мутации: трипликация гена α -синуклеина на 4-й хромосоме, мутации в гене LRRK2 на 12-й хромосоме

мутацией, изменения гена на коротком плече 2-й хромосомы (2q35-36), функциональное предназначение которого остается неясным. К факторам генетической предрасположенности к ДТЛ относят аллель $\epsilon 4$ гена апополипротеина Е на 19-й хромосоме и мутации в гене бета-глокоцереброзидазы на 1-й хромосоме, которые повышают риск развития ДТЛ в пожилом возрасте. Что касается факторов внешней среды, которые бы способствовали развитию ДТЛ у лиц с наследственной предрасположенностью, следует констатировать, что на сегодняшний день они неизвестны [28].

Патоморфология

Макроскопически у большинства больных ДТЛ, как и при множестве других нейродегенеративных заболеваний, выявляется диффузная атрофия мозга с расширением корковых борозд и боковых желудочков, хотя в среднем она менее выражена, чем при БА. Об этом же свидетельствуют и данные нейровизуализации, хотя и при ДТЛ, и при БА следует отметить крайнюю вариабельность степени церебральной атрофии. Тельца Леви и часто сопутствующие им «невриты Леви» — гистопатологические маркеры ДТЛ — возникают в результате скопления агрегатов альфа-синуклеина соответственно в теле нейронов или их отростках. Альфа-синуклеин и в норме присутствует в головном мозге, обеспечивая функционирование пресинаптических окончаний. При патологии происходит избыточное накопление альфа-синуклеина в клетке — либо в силу его избыточной продукции, либо из-за нарушения его внутриклеточного метаболизма. Таким образом, ДТЛ можно отнести к группе синуклеинопатий, куда также относятся БП и мультисистемная атрофия [17].

Развитие деменции при ДТЛ ассоциируется с дегенеративным процессом неокортексе и лимбической коре, прежде всего в передней поясной, парагиппокампальной извилинах, лобной и теменной коре. Как показывают современные методы функциональной нейровизуализации, уже на раннем этапе возникает снижение функции (гипометаболизм/гипоперфузия) затылочной коры, что может служить одним из дифференциально-диагностических признаков, отличающих ДТЛ от БА. Удивительно, но при этом атрофия и микроскопические признаки дегенерации, включая тельца Леви, в затылочной коре оказываются весьма умеренными. Таким образом, дисфункция затылочной коры, которая может ассоциироваться с ранним развитием зрительно-пространственных нарушений, по-видимому, связана с нарушением нейрохимических процессов (например, холинергической денервацией). Развитие паркинсонизма, наблюдаемое у большинства больных ДТЛ, связано с вовлечением в дегенеративный процесс черной субстанции и полосатого тела, расстройство сна — с поражением стволовых структур. Развитие вегетативной дисфункции объясняется как поражением стволовых ядер, так и вовлечением периферических вегетативных структур, что уже на

раннем этапе заболевания ведет к вегетативной дегенерации сердца [9, 17].

В некоторой части случаев дегенерация с формированием телец Леви наблюдается относительно изолированно, тогда в другой и, возможно, более многочисленной части случаев она сопровождается отложением в мозге амилоидного белка с формированием амилоидных бляшек, что сближает ДТЛ с БА, однако другой маркер БА-нейрофибрилярные клубочки, представляющие собой отложения внутри нейронов тау-протеина, от распространения которых в решающей степени зависит тяжесть повреждения мозга — в подавляющем большинстве случаев ДТЛ отсутствует. Поэтому нельзя сказать, что ДТЛ — результат комбинации БП и БА, как иногда об этом говорили ранее.

Взаимоотношение ДТЛ и БП

Является ли ДТЛ и БП — двумя вариантами одного заболевания или двумя разными нозологическими формами? Эта проблема за последние 10 лет бурно обсуждалась, но так и не нашла окончательного решения [28]. С одной стороны, между ДТЛ и БП много общего и прежде всего сами тельца Леви, с другой стороны, имеются существенные различия. Но так ли эти различия принципиальны, чтобы говорить о разных нозологических формах? Попробуем подойти к данной проблеме системно. В рамках каждой нозологической формы возможно большое число вариантов. Что же скрепляет их в единую болезнь? На наш взгляд, можно говорить о своего рода «триединстве» критериев нозологической формы:

Критерий каузальный — предполагает единство этиологии и патогенеза

Критерий морфологический или гистохимический — устанавливает единство патоморфологических изменений, как на клеточном, так и на субклеточном уровнях.

Критерий клинический, включающий единство клинических проявлений, сходство течения, общие подходы к лечению.

«Триединство» предполагает наличие всех трех критериев, при этом речь не идет о полной идентичности, скорее об отсутствии непреодолимых качественных различий. Тогда как количественные различия допускаются и могут быть основой вариативности в рамках одной нозологической формы. Хорошим примером может служить история представлений о мультисистемной атрофии. В первой половине 20-го века были описаны 3 разных клинических синдрома, имевших, казалось бы, различный морфологический субстрат: стриатонигральная дегенерация, синдром Шая — Дрейджера и оливопонтocerebellарная атрофия. Однако в 70-х годах удалось установить, что в основе первых двух и большинства случаев третьего синдромов лежит один и тот же дегенеративный процесс с формированием олигодендроглиальных включений, состоящих из того же альфа-синуклеина. Кроме того, помимо морфологического критерия, удалось подтвердить

наличие клинического критерия — оказалось, что по мере прогрессирования заболевания в той или иной степени выстраивается комбинация признаков всех трех синдромов. Что касается каузального критерия, то можно говорить об общих патогенетических звеньях и общей этиологии.

Посмотрим с этих позиций на соотношение ДТЛ и БП. Начнем с морфологического критерия — в основе обоих состояний лежит общий дегенеративный процесс, главная характеристика которого — накопление альфа-синуклеина с формированием телец Леви. Следует оговорить, патогенная значимость самих телец Леви остается дискуссионной — наиболее токсичная форма альфа-синуклеина — сравнительно небольшие олигомеры, именно они запускают вторичные звенья патологического процесса, ведущего к гибели клеток. Сами тельца Леви, по-видимому, не приближают гибель клетки, хотя, возможно, и не отдалают ее. Эта также общая черта и ДТЛ, и БП. Безусловно, существуют и различия на патоморфологическом уровне. В первую очередь, это разная последовательность охвата различных структур головного мозга. При БП, в соответствии с концепцией Н. Braak, процесс, условно говоря, развивается «снизу — вверх»: от ядер ствола и, возможно, периферических вегетативных структур — к подкорковым ядрам, лимбической системе и далее к коре. Это объясняет отставленное развитие деменции при БП [12, 22].

При ДТЛ патологический процесс развивается «не по Брааку» [19]. В части случаев можно говорить, что дегенерация распространяется «сверху вниз» — от коры к подкорковым образованиям — именно поэтому развитие деменции опережает развитие паркинсонизма. Но чаще дегенеративный процесс охватывает нервную систему с разных сторон — при этом одновременно поражаются весьма удаленные участки мозга и даже структуры периферической вегетативной системы. Таким образом, для ДТЛ характерен более агрессивный, быстрее прогрессирующий патологический процесс, но эти отличия скорее количественного, чем качественного порядка. Возможно, что такие качественные особенности морфологических изменений, как отложение амилоида в мозге, первичные дегенеративные изменения лимбической системы, а также стриатума (последние определяют низкую чувствительность дофаминергических средств) — скорее отражение более агрессивного варианта развития болезни, нежели признаки, указывающие на самостоятельный нозологический статус. К тому же, финальная фаза развития дегенеративного процесса при ДТЛ и БП с деменцией скорее общая, чем различная: патоморфологу, если он не знает анамнеза, будет весьма трудно отличить два этих состояния. Тельца Леви в коре обнаруживаются у 75-95% пациентов с БП. С другой стороны, отложения амилоида, считающиеся более характерным для ДТЛ, обнаруживаются более чем у половины больных БП с деменцией [30].

В спектре клинических проявлений между ДТЛ и БП также нет непреодолимой грани. Безусловно, можно называть много различий, но они скорее носят количественный характер и преимущественно предопределяются различиями в последовательности вовлечения мозговых структур. Что касается каузального критерия, то на сегодняшний день нельзя говорить о качественных различиях в этиологии и патогенезе ДТЛ и БП (возможно, в силу того, что ДТЛ они мало изучены).

Суммируя, можно сказать, что БП и ДТЛ скорее следует рассматривать не как две отдельные нозологические формы, а скорее, как два синдрома в рамках единого спектра, как два разных фенотипических варианта единого нейродегенеративного процесса, который, по предложению Mc Keith и соавт. (2005) может быть условно обозначен как «болезнь с тельцами Леви» [25]. Еще одним важным клиническим аргументом в пользу такого подхода является выявление многочисленных переходных форм, когда клиницисту трудно провести грань между двумя диагнозами. В связи с этим возникает и другой вопрос: «А надо ли эту грань проводить?». Тем не менее, по нашему убеждению, необходимо отличать больных ДТЛ от больных БП, так как это предопределяет разные подходы к ведению пациентов, особенно на ранней стадии. На поздних стадиях БП, когда присоединяется деменция, постепенно нивелируются различия не только в фенотипах, но и в подходах к терапии БП и ДТЛ.

В одной из последних публикаций Mc Keith остроумно сравнил дискуссии, являются ли ДТЛ и БП одной или двумя болезнями, с ожесточенными спорами, которые вели персонажи «Путешествия Гулливера» Д.Свифта по поводу того, следует ли разбивать яйцо с острого или тупого конца [28]. Возможно, что рассмотрение ДТЛ и БП в рамках единого заболевания — это промежуточная точка в дискуссии, и активно ведущаяся сейчас работа по изучению биомаркеров в биологических жидкостях изменит взгляд на эту проблему.

В любом случае актуальным представляется изучение тех факторов, модифицирующее действие которые предопределяют разные сценарии развития патологического процесса («болезни телец Леви»), в том числе в его наиболее агрессивном варианте при ДТЛ. На сегодняшний день можно назвать, по меньшей мере, два таких фактора. Во-первых, старение — чем позднее дебютирует БП, тем в большей степени ее клинические проявления близки к ДТЛ [21]. Во-вторых, генетический. Хорошо известно, что мутация гена альфа-синуклеина, заключающаяся в его удвоении (дупликация), клинически проявляется картиной, типичной для БП, а вот утроение (трипликация) этого гена, в результате которого усиливается продукция альфа-синуклеина, приводит к клинической картине, соответствующей ДТЛ — и по раннему развитию деменции, и по раннему проявлению вегетативной недостаточности.

Клинические проявления

Спектр клинических проявлений ДТЛ весьма широк и включает когнитивные, нейропсихиатрические, двигательные нарушения, вегетативную дисфункцию, нарушения сна и бодрствования [2, 4, 8, 22]. Нарушения в каждой из этих сфер должны быть выявлены и тщательно оценены, что важно как для диагностики, так и для планирования терапии.

Когнитивное снижение — облигатное проявление ДТЛ. Большинство случаев ДТЛ характеризуется своеобразным нейропсихологическим профилем, в котором причудливо переплетаются расстройства подкоркового и коркового характера. На ранней стадии в нейропсихологическом статусе доминируют нарушения нейродинамического и регуляторного типа, ведущим из которых является нарушение внимания, причем страдают как концентрация, так и особенно устойчивость внимания.

Для ДТЛ характерно также раннее и быстрое развитие зрительно — пространственных нарушений, являющихся одной из главных основных «визитных карточек» заболевания [5]. Поначалу затруднение в выполнении тестов объясняются скорее нарушением внимания, планирования и выполнения сложных конструктивных задач и лишь частично гнозиса. Но по мере прогрессирования заболевания довольно быстро присоединяются операциональные нарушения, связанные с дисфункцией зрительных ассоциативных путей. Со временем появляются ошибки зрительного распознавания предметов, знакомых, наконец, близких родственников. Более того, страдает идентификация и самого себя — видя свое отражение в зеркале пациент (обычно с продвинутой стадией ДТЛ) принимает его за другого человека (симптом зеркала). Нарушение регуляторных (лобных) и зрительно-пространственных функций служит одной из основных предпосылок для раннего появления зрительных галлюцинаций. Память при этом остается более сохранной и характеризуется дефектом не запоминания, консолидации и хранения, а скорее нарушением поиска и воспроизведения следов, что связано с дисфункцией лобных отделов и относительной интактностью медиальных отделов височных долей. Нередко родственники с удивлением слышат от больного в минуты просветления рассказ о событиях прошлой жизни с такими деталями, о которых сами давно забыли.

Другой характерной особенностью психического статуса служат флуктуации, характеризующиеся преходящими эпизодами снижения внимания и активности с аспонтанностью, ареактивностью, а иногда и спутанностью сознания. Подобные эпизоды ухудшений могут длиться от нескольких минут до нескольких часов и зачастую ошибочно расцениваются как проявления сосудисто-мозговой недостаточности или как эпилептический феномен. Флуктуации психического статуса встречаются и при других формах де-

менции — сосудистой деменции или БА, но только при ДТЛ они возникают уже на раннем этапе заболевания. При ДТЛ часто возникают и более долговременные флуктуации, характеризующиеся наличием «плохих» и «хороших» дней (флуктуации «второго порядка») или многодневными эпизодами декомпенсации основных проявлений заболевания (флуктуации «третьего порядка»).

Эпизоды декомпенсации часто бывают следствием неадекватной терапии, дегидратации, интеркуррентных заболеваний, перегревания, но иногда возникают и спонтанно. В тяжелых случаях они могут закончиться летальным исходом, в более легких — восстановлением прежнего функционального состояния. Но чаще всего восстановление бывает частичным, что переводит пациента на ступеньку выше в прогрессирующем течении заболевания.

Психотические нарушения — еще одна типичная, диагностически важная черта ДТЛ, которая нередко оказывает драматическое влияние на последующее течение заболевания [7]. Но, с другой стороны, хотелось бы подчеркнуть, что это не облигатный симптом ДТЛ, и не менее 20% больных не имеют психотических расстройств вплоть до финальной фазы заболевания. Иногда зрительные галлюцинации, считающиеся наиболее характерным вариантом психотических нарушений при ДТЛ, появляются уже в продромальной фазе заболевания, когда собственно еще нет нарушения повседневной активности, позволяющей диагностировать деменцию.

Спектр психотических нарушений при ДТЛ включает, наряду со зрительными галлюцинациями, так называемые «экстракампилярные» феномены (ощущения присутствия постороннего или ощущения прохождения кого-либо мимо), галлюцинации иных модальностей (слуховые, тактильные, соматические), иллюзии, бредовые синдромы (часто связанные по содержанию с галлюцинациями), синдромы нарушения идентификации (например, синдром Капгра и др.), делирий. Нередко психотические расстройства провоцируются внешними факторами, прежде всего противопаркинсоническими средствами (особенно холинолитиками, агонистами дофамина, амантадином, в меньшей степени леводопой) или интеркуррентными заболеваниями, но предпосылки к их развитию складываются по мере прогрессирования дегенеративного процесса. Раннее выявление психотических нарушений имеет важное практическое значение, так как позволяет правильно спланировать лечения и избежать их быстрой эскалации от более простых и относительно легко купирующихся к сложным, резистентным к терапии.

Спектр нейропсихиатрических расстройств следует дополнить тревогой и депрессией, часто появляющихся уже на продромальной стадии заболевания, но сохраняющихся и на более поздних стадиях, а также такими синдромами, как апатия, возбуждение, расторможенность, которые, как правило, появляются на более поздней стадии заболевания, существенно затрудняя уход за больными.

Двигательные нарушения при ДТЛ в первую очередь характеризуются симптомами паркинсонизма. На более ранних стадиях экстрапирамидная патология встречается только у 50% больных и зачастую представлена сравнительно мягкими симптомами. Нередко это вводит в заблуждение врача-невролога, если он поверхностно осмотрел пациента и не обратил внимание на выраженные когнитивные и нейропсихиатрические расстройства. В результате он ошибочно диагностирует раннюю стадию БП и в соответствии с этим назначает агонисты дофамина, холинолитики или амантадин, которые у этой категории больных могут провоцировать психотические нарушения. Далее больной переводится в психиатрическое учреждение, где ему по поводу психоза назначают нейролептики, применение которых даже в минимальных дозах у пациентов с ДТЛ способно привести к резкому ухудшению состояния по типу акинетического криза, заканчивающегося как минимум у трети больных летальным исходом. Обычно этой цепи ошибок удается избежать при соблюдении простого правила — назначения противопаркинсонической терапии после хотя бы краткого нейропсихологического тестирования.

По мере прогрессирования заболевания частота выявления экстрапирамидных симптомов увеличивается до 80%. Паркинсонизм при ДТЛ характеризуется более частым левосторонним дебютом, ранним развитием аксиальных нарушений (гипомимии, постуральной неустойчивости с частыми падениями, ранним нарушением ходьбы с застываниями, туловищной брадикинезии, камптокормии, дисфонии или дизартрии). Относительно часто наблюдаются миоклонии или миоклонический тремор в пальцах кистей и оромандибулярная дискинезия.

Нарушение сна и бодрствования могут проявляться у больных ДТЛ задолго до появления других симптомов заболевания. Это в первую очередь относится к расстройству поведения («психомоторному возбуждению») в фазе сна с быстрыми движениями глаз. Он может предшествовать другим проявлениям болезни за несколько десятков лет. Диагностическую значимость данного симптома трудно переоценить: если он выявляется у больного с развившейся деменцией, то с высокой (хотя и не 100%) вероятностью указывает на ДТЛ или БП с деменцией. Еще один нередкий симптом — дневная сонливость.

Раннее развитие вегетативной дисфункции — еще одно из наиболее характерных проявлений ДТЛ, связанное с поражением стволовых вегетативных структур, боковых рогов спинного мозга, периферической вегетативной системы. Наиболее частые вегетативные проявления нейрокардиоваскулярная нестабильность с ортостатической гипотензией и склонностью к обморокам, нейрогенные нарушения мочеиспускания (учащенное императивное мочеиспускание, никтурия, в последующем частичная задержка или недержание мочи), дисфункция желудочно — кишечного тракта (гастропарез, запоры или диарея).

Диагностика

Нет ни одного патогномичного симптома, который бы позволил поставить диагноз ДТЛ. Нет ни одного дополнительного метода исследования, с помощью которого диагноз мог быть поставлен вне клинического контекста. На сегодняшний день диагностика основывается на анализе всего комплекса клинических признаков и результатов нейропсихологического тестирования при учете в ряде случаев результатов инструментальных методов исследования. Общеизвестными являются критерии диагностики, разработанные McKeith с соавт. в редакции 2017г. [27] (табл. 1).

С первого варианта критериев, опубликованных в 1996 году существовало так называемое «правило одного года», согласно которому диагноз ДТЛ мог быть поставлен только если деменция развивалась не позднее одного года от момента симптомов появления симптомов паркинсонизма. В противном случае ставился диагноз БП с деменцией. В настоящее время с учетом уже рассмотренной условности выделения ДТЛ и БП указанное правило трансформировали, и теперь оно звучит более объективно: если симптомы деменции появляются на фоне развернутой клиники БП, то ставится диагноз БП с деменцией, в противном случае (если симптомы деменции предшествуют симптомам паркинсонизма, развиваются параллельно им или возникают на фоне их легкой выраженности) — ставится диагноз ДТЛ. Единственное изменение в критериях диагностики, которое созрело по мнению многих специалистов с момента их последней редакции, — придание более высокого статуса с введением в число основных признаков расстройству поведения во сне с быстрыми движениями глаз.

Данные дополнительных методов исследования необходимы для исключения других возможных причин деменции. Например, КТ или МРТ головного мозга необходимы для исключения структурных поражений головного мозга, например, нормотензивной гидроцефалии или цереброваскулярной патологии. В пользу ДТЛ при наличии характерной клинической картины свидетельствует отсутствие при КТ или МРТ выраженных сосудистых или иных изменений, лучше объясняющих клиническую картину. Но при этом допускается умеренная или выраженная диффузная церебральная атрофия с немногочисленными лакунарными очагами и/или умеренным перивентрикулярным лейкоареозом. В некоторых случаях у больных с типичной клиникой ДТЛ и наличием обширных сосудистых изменений в мозге по данным КТ и МРТ можно диагностировать смешанную деменцию. Выраженность церебральной атрофии и особенно атрофии гиппокампа при ДТЛ может быть существенно ниже, чем при БА, даже при сопоставимой тяжести деменции.

К сожалению, функциональные методы нейровизуализации малодоступны в нашей стране, поэтому обсуждение их места в клинической практике носит отчасти схоластический характер, тем

не менее, оно имеет значение, хотя бы для планирования технической оснащенности здравоохранения. Во-первых, нет ни одного метода исследования, который бы позволял дифференцировать ДТЛ с БП, что дополнительно подчеркивает их нозологическое единство. Все основные методы функциональной визуализации в первую очередь могут использоваться для дифференциации ДТЛ с БА, а также лобно-височными дегенерациями с синдромом паркинсонизма.

Еще недавно казалось, что наиболее перспективным методом является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флуорозедек-сиглюкозой, однако ее диагностическая значимость (как чувствительность, так и специфичность) оказалась недостаточной. ПЭТ с амилоидными лигандами (например, с Питсбургским соединением PiB), позволяющая верифицировать накопление амилоида в мозге, не дифференцирует ДТЛ с БА. Два наиболее важных с этой точки зрения метода — DATScan (и аналогичные методы), выявляющие дегенерацию нигростриарных нейронов, а также однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с 123I-метайодобензилгуанедином (МИБГ), выявляющая дегенерацию постганглионарных симпатических нейронов, иннервирующих сердце (симпатическую денервацию сердца). Оба метода позволяют надежно дифференцировать ДТЛ с БА, особенно на ранней (в том числе продромальной) стадии дегенеративного процесса.

Наконец, еще 2 практически важных проблемы. Нейродегенерация с формированием ТЛ нередко является лишь одним из компонентов смешанного патологического процесса, ведущего к деменции. Даже оставив за скобками отложения амилоида, которое носит относительно неспецифический характер, следует констатировать, что у части больных ДТЛ встречается тау-патология (нейрофибрилярные клубочки), типичная для БА («вариант БА тельцами Леви»). В подобных случаях альцгеймеровский компонент способен маскировать классические клинические признаки ДТЛ, что затрудняет диагностику. Своего рода биомаркером я альцгеймеровских изменений в мозге может служить атрофия гиппокампа, но здесь необходимы дополнительные исследования. Более того, по нашим наблюдениям, в подобных случаях при МРТ часто выявляется и дополнительное более или менее выраженное сосудистое поражение мозга, что может быть связано с амилоидной ангиопатией. В любом случае это указывает на особый, как правило, более агрессивный характер патологического процесса («ДТЛ-плюс»).

Наконец, о формулировке диагноза. Следует признать, что термин «ДТЛ» с трудом приживается в повседневной практической работе неврологов и психиатров. Причины многообразны, но в том числе они заключаются в стигматизированности диагноза «деменция», и в патоморфологическом характере термина «тельца Леви». В связи с этим импонирует подход разработчиков готовящегося 5-го переиздания «Руководства по диагностике и

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	-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
3. Клинические признаки, поддерживающие диагноз	-Выраженная гиперчувствительность к нейролептикам -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	Часто присутствуют, иногда на ранней стадии, но не имеют доказанной диагностической специфичности
4. Биомаркеры, указывающие на диагноз	- 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	Наличие хотя бы 1 биомаркера достаточно для вероятного диагноза при наличии хотя бы 1 основного признака; в отсутствие основных признаков — достаточно для возможного диагноза**
5. Биомаркеры, поддерживающие диагноз	- 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 флуоридезоксиглюкозой) - Выраженная медленноволновая активность на ЭЭГ с транзиторными острыми волнами в височных отведениях	
6. Признаки, снижающие вероятность диагноза	-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 -Появление симптомов паркинсонизма на стадии тяжелой деменции	

Примечания

* Нарушение внимания, регуляторных и зрительно-пространственных функций бывает выражено уже на ранней стадии заболевания, тогда как нарушение памяти может становиться выраженным или стойким позднее, по мере его прогрессирования.

** Вероятный диагноз ДТЛ не может быть установлен лишь на основе биомаркеров, удостоверяющих диагноз.

Если деменция возникает на фоне развернутой клинической картины болезни Паркинсона, следует использовать термин «болезнь Паркинсона с деменцией» (БПД). В клинической практике следует использовать тот термин, который наиболее соответствует клинической ситуации, оба клинических фенотипа могут собирательно обозначаться как «болезнь с тельцами Леви». При проведении научных исследований, в которых необходимо различать ДТЛ и БПД, по-прежнему рекомендуется использовать правило 1-го года между началом деменции и паркинсонизмом.

статистическому учету психических расстройств» (DSM V), в соответствии с которым предлагается выделять «малое (легкое) нейрокогнитивное расстройство» (соответствует умеренному когнитивному расстройству) и «большое (выраженное) нейрокогнитивное расстройство (соответствует деменции) вследствие вероятной (или возможной) «болезни телец Леви». Мы в нашей практике используем следующую диагностическую формулу: «Нейродегенеративное заболевание по типу болезни телец Леви с выраженными когнитивными нарушениями». Кроме того, в диагнозе должны быть перечислены другие синдромы, ограничивающие жизнедеятельность больных. Напомним, что при статистическом учете должны быть использованы следующие коды МКБ-10 (G31.8, F02.8*).

Продромальная стадия ДТЛ

Полиморфность клинической картины ДТЛ проявляется уже на продромальной стадии, когда диагноз деменции еще не может быть выставлен согласно международным критериям («пред-ДТЛ»). В этой стадии когнитивный дефицит, нарушающий социальную адаптацию (за исключением наиболее сложных видов деятельности), может быть расценен как умеренное когнитивное расстройство. По-видимому, развитию ДТЛ могут предшествовать различные феноменологические варианты умеренного когнитивного расстройства, как монофункциональные (связанные с преимущественным нарушением внимания, лобных или зрительно — пространственных функций), так и полифункциональные, при которых отмечается дефицит нескольких когнитивных функций. Важное значение могут иметь такие дополнительные признаки, как положительный семейный анамнез, симптомы паркинсонизма, расстройство поведения во сне с БДГ, ранние признаки вегетативной недостаточности (в том числе запоры, гиперсаливация, склонность к ортостатической гипотензии), депрессия, зрительные галлюцинации и другие нейропсихиатрические проявления. Активный поиск лабораторных биомаркеров ДТЛ в крови или ЦСЖ пока не принес удовлетворительных результатов. [8, 10, 26]

McKeith I. и соавт. предложили выделить три фенотипа продромальной стадии ДТЛ: 1) с преобладанием когнитивных нарушений (УКР), 2) с психотическими нарушениями, 3) с преобладанием аффективных нарушений [26]. В отличие от болезни Альцгеймера, продромальная стадия которой всегда представлена когнитивными нарушениями, продромальную стадию ДТЛ можно предположительно диагностировать на основании нейропсихиатрических и вегетативных или двигательных симптомов даже в отсутствие когнитивной дисфункции. Особенности дебюта клинической картины ДТЛ в ряде случаев позволяют прогнозировать дальнейшее течение болезни и эффективность терапии.

В таблице 2 представлен спектр клинических симптомов, предложенных McKeith I.G. и соавт.

в качестве ранних признаков болезни телец Леви. Данные получены при опросе пациентов о симптомах и проявлениях, которые они отмечали за 10-15 лет до установления диагноза. Несмотря на то, что клинические признаки ДТЛ и деменции при БП (БПД) аналогичны и разница определяется только временной последовательностью возникновения симптомов, патоморфологические исследования демонстрируют, что раннее развитие когнитивных нарушений при ДТЛ определяется не столько основными патоморфологическими изменениями (накопление телец Леви), сколько присоединением других патогенетических механизмов, в частности, альцгеймеровской патологии.

Раннее и более точное обнаружение ДТЛ необходимо для прогнозирования течения заболевания, своевременного назначения эффективной фармакотерапии, оптимального лечения во избежание негативных последствий антипсихотической терапии.

Таблица 2. Клинические проявления, указывающие на продромальную стадию болезни телец Леви

Ранние симптомы (5-15 лет до деменции)
<ul style="list-style-type: none"> • Гипсомия • Расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз • Запоры • Постуральное головокружение • Нарушение мочеиспускания • Гиперсаливация • Гипергидроз
Промежуточные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Делирий: спровоцированный или спонтанный • Депрессия позднего возраста
Более поздние симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Когнитивные нарушения (умеренные когнитивные нарушения неамнестического типа) • Зрительные галлюцинации, иллюзии • Паркинсонизм

Лечение

К сожалению, в настоящее время мы не располагаем средствами, способными приостановить или хотя бы замедлить распространение дегенеративного процесса при ДТЛ. Перспективной представляется разработка препаратов, прежде всего, иммунопрепаратов, которые могли бы тормозить агрегацию альфа-синуклеина или растворять уже образовавшиеся агрегаты [11]. Потенциально полезными при ДТЛ могут быть также средства, тормозящие процессы апоптоза, воспаления, блокирующие синтазу оксида азота, токсическое действие избытка глутамата, инсулинорезистентность.

Сегодняшние подходы к лечению заключаются в воздействии не столько на патогенез заболевания, сколько на патогенез его симптомов. В связи с этим, планируя лечение, прежде всего, необходимо правильно выбрать «терапевтические мишени», в наибольшей степени влияющие на тя-

жесть состояния пациента — это могут быть когнитивные, аффективные, психотические, двигательные, вегетативные и другие расстройства. Не менее важно адекватно оценивать получаемый результат. Длительное назначение любого препарата возможно лишь после того, как врач убедится, что он оказывает лечебный эффект [4].

Важное значение имеют немедикаментозные мероприятия — разъяснение сути заболевания пациентам и особенно их близким, их психологическая поддержка, обучение приемам ухода за пациентом, адекватному реагированию на его измененное поведение, способам нормализации сна, выработка адекватных ожиданий от проводимой терапии, умения уловить даже минимальные положительные изменения.

Фармакотерапия должна быть крайне осторожной и взвешенной — больные исключительно чувствительны к различным фармакологическим средствам: назначение препарата по поводу одного синдрома может вызвать усугубление другого синдрома. Сложные нейрохимические коллизии при ДТЛ приводят к тому, что бывает трудно ослабить симптомы паркинсонизма, не усиливая психические и прежде всего психотические расстройства, и наоборот, корригировать психические нарушения, не вызывая ухудшения двигательных функций.

Важнейший фактор развития когнитивных нарушений — дегенерация нейронов базального ядра Мейнерта с утратой холинергических проекций в кору и гиппокамп. Холинергический дефицит при ДТЛ выражен в большей степени, чем при БА (количество крупных холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта снижено на 75-80%, тогда как при БА — примерно на 50%) [20, 30]. Более того, при ДТЛ страдают также мезопонтинные холинергические нейроны, функция которых связана с обеспечением цикла «сон-бодрствование», постуральной устойчивости и ходьбы. В настоящее время ингибиторы холинэстеразы являются основной группой препаратов для лечения ДТЛ. Положительный эффект ингибиторов холинэстеразы на когнитивные и нейропсихиатрические нарушения показан в целом ряде клинических исследований [20]. Наиболее хорошо при ДТЛ исследована эффективность ривастигмина.

В 2 плацебо — контролируемых исследованиях показано, что прием ривастигмина может уменьшать выраженность когнитивных и психотических нарушений у больных ДТЛ. Наиболее четко улучшались внимание и речевая активность [25]. Почти у 80% пациентов произошло уменьшение выраженности зрительных галлюцинаций. Отмечено также уменьшение дневной сонливости, агрессии, тревоги, улучшение повседневной активности, расстройства поведения во сне с быстрыми движениями глаз. Сопоставимые результаты, но в менее масштабных исследованиях, были получены в отношении донепезила и галантамина [3, 14, 29]. Побочные эффекты отмечаются у четверти пациентов, принимавших ингибиторы холинэстеразы (чаще всего тошнота, диа-

рея, брадикардия, возбуждение), но, как правило, они не требуют отмены препарата. Отмечено несколько казуистических случаев ухудшения симптомов паркинсонизма, как правило, у больных с моторными флуктуациями, принимающими относительно большие дозы препаратов леводопы. С другой стороны, есть обнадеживающие данные о способности ингибиторов холинэстеразы снижать риск падений у больных БП с деменцией, но они нуждаются в дополнительной проверке. Ингибиторы холинэстеразы следует назначать при ДТЛ на как можно более ранней стадии заболевания, так как это может обеспечить максимальный долгосрочный стабилизирующий эффект.

По нашим данным реакция на ингибиторы холинэстеразы выше у пациентов со зрительными галлюцинациями, выраженными вегетативными нарушениями, более высокими показателями памяти, то есть при меньшей выраженности альцгеймеровских изменений. Этот вывод был подтвержден и данными нейровизуализации: эффект ингибиторов оказался ниже при более выраженной атрофии гиппокампа и более значительном отложении амилоида по данным ПЭТ с PiB.

Альтернативой ингибиторам холинэстеразы может быть модулятор глутаматных NMDA-рецепторов мемантин. В двух плацебо-контролируемых и нескольких открытых исследованиях показано, что препарат существенно ослаблял выраженность нейропсихиатрических и поведенческих нарушений, хотя в меньшей степени влиял на собственно когнитивные нарушения. По некоторым данным, мемантин уменьшает выраженность флуктуаций, способствует нормализации сна и ослаблению орофациальной дискинезии [6, 15]. На стадии среднетяжелой и тяжелой перспективна комбинация мемантина и ингибитора холинэстеразы — не только с точки зрения эффективности, но и с точки зрения безопасности. У пациентов, принимавших комбинацию двух препаратов, отмечено меньшее число холинергических побочных эффектов, свойственных ингибиторам холинэстеразы, особенно связанных с дисфункцией желудочно-кишечного тракта.

Для коррекции психотических нарушений могут применяться малые дозы клозапина или кветиапина, которые относительно безопасны у больных ДТЛ. При применении других атипичных антипсихотиков риск ухудшения двигательных функций существенно выше. Данные об антипсихотической активности пимавансерина, являющегося селективным обратным агонистом 5HT_{2A}-рецепторов, при БП и ДТЛ противоречивы. При депрессии препараты выбора — антидепрессанты, не оказывающие холинолитического действия (например, циталопрам, сертралин или венлафаксин). Для лечения паркинсонизма у пациентов с ДТЛ в первую очередь следует использовать препараты леводопы, обладающие наибольшим противопаркинсоническим эффектом и при этом в меньшей степени, чем другие средства, способные провоцировать психотические нарушения. У большинства больных доза леводопы колеблет-

ся в диапазоне от 200 до 600 мг/сут. Иногда дозу леводопы удается поднять до эффективной лишь с помощью корректоров, в роли которых могут выступать ингибиторы холинэстеразы, атипичные нейролептики, флудрокортизон и домперидон (блокирующие артериальную гипотензию). У больных с застываниями при ходьбе иногда эффективен ингибитор МАО В разагилин, который, по данным проведенного нами небольшого исследования, относительно безопасен при ДТЛ и не повышает риск психотических нарушений.

Важное значение в повышении качества жизни больных имеет коррекция ортостатической гипотензии, которая может проводиться с помощью флудрокортизона, мидодрина, атомoksetина, а также ряда немедикаментозных приемов, в частности, достаточного потребления жидкости. Недавно показан положительный эффект в отношении гипотензии после приема пищи, которая часто сопровождается дополнительным ухудшением когнитивных функций, ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DDP-4) ситаглиптина.

Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М. — 2013. — 319с.
2. Левин О.С. Болезнь диффузных телесц Леви // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой — Смоленской, О.С. Левина. — М.: Медпресс-информ. — 2002. — С.233-256.
3. Левин О.С. Эффективность реминила при деменции с тельцами Леви. — Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2005. — №10. — С.10-15.
4. Левин О.С.: Деменция с тельцами Леви. Практические вопросы диагностики и лечения. — Москва. — 2006. — 66с.
5. Левин О.С., Амосова Н.А., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Сравнительное клинико-нейропсихологическое исследование больных болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви. — Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2004. — №1 — С.37-42.
6. Левин О. С. , Батукаева Л. А. Смоленцева И. Г. Амосова Н. А. Эффективность и безопасность мемантина при деменции с тельцами Леви. — Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2008. — №5. — С.37-42.
7. Левин О. С. , Аникина М. А. , Шиндряева Н.Н., Зимнякова О. С. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. — Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — № 6. — С.82-88.
8. Левин О.С., Васенина Е.Е., Аникина М.А., Макотрова Т.А. Деменция с тельцами Леви // Журн неврол и психиат. — 2012. — №10. — С.3-12.
9. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Деменция с тельцами Леви. — Неврологический журнал. — 2003. — №6. — С.4-11.
10. Чимагомедова А.Ш., Васенина Е.Е., Левин О.С. Диагностика деменции с тельцами Леви на продромальной стадии // Журн неврол и психиат. — 2017. — №6. — С. 23-32.
11. Aarsland D., Ballard C., Rongve A. Clinical Trials of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. — Curr Neurol Neurosci Rep. — 2012. — DOI 10.1007/s11910-012-0290-7
12. Braak H., Rüb U., Jansen Steur E.N.H, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. — Neurology. — 2005. — Vol.64. — P.1404-1410.
13. DSM-5: The Future of Psychiatric Diagnosis .http://www.dsm5.org
14. Edwards K; Royall D; Hershey L; et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. — Dement Geriatr Cogn Disord. — 2007. — Vol.23. — P.401-405.
15. Emre M; Tsolaki M; Bonuccelli U; et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. — Lancet Neurol. — 2010. — Vol.9. — P.969-977.
16. Fujishiro H., Nakamura S., Sato K., Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies // Geriatr Gerontol Int. — 2015. — V.15. — P. 817-826.
17. Gomez-Tortosa E., Newell K., Irizarry M.C., et al. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. — Neurology. — 1999. — Vol.53. — P.1284-1291.
18. Graff-Radford J., Boeve F, Pedraza O. et al. Imaging and acetylcholinesterase inhibitor response in dementia with Lewy bodies. — Brain. — 2012. — doi:10.1093/brain/aww173
19. Halliday G, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease Ann. — N.Y. Acad. Sci. — 2010. — Vol.1184. — P.188-195.
20. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. — Neurology. — 2010. — Vol.74. — P.885-892.
21. Kosaka K. Dementia and neuropathology in Lewy body disease. — Adv Neurol. — 1993. — Vol.60. — P.456-463.
22. Kotzbauer P. T., Cairns N. J., Campbell Meghan C. et al. Pathologic Accumulation of α -Synuclein and A β in Parkinson Disease Patients With Dementia// Arch Neurol. — 2012. — doi:10.1001/archneurol.2012.1608
23. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB workshop //Neurology. — 1996. — Vol.47. — P. 1113-1124.
24. McKeith IG, Del Ser T, Spano PF, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. — Lancet. — 2000. — Vol.356. — P. 2031-2036.

25. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium.* — *Neurology.* — 2005. — Vol.65. — P. 1863–1872.
26. McKeith I., Taylor J., Thomas A., Donaghy P. and Kane J. *Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease // Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.* — 2016. — V.29. — P. 249-253.
27. McKeith I., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium // Neurology.* — 2017. [Epub ahead of print]
28. McKeith I. *DLB and PDD: the same or different? Is there a debate?—Int Psychogeriatr.,* — 2009. — V.21. — P. 220-224.
29. Rojas-Fernandez CH. *Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies.* — *Ann Pharmacother.* — 2001. — Vol.35. — P. 202–205.
30. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. *Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease.* — *Arch Gen Psychiatry.* — 2002. — Vvol.59. — P. 946–951.

Сведения об авторах

Левин Олег Семенович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, E-mail: oslevin@mail.ru.

Васенина Елена Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Чимагомедова Ачча Шахбулатовна — аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Дудченко Надежда Георгиевна — аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.