

Формы ЛВД, ассоциированные с двигательными расстройствами:

ПАРКИНСОНИЗМ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НАДЪЯДЕРНЫЙ ПАРАЛИЧ,
КОРТИКОБАЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ, БАС

Лобно-височная деменция – это группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующими когнитивными, поведенческими и речевыми нарушениями и часто моторными симптомами, в основе которых лежит поражение лобных и височных долей.

Клинические подтипы ЛВД:

- ▶ Поведенческая форма ЛВД (пфЛВД)
- ▶ Семантическая форма ППА (сфППА)
- ▶ Аграмматическая форма ППА (афППА)

Связанные с ЛВД расстройства:

- ▶ ЛВД с фенотипом прогрессирующего надъядерного паралича
- ▶ ЛВД с фенотипом кортикобазального синдрома
- ▶ ЛВД с сочетанием с болезнью двигательного нейрона.

*Термин «лобно-височная долевая дегенерация» используется в том случае, когда у пациента с клинической картиной ЛВД была выявлена мутация, вызвавшая ЛВДД, или гистопатологическое подтверждение ЛВДД на биопсии или аутопсии.

Паркинсонизм

– брадикинезия (основной симптом) + ригидность и/или тремор и/или постуральная неустойчивость.

Атипичный паркинсонизм – ранняя деменция, частые падения, выраженная вегетативная недостаточность или атаксия.

В основе патологического процесса – мультисистемная дегенерация (деменция с тельцами Леви (ДТЛ), мультисистемная атрофия (МСА), ПНП, КБД и ЛВД).

Особенности паркинсонизма при ЛВД:

- ▶ у 40 % пациентов с ЛВД, чаще при пфЛВД, афППА и ЛВД, ассоциированной с болезнью двигательного нейрона, в отличие от сфППА
- ▶ Течение паркинсонизма тяжелое в сочетании с афППА, умеренное – с сфППА
- ▶ Симметричная мышечная ригидность, симметричная брадикинезия (как правило), паркинсоническая походка
- ▶ Тремор покоя, как правило, не характерен
- ▶ Может сопровождаться психотическими симптомами
- ▶ Скорость психомоторных реакций снижена и нарушена невербальная память
- ▶ У большинства пациентов отсутствует ответ на леводопу, или же ответ преходящий.

Прогрессирующий надъядерный паралич (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского)

- спорадическое нейродегенеративное заболевание позднего возраста, для которого характерны:
 - надъядерное нарушение движений глаз (особенно характерен парез взора вниз)
 - дистоническая ригидность аксиальных мышц (своеобразная «горделивая осанка»)
 - постуральные нарушения
 - псевдобульбарный синдром
 - деменция.

Впервые был описан в 1964 г. Стилом и соавт.

Эпидемиология:
распространённость: около 5 на 100 000 населения,
около 5% всех случаев паркинсонизма в популяции.

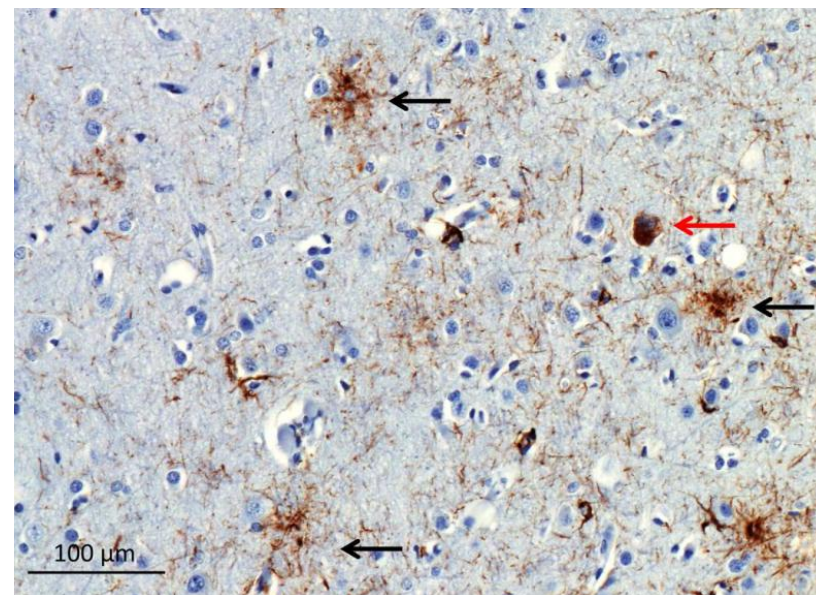
Генетика.

Тау-белок – это белок, вовлеченный в процессы сборки и стабилизации микротрубочек, кодируемый геном MAPT (microtubule associated protein tau), локализованном в хромосоме 17q21.

Отложение 4R тау белка связано с H1 глутинином MAPT гена

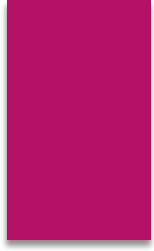
Патология.

4R-таупатия (тау-белок представлен 4R-изоформой).
4R-тау в виде плотных перикариальных «шаровидных» **нейрофибриллярных клубков** в нейронах. Также есть глиальные включения – **«хохлатые астроциты»**.



Onley NT, Salvatore S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. Neurol Clin. 2017 May; 35(2): 339–374.

Диагностические критерии ПНП по MDS-PSP (G. Hoglinger, 2017):



Ключевые признаки:

▶ Глазодвигательные нарушения:

- ▶ (O1) Вертикальный паралич взора
- ▶ (O2) Снижение скорости вертикальных саккад
- ▶ (O3) Апраксия открывания глаз

▶ Постуральная неустойчивость:

- ▶ (P1) Повторяющиеся ничем не спровоцированные падения в течение первых 3 лет заболевания
- ▶ (P2) Тенденция к падению при выполнении толковой пробы
- ▶ (P3) Более 2 шагов назад при выполнении толковой пробы

▶ Акинезия:

- ▶ (A1) прогрессирующие застывания при ходьбе в течение первых 3 лет заболевания
- ▶ (A2) паркинсонизм, аксиальная ригидность и отсутствие ответа на леводопу
- ▶ (A3) паркинсонизм, с/без тремора, с/без ответа на леводопу

▶ Когнитивные нарушения:

- ▶ (C1) Речевые нарушения, например, авППА или прогрессирующая апраксия речи
- ▶ (C2) Лобные когнитивные/поведенческие проявления
- ▶ (C3) Кортикобазальный синдром.

Поддерживающие признаки:

▶ Клинические подсказки:

- ▶ (CC1) Отсутствие реакции на леводопу
- ▶ (CC2) Гипокинетическая, спастическая дизартрия
- ▶ (CC3) Дисфагия
- ▶ (CC4) Фотофобия

▶ Нейровизуализационные признаки:

- ▶ (IF1) Доминирующая атрофия среднего мозга или гипометаболизм
- ▶ (IF2) Постсинаптическая стриарная дофаминергическая дегенерация.

▶ Уровни определённости:

- ▶ **Определённый ПНП**, золотой стандарт, может быть диагностирован постмортем в ходе нейropатологического исследования
- ▶ **Вероятный ПНП**, когда представлены клинические проявления, имеющие высокую специфичность
- ▶ **Возможный ПНП**, когда представлены клинические проявления с высокой чувствительностью
- ▶ **Клинические синдромы, напоминающие ПНП** включают синдромы с признаками, которые могут представлять собой ранние или малозаметные признаки ПНП.

Диагностические критерии ПНП по MDS-PSP (G. Hoglinger, 2017):

Диагностическая определенность	Определение	Комбинация	Доминирующий фенотип
Определенный ПНП	Золотой стандарт	Нейропатологический диагноз	Любой клинический фенотип
Вероятный ПНП	Высоко специфичный, но не очень чувствительный Подходит для терапевтических и биологических исследований	(O1 или O2) + (P1 или P2) (O1 или O2) + A1 (O1 или O2) + (A2 или A3) (O1 или O2) + C2	PSP-RS PSP-PGF PSP-P PSP-F
Возможный ПНП	Значительно более чувствительный, но менее специфичный Подходит для описательных эпидемиологических исследований и клинического использования	O1 O2+P3 A1 (O1 или O2) + C1 (O1 или O2) + C3	PSP-OM PSP-RS PSP-PGF PSP-SL PSP-CBS
Напоминающий ПНП	Напоминает ПНП, но не преодолевает порог для постановки вероятного или возможного ПНП Подходит для ранней идентификации	O2 или O3 P1 или P2 O3 + (P2 или P3) (A2 или A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3 или CC4) C1 C2 + (O3 или P3)	PSP-OM PSP-PI PSP-RS PSP-P PSP-SL PSP-F

Диагностика.

Неврологический статус

при наиболее распространённом варианте, синдроме Ричардсона, также могут наблюдаться дизартрия, апатия, депрессия, замедленность речи и мышления; по мере прогрессирования заболевания появляются вербальная апраксия, псевдобульбарный синдром и признаки поражения лобных долей.

Нейропсихологическое тестирование

у большинства пациентов с ПНП обнаруживаются когнитивные нарушения чаще всего по лобному типу. Наиболее часто выявляется замедленность функций и более низкий результат в тестах на исполнительную и речевую функции. Гнозис и память, как правило, сохраняются.

МРТ

атрофия среднего мозга с расширением межножковой цистерны и III желудочка, сагиттальный размер среднего мозга составляет обычно менее 16 мм (симптом «колибри»).

ПЭТ с ФДГ

гипометаболизм в лобных, хвостатых, среднемозговых и таламических областях.

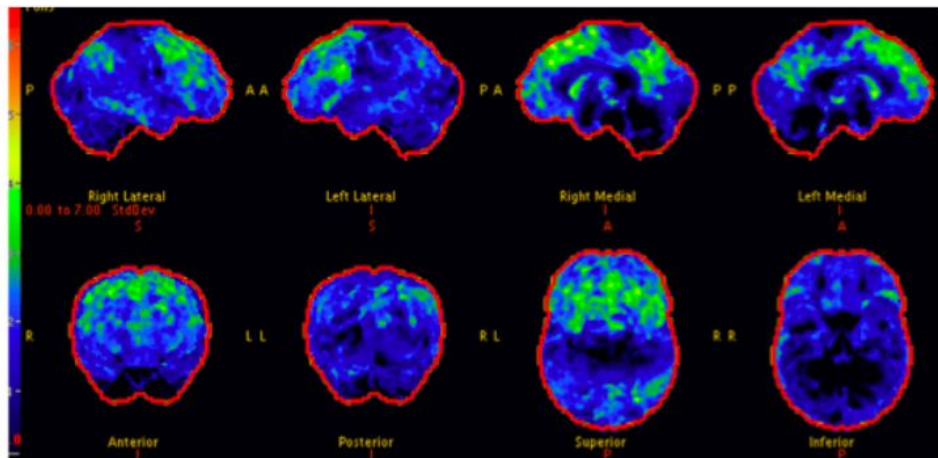


Fig. 2. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scan on the patient of Fig. 1B, demonstrating hypometabolism (as reflected by the regions in yellow and green) in the dorsolateral and mesial frontal regions, typical of PSP-RS.

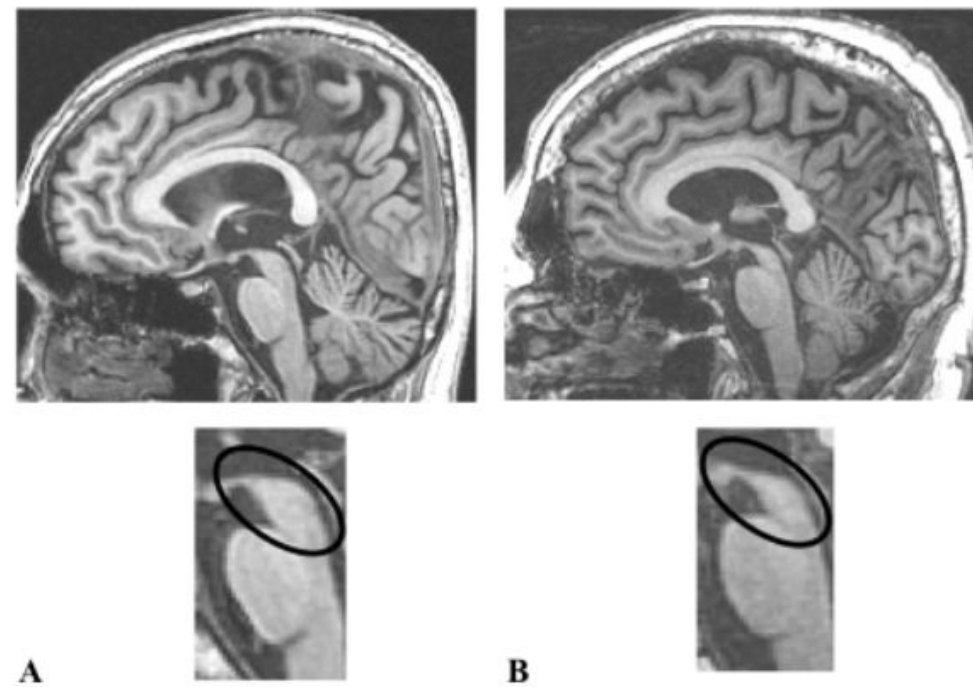


Fig. 1. Midsagittal T1-weighted MRI scan in a patient with Parkinson's disease (A) and in a patient with progressive supranuclear palsy – Richardson's syndrome (B). Note the thinning of the rostral midbrain (encircled) giving an appearance like the head and beak of a hummingbird ("the hummingbird sign").

ЛВД с фенотипом ПНП

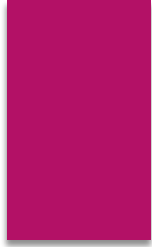
Этиология

Синдром ПНП может развиваться при лобно-височной долевым дегенерации, что связано с мутациями в генах MAPT (тогда развивается таупатия) и PGRN (происходит накопление белка TDP-43 – убиквитин-позитивные включения).

Наблюдается сочетание ЛВД (поведенческого варианта ЛВД или вариантов ППА) с ПНП-синдромом (как правило, синдром Ричардсона):

- ▶ Вертикальный паралич взора (особенно взгляд вниз, предшествует замедление вертикальных саккад); горизонтальный взгляд и саккады поражаются в меньшей степени
- ▶ Постуральная неустойчивость с падениями
- ▶ Аксиальная ригидность, гипокинезия симметричная, практически нет ответа на леводопу, дискинезий на терапию леводопой нет
- ▶ Финальная стадия заболевания – акинетический мутизм, полная офтальмоплегия и иммобилизация.

Дифференциальный диагноз ЛВД с фенотипом прогрессирующего надъядерного паралича и ПНП



Критерии	ЛВД с фенотипом прогрессирующего надъядерного паралича		ПНП
Этиология	Связана с мутациями в гене MAPT	Связана с мутациями в гене PGRN	Спорадическое заболевание
Патология	3R-таупатия	TDP-43 патология	4R-таупатия
Средний возраст появления	30-50 лет	60 лет	63 года
Семейный анамнез	Характерен (т.к. пенетрантность почти 100%)	Не всегда наблюдается (т.к. пенетрантность достигает 90% в 70 лет)	Не характерен
Сопутствующие проявления	Ранние нарушения эпизодической памяти и семантическая деменция; Ранние поведенческие изменения обычно предшествуют классическим симптомам ПНП	Когнитивные нарушения по лобному типу задолго до классических симптомов ПНП; Признаки поражения теменной доли – дискалькулия, апраксия конечности и др.; авППА; галлюцинации встречаются у 25% пациентов	—
МРТ	Симметричная лобно-височная атрофия	Ассиметричная лобно-височно-париетальная атрофия	Атрофия среднего мозга и верхней ножки мозжечка

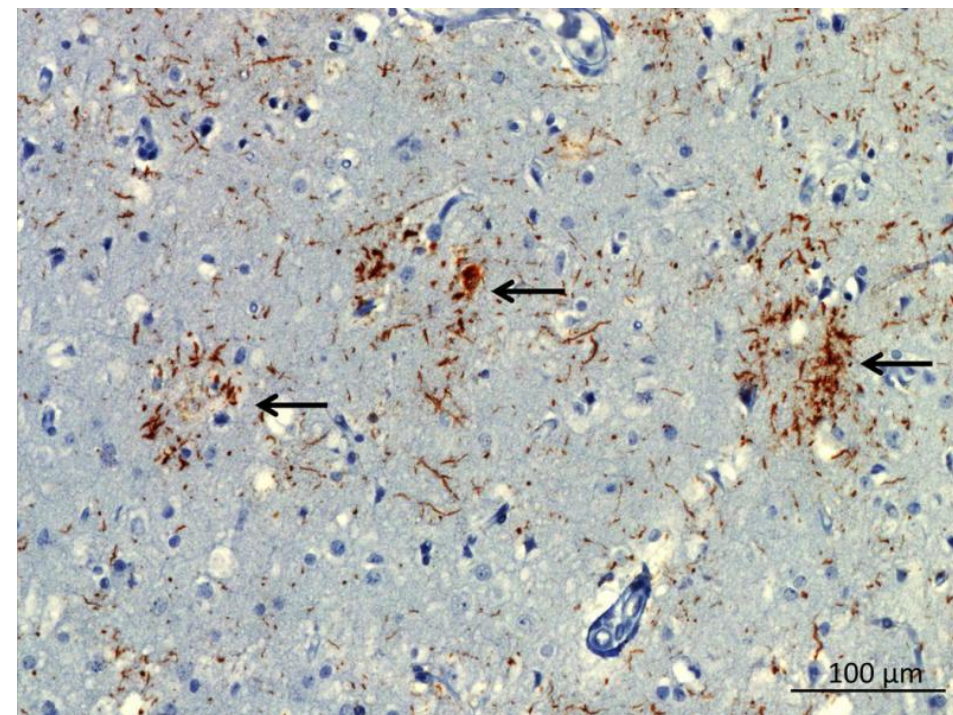
Кортикобазальный синдром (КБС)

- клинические особенности кортикобазальной дегенерации;
- часто обусловлены и другими патологиями, включая БА, ПНП, ЛВД, ДТЛ и прионными заболеваниями (редко).

Кортикобазальная дегенерация (КБД) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поражающее кору лобных и теменных долей и базальные ганглии с патологическим отложением 4R тау-белка в баллонообразных нейронах и глии (в виде **астроцитарных бляшек**); впервые была описана Ребейцом в 1968 г. как «кортикодентатонигральная дегенерация с нейрональной ахромазией».

КБД – спорадическое заболевание, хотя периодически КБС является клиническим проявлением у пациентов с мутациями в генах MAPT, PGRN и C9orf72.

КБД появляется на 6-м или 7-м десятилетии жизни, и средняя продолжительность жизни после установления диагноза – 6-7 лет.



Диагностические критерии КБС (Armstrong et al., 2013):

Вероятный КБС	Ассиметричное представление 2 признаков из следующих: • Ригидность мышц конечности или акинезия • Дистония конечности • Миоклонус конечности Плюс 2 признака из следующих: • Оробуக்கальная апраксия или апраксия конечности • Кортиковые нарушения чувствительности • Феномен «чужой конечности»
Возможный КБС	Может быть симметричным: 1 из следующих признаков: • Ригидность мышц конечности или акинезия • Дистония конечности • Миоклонус конечности Плюс 1 признак из следующих: • Оробуக்கальная апраксия или апраксия конечности • Кортиковые нарушения чувствительности • Феномен «чужой конечности»
Лобный поведенческо-пространственный синдром	2 признака из следующих: • Нарушение исполнительной функции • Поведенческие и личностные изменения • Зрительно-пространственные нарушения
Аграмматическая форма ППА	
ПНП-синдром	3 признака из следующих: • Аксиальная или симметричная ригидность конечностей или акинезия • Постуральная неустойчивость и падения • Недержание мочи • Поведенческие изменения • Надъядерный вертикальный паралич взора или замедление вертикальных саккад

Диагностика.

Нейропсихологическое
тестирование

различная степень фокальных или право-/левополушарных когнитивных нарушений с относительно сохранной способностью к обучению и памяти.

КТ/МРТ

фокальная или ассиметричная атрофия, максимально выраженная в лобно-теменной коре.

ОФЭКТ/ПЭТ

фокальная или ассиметричная гипоперфузия/гипометаболизм, максимально выраженный в лобно-теменной коре и/или в базальных ганглиях и/или в таламусе.

ЛВД с фенотипом КБС

Этиология

КБС может являться клиническим проявлением лобно-височной долевой дегенерации, в основе которой лежит мутация в генах PGRN и C9orf72.

Тогда у пациента будет наблюдаться сочетание вариантов ЛВД с КБС (по диагностическим критериям Armstrong et al., 2013).

Особенности ЛВД-КБС:

- ▶ Развивается вследствие мутации в генах PGRN и C9orf72
- ▶ афППА иногда является первым признаком и развивается до симптомов КБС (при мутации в гене PGRN)
- ▶ симптомы поражения передних рогов и галлюцинации могут наблюдаться у пациентов с мутацией в гене C9orf72
- ▶ на МРТ нет отличительных признаков.

ЛВД, ассоциированная с болезнью двигательного нейрона (БДН)

БАС и ЛВД в настоящее время рассматриваются в рамках одного патогенетического континуума.

2005 г. Mackenzie и соавт.: БДН, ЛВД-БАС и ЛВД связаны патологически.

2006 г.: TDP-43 – основной белок при нейропатологическом процессе тау-негативной лобно-височной дегенерации и БАС.

2009 г.: связь между мутациями в гене FUS (Fused in sarcoma) и семейной формой БАС.

2011 г.: мутация в гене C9ORF72 (в хромосоме 9p21) – наиболее частая генетическая причина семейной формы ЛВД-БАС.

Диагностические критерии БАС (El Escorial criteria, 1994):

- ▶ Симптомы поражения нижнего мотонейрона при клиническом, электрофизиологическом и нейропатологическом обследовании (мышечная слабость, атрофия, фасцикуляции)
- ▶ Симптомы поражения верхнего мотонейрона при клиническом обследовании (гиперрефлексия, спастичность, псевдобульбарные симптомы)
- ▶ Прогрессирующее распространение симптомов внутри одного региона или среди них

При отсутствии:

- ▶ Данных других заболеваний при электрофизиологическом исследовании, которые могли бы объяснить симптомы
- ▶ Данных нейровизуализации других заболеваний.

Прогноз

- ▶ ЛВД, ассоциированная с болезнью двигательного нейрона – 2-3 года
- ▶ ЛВД с фенотипом ПНП – 6-8 лет
- ▶ ЛВД с фенотипом КБС – 6-7 лет
- ▶ Поведенческая форма ППА – 9-10 лет
- ▶ Аграмматическая форма ППА – 9-10 лет
- ▶ Семантическая форма ППА – 12 лет.

Основные причины смерти пациентов с ЛВД-ассоциированными заболеваниями – пневмония и осложнения падений, при ЛВД-БДН – дыхательная недостаточность и параличи.

Лечение.

нет одобренных FDA препаратов для ЛВД.

Симптоматического лечения:

- ▶ **Препараты леводопы и агонисты дофаминергических рецепторов** – для устранения ригидности и брадикинезии
- ▶ **Нейролептики** – прием атипичных нейролептиков у пожилых пациентов с деменцией ассоциировано с повышенной смертностью, поэтому они **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** для лечения поведенческих симптомов; многие нейролептики усиливают явления паркинсонизма
- ▶ **Ингибиторы АХЭ** – при деменции; но есть исследования, в которых наблюдалось ухудшение симптомов ЛВД
- ▶ **СИОЗС** – улучшение поведенческих симптомов, уменьшение выраженности депрессии, но без улучшения когнитивных функций
- ▶ **Трициклические антидепрессанты** – улучшение поведенческих симптомов, уменьшение явлений паркинсонизма
- ▶ **Снотворные (бензодиазепины) и анксиолитики** – уменьшение выраженности дистонии и миоклонуса
- ▶ **Ботулинотерапия** – для лечения дистонии, включая блефароспазм, и гиперсаливации
- ▶ **Физиотерапия**
- ▶ **Логопедические занятия**
- ▶ **Физические упражнения** – для поддержания мобильности при нарушениях походки и постуральной неустойчивости
- ▶ **Когнитивно-поведенческая терапия** – при апраксии речи
- ▶ **При БДН:**
 - ▶ **Рилузол** (ингибитор высвобождения глутамата) – способен модулировать течение БАС, увеличивая продолжительность жизни на 2-3 месяца (но симптомы не уменьшаются)
 - ▶ **Использование экзоскелета** – наблюдается увеличение объема активных движений, профилактика формирования контрактур суставов, тренировка собственной мускулатуры, что приводит к уменьшению зависимости от посторонней помощи и повышению качества жизни
 - ▶ **Система NeuRx DPS (Diaphragm Pacing System)** – позволяет на несколько месяцев продлить период времени, в течение которого больные БАС могут дышать самостоятельно без использования ИВЛ (этот метод одобрен в США).