

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель Экспертного совета
д.м.н., профессор**

_____ М.М. Мадазимов

« _____ » _____ 2025 г.

Абрамян А.А., Рахимбаева Г.С.

**«Современные подходы к диагностике фронто-темпоральной
деменции»**

(монография)

Андижан 2025

УДК:

СОСТАВИТЕЛИ:

**Абрамян Аревик
Армиковна**

Ассистент кафедры неврологии, phd

**Рахимбаева Гулнора
Саттаровна**

Заведующая кафедрой неврологии и медицинской психологии
Ташкентской медицинской академии, д.м.н., профессор

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

**Насирдинова Наргиса
Аскарловна**

Доцент кафедры Неврологии Андижанского государственного
медицинского института, кандидат медицинских наук

**Мурадилова
Альфия Рашидовна**

Заведующая кафедрой Неврологии и психиатрии Ферганского
медицинского института общественного здоровья, кандидат
медицинских наук

Монография утверждена и рекомендована к печати Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института, **протокол № __ от _____2025 года.**

**Секретарь Экспертного совета,
к.м.н., доцент**

Тен Д.О.

АННОТАЦИЯ

Фронтотемпоральная деменция (ФТД) — одна из актуальных и наименее изученных в нашем регионе проблем в неврологии. Несмотря на многочисленные исследования, проведённые учёными всего мира, до сих пор остаётся ряд вопросов, касающихся диагностики, факторов риска и методов лечения данной патологии, нуждающихся в более детальном изучении.

В монографии проводится анализ взаимосвязи гормонального уровня и рисков развития фронтотемпоральной деменции, а также показан характер когнитивных нарушений при данных состояниях при помощи нейрокогнитивных шкал. Автором освещена роль нейровизуализационных методов исследования, в частности МРТ-исследования в диагностике фронтотемпоральной деменции. На основе собственных исследований доказана роль нейрогормонов в развитии когнитивных нарушений при фронтотемпоральной деменции.

Монография имеет научную и практическую ценность, будет полезна врачам общей практики, неврологам, терапевтам, преподавателям и студентам медикам.

ANNOTATION

Frontotemporal dementia (FTD) is one of the most pressing and least studied problems in neurology in our region. Despite numerous studies conducted by scientists worldwide, there are still a number of questions regarding the diagnosis, risk factors, and treatment methods for this pathology that require more detailed study.

The monograph analyzes the relationship between hormonal levels and the risks of developing frontotemporal dementia, and also shows the nature of cognitive impairments in these conditions using neurocognitive scales. The author highlights the role of neuroimaging methods, particularly MRI, in the diagnosis of frontotemporal dementia. Based on our own research, the role of neurohormones in the development of cognitive impairments in frontotemporal dementia has been proven.

The monograph has scientific and practical value and will be useful for general practitioners, neurologists, therapists, teachers, and medical students.

ANNOTATSIYA

Fronto-temporal demensiya (FTD) - nevrologiya sohasida mintaqamiz uchun dolzarb bo'lgan, ammo yetarlicha o'rganilmagan muammolardan biridir. Dunyo bo'ylab olimlar tomonidan olib borilgan ko'plab tadqiqotlarga qaramay, ushbu patologiyani aniqlash, xavf omillari va davolash usullariga oid bir qator savollar hanuzgacha chuqurroq o'rganishni talab qiladi.

Mazkur monografiyada gormonal daraja bilan fronto-temporal demensiya rivojlanish xavfi o'rtasidagi bog'liqlik tahlil qilingan, shuningdek, ushbu holatlarda kognitiv buzilishlarning xususiyatlari neyrokognitiv shkalalar va testlar yordamida ko'rsatib berilgan. Muallif tomonidan fronto-temporal demensiyani tashxislashda neyrovizualizatsiya usullarining, xususan, MRT (magnit-rezonans tomografiya) tadqiqotlarining o'rni yoritilgan. Shaxsiy tadqiqotlar asosida, fronto-temporal demensiyaning kognitiv buzilishlarning rivojlanishida neyrogormonlarning ta'siri isbotlangan.

Monografiya ilmiy va amaliy ahamiyatga ega. U umumiy amaliyot shifokorlari, неврологлар, терапевтлар, o'qituvchilar va tibbiyot talabalari uchun foydali bo'ladi.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фронтально-темпоральная деменция (ФТД) является одной из наиболее актуальных проблем неврологии, вследствие её малой изученности, тяжёлого течения, приводящего к значительным когнитивным и поведенческим нарушениям, ранней инвалидизации и высокой летальности. В связи с увеличением средней продолжительности жизни населения по всему миру, количество пожилых людей с когнитивными нарушениями, с различными нейродегенеративными нарушениями неуклонно растёт. В мире проводится множество исследований направленных на раннюю диагностику и выявление факторов риска развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе, фронтально-темпоральной деменции.

Исследования последних лет показывают, что этиология фронтально-темпоральной деменции связана с генетическими факторами, однако в патогенезе заболевания большую роль также играют и другие факторы, такие как образ жизни, интеллектуальный уровень, влияние различных внешних и внутренних провоцирующих факторов. Несмотря на это, остаётся множество неизученных факторов, влияющих на развитие данной патологии, а именно воздействие некоторых гормонов на когнитивные нарушения при фронтально-темпоральной деменции.

В монографии отображены последние литературные данные об этиологии, патогенезе, эпидемиологии, классификации и клинических особенностях различных форм фронтально-темпоральной деменции. Также в монографии уделяется особое внимание изучению особенностей когнитивных нарушений при ФТД, характеристике данных нейровизуализационных методов исследования, а также даётся характеристика гормонов кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата и их влияние на когнитивные функции.

Работа включает результаты применения современных нейрокогнитивных, нейропсихологических шкал для оценки когнитивного уровня пациентов с ФТД. Для лучшей наглядности и информативности монография иллюстрирована таблицами, диаграммами.

Настоящая монография имеет высокую теоретическую и практическую значимость. Она будет полезна для неврологов, терапевтов, семейных врачей, а также для студентов и преподавателей медицинских вузов, интересующихся проблемами диагностики и лечения фронтально-темпоральной деменции.

***Кандидат медицинских наук, доцент
Д.Т. Абдукадирова***

SO‘Z BOSHI

Fronto-temporal demensiya (FTD) yomon o'rganilishi, og'ir kechishi, sezilarli kognitiv va xulq-atvor buzilishlariga, erta nogironlik va yuqori o'limga olib keladigan nevrologiyaning eng dolzarb muammolaridan biridir. Butun dunyoda aholining o'rtacha umr ko'rish davomiyligining oshishi munosabati bilan kognitiv nuqsonlari bo'lgan, turli neyrodegenerativ kasalliklarga chalingan keksa odamlar soni barqaror o'sib bormoqda. Dunyoda neyrodegenerativ kasalliklar, shu jumladan fronto-temporal demensiya rivojlanishi uchun xavf omillarini erta tashxislash va aniqlashga qaratilgan ko'plab tadqiqotlar olib borilmoqda.

So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, fronto-temporal demensiya etiologiyasi irsiy omillar bilan bog'liq, ammo kasallikning patogenezida turmush tarzi, intellektual daraja, turli xil tashqi va ichki qo'zg'atuvchi omillarning ta'siri kabi boshqa omillar ham katta rol o'ynaydi. Shunga qaramay, ushbu patologiya rivojlanishiga ta'sir qiluvchi ko'plab o'rganilmagan omillar mavjud, ya'ni fronto-temporal demensiyada ma'lum gormonlarning kognitiv buzilishlarga ta'siri.

Monografiyada fronto-temporal demensiyaning turli shakllarining etiologiyasi, patogenezini, epidemiologiyasi, tasnifi va klinik xususiyatlari bo'yicha so'nggi adabiyot ma'lumotlari taqdim etilgan. Monografiya, shuningdek, FTDda kognitiv buzilishning xususiyatlarini, neyrovizualizatsion tadqiqot usullarining xususiyatlarini o'rganishga alohida e'tibor beradi, shuningdek, kortizol va degidroepiandrosteron sulfat gormonlari va ularning kognitiv funktsiyalarga ta'siri tavsifini beradi.

Ish FTD bilan og'rigan bemorlarning kognitiv darajasini baholash uchun zamonaviy neyrokognitiv, neyropsikologik shkalalardan foydalanish natijalarini o'z ichiga oladi. Aniqlik va ma'lumot uchun monografiya jadval va diagrammalar bilan tasvirlangan.

Ushbu monografiya yuqori nazariy va amaliy ahamiyatga ega. Bu nevropatologlar, terapevtlar, oilaviy shifokorlar, shuningdek, fronto-temporal demensiya diagnostikasi va davolash muammolari bilan qiziqqan tibbiyot oliy o'quv yurtlari talabalari va o'qituvchilari uchun foydali bo'ladi.

*Tibbiyot fanlari nomzodi,
dotsent D.T.Abdugodirova*

PREFACE

Frontotemporal dementia (FTD) is one of the most pressing problems in neurology due to its poor understanding, severe course leading to significant cognitive and behavioral impairments, early disability, and high mortality. With the increase in the average life expectancy of the population worldwide, the number of elderly people with cognitive impairments and various neurodegenerative disorders is steadily growing. Many studies are being conducted globally aimed at early diagnosis and identification of risk factors for neurodegenerative diseases, including frontotemporal dementia.

Recent studies show that the etiology of frontotemporal dementia is linked to genetic factors. However, other factors such as lifestyle, intellectual level, and the influence of various external and internal provoking factors also play a significant role in the pathogenesis of the disease. Despite this, many unexplored factors influencing the development of this pathology remain, namely the effect of certain hormones on cognitive impairments in frontotemporal dementia.

The monograph presents the latest literature data on the etiology, pathogenesis, epidemiology, classification, and clinical features of various forms of frontotemporal dementia. The monograph also pays special attention to studying the characteristics of cognitive impairments in FTD, describing neuroimaging data, and characterizing the hormones cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate and their influence on cognitive functions.

The work includes the results of applying modern neurocognitive and neuropsychological scales for assessing the cognitive level of patients with FTD. For better clarity and informativeness, the monograph is illustrated with tables and diagrams.

This monograph has high theoretical and practical significance. It will be useful for neurologists, therapists, family doctors, as well as for students and teachers of medical universities interested in the problems of diagnosing and treating frontotemporal dementia.

*Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor D.T. Abdukadhirova*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ФТД –фронтально-темпоральная деменция

ЛВД-лобно-височная деменция

ППА –первичная прогрессирующая афазия

ПФППА – поведенческая форма первичной прогрессирующей афазии

ЛФППА – логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии

СФППА – семантическая форма первичной прогрессирующей афазии

СД – семантическая деменция

ЦНС – центральная нервная система

БА – болезнь Альцгеймера

МАРТ - microtubule-associated protein tau (связанный с микротрубочками белок тау)

C9orf72 – открытая рамка считывания 72 хромосомы 9

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

МР – минералокортикоидные рецепторы

ГР – глюкокортикоидные рецепторы

ДЭА – дегидроэпиандростерон

ДЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат

ДГЭС – дегидроэпиандростерона сульфат

ДГЭС(С) – дегидроэпиандростерона сульфат

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ВКН – выраженные когнитивные нарушения

АКТГ – адренокортикотропный гормон

НКС – нет когнитивного снижения

ОУСПС – очень умеренное снижение познавательной способности

УКС – умеренный когнитивный спад

УСПС – умеренное снижение познавательной способности

УТКС – умеренно тяжелый когнитивный спад

ССПС – сильное снижение познавательной способности

ОССПС – очень серьезное снижение познавательной способности

ГМ – головной мозг

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	11
I ГЛАВА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ФРОНТО-ТЕМПОРАЛЬНОЙ ДЕМЕНЦИИ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ	15
§1.1. Понятие о заболевании. История заболевания.	15
§1.2. Эпидемиология фронто-темпоральной деменции	15
§1.3. Этиология фронто-темпоральной деменции	16
§1.4. Классификация фронто-темпоральной деменции	18
§1.5. Клиническая картина фронто-темпоральной деменции	18
§1.5.1. Поведенческая форма фронто-темпоральной деменции	20
§1.5.2. Синдром первичной прогрессирующей афазии	22
§1.5.3 Аграмматическая форма ППА	23
§1.5.4. Семантическая деменция	23
§1.5.5. Логопеническая форма ППА	24
§1.6. Нейровизуализация при фронто-темпоральной деменции	24
§1.7. Влияние нейрогормонов на когнитивные функции при фронто-темпоральной деменции	27
§1.8. Лечение фронто-темпоральной деменции	32
II ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ФРОНТО - ТЕМПОРАЛЬНОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ	37
§2.1. Материалы исследования	37
§2.2. Методы исследования больных с фронто – темпоральной деменцией	43
§2.2.1. Исследование когнитивной сферы по нейрокогнитивным шкалам	43
§2.2.2. Нейровизуализационное исследование – МРТ головного мозга	48
§2.2.3. Исследование уровня нейрогормонов в периферической	49

	крови	
III ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		51
	§3.1. Результаты неврологического обследования пациентов	51
	§3.2. Результаты исследования когнитивной сферы по нейропсихологическим шкалам	56
	§3.3. Данные МРТ исследования головного мозга исследуемых пациентов	61
	§3.4. Показатели уровня гормонов кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		67
ВЫВОДЫ		76
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		78
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ		79
ПРИЛОЖЕНИЯ		92

Введение.

Деменция - это синдром, характеризующийся нарушениями в мнестической и других когнитивных сферах, включая речь, ориентировку, абстрактное мышление, праксис. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в настоящее время в мире насчитывается более 55 миллионов человек с деменцией, из которых более 60% проживают в странах с низким или средним уровнем дохода. Каждый год происходит почти 10 миллионов новых случаев деменции. В настоящее время деменция занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей и возникновения у них зависимости от посторонней помощи. В 2019 г. глобальные экономические издержки от деменции составили 1,3 трлн долларов США, из которых примерно 50% издержек приходится на неофициальный уход и присмотр за больными (например, со стороны их родственников и близких друзей), осуществляемый в среднем в объеме 5 часов в день. Фронтотемпоральная деменция составляет 5-7 случаев деменции.

Во всём мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на достижение высокой эффективности ранней диагностики заболеваемости и подхода к лечению фронтотемпоральной деменции. В связи с этим является актуальным выявление этиопатогенеза фронтотемпоральной деменции, совершенствование профилактики неврологических осложнений, оценка когнитивной активности с использованием различных современных шкал, оценка нейровизуализационных характеристик, применение молекулярно-генетических и лабораторных диагностических тестов, совершенствование лечебных мероприятий. Важно определить неврологическую симптоматику ФТД, когнитивные изменения и ее корреляцию с данными нейровизуализации, провести коррекцию когнитивных нарушений, уменьшить осложнения, разработать системный подход к профилактике заболевания, разработать комплексные мероприятия, направленные на улучшение качества жизни пациентов.

В Республике Узбекистан проводятся комплексные мероприятия, направленные на развитие медицины, отвечающей мировым стандартам, на повышение качества диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний, а также на повышение средней продолжительности жизни и на повышение качества жизни населения. В связи с этим установлены цели «повышение средней продолжительности жизни населения до 78 лет», «обеспечение здоровой и активной старости», куда входит: «ежегодное проведение профилактического медицинского осмотра и оздоровление 100 процентов населения в возрасте 55 лет и старше; увеличение в 2 раза доли физически активного населения среди взрослого населения (40 лет и старше)», «всесторонняя поддержка представителей старшего поколения», проводятся организация экскурсий, культурные программы для пожилых людей. Исходя из этого, целесообразно провести ряд научных исследований с целью совершенствования современных методов диагностики и лечения ФТД.

Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», УП-158 от 11 сентября 2023 года «О стратегии Узбекистан – 2030», УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения за счет повышения эффективности медицинской профилактики», ПП-3925 от 30 августа 2018 года «О мерах по совершенствованию неврологической помощи населению», ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по всестороннему развитию сферы здравоохранения» и другие нормативно-правовые акты, относящиеся к данной деятельности, служат в определенной степени основой для настоящего исследования.

В мировой литературе описаны случаи изучения фронто-темпоральной деменции, попытки понять этиологическую природу данной патологии. В российской литературе имеются статьи профессора Захарова В. В., активно занимающегося изучением заболеваний, протекающих с нарушением

когнитивных функций, в частности ФТД. В его работах даётся подробное описание клиники отдельных форм ФТД, критерии диагностики и изучаются попытки адекватной фармакотерапии данной патологии. В небольшом ретроспективном исследовании случай-контроль, проведенном в Нидерландах, изучалось влияние факторов риска окружающей среды на 80 пациентах со спорадической ФТД и 124 когнитивно здоровых добровольцах. Исследование показало, что травма головы была связана с 3,3-кратным повышением риска ФТД, а заболевание щитовидной железы — с 2,5-кратным повышением риска (Onyike CU, Diehl-Schmid J., 2013). В 2024 году группа учёных из Китая изучали карты сети атрофии, связанной с различными клиническими подтипами ФТД. Они подтвердили, что при ФТД атрофии подвергаются лобные и височные доли. Поведенческий вариант ФТД связан с поражением лобной и височной долей, семантический вариант первичной прогрессирующей афазии связан с поражением передней височной области, а аграмматическая форма связана с поражением нижней лобной извилины и прецентральной области коры. За симптом апатии отвечала орбитальная лобная кора и переднее полосатое тело, за расторможенность — билатеральная орбитальная лобная извилина и правая височная доля (Chu M, Jiang D, Li D, Yan S, Liu L, Nan H, Wang Y, Wang Y, Yue A, Ren L, Chen K, Rosa-Neto P, Lu J, Wu L., 2024). В настоящее время эффективного лечения ФТД не существует. Согласно данным Е.Е. Васениной, Н.И. Верюгиной, О.С. Левина клинические испытания антидементных препаратов, продемонстрировавших эффективность при БА, у больных с ФТД принесли противоречивые результаты. Причины, с одной стороны, в особенностях патофизиологии ФТД (в частности, в отсутствии при ФТД клинически значимой дисфункции холинергической системы), а с другой стороны, в гетерогенности морфологического и нейрохимического субстрата ФТД. Тем не менее, в ряде случаев, рекомендуют пробную терапию ингибиторами холинэстеразы, в частности ривастигмином, в том числе имея в виду невозможность точной дифференциации ФТД с атипичным вариантом болезни Альцгеймера (Е.Е.Васенина, Н.И. Верюгина, О.С. Левин, 2015).

В исследованиях Степкиной Д.А., Захарова В.В., Яхно Н.Н. установлено, что монотерапия мемантином или комбинированная терапия в сочетании с ингибитором холинэстеразы у большинства пациентов с семантической формой и аграмматической формой первичной прогрессирующей афазии была неэффективна. Сходные данные приводят и другие исследователи (Степкина Д. А., Захаров В. В., Яхно Н. Н. 2013, 2014). В исследовании галантамина при ППА была обнаружена тенденция к стабилизации речевых нарушений в группе с ППА по сравнению с плацебо (Kertesz A., Morlog D., Light M. et al., 2008). По результатам пилотного исследования мемантина была получена тенденция к меньшей степени прогрессирования речевых нарушений в группе с ППА по сравнению с плацебо (Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S. et al., 2010). Однако следует отметить, что в этих исследованиях не проводился анализ в зависимости от формы ППА. Возможно, терапевтические мероприятия могут быть наиболее эффективны при ЛФ ППА, учитывая её частую трансформацию в БА.

Текущие пробелы в этой области заключаются в отсутствии мультикультурных данных, биологических биомаркеров, инструментов для объективной оценки и количественной оценки поведенческих проблем и ограничениях ПЭТ-визуализации в различении патологии тау (Ulugut H, Rijnenburg YAL. Fronto-temporal dementia: Past, present, and future, 2023).

В настоящее время важное значение имеет раннее выявление фронто-темпоральной деменции с помощью нейровизуализационных методов исследования (МРТ, МСКТ, ПЭТ), разработка критериев ранней диагностики, разработка современных методов лечения, совершенствование новых диагностических возможностей для профилактики осложнений данной патологии.

Глава 1

Обзор литературы

§1.1. Понятие о заболевании. История заболевания.

Под термином фронто-темпоральной деменции (ФТД) или лобно-височной деменции (ЛВД) следует понимать группу дегенеративных патологий центральной нервной системы, с преимущественным поражением лобных и передне-височных сегментов мозга с развитием нарушений в поведении больных, их речи, а также личностных нарушений [6, 7, 20, 56, 118]. Часто данная патология сочетается с дегенерацией подкорковых областей [121]. В российской литературе чаще применяется термин «Лобно-височная деменция», в то время как в зарубежной литературе в основном употребляется термин «Фронто-темпоральная деменция».

История изучения фронто-темпоральной деменции началась ещё в 19 веке. Арнольд Пик описал пациента с речевыми и поведенческими нарушениями, развивающимися постепенно в 1892 году, и назвал это заболевание «прогрессирующей афазией с постепенным изменением поведения и личности». Он связал это состояние с атрофией определённых зон головного мозга [7, 52, 104]. Позже, в 1911 г. Алоиз Альцгеймер при похожей клинической ситуации провёл гистологическое исследование и выявил включения, которые назвали тельцами Пика. В связи с тем, что Арнольд Пик впервые описал данное заболевание, оно было названо болезнью Пика. В последующем термин «болезнь Пика» начали применять лишь к ограниченному числу состояний с таким симптомокомплексом, так как не все заболевания с речевыми и поведенческими нарушениями имели гистологическую картину, характерную для болезни Пика [7, 54, 101, 104].

§1.2. Эпидемиология фронто-темпоральной деменции

Фронто-темпоральная деменция (ФТД) составляет до 25% пресенильных деменций (до 65 лет) после БА и стоит на втором месте по встречаемости [12,

108]. Распространенность ФТД в среднем составляет 2,7 на 100 000 человек в год, достигая 15,1 на 100 000 среди людей 45–64 лет и 9,4 на 100 000 в группе 60–69 лет [12, 89, 108, 109]. Общий уровень распространенности варьируется от 1 до 15,4 на 100 000 человек [12, 72].

Заболевание чаще всего начинается в 50–60 лет, но может дебютировать в 20–40 лет или в пожилом возрасте, включая редкие случаи в 25 и 89 лет [9]. Распространенность среди мужчин и женщин примерно равна, хотя отдельные исследования отмечают чуть большую частоту у мужчин [7, 12]. Средняя продолжительность жизни при ФТД варьирует от 6 до 10 лет [12]. При этом прогрессирование наступает тем быстрее, чем больше атрофия в передней поясной коре, а также при более старшем возрасте, более выраженным поведенческим нарушениям и при наличии известной патогенной мутации фронто-темпоральной деменции [24]. Носители генетических мутаций позволяют осуществлять мониторинг от предсимптомной до симптоматической стадии, что делает их идеальными для точного мониторинга прогрессирования заболевания от доклинической стадии. Напротив, спорадические случаи обычно диагностируются через годы после появления симптомов, что приводит к более поздним стадиям на момент идентификации [44].

§1.3. Этиология фронто-темпоральной деменции

ФТД возникает вследствие лобно-височной лобарной дегенерации, приводящей к атрофии этих отделов мозга [12]. В 30–50% случаев заболевание связано с генетическими мутациями в генах МАРТ, програнулина и C9orf72 [7, 41, 70, 73].

Тип мутации оказывает влияние на форму проявления заболевания. К примеру, мутация, связанная с C9orf72 проявляется поведенческим вариантом фронто-темпоральной деменции, связана с боковым амиотрофическим синдромом и болезнью двигательного нейрона и часто проявляется психотическими нарушениями; мутации, связанные с геном, кодирующим связанный с микротрубочками белок ТАУ, ассоциируются с семейным паркинсонизмом и фронто-темпоральной деменцией; мутации в гене програнулина связаны с

поведенческой формой ФТД и аграмматической формой первичной прогрессирующей афазии. Семантическая деменция меньше всего связана с генетическими мутациями среди всех форм ФТД [22, 28, 59, 127]. Наконец, патологически, у большинства людей с синдромом ФТД обнаруживаются клеточные включения, содержащие аномальные формы белков тау, TDP-43 или FET (в частности, белок FUS) [56, 83, 86]. У больных с фронто-темпоральной деменцией и боковым амиотрофическим склерозом есть общая отличительная патологическая особенность: истощение РНК-связывающего белка TDP-43 из ядра головного и спинного мозга пациентов, а также мутация, связанная с C9orf72 [27, 67].

Тип мутации влияет также на продолжительность заболевания: средняя продолжительность заболевания составила 6,4 года в группе C9orf72, 7,1 года в группе GRN и 9,3 года в группе MAPT. Средний возраст начала симптомов и смерти составил 49,5 лет и 58,5 лет в группе MAPT, 58,2 года и 65,3 года в группе C9orf72 и 61,3 года и 68,8 лет в группе GRN соответственно [62]. Carolin Koriath, Tammaryn Lashley с соавторами обнаружили, что аполипротеин E (ApoE4) снижает возраст клинического начала заболевания у пациентов с деменцией и патологией тау, и его эффект особенно силен, если принять во внимание сопутствующие эффекты патологии амилоида β [35].

В большинстве случаев был выявлен аутосомно-доминантный тип наследования заболевания с выявлением похожей клинической картины в каждом поколении. Несмотря на это, не во всех случаях имеет место наследственный фактор. Также установлено, что наличие в анамнезе ЧМТ увеличивает вероятность возникновения ФТД почти в 3,5 раза, а наличие патологий в щитовидной железе в 2,5 раза [7, 97]. При аутосомно-доминантном FTLD мутации присутствуют с момента зачатия, а недавние данные по носителям мутации C9orf72 предполагают, что существует пожизненная склонность к развитию психических расстройств [39]. Как показали исследования генетический фактор не всегда способствует развитию фронто-темпоральной деменции и до сих пор не

была изучена взаимосвязь уровня нейрогормонов с развитием данного заболевания и когнитивными нарушениями.

§1.4. Классификация фронто-темпоральной деменции

Существуют такие клинические типы ФТД, как поведенческая и первично-прогрессирующая афазия, которая в свою очередь подразделяется на первично прогрессирующую афазию (ППА) без понижения беглости речи (семантическая форма), ППА с понижением беглости речи (аграмматическая форма), а также на логопеническую форму ППА [7].

Поведенческий вариант составляет более половины случаев лобно-височных дегенераций [63, 71, 107].

§1.5. Клиническая картина фронто-темпоральной деменции

Клиническая картина фронто-темпоральной деменции складывается из нарушений функций, выполняемых поражёнными отделами головного мозга. Известно, что лобные доли, которые составляют около 30% поверхности коры головного мозга, играют важную роль в таких когнитивных функциях как речевая деятельность, планирование, принятие решений, понимание социальных ситуаций, регулирование вознаграждений и так далее [92]. Большое значение в клинической картине заболевания, в частности речевых нарушений, имеет поражение зоны Брока, расположенной в нижней лобной извилине, и зоны Вернике, расположенной в верхней височной извилине. Эти области коры играют важную роль в обработке языка и способствуют регуляции поведения. Повреждение этих зон ведёт к проблемам в понимании речи и речепроизводстве, а также к потере контроля импульсивного поведения [92]. Височная доля, включая зону гиппокампа и парагиппокампальную кору, играет ключевую роль в организации памяти [92, 116]. Апатия, инертность и снижение мотивации ассоциируются с дорсолатеральной фронтальной корой, в то время как расторможенность, тенденция легко отвлекаться и чрезмерная активность, связаны с атрофией орбитомедиальных лобных долей и височного полюса. При этом практические навыки остаются сохранными. Среди ранних поведенческих

симптомов фронто-темпоральной деменции встречается нарушение пищевого поведения, что имеет большое значение для диагностики и надлежащего ведения пациентов, поскольку эти симптомы могут быть одними из самых ранних признаков заболевания. Различия в пищевых нарушениях среди различных типов деменции могут дать ценную информацию о базовых неврологических механизмах, задействованных в каждом состоянии [31, 58, 92, 114].

Постановка клинического диагноза ФТД представляет значительные трудности. Большинство формальных когнитивных оценок в значительной степени сосредоточены на выявлении нарушений памяти; оценка социального познания и поведения, которые часто нарушаются при ФТД, редко включается в рутинные когнитивные оценки [47].

В зависимости от вида фронто-темпоральной деменции клиническая картина имеет свои особенности, а также критерии диагностики. К примеру, поведенческая форма ФТД характеризуется прогрессирующими нарушениями поведения, первичная прогрессирующая афазия характеризуется речевыми нарушениями [12].

Известно, что при фронто-темпоральной деменции в основном страдает структура личности пациента, его поведение и речь, в меньшей степени страдает память. При болезни Альцгеймера наблюдается обратная картина. Утрачиваются абстрактное мышление и внимание, ответные реакции имеют дезорганизованный характер. Ориентация в месте, времени не сильно страдает, но воспроизведение информации часто нарушается. Двигательные навыки, обычно, также сохраняются. Пациенты затрудняются в определении последовательности выполнения задач, однако выполнение зрительно-пространственных и конструктивных задач наблюдается реже. В далеко зашедших стадиях заболевания появляются патологические рефлекс, хватательные рефлекс, рефлекс орального автоматизма, что служит признаком поражения коры лобной доли головного мозга [13].

Рассмотрим более подробно отдельные формы фронто-темпоральной деменции.

§1.5.1. Поведенческая форма фронто-темпоральной деменции

Как уже было сказано выше, поведенческая форма фронто-темпоральной деменции встречается наиболее часто и характеризуется поведенческими, когнитивными и аффективными нарушениями. В большинстве случаев в начале болезни у пациентов не определяется наличие той или иной патологической симптоматики в неврологической сфере, но при усугублении патологического процесса у больных отмечается наличие хватательных рефлексов, гипокинезии, тазовых расстройств и др. [9, 15, 18, 78, 110].

Для клинической картины характерно наличие 6 основных признаков: расторможенность, апатия, потеря эмпатии, измененное пищевое поведение, стереотипное поведение и нарушение исполнительных функций. Минимум три из них должны присутствовать для клинической диагностики [28, 111]. Доминирующим проявлением поведенческого варианта ФТД является социальная расторможенность, потеря манер, неприличное поведение, волевые нарушения, апатия или инертность [12]. Согласно данным Fieldhouse, Jay L.P et al., у более молодых пациентов наблюдаются более выраженные эйфорические, апатические и депрессивные симптомы, чем у более старших пациентов с поведенческой формой ФТД [43]. Пациенты с социальной расторможенностью не соблюдают дистанцию, могут трогать и целовать незнакомых людей, бывает, что проявляют вербальную и физическую агрессию, могут публично обнажаться и мочиться, могут воровать, нецензурно выражаться, грубят, неуместно шутят, не соблюдают элементарные правила этикета. Предполагают, что расторможенность связана с вовлечением правого прилежащего ядра и мезотемпоральных структур, которые входят в состав лимбической системы [7, 26]. При том, что либидо у таких пациентов обычно снижено, они сексуально расторможены, могут прилюдно совершать действия сексуального характера. За своим внешним видом такие пациенты также перестают следить, не купаются, не соблюдают правил гигиены, носят грязную одежду. Социальные интересы сужаются, пациенты теряют способность к симпатии, эмпатии, сочувствию [12, 105]. Частым проявлением данной формы ФТД является апатия, которая, по наблюдениям нейрофизиологов,

связана с вовлечением в процесс передней поясной извилины или дорсолатеральной префронтальной коры правого полушария [7, 36, 104]. Пациенты становятся инертными, безынициативными, круг интересов снижается. Пациенты теряют чувство эмпатии, т.е. способность понимать чувства, эмоции других людей, способность сопереживать, что связано с вовлечением передне-височной и медиальной коры лобной доли больше правого полушария головного мозга [7, 104]. В исследованиях Sheelakumari R, Vineesh C, Varghese T, и других апатия тесно коррелировала с потерей серого вещества в лобных, височных и лимбических структурах, а также с изменениями целостности волокон в нижнем лобно-затылочном пучке, выявленном с помощью трактографии. Дегенерация в височных лимбических областях мозга и изменения целостности волокон в верхнем продольном пучке коррелировали с расторможенностью [112]. У пациентов присутствует персеверативное, стереотипное поведение. Пациенты могут подолгу заниматься одним и тем же делом, например, расстёгивать и застёгивать пуговицы, распускать нитки на одежде, переставлять предметы и другие стереотипные действия [12]. Также могут быть простые стереотипные проявления: раскачивание, гудение, прочищение горла, хлопанье, растирание, прикосновение к чему-либо или кому-либо, топание ногами, почесывания, чмоканье и так далее [7, 34, 107]. Другими проявлениями стереотипного поведения могут быть: арифмомания – пациенты постоянно что-то считают; мизофобия – патологическая склонность к чистоте, страх загрязнения. У пациентов может присутствовать склонность к собирательству всякого мусора, бутылок и других предметов. Часто имеют место речевые стереотипии. Потеря связей между базальными ядрами и дорсолатеральной префронтальной корой считается причиной данных стереотипий [7, 34].

По причине поведенческих нарушений, изменений личности, пациентам с поведенческой формой заболевания с выраженными изменениями личности и отклонениями в поведении ставят неправильный первоначальный диагноз первичного психического расстройства, такого как шизофрения, биполярное

расстройство или тяжелая депрессия, при этом ФТД распознается только по мере прогрессирования заболевания [30, 40, 119].

У многих пациентов изменяется пищевое поведение, возможно переедание, отсутствие чувства насыщения, употребление несъедобных предметов, склонность к сладкой еде [12].

Что касается когнитивных функций при поведенческой форме фронто-темпоральной деменции, они изучены не до конца и находятся до сих пор в стадии исследования, однако известно, что наиболее страдают управляющие функции, снижается инициативность, способность к планированию, пациенту трудно переключиться с одной когнитивной деятельности на другую. Нарушения координирующих функций приводят к ухудшению памяти, зрительно-пространственных способностей и абстрактного мышления [9, 55, 122], кроме этого, при ПФ ФТД могут также возникать нарушения эпизодической памяти, похожие на болезнь Альцгеймера [38].

Что касается нейровизуализации, ряд исследований выявил атрофию коры лобных долей при поведенческой форме ФТД. Существует взаимосвязь между атрофией коры лобных долей и нарушением управляющих функций [45, 79].

Критерии диагностики поведенческой формы ФТД, предложенные международной группой экспертов приведены в приложении 1.

§1.5.2. Синдром первичной прогрессирующей афазии

Для синдрома первичной прогрессирующей афазии характерны, в первую очередь, нарушения речи, которые непрерывно прогрессируют и превалируют над другими проявлениями в течение двух и более лет [10, 15, 16, 18, 51, 90, 94].

По данным литературных источников, первично-прогрессирующая афазия классифицируется на первично прогрессирующую афазию (ППА) без понижения беглости речи (семантическая форма), ППА с понижением беглости речи (аграмматическая форма), а также на логопеническую форму ППА, кроме того, выделяется и комбинированная форма ППА, для которой характерна как картина семантической формы (СФ), так и аграмматической формы (АФ ППА). Критерии

диагностики синдрома первично-прогрессирующей афазии приведены в приложении 2.

§1.5.3 Аграмматическая форма первичной прогрессирующей афазии

Данный вид речевых расстройств характеризуется снижением темпа и скорости речи. Речь становится грамматически нарушенной, прерывистой и несвязной, с паузами, вербальными персеверациями и литеральными парафазиями [6]. Больной начинает говорить с запинкой, теряется эмоциональный окрас речи, речь становится монотонной, обеднённой, однотипной, без прилагательных, часто одни слова заменяются на другие, схожие по звучанию. Характерна оролингвальная апраксия, проявляющаяся неспособностью выполнить движения, такие как облизывание губ, цоканье или свист [12]. При этом пациент сохраняет понимание речи и значений слов на протяжении длительного времени [16]. Поведенческие нарушения также могут быть при аграмматической форме ФТД, но не так выражены. Характерны также двигательные нарушения. Нейровизуализационные методы при АФ указывают на наличие патологически-измененных участков лобно-височной или же лобной области больших полушарий. Критерии диагностики аграмматической формы ППА приведены в приложении 3.

§1.5.4 Семантическая деменция

Характерной особенностью данного вида первичной прогрессирующей афазии является нарушения понимания смысла слов, фраз, значимости предметов, при этом, их речь становится бедной на существительные, нарушается способность называть объекты, предметы и людей (номинативная функция речи), а больные чаще всего путаются в названии предметов и людей, заменяя слова, которые более близки по смыслу, при проведении нейрокогнитивных тестов, пациент не может назвать разницу между животными, цветами, не может найти общее между столом и стулом, яблоком и грушей и так далее. При этом у пациентов не отмечается нарушения со стороны орфоэпии, лаконичности и скорости речи, пациенты продолжают разговаривать привычным для них темпом речи, однако в связи понижения уровня запаса слов пациенты все чаще

используют такие выражения, как «вещь», «это», «они» [12,16]. У пациентов сохраняются повторение и чтение вслух, но понимание фраз и текста нарушено. Эпизодическая память на текущие и прошлые события при семантической форме первичной прогрессирующей афазии остается сохранной [16, 18, 51]. Характерны поведенческие нарушения: импульсивность, ритуальность, гиперрелигиозность, скупость. Двигательные нарушения редки [12].

При МРТ исследовании выявляется атрофия в передних отделах височной доли, преимущественно левого полушария, а при ПЭТ и ОФЭКТ отмечают гипоперфузию или гипометаболизм в этих отделах [16]. Критерии диагностики семантической деменции показаны в приложении 4.

§1.5.5. Логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии

При данном типе ППА у больных наблюдается относительное сохранение речевых навыков с отсутствием признаков дизартрии и грамматических нарушений при общении, однако данной когорте больных сложно назвать или повторить отдельные словосочетания и речевые обороты, причем по данным литературных источников, данный тип ППА в большинстве случаев определяется при атипичном типе заболевания Альцгеймера, кроме этого при фронто-темпоральной форме деменции могут также наблюдаться поведенческие и моторные дисфункции [12, 16].

При осуществлении МРТ диагностируют атрофию теменной и задних отделов левой височной доли [16]. Критерии диагностики логопенической формы ППА приведены в приложении 5.

Комбинированная форма ППА включает сочетание грамматической и семантической форм, а также может быть результатом прогрессирования процесса и распространения атрофии коры головного мозга [16].

§1.6. Нейровизуализация при фронто-темпоральной деменции

Проводилось множество нейровизуализационных исследований с целью определить участки поражения коры головного мозга при различных вариантах фронто-темпоральной деменции [126]. Хотя нейродегенерация при фронто-темпоральной деменции наиболее выражена в лобной и височной областях, она

также встречается во многих других корковых, подкорковых, мозжечковых и стволовых структурах [21, 29].

В 2023 году учёными из России была обнаружена связь атрофии лобной и островковой долей при аграмматическом варианте первичной прогрессирующей афазии, височной доли и гиппокампа при семантической форме ППА и более диффузной лобно-височной атрофией при семантическом варианте ППА [26].

В 2024 году группа учёных из Китая изучали карты сети атрофии, связанной с различными клиническими подтипами ФТД. Они подтвердили, что при ФТД атрофии подвергаются лобные и височные доли. Поведенческий вариант ФТД связан с поражением лобной и височной долей, семантический вариант первичной прогрессирующей афазии связан с поражением передней височной области, а аграмматическая форма связана с поражением нижней лобной извилины и прецентральной области коры. За симптом апатии отвечала орбитальная лобная кора и переднее полосатое тело, за расторможенность – билатеральная орбитальная лобная извилина и правая височная доля [38].

Согласно данным Agosta F, Spinelli EG и других, основными поражёнными структурами были левая передняя островковая доля для поведенческой формы ФТД, левая дополнительная моторная область для аграмматической формы ФТД и левая нижняя височная извилина для семантической формы [25].

Группа учёных из Австралии выявили вовлечённость мозжечка при ФТД: результаты показали двусторонние изменения белого вещества мозжечка во всех подтипах ФТД по сравнению с контрольной группой, с большими изменениями белого вещества мозжечка при поведенческой форме ФТД, чем при ППА [36].

Ma D, Stocks J, Rosen H, et al. в 2024 году разработали структуру для идентификации и дифференциации трех подтипов фронто-темпоральной деменции на основе структурных данных МРТ, полученных из двух многоцентровых консорциумов нейровизуализации [82].

Имеются успехи в количественной оценке атрофии головного мозга при ФТД с использованием объёмных измерений МРТ и путем наблюдения за гипометаболизмом в определенных областях с помощью ПЭТ с

фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с 18F-ФДГ). Объёмные исследования МРТ были сосредоточены в основном на потере серого вещества головного мозга с целью улучшения точной диагностики и характеристики вариантов ФТД. Ниже приведены нейровизуализационные особенности различных форм ФТД [126] (Таблица 1).

Таблица 1.

Корреляции нейровизуализации фронто-темпоральной деменции [50, 126]

Вариант	Выводы МРТ	Результаты ПЭТ/ОФЭКТ
ПВФТД	Атрофия в префронтальной коре, передних височных областях, передней поясной извилине, стриатуме, таламусе, островке	Снижение ФА в крючковидном пучке, колоне мозолистого тела и поясной извилине, верхнем и нижнем продольных пучках, нижнем лобно-затылочном пучке
АФППА	Преимущественное поражение коры левого полушария; атрофия с преимущественным поражением pars opercularis в нижней лобной извилине с распространением на префронтальную и височную кору, атрофию хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон	Снижение ФА в левом крючковидном пучке, нижних продольных пучках, мозолистом теле, поясной извилине; заметное сохранение затылочного белого вещества, ствола мозга, мозжечка
СВППА	Преимущественное поражение коры левого полушария; потеря серого вещества преимущественно в нижней височной и веретеновидной извилинах, височном полюсе, парагиппокампальной коре, энторинальной коре; потери распространяются на переднюю поясную, орбитофронтальную, нижнюю лобную и островковую кору	Снижение ФА в левом верхнем продольном пучке, мозолистом теле, левой поясной извилине, левой орбитофронтальной, нижней лобной, передней височной, нижней теменной областях белого вещества
ППА	Атрофия левой височно-теменной и задней поясной извилины	Заметная потеря белого вещества в левой лобно-теменной области, включая левый верхний продольный пучок и дугообразный пучок

Как видно из таблицы большую роль в постановке диагноза играет нейровизуализационные критерии. Часто изменения на МРТ могут предшествовать клиническим проявлениям фронто-темпоральной деменции, поэтому чем раньше будут обнаружены нейровизуализационные признаки атрофии коры лобной или височной областей или их сочетание, тем раньше можно начать проводить профилактические и лечебные мероприятия по предупреждению или отсрочке развёрнутой клинической картины.

§1.7. Влияние нейрогормонов на когнитивные функции при фронто- темпоральная деменции

В последнее время всё больше внимания уделяется исследованию влияния различных гормонов на мозговую деятельность, в частности на когнитивные функции. Выработка некоторых гормонов на протяжении всей жизни остаётся на одном и том же уровне, с небольшими отклонениями, например кортизола. Выработка других гормонов изменяется на протяжении жизни человека, в частности образование дегидроэпиандростерона с возрастом значительно снижается. В связи с этим всё большее внимание учёных направлено на изучение влияния гормонов на организм человека и на когнитивные функции, в частности. Были проведены различные исследования о влиянии кортикостероидов, в частности, кортизола на когнитивную деятельность. Кортизол – это гормон, который вырабатывается в коре надпочечников из холестерина под влиянием адренокортикотропного гормона гипофиза, выработку которого, в свою очередь, регулирует кортикотропин-релизинг-гормон гипоталамуса [69, 77]. Кортизол влияет на обмен веществ, уровень артериального давления, а также является основным гормоном стресса. После высвобождения из коры надпочечников, кортизол легко проникает через гематоэнцефалический барьер, связывается со специфическими внутриклеточными рецепторами в головном мозге, в частности в областях, вовлеченных в когнитивные функции [87, 98]. В головном мозге человека имеются два вида рецепторов, чувствительных к кортизолу: это минералокортикоидные рецепторы (МР) и глюкокортикоидные рецепторы (ГР). Эти два вида рецепторов имеют разное распределение в головном мозге. Префронтальная кора головного мозга экспрессирует только глюкокортикоидные рецепторы, а гиппокамп экспрессирует оба этих вида. При этом МР рецепторы более чувствительны к глюкокортикоидам, чем ГР. Воздействие на минералокортикоидные рецепторы оказывает положительное, возбуждающее влияние на когнитивные функции, а воздействие на глюкокортикоидные рецепторы, наоборот, тормозит когнитивные функции. Воздействие небольших доз кортизола на гиппокамп активирует более чувствительные

минералокортикоидные рецепторы, таким образом, улучшая память, но с повышением уровня кортизола и с увеличением времени воздействия на головной мозг, происходит активация ГР и, соответственно, сказывается их отрицательное воздействие на память. Таким образом, видно, что кратковременное воздействие умеренных доз кортизола, например, при кратковременном стрессе, приводит к улучшению памяти, в то время как длительное воздействие высоких доз кортизола, например при длительном, хроническом стрессе, приводит к ухудшению памяти и исполнительных функций. Влияние повышенных доз кортизола на префронтальную кору, содержащую только ГР, приводит к ухудшению исполнительных функций [49, 80, 98, 99]. В исследованиях Гирлингса была доказана связь повышенного уровня кортизола с уменьшением объёма серого вещества [49, 99]. В других исследованиях была доказана связь высоких доз кортизола с атрофией гиппокампа [99, 100, 124]. В норме гипоталамус, выделяя кортикотропин-релизинг гормон, воздействует на гипофиз, который, в свою очередь выделяя, адренокортикотропный гормон (АКТГ) стимулирует надпочечники продуцировать кортизол, который по принципу обратной связи, ингибирует свою же продукцию. Весь этот процесс подавляет гиппокамп. Поэтому атрофия гиппокампа, вызванная воздействием кортизола способствует снятию блока над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляцией и усиливает выработку кортизола, замыкая порочный круг [98, 99].

Повышение уровня кортизола приводит к ухудшению эпизодической памяти, пространственной памяти, скорости обработки информации, социальной дезадаптации. У пациентов с болезнью Альцгеймера также было обнаружено повышенное содержание гормона кортизола, причём уровень данного гормона прямо коррелировал с уровнем когнитивных нарушений, с эмоциональными нарушениями [42, 98, 99]. Учёные из Китая в 2023 году исследовали влияние кортизола на различные заболевания нервной системы и выявили, что плазменный кортизол увеличил частоту сосудистой деменции и эпилепсии и снизил частоту болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона с деменцией, в тоже время не было выявлено доказательств связи между уровнем кортизола и

деменции с тельцами Леви, фронто-темпоральной деменцией и рассеянным склерозом [77]. Учёные из Бразилии в 2023 году обнаружили связь между повышенным уровнем кортизола в спинномозговой жидкости и атрофией левой фимбрии и правой верхней лобной доли у пациентов с болезнью Альцгеймера [115].

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — это гормон, образующийся в надпочечниках, оказывающий действие на андрогеновые рецепторы. Заслуживает внимания тот факт, что ДГЭА способны синтезировать только приматы, в частности люди и обезьяны [8]. ДГЭА образуется из прегненолона, который, в свою очередь, образуется из холестерина. Эти процессы происходят под действием фермента 17-альфа-гидроксилазы в сетчатой зоне коры надпочечников [13]. Имеются данные, что 70% дегидроэпиандростерона и 85% его менее активного метаболита дегидроэпиандростерона сульфата образуется в надпочечниках и всего лишь 10% вырабатывается в половых железах [14]. Определённая часть дегидроэпиандростерона образуется в ЦНС, также из прегненолона. Дегидроэпиандростерон химически похож на тестостерон и эстрадиол и может быть легко превращен в него. В раннем и взрослом возрасте наблюдается максимальное содержание этого гормона, затем его продукция снижается. Наивысший подъём выработки данного гормона наблюдается к 30 годам, затем его продукция резко падает. Поэтому и норма определения метаболита данного гормона – дегидроэпиандростерона сульфата в крови различна в разные периоды жизни, а также отличается у мужчин и женщин. ДГЭА может далее преобразовываться во второй гормон, дегидроэпиандростерона сульфат. Чаще с диагностической целью определяют дегидроэпиандростерона сульфат, в связи с тем, что он присутствует в крови в высокой концентрации, и имеет длительный период полураспада и высокую стабильность. Обе формы вызывают многие из одинаковых физиологических эффектов в мозге и организме [14, 53]. Известно, что дегидроэпиандростерона сульфат оказывает положительное влияние на когнитивную сферу, эмоциональный фон, настроение, память [14]. Есть данные о том, что ДГЭА способен стимулировать нейрогенез и

защищать от повреждения нейронов, противодействуя нейротоксическому воздействию глюкокортикоидов в гиппокампальных и корковых структурах [95, 96]. ДГЭА(С) обладает нейропротекторными, антиоксидантными, антигипертензивными и противовоспалительными свойствами, а также снижает условную реакцию страха у грызунов и у людей [85, 117]. Вследствие того, что дегидроэпиандростерона сульфат может синтезироваться в головном мозге, он был назван нейростероидом, осуществляющим множество важных нейрофизиологических функций [14, 57]. Изучение ДГЭА сегодня остаётся одним из приоритетных направлений медицины, и появляется всё больше работ о влиянии данного гормона на здоровье и долголетие человека. Учёные из Греции вводили крысам новое производное ДГЭА, не обладающее стероидогенными эффектами - BNN27, в результате чего обнаружилось, что данное вещество обладает анксиолитическим эффектом на самцов крыс; противодействует дефициту памяти распознавания; эффективно при дисфункции дофаминэргической системы, вызванной апоморфином, ослабляя когнитивные нарушения; а также способно противодействовать шизофреноподобным поведенческим дефицитам (гиперподвижность, стереотипии), вызванным кетамином у крыс [46, 102, 103, 128]. В Соединённых Штатах Америки ДГЭА продается без рецепта в качестве пищевой добавки [17].

Подтверждением того, что ДГЭА вырабатывается также в головном мозге может служить тот факт, что в периферической крови его содержание меньше, чем в мозговой ткани некоторых животных и человека, также он был обнаружен в спинномозговой жидкости людей. В исследованиях Ismail H. Zwain, Samuel S. C. Yen, было доказано, что астроциты коры головного мозга и гипоталамуса способны синтезировать ДГЭА и метаболизировать этот гормон в тестостерон и эстрадиол. При этом гипоталамические астроциты производят ДГЭА на уровне, в 3 раза превышающем уровень, производимый кортикальными астроцитами [57]. Также было показано, что ДГЭА улучшает память и обучаемость взрослых крыс. Этот эффект можно объяснить способностью ДГЭА увеличивать нейрональную связь в головном мозге за счет увеличения протяженности нейрональных

отростков, усиления связей между изолированными нейронами и увеличения выживаемости и дифференцировки нейронов и глии. Также сообщалось об антиагрессивном эффекте ДГЭА; введение его кастрированным самцам мышей привело к снижению агрессивного поведения этих животных [8, 11, 14, 84]. В недавнем исследовании также было показано, что ДГЭА и ДЭАС защищают нейроны гиппокампа эмбриональных крыс от нейротоксичности, вызванной возбуждающими аминокислотами, что позволяет предположить, что эти нейростероиды могут использоваться в качестве нейропротекторных средств для снижения риска возрастных нейродегенеративных расстройств [57, 106]. Сообщалось о положительном эффекте ДГЭА в снижении риска болезни Альцгеймера [57, 106]. Клинические исследования с участием людей в возрасте 65 лет и старше показали замечательную корреляцию между концентрацией ДГЭА в крови и ощущением благополучия. Биосинтез *de novo* ДГЭА в головном мозге, может выявить решающую роль этого стероидного гормона в регуляции функции нейронов в центральной нервной системе [8, 11].

По мнению ряда авторов, факт того, что с возрастом снижается продукция ДГЭА имеет большее значение в развитии когнитивного дефицита с возрастом, чем снижение продукции половых гормонов [8, 11]. Ряд заболеваний головного мозга, сопровождающихся когнитивными нарушениями, включая болезнь Альцгеймера, сопровождается снижением уровня ДГЭА [8, 11]. Нарушение дифференцировки нейронов и снижение нейрональных контактов между ними также связывают с низким уровнем гормона ДГЭА [11]. ДГЭА является также церебропротектором. Различные исследования показали его влияние на память. Исследование, проведённое Rammouz G. с соавторами показало, что в ранней диагностике болезни Альцгеймера можно использовать тесты по образованию ДГЭА методом окисления крови [11, 106].

В различных исследованиях, которые проводились на животных, выяснилось, что дегидроэпиандростерон и глюкокортикоиды обладают противоположным эффектом на головной мозг. В то время как кортизол обладает токсичным действием на мозг, в особенности на гиппокамп,

дегидроэпиандростерон, наоборот, оказывает благоприятный эффект [8, 14]. Различными авторами отрицательные признаки старения организма приписывались именно понижению уровня гормона дегидроэпиандростерона сульфата в пожилом возрасте. Было проведено исследование, в котором выяснилось, что у пожилых женщин с низким уровнем дегидроэпиандростерона сульфата была более выражена депрессия, чем у мужчин, а высокое отношение кортизол/ДГЭА коррелировало со снижением мнестических функций у лиц обоего пола [14, 61].

Использование дегидроэпиандростерона у пожилого контингента с наличием когнитивных дисфункций в дозировке 50 мг проявляло благоприятный эффект на жизнедеятельность, повышая ее уровень [8], при этом на сегодняшний день актуальным вопросом является выявление корреляционных связей использования нейrogормонов и изменения степени когнитивных нарушений в динамике осуществления терапии, что может способствовать разработке новых эффективных методов диагностики и лечения, в том числе у пациентов с ФТД.

§1.8. Лечение фронто-темпоральной деменции

Методы лечения фронто-темпоральной деменции являются одним из постоянных предметов для исследования среди неврологов, психиатров всего мира. Терапевтические стратегии при ФТД радикально отличаются от стратегий при болезни Альцгеймера [74]. До сих пор нет единого мнения о методах лечения данного заболевания. Эффективных методов лечения когнитивных нарушений при ФТД, которые часто затрагивают исполнительную функцию, память и язык, не существует [33, 120]. По мнению многих авторов базисная терапия средствами, используемыми для лечения деменции и когнитивных расстройств, не оказывают должного эффекта при фронто-темпоральной деменции. В своих работах Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. объясняют это тем, что, при фронто-темпоральной деменции отсутствует клинически значимая дисфункция холинэргической системы, а также гетерогенностью морфологического и нейрохимического субстрата ФТД. Но они не исключают возможность применения антихолинэстеразных препаратов в терапии ФТД, в качестве пробной

терапии, так как не всегда удаётся разграничить ФТД и атипичную форму болезни Альцгеймера [7].

Многие учёные акцентируют внимание на методах немедикаментозной терапии и методах социальной адаптации таких пациентов. Пациенты с ФТД нуждаются в особом уходе и это необходимо объяснить ухаживающим за ними людям. Необходимо адаптировать окружающую среду под пациента для снижения раздражительности, агрессии и беспокойства пациентов. Такие мероприятия включают в себя снижение шума, ограничение стимуляции, упрощение социальных параметров за счет ограничения взаимодействия большими группами людей, и облегчение устранения сложных повседневных действий, которые могут сбивать с толку и, следовательно, волновать пациентов. Так как данные пациенты испытывают проблемы с речевыми функциями необходимо включать логопедический тренинг, пациентам с нарушениями поведения необходима психотерапия. Необходимо успокоить, отвлечь пациента какими-то рутинными действиями, старыми увлечениями, играми, что может уменьшить расторможенность и неадекватное поведение. Клиницисты пытались изменить компульсии, апатию и отсутствие мотивации, используя системы вознаграждения, хотя данные об этом вмешательстве ограничены [12, 126].

Согласно клиническим рекомендациям, принятым и утверждённым в Российской Федерации в 2020 году, для коррекции поведенческих нарушений, больным рекомендуется назначать средства, ингибирующие обратный захват серотонина [12], что способствует улучшению когнитивных функций. Ингибиторы обратного захвата серотонина, могут быть полезны при импульсивности, раздражительности, пищевом поведении и расторможенности. Был проведен анализ различных исследований пароксетина в дозе до 20 мг/сут и в дозе до 40 мг/сут. Оказалось, что применение пароксетина в дозировке до 20 мг/сут, приводило к улучшению поведенческих симптомов и показателей нейропсихологических шкал. Дозировку до 40 мг/сут, пациенты переносили хуже, и показали незначительное объективное улучшение.

Назначение пароксетина на более ранних стадиях заболевания может быть более эффективным [83, 126].

Young J J, Lavakumar M, Tampi D проводили обзор исследований циталопрама, в ходе которого выяснилось, что циталопрам в дозировке 40 мг/сут способствовал существенному уменьшению поведенческих симптомов, таких как раздражительность, депрессия, апатия и расторможенность и улучшению показателей нейропсихологических тестов. При назначении циталопрама в дозе 30 мг/сут, помимо улучшения симптомов растормаживания наблюдалось частичное восстановление серотонинэргической нейротрансмиссии дисфункциональных систем префронтальной коры [126].

Авторы клинических рекомендаций рекомендуют применение тразодона для уменьшения поведенческих нарушений при ФТД [12]. В исследовании Florence Lebert, Willy Stekke, Christine Hasenbroekx, выяснилось, что применение тразодона в дозировке не менее 300 мг/день в течение 12 недель приводит к уменьшению возбуждения, раздражительности, депрессии, дисфории, и расстройств пищевого поведения [126].

Спорным является вопрос о назначении мемантина при фронто-темпоральной деменции. Клинические рекомендации, принятые в России, рекомендуют в качестве базисной противодементной терапии назначение мемантина в дозе 20 мг/сут [12].

Рассмотрим несколько исследований, посвящённых мемантину и его влиянию на симптомы ФТД.

В 2010 году было проведено исследование с участием 18 пациентов с ППА с легкой и средней тяжестью заболевания для исследования эффекта мемантина при этой форме ФТД. Пациенты принимали мемантин в течение 6 месяцев. Данные исследования не выявили существенной разницы в изменениях между фазами плацебо и препарата, была тенденция к меньшей степени снижения коэффициента общей афазии в группе препарата (-2,13), чем в группе плацебо (-6,42), средняя разница в изменении 4,29 [60].

В 2013 году Adam L Boxer, David S Knopman, Daniell Kaufer, Murray Grossman и другие провели исследование «Мемантин у пациентов с лобно-височной доленой дегенерацией», по окончании которого пришли к выводу, что лечение мемантином не показало пользы у пациентов с ФТД. Мемантин обычно хорошо переносился; однако у пациентов в группе мемантина отмечались более частые когнитивные нежелательные явления, чем в группе плацебо [32].

В 2015 году Taro Kishi, Shinji Matsunaga, и Nakaо Iwata также провели метаанализ применения мемантина при ФТД и пришли к выводу, что мемантин статистически не превосходил плацебо по суммарным баллам по нейрокогнитивным шкалам, однако, он незначительно превосходил плацебо по шкале общего клинического впечатления, и может быть полезен для лечения ФТД [68].

В 2016 году Li P, QuanW, Zhou Y Y, Wang Y, Zhang H H, Liu S. провели шестимесячное открытое самоконтролируемое клиническое исследование «Эффективность мемантина в отношении психоневрологических симптомов, связанных с тяжестью поведенческого варианта лобно-височной деменции», в ходе которого выяснили, что мемантин улучшает нейропсихиатрические симптомы, наблюдаемые у пациентов с ПФФТД средней и тяжелой степени, в частности симптомы ажитации, депрессии, апатии и расторможенности [7, 76].

В 2011 году учёными из Франции изучалась эффективность и переносимость годовичного лечения мемантином (10 мг 2 раза в день) при поведенческом варианте фронто-темпоральной деменции, выяснилось, что не было выявлено различий в динамике баллов между группой мемантина и группой плацебо [123]. В 2013 году учёные из США провели исследование 20 мг мемантина, принимаемого перорально ежедневно в течение 26 недель у пациентов с ФТД и выявили отсутствие положительной динамики заболевания, хотя в целом препарат хорошо переносился [23].

Исходя из приведённых данных, мы видим, что целесообразность применения мемантина при фронто-темпоральной деменции до сих пор остаётся под вопросом.

При выраженных поведенческих и психотических расстройствах многие авторы рекомендуют применение нейролептиков, начиная с малых доз. Такие атипичные нейролептики как рисперидон, оланзапин, кветиапин и клозапин могут применяться при возбуждении, но их применение ограничено из-за выраженных побочных эффектов и повышенного риска смертности [126]. Также при помощи нейролептиков рекомендуют корректировать психоз и агрессию, но рандомизированные контролируемые исследования эффективности этих препаратов при ФТД отсутствуют [105].

Паркинсонизм при ФТД часто наблюдается у пациентов с поведенческой формой и обычно характеризуется акинетико-ригидным синдромом. Симптомы паркинсонизма возникают через несколько лет после появления ключевых симптомов ФТД. Авторы российских клинических рекомендаций для коррекции симптомов паркинсонизма рекомендуют препараты леводопы в минимально эффективной дозе [12]. Согласно Siuda J, Fujioka S, Wszolek Z, большинство пациентов с паркинсонизмом при ФТД плохо реагируют на леводопу. Данных о применении агонистов дофамина при паркинсонизме при ФТД нет. Согласно их анализу, применение препаратов леводопы может вызывать или усугублять психические расстройства при ФТД, такие как возбуждение, бред, паранойя и галлюцинации и их следует применять только при значительных проблемах с повседневным функционированием, связанных с паркинсонизмом [113].

В систематическом обзоре Gasca-Salas C, Masellis M, Khoo E и соавторов 2016 года говорится, что при исследовании влияния леводопы при ФТД общий ответ был хорошим у 15,3% зарегистрированных пациентов, частичным у 21,9% и отсутствовал у 50,9% [48].

В работе Васенина, Верюгиной и Левина была дана суммарная характеристика действия различных групп препаратов на симптомы ФТД. В частности, антидепрессанты, такие как СИОЗС показаны при тревожных расстройствах, депрессивных состояниях, нарушениях поведения, в том числе пищевого, часто сопровождающих поведенческий вариант ФТД. Если болезнь сопровождается возбуждением, агрессивностью, несдержанностью, показаны

атипичные нейролептики (при этом применять с осторожностью, в виду большого риска у пациентов с ФТД нейролептических осложнений). Функциональные нарушения нервной системы являются показанием для назначения антагонистов NMDA-рецепторов. Также при нарушениях поведенческой сферы и агрессии показаны антиконвульсанты, согласно этим авторам [7].

Изучаются несколько модифицирующих заболевание препаратов, таких как сальсалат (ингибитор ацетилирования тау) и госуранеб (моноклональные антитела против тау), нацеленных на различные биомаркеры, но никаких рекомендаций пока не сделано. Несколько других многообещающих лекарств, модифицирующих заболевание, в настоящее время проходят клинические испытания [65].

II ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ФРОНТО – ТЕМПОРАЛЬНОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ

§2.1. Материалы исследования

Было осуществлено сравнительное проспективное исследование 114 пациентов в возрастном диапазоне от 60 до 75 лет (пожилой возраст, согласно классификации ВОЗ) в периоды с 2021 по 2024 годы на базе I, II, III Неврологии, а также поликлинического отделения клиники АГМИ, на базе интерната для инвалидов и пожилых людей «Саховат», частной клиники «Нажот», включая пациентов с ФТД, пациентов с ХИМ II – III стадии с умеренными и выраженными додементными когнитивными расстройствами и группу пациентов с относительно «здоровым старением», не имеющих когнитивных расстройств и деменции. Объем выборки пациентов является вполне достаточным, особенно учитывая низкую частоту встречаемости больных с фронто – темпоральной деменцией. В возрасте 60 – 69 лет распространённость фронто-темпоральной деменции составляет 9,4 на 100000 населения в год [13, 91, 112, 113], а в возрасте 65 – 74 года распространённость фронто-темпоральной деменции составляет от 1 до 15,4 на 100000 человек в популяции [13, 74]. Дизайн исследования представлен в таблице 2.

Дизайн исследования

Период и место проведения исследования	Объект исследования	Методы исследования
Период проведения исследования - с 2021 по 2024 год Место проведения исследования - I, II, III Неврология, а также поликлиническое отделения клиники АГМИ, интернат для инвалидов и пожилых людей «Саховат», частная клиника «Нажот»	114 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет, разделённые на 3 группы: 1-группа - 33 (28,9%) пациента с ФТД: из них 21 (63,6±8,4%) пациент с ПФФТД, 12 (37,5±8,6%) пациент с ППА; 2-группа - 41 (35,9%) пациент с ХИМ II – III стадии с УКР и ВКР; 3-группа контроля - 40 (35%) добровольцев, аналогичного среднего возраста без КН (нормальное возрастное старение) и органических заболеваний ЦНС.	Клинико – неврологическое обследование; Нейропсихологическое обследование пациентов с помощью диагностических тестов: Mini-Mental State Examination (MMSE), МОСА-тест, тест «Батарея лобной дисфункции», Модифицированная шкала оценки ишемии Хачинского, глобальная шкала оценки ухудшения первичной дегенеративной деменции (GDS) или шкала Рейсберга; Лабораторные исследования – определение уровня нейrogормонов - кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови; Инструментальные методы диагностики: МРТ головного мозга; Методы статистической обработки полученных данных.

При отборе больных в группы учитывались следующие критерии включения: возраст пациентов от 60 до 75 лет; наличие признаков ФТД для первой группы, наличие умеренных и выраженных когнитивных нарушений для второй группы и отсутствие когнитивных нарушений для третьей группы.

Критериями исключения из исследования явились: наличие эндокринных заболеваний; наличие инсульта в анамнезе; для первой группы - наличие других неврологических заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями.

У всех 114 больных было получено информированное согласие на обследование и лечение с подписью пациента или его опекуна, вложенное в историю болезни обследуемых. Все пациенты прошли полное клинико-неврологическое обследование, исследование когнитивной сферы при помощи нейропсихологических, нейрокогнитивных шкал (Mini-Mental State Examination (MMSE), МоСА-тест, тест «Батарея лобной дисфункции», Модифицированная шкала оценки ишемии Хачинского, шкала Рейсберга, исследование крови для определения уровня гормонов кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата). Также пациентам первой и второй групп проводилось МРТ исследование

головного мозга. Исследования проводились на базе I, II, III Неврологии, а также поликлинического отделения клиники АГМИ, на базе интерната для инвалидов и пожилых людей «Саховат», частной клиники «Нажот». Больные были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование. Критерии включения и исключения для всех групп исследуемых пациентов приведены в таблице 3.

У всех больных, а у пациентов с ФТД у их родственников, в ходе обследования, были подробно собраны анамнез, результаты лабораторных, биохимических, инструментальных методов исследований.

Таблица 3

Таблица включения/исключения пациентов в исследование

№	Категория	Индикатор
I Группа	Критерии включения	-возраст пациентов от 60 до 75 лет -наличие признаков ФТД, согласно Международным Консенсусным критериям
	Критерии исключения	-возраст младше 60 и старше 75 лет, -наличие сопутствующих эндокринных заболеваний - наличие инсульта в анамнезе -наличие других неврологических заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями
II Группа	Критерии включения	-возраст пациентов от 60 до 75 лет -наличие умеренных и выраженных когнитивных нарушений
	Критерии исключения	-возраст младше 60 и старше 75 лет -наличие инсульта в анамнезе -наличие сопутствующих эндокринных заболеваний
III Группа	Критерии включения	-возраст пациентов от 60 до 75 лет -отсутствие когнитивных нарушений
	Критерии исключения	-возраст младше 60 и старше 75 лет -наличие сопутствующих эндокринных заболеваний - наличие инсульта в анамнезе -наличие других неврологических заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями

Все исследования в группах проводились у лиц в возрасте от 60 до 75 (средний возраст $66,1 \pm 1,2$) и с согласия пациента или родственников пациента на исследование.

Кодировка диагноза Фронтально-темпоральная деменция согласно МКБ-10 - G31.0 – Ограниченная атрофия головного мозга.

Всего в исследовании приняло участие 114 пациентов, среди них 88 (77,2%) женщин и 26 (22,8%) мужчин. Распределение лиц по полу показало, что в первой группе наблюдалось 27 (81,8%) женщин и 6 (18,2%) мужчин, во второй группе – 35 (85,4%) женщины и 6 (14,6%) мужчин, в третьей группе – 26 (65%) женщин и 14 (35%) мужчин (Таблица 4).

Таблица 4

Распределение лиц по полу в исследуемых группах

По группам/по полу	I-гр		II-гр		III-гр		Всего	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Жен	27	81,8%	35	85,4%	26	65%	88	77,2%
Муж	6	18,2%	6	14,6%	14	35%	26	22,8%
Всего	33	100%	41	100%	40	100%	114	100%

Все пациенты были разделены на 3 группы:

1-группу составили 33 (28,9%) пациента с фронтально-темпоральной деменцией: из них 21 (63,6%) пациент имели поведенческую форму фронтально-темпоральной деменции (ПФ ФТД), 12 (37,5%) пациентов имели первичную прогрессирующую афазию (ППА);

2-группу составили 41 (35,9%) пациент с хронической ишемией мозга II–III стадии с умеренными и выраженными додементными когнитивными расстройствами;

3-группу контроля составили 40(35%) пациентов без когнитивных расстройств (здоровое старение без когнитивных расстройств) (Таблица 5).

Таблица 5

Распределение исследуемых больных по группам

№	Группы больных	Количество пациентов	
		N	%
I группа	Пациенты с ФТД:	33	28,9
	ПФ ФТД	21	63,6
	ППА	12	37,5
II группа	Пациенты с ХИМ, УКР и ВКР	41	35,9
III группа	Контрольная группа (здоровое старение без когнитивных расстройств)	40	35
Всего:		114	100,0

Во всех группах самый молодой возраст пациентов составил 60 лет, а самый старший – 75 лет. Средний возраст больных составил $66,0 \pm 0,7$ в 1-й группе с фронто-темпоральной деменцией, $66,3 \pm 0,7$ во 2-й группе с ХИМ II-III стадии с УКН и ВКН и $66,4 \pm 0,8$ в 3-й группе здоровых пожилых людей без когнитивных нарушений (Таблица 6). Статистически значимой разницы в среднем возрасте пациентов не выявлено, что свидетельствует о схожести групп по этому показателю и правильности отбора.

Таблица 6

Возрастная характеристика пациентов по группам

Группы пациентов	I группа	II группа	III группа	Все пациенты
Средний возраст, лет	$66,0 \pm 0,7$	$66,3 \pm 0,7$	$66,4 \pm 0,8$	$66,1 \pm 1,2$

При анализе давности заболевания установлено, что у большинства больных 1-й группы длительность заболевания составила 1 и 2 года - 30,3% и 33,3% соответственно. Меньше всего было тех, у кого заболевание длилось 4 года и более (9,1%) (Рисунок 1).

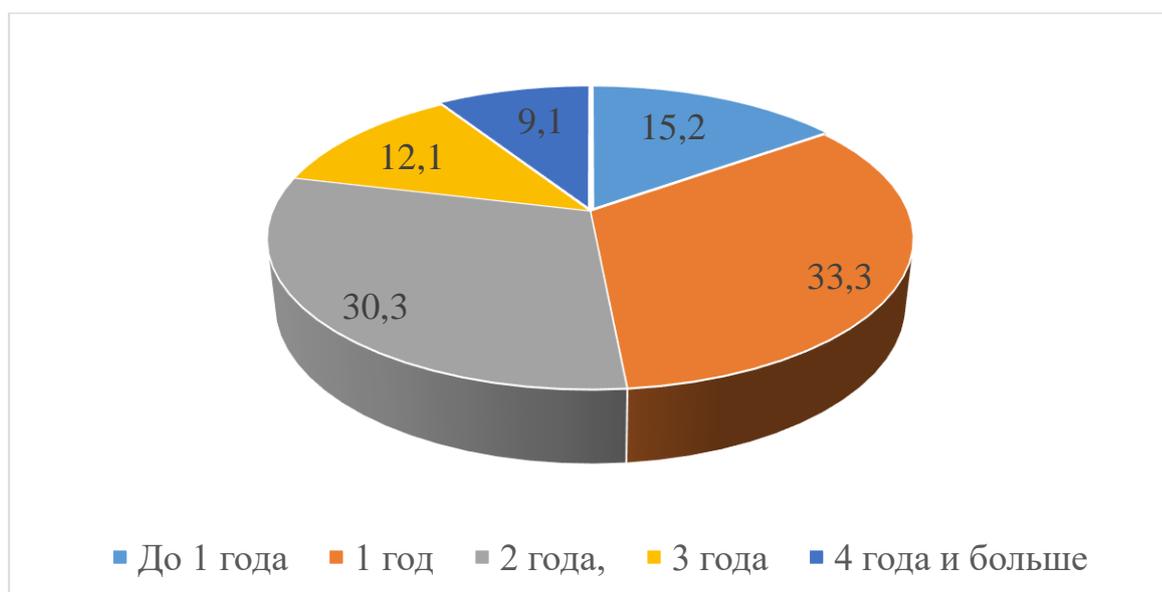


Рис.1. Распределение больных 1-й группы по давности заболевания (%).

При анализе сопутствующих заболеваний, диагностированных у пациентов, было установлено, что у большинства из них имелась артериальная гипертензия. На втором месте по частоте стояла патология опорно-двигательного аппарата. Редкие нозологические формы были отнесены к группе «другие заболевания» (Таблица 7).

Таблица 7

Сопутствующие заболевания, выявленные у пациентов

Сопутствующие заболевания	1-я группа n=33		2-я группа n=41		3-я группа n=40	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Не выявлено	16	48,5±8,7	12	29,3±7,1	11	27,5±7,1
ГБ II и III	12	36,4±8,4	21	51,2±7,8	12	30,0±7,2 [#]
Остеохондроз	1	3,0±3,0	2	4,9±3,4	8	20,0±6,3 ^{*#}
Другие заболевания	4	12,1±5,7	6	14,6±5,5	9	22,5±6,6

Примечание. * - разница с показателями 1 группы статистически достоверна, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; # - разница с показателями 2 группы статистически достоверна, # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

§2.2. Методы исследования больных с фронто-темпоральной деменцией

На каждого пациента была заведена индивидуальная регистрационная карта, в которой указывались жалобы пациента, анамнез жизни и болезни (у пациентов с ФТД, которые не были доступны контакту, сбор жалоб и анамнеза производился у родственников). У всех пациентов был исследован соматический статус, осуществлен неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование, включая Mini-Mental State Examination (MMSE) или Краткую шкалу оценки психического статуса (Приложение 6), МоСА-тест (Приложение 7), тест «Батарея лобной дисфункции» (Приложение 8), Модифицированную шкалу оценки ишемии Хачинского (Приложение 9), глобальную шкалу оценки ухудшения первичной дегенеративной деменции (GDS) или шкалу Рейсберга (Приложение 10), также выполнен анализ крови на кортизол и дегидроэпиандростерон сульфат. Также пациентам первой и второй групп проводилось МРТ исследование головного мозга.

§2.2.1. Исследование когнитивной сферы по нейрокогнитивным шкалам

Исследование по шкале Mini-Mental State Examination или Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) проводилось всем пациентам. Данная шкала предназначена для выявления и оценки степени тяжести когнитивных нарушений.

Данный тест представлен 30 пунктами, за каждый из которых даётся по 1 баллу.

- Первые 10 баллов даются за ориентацию пациента в месте и времени: просят исследуемого назвать число, месяц, год, день недели, время года, город, область и страну, в котором он находится, учреждение, в котором он находится и этаж, на котором проводится исследование.

- Следующие 3 балла даётся за правильное воспроизведение за исследующим 3-х слов.

- Далее проверяется внимание и счёт, пациенту предлагается отнимать 7 из 100, счёт останавливается после пяти вычислений, за каждый правильный ответ даётся по 1 баллу.

- Для проверки памяти пациенту даётся задание вспомнить и назвать 3 слова, названные ранее.

- Для проверки речи пациенту показывается ручка, часы и задаётся вопрос: «Что это?». Также предлагается воспроизвести предложение, сказанное исследующим: «Не если, и, или нет».

- Далее пациенту предлагается выполнить последовательно 3 действия: взять лист бумаги правой рукой, сложить его пополам и положить лист на колено.

- Для проверки чтения пациенту предлагается прочитать написанную на листе бумаги фразу «Закройте глаза» и выполнить написанное.

- Для проверки навыков письма пациенту предлагается написать предложение, содержащее существительное и глагол.

- Последним заданием проверяется копирование: пациента просят перерисовать картинку, с двумя пересекающимися пятиугольниками. Интерпретация результатов проводилась следующим образом: 28–30 баллов соответствовали отсутствию когнитивных нарушений, 24–27 баллов указывали на их наличие, 20–23 балла свидетельствовали о лёгкой степени деменции, 11–19 баллов — об умеренной степени, а 0–10 баллов — о тяжёлой степени деменции.

Тест «Батарея лобной дисфункции» - *The Frontal Assessment Battery (FAB)* используется для проверки когнитивных нарушений, связанных с лобными долями головного мозга и нарушением лобно-подкорковых связей. Тест состоит из 6 пунктов, за каждый из которых даётся по 3 балла.

- Концептуализация. Пациенту называют 3 пары слов, относящихся к одной категории, и просят обозначить, что у них общего. За каждый верный ответ даётся 1 балл.

- Беглость речи. Пациенту даётся задание за 1 минуту назвать как можно больше слов на определённую букву. Оценка производится следующим образом:

меньше 4 слов – 0 баллов, 4-6 слов – 1 балл, 7-9 слов – 2 балла, более 9 слов – 3 балла.

- Динамический праксис. Исследуемому даётся задание повторить за исследующим серию заданий «кулак-ребро-ладонь». Первый раз исследуемый только смотрит, второй раз делает вместе с исследующим, далее 2 раза делает серию движений самостоятельно. За правильное выполнение трёх заданий даётся 3 балла, двух – 2 бала, одного задания вместе с исследующим – 1 балл.

- Простая реакция выбора. Пациенту даётся задание выстукивать за исследующим определённый ритм. На одно постукивание исследующего пациент постукивает 2 раза и, наоборот, на 2 постукивания исследующего – одно постукивание пациента. За правильное выполнение задания – 3 балла, за 2 и меньше ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование исследующего – 0 баллов.

- Усложнённая реакция выбора: задание тоже, но на 1 постукивание исследующего пациент не отвечает, на 2 постукивания исследующего пациент постукивает 1 раз. Оценка результатов аналогичная.

- Хватательный рефлекс оценивали у пациента, сидящего на стуле с руками на коленях; отсутствие этого рефлекса приравнивали к 3 баллам.

Интерпретация итоговых показателей выглядела следующим образом: 16–18 баллов указывали на отсутствие нарушений лобных функций, 12–15 баллов свидетельствовали об умеренной лобной дисфункции, а при 11 баллах и ниже отмечались признаки лобной деменции.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест, The Montreal Cognitive Assessment) применялась для выявления и определения степени тяжести когнитивных нарушений.

Тест помогает оценить следующие когнитивные функции: внимание, счёт, память, ориентацию в месте и времени, абстрактное мышление, речь и другие. Остановимся на каждом пункте подробнее.

- Для оценки зрительно-конструктивных или исполнительных навыков пациенту даётся рисунок, в котором в кружочках распределены цифры и буквы и

предлагается последовательно проводить стрелки от цифры к букве в возрастающем порядке, первые стрелки для наглядности указаны. За правильное выполнение задания даётся 1 балл. Затем просим исследуемого нарисовать куб, представленный на рисунке. За правильное выполнение задания даётся ещё 1 балл. Зрительно-конструктивные навыки оцениваются путём теста рисования часов с указанием определённого времени, за правильно обрисованный контур, цифры и правильное расположение стрелок присваивается по одному баллу.

- Далее просим пациента назвать трёх животных: лев, носорог и верблюд, за каждый правильный ответ по 1 баллу.

- С целью анализа уровня памяти больных, их просят запомнить и повторить 5 слов за 2 попытки, при этом баллы за верный ответ не выставляются, если спустя время и несколько заданий больной может вспомнить слова, то выставляют по 1 баллу за каждый ответ.

- С целью оценки внимания пациенту даётся задание повторить за исследующим цифры сначала в прямом порядке, затем в обратном, за правильное воспроизведение даётся по 1 баллу.

- Для оценки бдительности пациенту называется ряд букв и на каждую произнесённую букву «А» просят пациента стукнуть по столу; если пациент ошибся более 2 раз, балл не даётся.

- Далее проверяется серийное вычитание путём вычитания 7 из 100: за 4-5 верных ответа даётся 3 балла; за 2-3 правильных ответа – 2 балла; 1 верный ответ – 1 балл; нет верных ответов – 0 баллов.

- Для оценки речи пациенту предлагается дословно повторить за исследующим 2 предложения. В случае точного дословного повторения фраз, за каждое предложение даётся по 1 баллу.

- Беглость речи оценивают по числу слов, произнесённых за 1 минуту на заданную букву; свыше 11 слов — 1 балл.

- Абстрактное мышление проверяют, предлагая определить общую черту для пар слов одной категории (например, «велосипед–поезд», «линейка–часы»); за каждое правильное определение — 1 балл.

- Отсроченное воспроизведение оценивают, прося вспомнить пять ранее названных слов; за каждое правильно воспроизведённое слово — 1 балл. В случае, если исследуемый не может воспроизвести слова, по желанию исследующего ему можно дать подсказки, но в этом случае баллы не ставятся.

- Последним пунктом теста является исследование ориентации в месте и времени. Пациента просят назвать число, месяц, год, день недели, место нахождения и город. За каждый верный ответ даётся 1 балл.

Максимальное количество баллов, которое пациент может набрать в ходе теста, составляет 30 баллов. Нормой является показатель от 26 до 30 баллов, если пациент набирает 25 баллов и меньше, это интерпретируется как наличие когнитивных нарушений. Если у пациента имеется 12 классов образования, ему добавляется 1 балл.

Модифицированная шкала оценки ишемии Хачинского используется большей частью для дифференциальной диагностики первичной деменции от сосудистой деменции. Шкала содержит следующие характеристики: внезапное начало заболевания (2 балла), ступенеобразное прогрессирование (1 балл), флюктуирующее течение (2 балла), спутанность сознания ночью (1 балл), сохранность личности (1 балл), наличие депрессии (1 балл), наличие соматических жалоб оценивается в 1 балл, эмоциональная лабильность оценивается в 1 балл, при наличии артериальной гипертензии даётся 1 балл, если пациент перенёс инсульт ставится 2 балла, наличие сопутствующего атеросклероза оценивается в 1 балл, если имеются очаговые неврологические симптомы ставится 2 балла, наличие признаков очагового неврологического поражения оценивается в 2 балла. Если пациент набрал меньше 4 баллов это соответствует предполагаемой первичной деменции, 4-7 баллов – промежуточные результаты или смешанная деменция, больше 7 баллов соответствует предполагаемой сосудистой деменции.

Глобальная шкала оценки ухудшения первичной дегенеративной деменции (шкала Рейсберга) применяется для определения стадии или степени

деменции. Содержит в себе 7 этапов или стадий деменции, каждая из которых имеет свою характеристику.

- этап 1 – нет деменции, на данном этапе человек не имеет никаких когнитивных нарушений.

- этап 2 – незначительное снижение когнитивных функций, соответствующее возрастной забывчивости и не связанное с деменцией.

- этап 3– умеренный когнитивный спад без признаков деменции, проявляющийся снижением внимания, продуктивности, забывчивостью и трудностями в подборе слов.

- этап 4 – умеренный уровень снижения когнитивных функций – ранняя деменция. На этом этапе человек испытывает трудности с концентрацией внимания, память на новые события снижается, пациенты испытывают трудности с социализацией, при обследовании выявляются явные когнитивные нарушения.

- этап 5 – характеризуется умеренно тяжёлым когнитивным спадом (средняя деменция): пациент не помнит адрес, время, номер телефона и нуждается в посторонней помощи в повседневных делах.

- этап 6 – сильное снижение познавательной способности – средняя деменция. Снижение памяти прогрессирует, без посторонней помощи невозможна повседневная деятельность. Человек не помнит имена родственников, недавние события, испытывает трудности со счётом, речью, могут наблюдаться нарушения контроля функции тазовых органов, наблюдаются изменения личности.

- этап 7 – очень серьёзное снижение познавательной способности – поздняя деменция. Пациент не может жить без посторонней помощи, теряет способность общаться, теряет психомоторные навыки, способность ходить, сидеть.

§2.2.2. Нейровизуализационное исследование – МРТ головного мозга

МРТ головного мозга проводилось на аппарате модели АНКЕ супер Марк, фирмы Woogk, с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тесла, мощность 1,50000, производство Китай, катушка головного мозга 8 канальная. На МРТ головного мозга первоочередное внимание уделялось наличию или отсутствию

атрофии/гипотрофии лобных и/или височных отделов головного мозга. Также оценивалось наличие и локализация очагов лейкоареоза, ишемических очагов, определялись размеры желудочков, наличие/отсутствие венрикуломегалии, расширение субарахноидального пространства.

§2.2.3. Исследование уровня нейrogормонов в периферической крови

Для определения кортизола в крови пациент должен находиться в спокойном эмоциональном состоянии непосредственно перед исследованием и в течение 12 часов до него, не принимать пищу за 10 часов до исследования (лучше взять кровь непосредственно в постели пациента, если есть такая возможность), не принимать гормональные препараты, не пить алкоголь и не курить в течение как минимум 5 часов до исследования. Для определения уровня кортизола у пациента утром натощак берётся венозная кровь, в количестве 5 мл. Нормальный показатель уровня кортизола в периферической крови находится в диапазоне от 140.0 до 600.0 нмоль/л. Кортизол в крови определяется методом иммуноферментного анализа (ИФА), по рекомендации самого производителя, указанной в методическом пособии, имеющемся в наборе в научно-диагностической лаборатории “Модус” г. Андижан. Исследование проводилось на аппарате «Mindray MR-96A» (China), реагенты фирмы производителя «Хема», Россия.

Для сдачи крови на гормон дегидроэпиандростерона сульфат, пациенту необходимо голодать не менее 8 и не более 14 часов до сдачи анализа, за сутки до обследования исключить половые контакты и физическую нагрузку, не применять гормональные препараты в течение недели до тестирования. Кровь берётся в утренние часы, не позднее 11 часов, исследуется венозная кровь, в количестве 5 мл. Уровень гормона дегидроэпиандростерона сульфата в крови варьирует в зависимости от возраста и пола. Наивысший уровень гормона дегидроэпиандростерона сульфата наблюдается в возрасте 18-30 лет, у детей и пожилых людей этот уровень намного ниже. Возрастные показатели гормона дегидроэпиандростерона сульфата в половом аспекте представлены в таблице 8.

Возрастные показатели гормона дегидроэпиандростерона сульфата в половом аспекте

ДЭАС (мкг/мл)		Возраст	Нижний предел	Верхний предел
		Мужчины	Новорожденные	1,08
1 мес. – 5 лет	0,01		0,41	
6-9 лет	0,03		1,45	
10-11 лет	0,12		1,15	
12-17 лет	0,20		5,55	
18-30 лет	1,25		6,19	
31-50 лет	0,59		4,52	
51-60 лет	0,20		4,13	
Старше 60 лет	0,10		2,35	
Женщины	Новорожденные		0,10	2,48
	1 мес. – 5 лет	0,05	0,55	
	6-9 лет	0,03	1,40	
	10-11 лет	0,15	2,60	
	12-17 лет	0,20	5,35	
	18-30 лет	0,29	7,81	
	31-60 лет	0,12	3,79	
	Менопауза	0,30	2,60	
	Беременные:			
	1-й триместр	0,38	3,60	
	2-й триместр	0,42	3,00	
	3-й триместр	0,32	2,50	

У мужчин старше 60 лет этот показатель находится в пределах 0,10-2,35, у женщин – 0,30-2,60 мкг/мл. ДЭАС в крови определяется методом иммуноферментного анализа (ИФА), по рекомендациям самого производителя, указанным в методическом пособии, имеющемся в наборе в научно-диагностической лаборатории “Модус” г. Андижан. Исследование проводится на аппарате «Mindray MR-96A» (China), реагенты фирмы производителя «Хема», Россия.

Статистическая обработка результатов исследования производилась в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований, рассчитывали относительные и средние значения, разницу между показателями оценивали по t-критерию Стьюдента. Коэффициент корреляции определяли по методу Пирсона.

III ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§3.1. Результаты неврологического обследования пациентов

При анализе жалоб было отмечено, что у каждого из пациентов 1-й группы было от 4 до 10 жалоб. Стоит отметить, что большинство жалоб пациентов первой группы исходило со стороны родственников, так как больные с деменцией, как правило, уже не предъявляют жалоб из-за снижения критики к своему состоянию. Различные по форме жалобы были объединены в клинические синдромы. Основные клинические синдромы представлены в таблице 9.

Таблица 9

Основные клинические синдромы у пациентов трёх групп и частота их встречаемости

Клинические синдромы	1-я группа n=33		2-я группа n=41		3-я группа n=40	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Нарушение памяти	33	100	39	95,1±3,4	1	2,5±2,5 ^{*****}
Поведенческие нарушения	33	100	0	0	0	0
Эмоциональные нарушения	24	72,7±7,8	24	58,5±7,7 ^{***}	9	22,5±6,6 ^{###}
Речевые нарушения	25	75,8±7,5	0	0	0	0
Нарушение сна	12	36,4±8,4	17	41,5±7,7	10	25,0±6,8
Головная боль	11	33,3±8,2	39	95,1±3,4 ^{***}	6	15,0±5,6 ^{###}
Головокружение	8	24,2±7,5	38	92,7±4,1 ^{***}	4	10,0±4,7 ^{###}
Повышение давления	4	12,1±5,7	13	31,7±7,3 [*]	6	15,0±5,6
Болевые синдромы, связанные с опорно-двигательным аппаратом	1	3,0±3,0	3	7,3±4,1	21	52,5±7,9 ^{***###}
Другие	16	48,5±8,7	27	65,9±7,4	11	27,5±7,1

Примечание. * - разница с показателями 1 группы статистически достоверна, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; # - разница с показателями 2 группы статистически достоверна, # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

Поведенческие нарушения встречались у всех больных 1-й группы, но не встречались у больных 2-й и 3-й групп. Среди поведенческих нарушений наблюдались агрессивность, неряшливость, навязчивость, желание куда-то уйти,

необщительность, стереотипии. Эмоциональные нарушения наблюдались у $72,7 \pm 7,8$ пациентов первой группы. Среди эмоциональных нарушений преобладали безынициативность, раздражительность, эмоциональное оскудение, беспокойство, апатия, лабильное настроение. Речевые нарушения встречались у $75,8 \pm 7,5\%$ пациентов первой группы и проявлялись трудностями в подборе слов при общении, отсутствием адекватных ответов на вопросы, неспособностью сформировать свою речь. Одна из пациенток с первичной прогрессирующей афазией общалась путём произношения звуков «пта-пта» и «бда-бда», причём делала это в довольно эмоциональной манере.

Нарушения сна чаще встречались среди пациентов 2-й группы, чем пациентов 1-й группы ($37,5 \pm 8,6\%$ и $41,5 \pm 7,7\%$ соответственно). На нарушения сна предъявляли жалобы $25,0 \pm 6,8\%$ больных 3-й группы. Хотя нарушения сна встречались в 1,5 раза чаще во 2-й группе, чем в 3-й, статистически значимой разницы между группами не было.

Головная боль была наиболее распространенной среди пациентов 2-й группы ($95,1 \pm 3,4\%$), данная жалоба встречалась в 2,8 раза чаще, чем в 1-й группе, и в 6,3 за чаще, чем в 3-й группе ($p < 0,001$). В 1-й группе этот симптом встречался в 2,3 раза чаще, чем в 3-й, но статистически значимой разницы не было. Данный факт объясняется тем, что определённая часть пациентов с ФТД не предъявляли жалоб и основные жалобы исходили со стороны родственников.

На головокружение жаловались $92,7 \pm 4,1\%$ больных 2-й группы. В этой группе данная жалоба наблюдалась в 3,7 раза чаще, чем в 1-й группе, и в 9,3 раза чаще, чем в 3-й группе ($p < 0,001$).

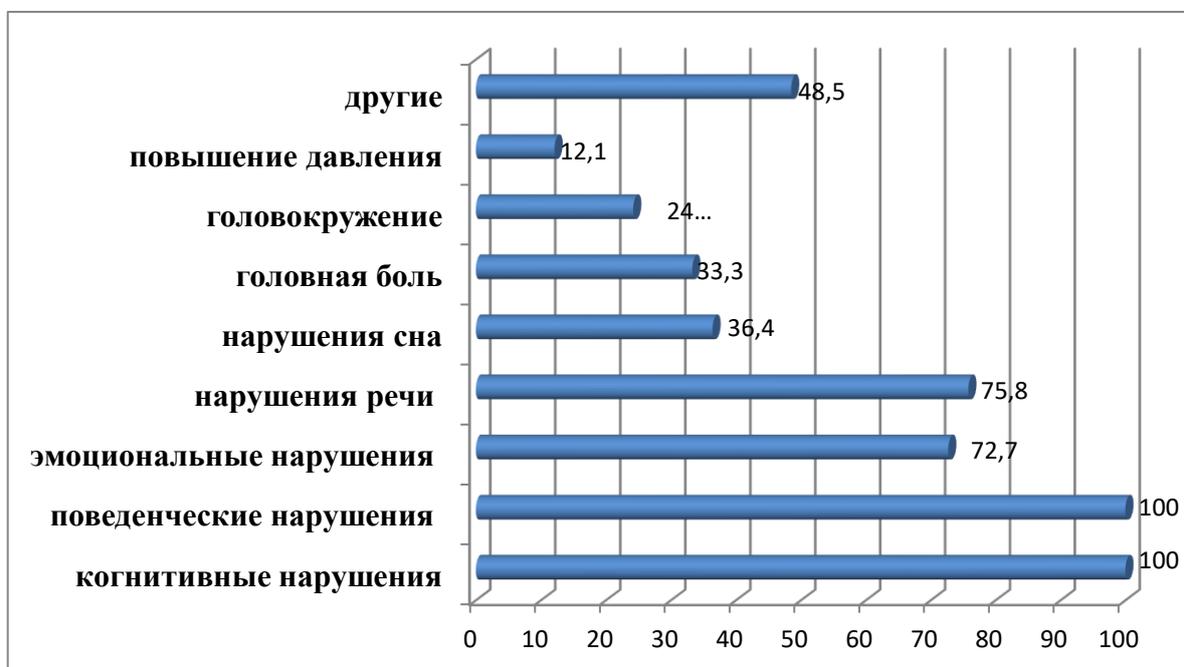
На повышение артериального давления жаловались $12,1 \pm 5,7\%$ больных 1-й группы, $31,7 \pm 7,3\%$ больных 2-й группы и $15,0 \pm 5,6\%$ больных 3-й группы. Статистически значимой разницы по данной жалобе между пациентами 3-й группы и 1-й и 2-й группами не обнаружено. Среди больных 2-й группы повышение АД встречалось в 2,5 раза чаще, чем у больных 1-й группы ($p < 0,05$).

Болевые синдромы, связанные с опорно – двигательным аппаратом отмечалась у $3,0\%$ и $7,3\%$ пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Среди лиц 3-

й группы этот показатель составил $52,5 \pm 7,9\%$ и был статистически значимо выше, чем в двух других группах, так как для группы контроля были отобраны пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, проходящие лечение в стационаре.

Жалобы пациентов с фронто-темпоральной деменцией разнообразны, среди которых наиболее частыми являются снижение памяти, агрессивность, неряшливость, нарушение сна, речевые нарушения, головная боль, затруднение в подборе слов при общении. Также характерна была вигильность (безынициативность), эмоциональное оскудение, беспокойство, апатия, забывание родственников, изменение в поведении, навязчивость, желание куда-то уйти, замкнутость, неузнавание родных, стереотипные движения в руках, отсутствие адекватных ответов на вопросы, которые характерны были только для больных 1-й группы. Основные клинические проявления фронто-темпоральной деменции представлены на рисунке 2.

Рис.2. Основные клинические проявления ФТД



Среди пациентов 2-й группы часто встречается снижение памяти, головная боль, головокружение, раздражительность, нарушение сна. Среди лиц 3-й группы преобладали жалобы, связанные с патологией опорно-двигательного аппарата.

Подробный анализ исследования невротатуса показал следующие результаты.

Среди симптомов поражения ЧМН чаще встречались снижение зрения, снижение обоняния, парез конвергенции и снижение слуха. Процентное соотношение симптомов поражения ЧМН представлено в таблице 10.

Таблица 10

Частота встречаемости поражений ЧМН

поражение ЧМН	1-группа n=33		2-группа n=41		3-группа n=40	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
снижение обоняния	8	24,2±7,4	2	4,9±3,4*	0	0
снижение зрения	23	69,7±8,0	28	68,3±7,3	29	72,5±7,1
парез конвергенции	6	18,2±6,7	2	4,9±3,4	2	5,0±3,4
снижение слуха	11	33,3±8,2	8	19,5±6,2	1	2,5±2,5***#

Примечание. * - разница с показателями 1 группы статистически достоверна, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; # - разница с показателями 2 группы статистически достоверна и, # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

Поражение двигательной системы проявлялось оживлением сухожильных рефлексов, наличием патологических знаков. У 15 пациентов (45,5%) пациентов с фронто-темпоральной деменцией наблюдалось оживление сухожильных рефлексов, у 19 пациентов (46,3%) второй группы с хронической ишемией мозга с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями также наблюдалось оживление сухожильных рефлексов, что касается группы сравнения, у них почти не наблюдалось оживления сухожильных рефлексов (рисунок 3).

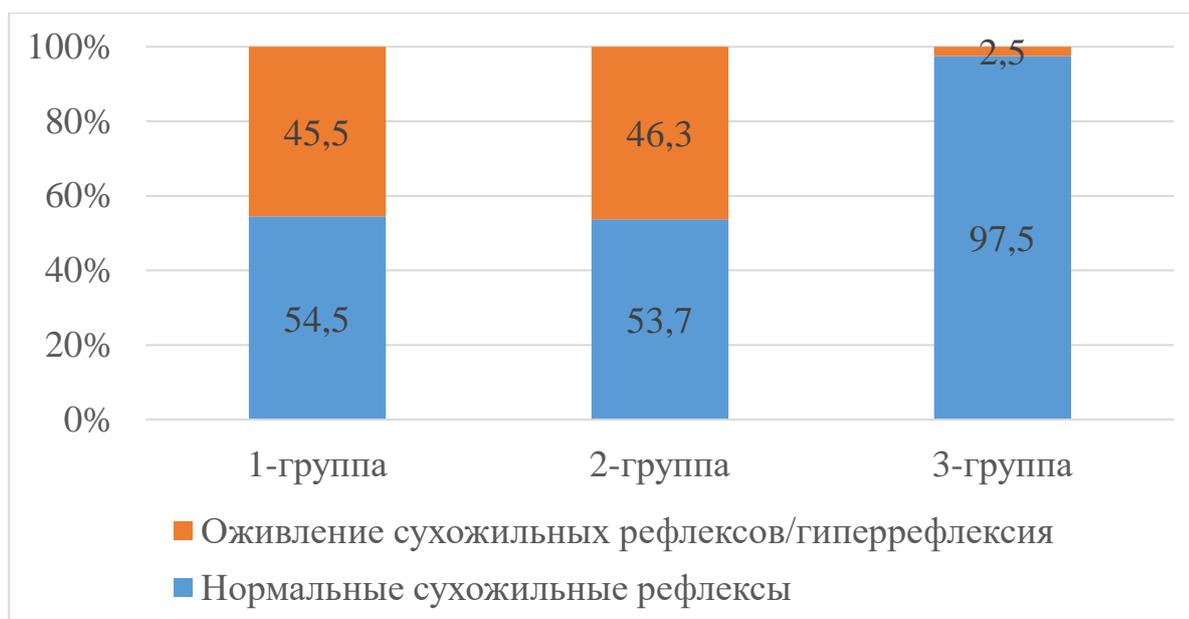


Рис. 3. Доля пациентов с поражением двигательной сферы %.

Из патологических рефлексов наиболее часто встречались, хватательный рефлекс, рефлексы орального автоматизма, верхний рефлекс Россолимо и рефлекс Бабинского. Частота встречаемости патологических симптомов представлена на рисунке 4.

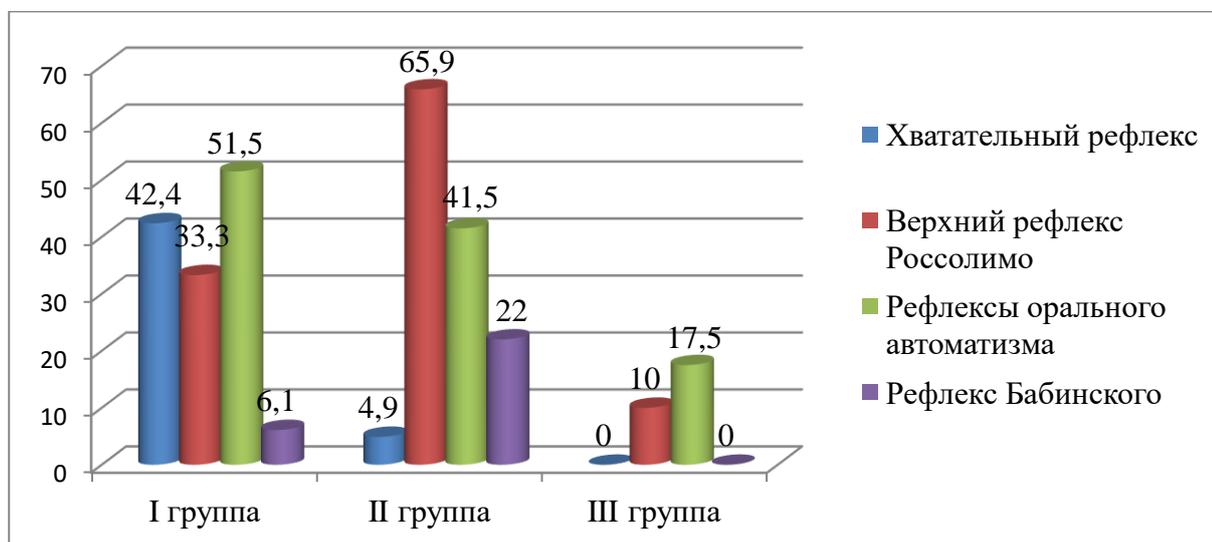


Рис. 4. Частота выявления патологических рефлексов, %.

Поражение экстрапирамидной системы не являлось частым симптомом во всех группах. Только у 2 (6,1±4,2%) пациентов из 1-й группы наблюдался тремор рук и ног, незначительный пластический гипертонус. Отмечено, что данное

патологическое состояние достоверно чаще встречалось у 5 (12,5%) больных 2-й группы, чем в двух других группах ($p < 0,05$).

Нарушение координации движений проявлялось в нарушении равновесия в позе Ромберга. Признаков динамической атаксии у пациентов всех трёх групп не наблюдалось. Среди изученных групп нарушение координации часто встречалось среди пациентов 2-й группы. Среди пациентов 2-й группы нарушение координации встречалось у 31 ($75,6 \pm 6,7\%$) пациента. У больных 1-й группы этот показатель составил 14 пациентов ($42,4\%$), что в 1,8 раза меньше, чем у 2-й группы ($p < 0,01$). Нарушение координации наблюдалось у 2 пациентов 3-й группы ($5,0 \pm 3,4\%$), что было статистически значимо меньше, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,001$) (рисунок 5).

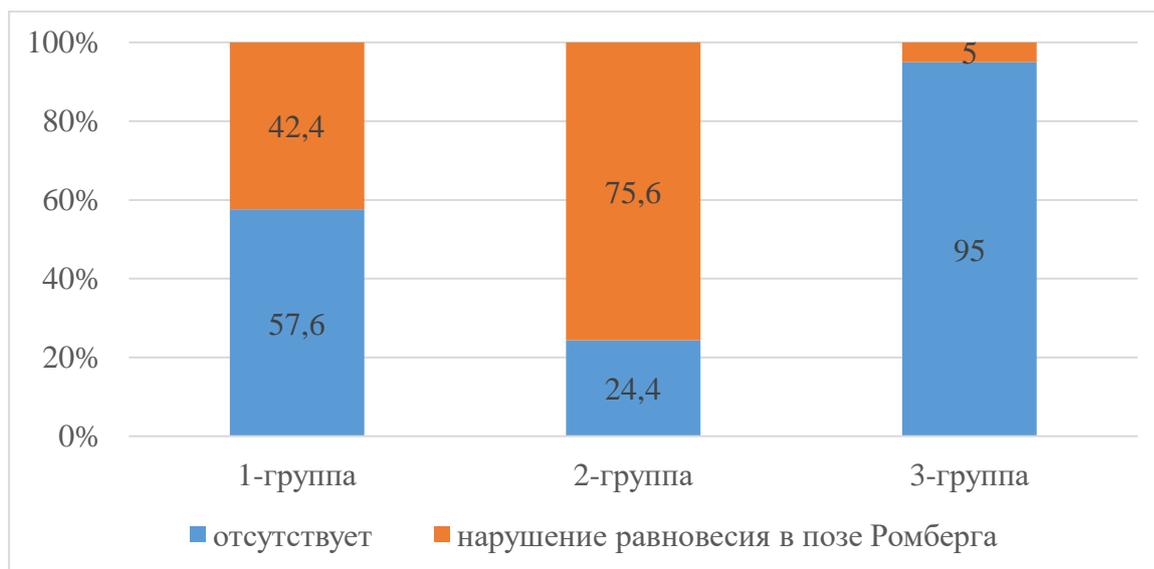


Рис. 5. Частота встречаемости нарушений координации, %.

§3.2. Результаты исследования когнитивной сферы по нейропсихологическим шкалам

При анализе изучаемых групп по данным MMSE мы получили следующие результаты. В группе контроля средний показатель MMSE составлял $28,6 \pm 0,1$, а у всех пациентов MMSE превышал 28, то есть когнитивные функции были в пределах нормы. Во 2-й группе средний показатель MMSE составил $25,1 \pm 0,2$. Среднее значение MMSE пациентов 1-й группы составило $17,1 \pm 1,1$, что было статистически значимо ниже, чем в двух других группах ($p < 0,001$) (рисунок 6).

Среди пациентов этой группы не выявлено лиц с нормальными когнитивными способностями.

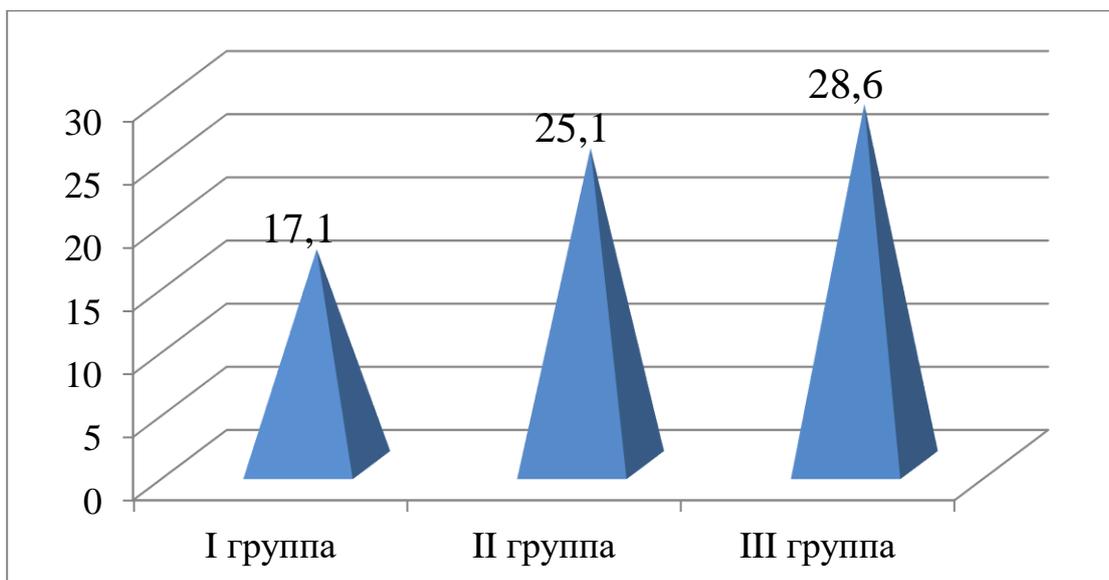


Рисунок 6. Средний балл у пациентов трёх групп по данным MMSE

Распределение больных в 1-й группе по данным MMSE показало, что 19 пациентов (57,6%) имели деменцию лёгкой степени выраженности; 9 пациентов (27,3%) имели деменцию умеренной степени выраженности; 5 пациентов (15,2%) имели тяжёлую степень деменции (рисунок 7).



Рис. 7. Процентное распределение больных в 1-й группе по данным MMSE

Средний показатель по шкале БЛД составил $9,8 \pm 0,7$, $15,0 \pm 0,3$ и $17,3 \pm 0,1$ у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. Показатель 1-й группы в 1,5 раза ниже, чем у 2-й группы, и почти в 1,8 раза ниже, чем у 3-й группы ($p < 0,001$). Распределение больных по шкале БЛД представлено на рисунке 8.

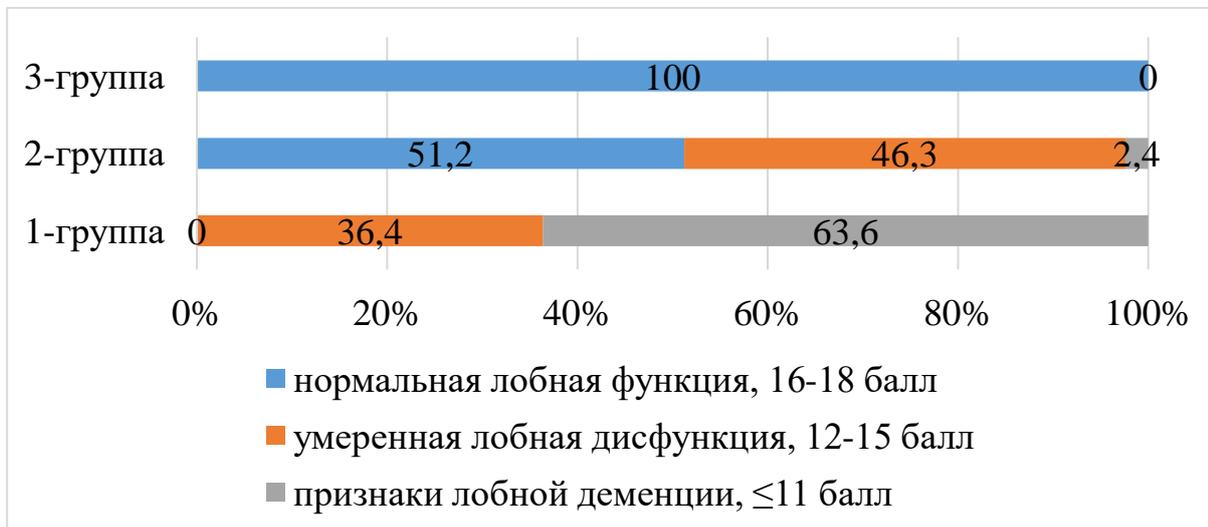


Рис. 8. Распределение пациентов по БЛД, %.

Исследование по Монреальской шкале показало следующие результаты: в первой группе средний балл был равен $12,4 \pm 1,0$, во второй группе — $19,4 \pm 0,4$, в третьей группе — $26,4 \pm 0,1$. В первой и второй группах не выявлено ни одного пациента с нормальными показателями по Монреальской шкале (≥ 26), то есть у всех зафиксированы когнитивные нарушения. В третьей группе у $95 \pm 3,4\%$ пациентов когнитивных нарушений не отмечено (рис. 9).

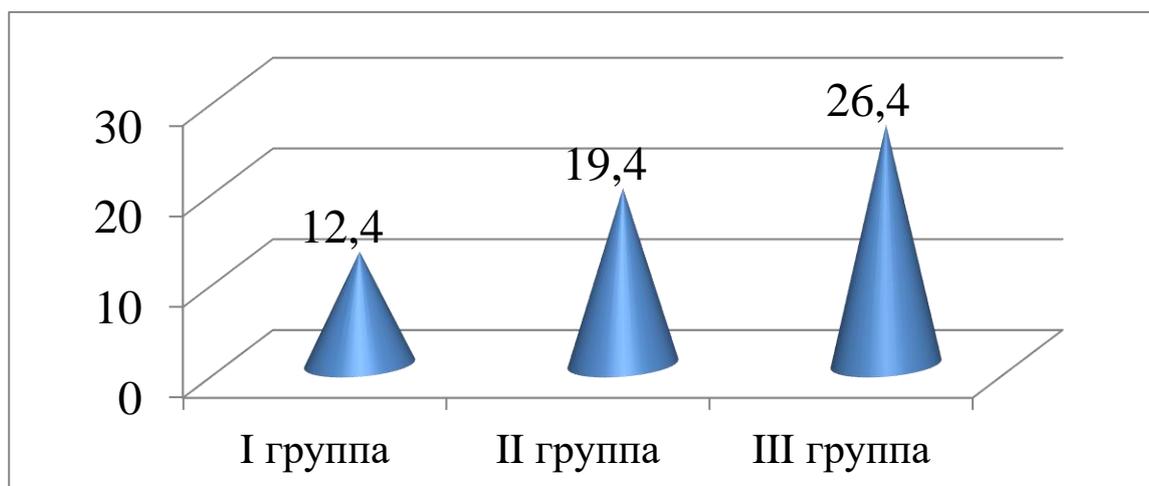


Рис. 9. Средний показатель по Монреальской шкале оценки когнитивных функций

Пациенты с фронто-темпоральной деменцией испытывали наибольшие затруднения при выполнении заданий на зрительно-конструктивные и исполнительные функции (соединение цифр и букв по возрастанию), а также при тестах на внимательность, абстрактное мышление и речь (особенно при первичной прогрессирующей афазии).

Ввиду того, что пациенты третьей группы не имели когнитивных нарушений, по модифицированной шкале оценки ишемии Хачинского пациентам данной группы баллы не ставились. По шкале Хачинского оценивали пациентов 1 и 2 групп, средний показатель шкалы Хачинского в первой группе $3,9 \pm 0,2$, во второй - $4,8 \pm 0,2$. Это подтверждает первичный дегенеративный характер заболеваний в первой группе. В группе с фронто-темпоральной деменцией 27 (81,8%) пациентов имели баллы соответствующие предполагаемой первичной дегенеративной деменции, 6 (18,2%) пациентов имели баллы, соответствующие предполагаемой смешанной деменции, никто из пациентов первой группы не набрал баллы, соответствующие предполагаемой сосудистой деменции (рисунок 10).

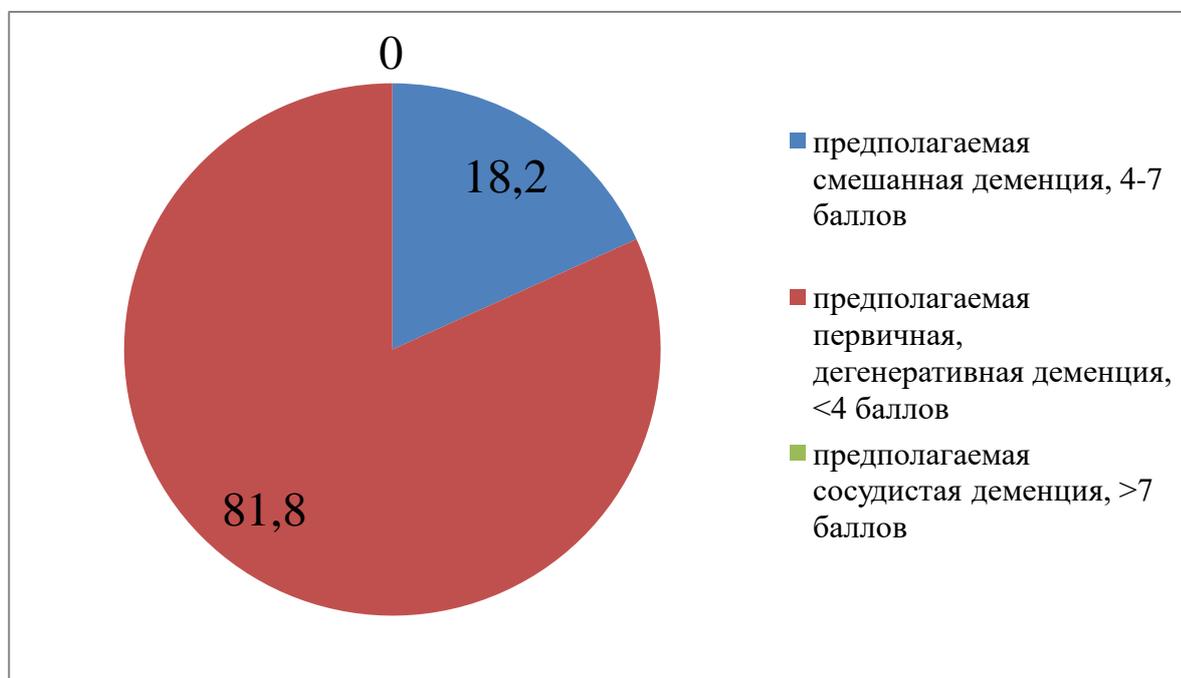


Рис.10. Модифицированная шкала оценки ишемии Хачинского для пациентов с ФТД

По шкале Рейсберга в первой группе 19 (57,6%) пациентов имели раннюю деменцию (этап 4), 7 (21,2%) — среднюю (этап 5), 5 (15,2%) — значительное когнитивное снижение, соответствующее средней деменции (этап 6), и 2 (6,1%) — позднюю деменцию (этап 7).

Распределение больных в 1-й группе представлено на рисунке 11.

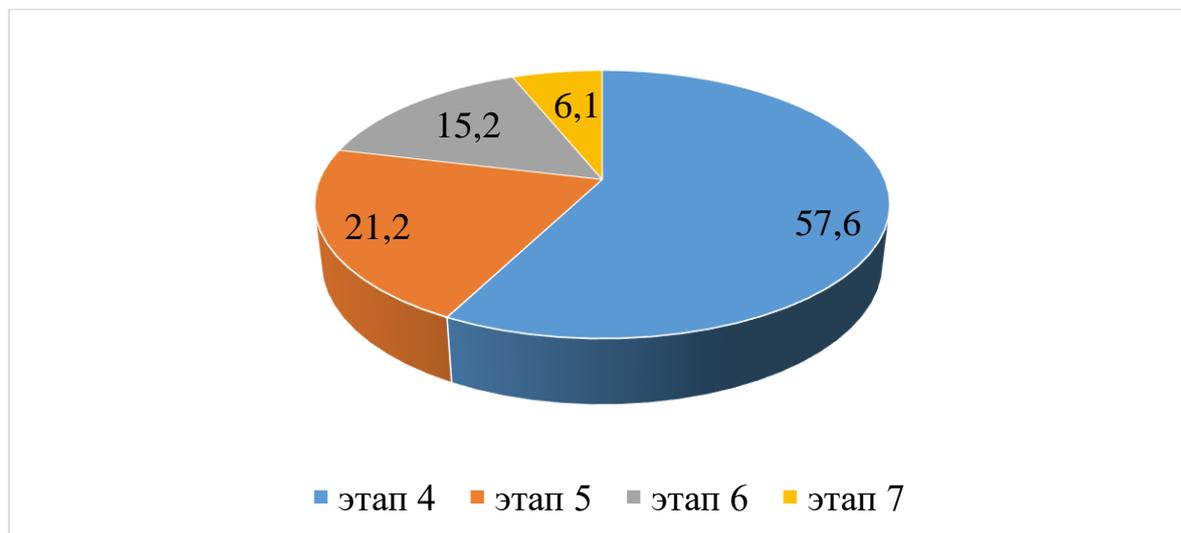


Рисунок 11. Распределение больных 1-й группы по стадиям шкалы Рейсберга, %.

Согласно шкале Рейсберга, все 40 (100%) пациентов из третьей группы находились на этапе 1, т.е. не имели никакого когнитивного снижения; 10 (24,4%) пациентов из второй группы находились на этапе 2 (ОУСПС), 31 пациент (75,6%) — на этапе 3 (УКС). Распределение пациентов согласно шкалы Рейсберга представлено в таблице 11.

Таблица 11

Таблица оценки пациентов по шкале Рейсберга

Группы	Этап 1 (НКС)	Этап 2 (ОУСПС)	Этап 3 (УКС)	Этап 4 (УСПС)	Этап 5 (УТКС)	Этап 6 (ССПС)	Этап 7 (ОССПС)
1				19	7	5	2
2		10	31				
3	40						

§3.3. Данные МРТ исследования головного мозга исследуемых пациентов

МРТ исследование головного мозга проводилось пациентам 1 и 2 групп. В основном анализировались наличие или отсутствие атрофии/гипотрофии лобно-височных отделов полушарий головного мозга. Процент больных с признаками атрофии/гипотрофии в 1-й группе в 3,3 раза выше, чем во 2-й ($p < 0,001$). Атрофия/гипотрофия лобно-височных областей наблюдалась у 20 пациентов 1 группы и 6 пациентов 2 группы. Диффузная атрофия коры полушарий наблюдалась у 11 пациентов первой группы и 16 пациентов из второй группы. Что касается расширения субарахноидального пространства, то оно встречалось у 32 ($97,0 \pm 3,0$) и 17 ($41,5 \pm 7,7$) пациентов первой и второй групп соответственно ($p < 0,001$). Вентрикуломегалия зарегистрирована у 9 пациентов с ФТД и у 4 пациентов второй группы. Перивентрикулярный лейкоареоз обнаружен у 5 пациентов первой группы и у 7 — второй. Лакунарные ишемические очаги выявлены у 1 пациента с ФТД и у 14 — второй группы. Распределение МРТ-признаков представлено в таблице 12.

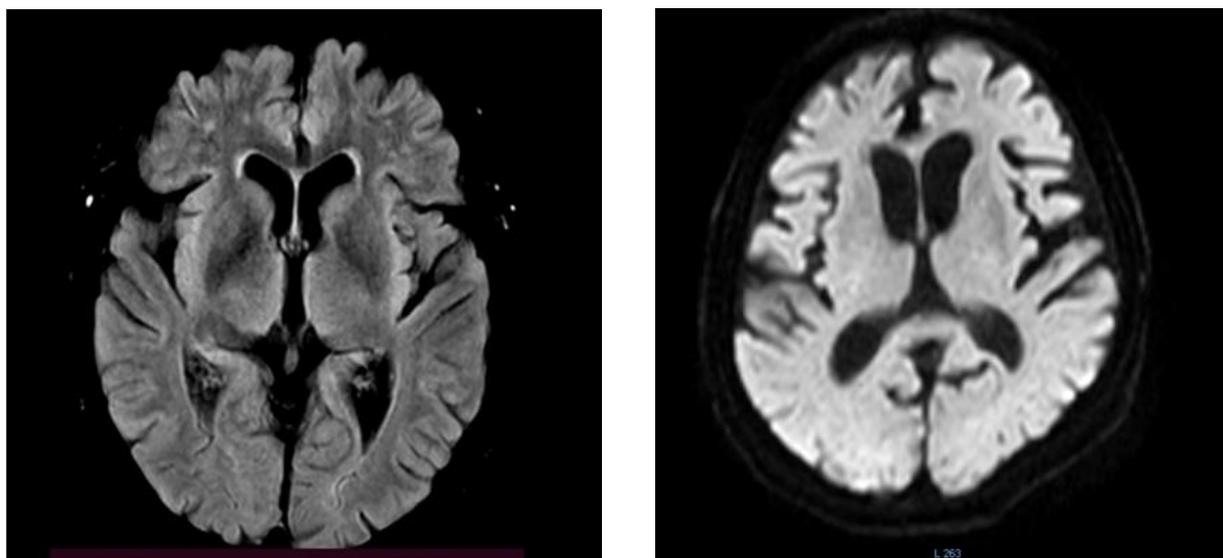
Таблица 12

Частота встречаемости МРТ-признаков у пациентов, %

Признаки МРТ	1-группа		2-группа	
	Абс	%	Абс	%
Атрофия/гипотрофия лобно-височных областей	20	$60,6 \pm 8,5$	6	$1,6 \pm 5,5^{***}$
Диффузная атрофия/гипотрофия коры полушарий	11	$33,3 \pm 8,2$	16	$39,0 \pm 7,1$
Расширение САП	32	$97,0 \pm 3,0$	17	$41,5 \pm 7,7^{***}$
Вентрикуломегалии	9	$27,3 \pm 7,8$	4	$9,8 \pm 4,6^*$
Перивентрикулярный лейкоареоз	5	$15,6 \pm 6,4$	7	$17,1 \pm 5,9$
Лакунарные ишемические очаги	1	$3,1 \pm 3,1$	14	$34,1 \pm 7,4^{***}$

Примечание. * - разница с показателями 1 группы статистически достоверна, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Таким образом, можно сделать вывод, что признаки атрофии/гипотрофии головного мозга, и даже лобно-височных отделов, наблюдались не только у пациентов с фронто-темпоральной деменцией с явными признаками деменции, но и у пациентов с УКН и ВКН. В данном исследовании, мы видим, что нейровизуализационная картина не всегда коррелирует с клиническими проявлениями и уровнем когнитивных нарушений. Велика вероятность того, что пациенты с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями в последующем также перейдут в группу с деменцией, поэтому необходимо более раннее выявление таких нарушений и своевременная их коррекция. В тоже время признаки энцефалопатии больше наблюдались в группе с УКН и ВКН, что также говорит в пользу сосудистого компонента патологии. На рисунке 12,13 показаны МРТ признаки атрофии лобных и височных отделов головного мозга.



**Рисунок 12. Пациентка М. 68 лет. Атрофия лобно-височных отделов
головного мозга**

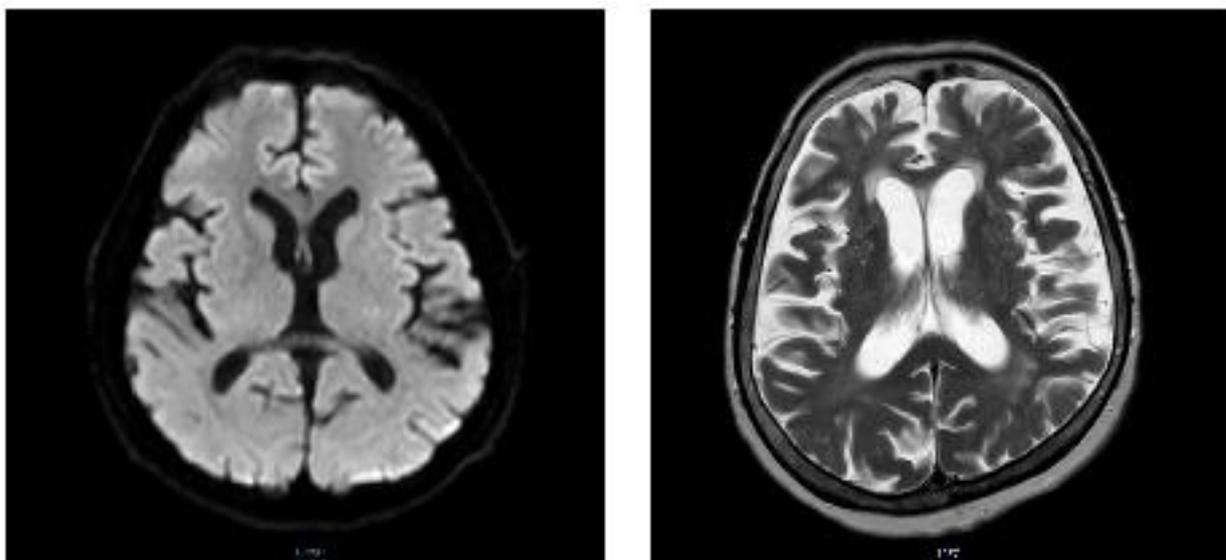


Рисунок 13. Пациентка 66 лет. Атрофия височных отделов головного мозга

§3.4. Показатели уровня гормонов кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата

Анализ концентрации кортизола показал, что в I группе с ФТД средний показатель составил $874,2 \pm 68,0$, во II группе — $491,1 \pm 39,7$, в III группе — $407,8 \pm 33,6$ (рис. 14, табл. 13). Показатели гормона кортизола в 1-й группе статистически значимо в 2,1 раза выше, чем в 3-й группе ($p < 0,001$) и в 1,7 раза выше, чем во второй группе ($p < 0,001$).

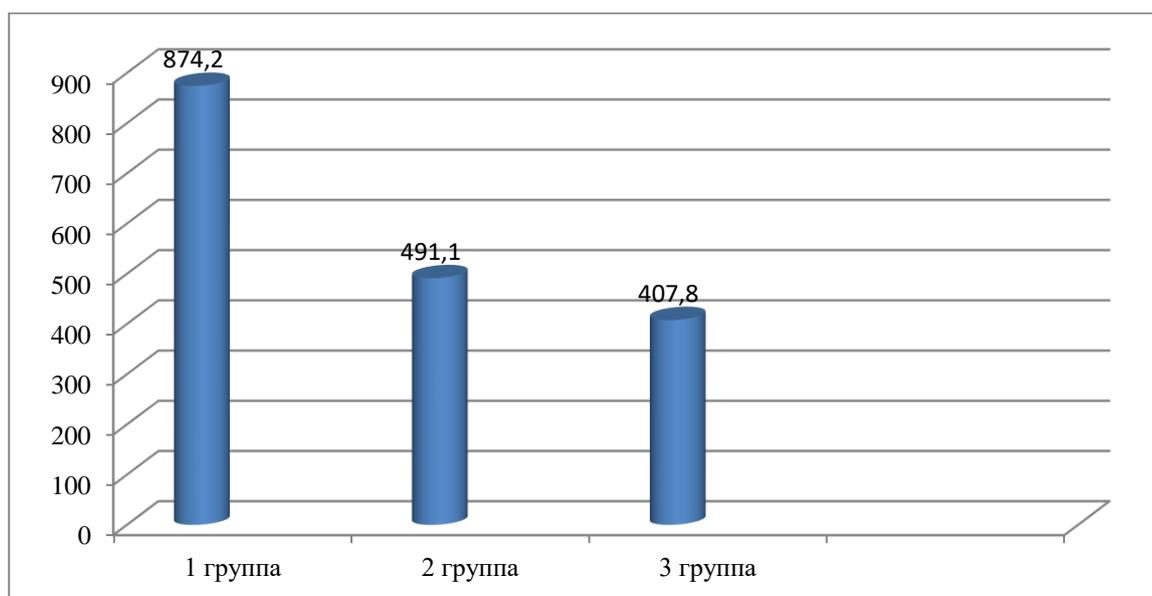


Рисунок 14. Средние показатели уровня гормона кортизола в трёх группах

Таблица 13.

Показатели содержания кортизола в сыворотке крови по группам

Группы	Минимальный уровень (нмоль/л)	Максимальный уровень (нмоль/л)	Среднее значение (нмоль/л)
I группа n=33	106	1565	874,2±68,0
II группа n=41	81	1101	491,1±39,7***
III группа n=40	40	971	407,8 ±33,6***###

Примечание. * - разница с показателями I группы статистически достоверна, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; # - разница с показателями 2 группы статистически достоверна, # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

Таким образом, у пациентов с фронто-темпоральной деменцией зафиксирован наибольший средний уровень кортизола, в группе с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями — ниже, а у лиц без нарушений — минимальный. Повышение кортизола сопровождается усилением когнитивных расстройств, о чём свидетельствует обратная корреляция средней силы с показателями MMSE ($r = -0,31$), «Батареи лобной дисфункции» ($r = -0,33$) и Монреальской шкалы ($r = -0,35$).

Средние значения ДЭАС составили: в группе с фронто-темпоральной деменцией — $0,8 \pm 0,1$; во второй — $1,3 \pm 0,2$; в третьей — $3,1 \pm 0,4$ (рис. 15).

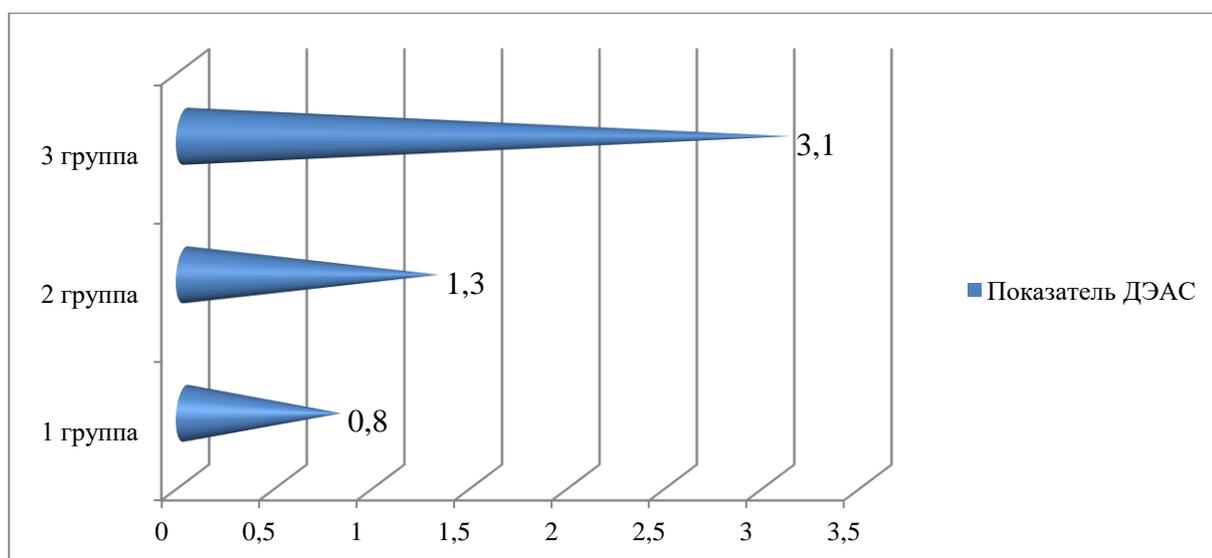


Рис. 15. Средние показатели уровня гормона дегидроэпиандростерона сульфата в трёх группах

Уровень ДЭАС в I группе находился статистически достоверно в 3,8 раз меньше, чем в III группе ($p < 0,001$) и в 2,5 раза меньше, чем во II группе ($p < 0,001$). Так как содержание гормона дегидроэпиандростерона сульфата отличается у мужчин и женщин, мы определили средний уровень содержания данного гормона в гендерном аспекте (Таблица 14).

Таблица 14

Концентрации гормона дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови по группам в гендерном аспекте

Группы	Нижние границы (мкг/мл)		Верхние границы (мкг/мл)		Среднее значение		Среднее значение по группам
	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	
I группа n=33	0,05	0,03	1,11	2,69	0,5±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1
II группа n=41	0,45	0,04	2,52	4,7	1,9±0,2	1,2±0,2	1,3±0,2
III группа n=40	0,46	0,027	8,03	6,34	3,9±0,4	2,6±0,3	3,1±0,4

В группе с фронто-темпоральной деменцией средний уровень у женщин составил $0,9 \pm 0,1$, у мужчин — $0,5 \pm 0,1$; в группе с хронической ишемией мозга II–III стадии при умеренных и выраженных когнитивных нарушениях у женщин — $1,2 \pm 0,2$, у мужчин — $1,9 \pm 0,2$; в группе здоровых испытуемых у женщин — $2,6 \pm 0,3$, у мужчин — $3,9 \pm 0,4$ (табл. 13).

Из таблицы мы видим, что у здоровых пациентов оказался самый высокий уровень гормона ДЭАС, у пациентов второй группы, в которой находились больные с ХИМ II – III стадии с синдромом УКН и ВКН, этот показатель был снижен, а в группе с ФТД уровень ДЭАС оказался самым низким. Распределение в гендерном аспекте показало следующее: в первой группе средний уровень гормона оказался чуть выше у женщин, чем у мужчин; во второй группе у мужчин этот показатель оказался выше, чем у женщин; наибольшее гендерное отличие с превалированием у мужчин наблюдалось в третьей группе без когнитивных нарушений. Существует прямая корреляционная связь средней силы между уровнем гормона дегидроэпиандростерона сульфата и когнитивными функциями по шкале MMSE ($r=0,30$), по тесту «Батарея лобной дисфункции» ($r=0,30$) и по Монреальской шкале ($r=0,40$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Под термином фронто-темпоральной деменции (ФТД) следует понимать группу дегенеративных патологий центральной нервной системы, с преимущественным поражением лобных и передне-височных сегментов мозга с развитием нарушений в поведении больных, их речи, а также личностных нарушений. Так, по данным ряда исследователей, встречаемость данной патологии среди всех дементных состояний составляет 5-7%, в основном развивается у людей в возрастном диапазоне от 55 до 65 лет, однако в некоторых случаях оно может развиваться как в возрасте от 20 до 40 лет, так и после 90 лет. По гендерному распределению данная болезнь встречается среди женщин и мужчин на одинаковом уровне, хотя некоторые авторы указывают на преобладания данной патологии у мужского пола.

В клинической картине фронто-темпоральной деменции превалируют поведенческие, речевые нарушения, нарушения в эмоционально-волевой сфере, что связано с локализацией атрофического процесса в лобных и височных отделах. Тем не менее, нарушения когнитивных функций также занимают не последнее имеют место при данной патологии.

ФТД возникает вследствие лобно-височной лобарной дегенерации, приводящей к атрофии этих отделов мозга. В 30–50% случаев заболевание связано с генетическими мутациями в генах MAPT, програнулина и C9orf72, причем наследование, в основном, осуществляется аутосомно-доминантным способом, кроме наследственности имеют место и спорадические случаи. В мировой литературе описаны случаи изучения фронто-темпоральной деменции, попытки понять этиологическую природу данной патологии. В российской литературе имеются статьи профессора Захарова В. В., активно занимающегося изучением заболеваний, протекающих с нарушением когнитивных функций, в частности ФТД. В его работах даётся подробное описание клиники отдельных форм ФТД, критерии диагностики и изучаются попытки адекватной фармакотерапии данной патологии. В небольшом ретроспективном исследовании случай-контроль, проведенном в Нидерландах, изучалось влияние факторов риска

окружающей среды на 80 пациентах со sporadicческой ФТД и 124 когнитивно здоровых людях. Исследование показало, что травма головы была связана с 3,3-кратным повышением риска ФТД, а заболевание щитовидной железы — с 2,5-кратным повышением риска. Других факторов риска не выявлено.

В последнее время всё больше внимания уделяется исследованию влияния различных гормонов на мозговую деятельность, в частности на когнитивные функции. Выработка некоторых гормонов на протяжении всей жизни остаётся на одном и том же уровне, с небольшими отклонениями, например кортизола. Выработка других гормонов изменяется на протяжении жизни человека, в частности образование дегидроэпиандростерона с возрастом значительно снижается. В связи с этим, всё большее внимание учёных направлено на изучение влияния гормонов на организм человека и на когнитивные функции, в частности. Были проведены различные исследования о влиянии кортикостероидов, в частности, кортизола на когнитивную деятельность. Кортизол – это гормон, который вырабатывается в коре надпочечников из холестерина под влиянием адренкортикотропного гормона гипофиза, выработку которого, в свою очередь, регулирует кортикотропин-релизинг-гормон гипоталамуса [69, 77]. Кортизол влияет на обмен веществ, уровень артериального давления, а также является основным гормоном стресса. В исследованиях Гирлингса была доказана связь повышенного уровня кортизола с уменьшением объёма серого вещества [50, 101]. В других исследованиях была доказана связь высоких доз кортизола с атрофией гиппокампа [99, 100, 124]. В норме гипоталамус, выделяя кортикотропин-релизинг гормон, воздействует на гипофиз, который, в свою очередь, выделяя адренкортикотропный гормон (АКТГ) стимулирует надпочечники продуцировать кортизол, который по принципу обратной связи, ингибирует свою же продукцию. Весь этот процесс подавляет гиппокамп. Поэтому атрофия гиппокампа, вызванная воздействием кортизола способствует снятию блока над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляцией и усиливает выработку кортизола, замыкая порочный круг [98, 99]. У пациентов с болезнью Альцгеймера также было обнаружено повышенное содержание гормона

кортизола, причём уровень данного гормона прямо коррелировал с уровнем когнитивных нарушений, с эмоциональными нарушениями [42, 98, 99]. Учёные из Китая в 2023 году исследовали влияние кортизола на различные заболевания нервной системы и выявили, что плазменный кортизол увеличил частоту сосудистой деменции и эпилепсии и снизил частоту болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона с деменцией, в то же время не было выявлено доказательств связи между уровнем кортизола и деменции с тельцами Леви, фронто-темпоральной деменцией и рассеянным склерозом [75].

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — это гормон, образующийся в надпочечниках, оказывающий действие на андрогеновые рецепторы. Известно, что дегидроэпиандростерона сульфат оказывает положительное влияние на когнитивную сферу, эмоциональный фон, настроение, память [14]. Есть данные о том, что ДГЭА способен стимулировать нейрогенез и защищать от повреждения нейронов, противодействуя нейротоксическому воздействию глюкокортикоидов в гиппокампальных и корковых структурах [95, 96]. ДГЭА(С) обладает нейропротекторными, антиоксидантными, антигипертензивными и противовоспалительными свойствами, а также снижает условную реакцию страха у грызунов и у людей [85, 117]. Вследствие того, что дегидроэпиандростерона сульфат может синтезироваться в головном мозге, он был назван нейростероидом, осуществляющим множество важных нейрофизиологических функций [14, 57]. Учёные из Греции вводили крысам новое производное ДГЭА, не обладающее стероидогенными эффектами - BNN27, в результате чего обнаружилось, что данное вещество обладает анксиолитическим эффектом на самцов крыс; противодействует дефициту памяти распознавания; эффективно при дисфункции дофаминэргической системы, вызванной апоморфином, ослабляя когнитивные нарушения; а также способно противодействовать шизофреноподобным поведенческим дефицитам (гиперподвижность, стереотипии), вызванным кетамином у крыс [46, 102, 103, 128]. Ряд заболеваний головного мозга, сопровождающихся когнитивными нарушениями, включая болезнь Альцгеймера, сопровождается снижением уровня ДГЭА [8, 11].

В различных исследованиях, которые проводились на животных, выяснилось, что дегидроэпиандростерон и глюкокортикоиды обладают противоположным эффектом на головной мозг. В то время как кортизол обладает токсичным действием на мозг, в особенности на гиппокамп, дегидроэпиандростерон, наоборот, оказывает благоприятный эффект [8, 14]. Дальнейшее изучение взаимосвязей между нейрогормонами и когнитивными изменениями при различных нейродегенеративных заболеваниях головного мозга, включая ФТД может способствовать открытию путей профилактики и лечения когнитивных осложнений при данных заболеваниях.

Терапевтические стратегии при ФТД радикально отличаются от стратегий при болезни Альцгеймера [74]. До сих пор нет единого мнения о методах лечения данного заболевания. Эффективных методов лечения когнитивных нарушений при ФТД, которые часто затрагивают исполнительную функцию, память и речь, не существует [33, 120]. Согласно клиническим рекомендациям, принятым и утверждённым в Российской Федерации в 2020 году, для коррекции поведенческих нарушений, больным рекомендуется назначать средства, ингибирующие обратный захват серотонина [12], что способствует улучшению когнитивных функций. Young J J, Lavakumar M, Tamri D проводили обзор исследований циталопрама и выяснилось, что циталопрам в дозировке 40 мг/сут способствовал уменьшению поведенческих симптомов, таких как раздражительность, депрессия, апатия и расторможенность и улучшению показателей нейропсихологических тестов. При назначении циталопрама в дозе 30 мг/сут, помимо улучшения симптомов растормаживания наблюдалось частичное восстановление серотонинэргической нейротрансмиссии дисфункциональных систем префронтальной коры [126].

Спорным является вопрос о назначении мемантина при фронто-темпоральной деменции. Клинические рекомендации, принятые в России, рекомендуют в качестве базисной противодементной терапии назначение мемантина в дозе 20 мг/сут [12]. В 2010 году было проведено исследование с участием 18 пациентов с ППА с легкой и средней тяжестью заболевания для

исследования эффекта мемантина при этой форме ФТД. Пациенты принимали мемантин в течение 6 месяцев. Данные исследования не выявили существенной разницы в изменениях между фазами плацебо и препарата, была тенденция к меньшей степени снижения коэффициента общей афазии в группе препарата (-2,13), чем в группе плацебо (-6,42), средняя разница в изменении 4,29 [60]. В 2015 году Taro Kishi, Shinji Matsunaga, и Nakaо Iwata также провели метаанализ применения мемантина при ФТД и пришли к выводу, что мемантин статистически не превосходил плацебо по суммарным баллам по нейрокогнитивным шкалам, однако, он незначительно превосходил плацебо по шкале общего клинического впечатления, и может быть полезен для лечения ФТД [68]. В 2011 году учёными из Франции изучалась эффективность и переносимость годовичного лечения мемантином (10 мг 2 раза в день) при поведенческом варианте фронто-темпоральной деменции, выяснилось, что не было выявлено различий в динамике баллов между группой мемантина и группой плацебо [123]. В 2013 году учёные из США провели исследование 20 мг мемантина, принимаемого перорально ежедневно в течение 26 недель у пациентов с ФТД и выявили отсутствие положительной динамики заболевания, хотя в целом препарат хорошо переносился [23].

Дальнейшее изучение проблем, связанных со старением организма в целом и мозгом, в частности, является неотъемлемой частью исследовательской деятельности всего научного мира и учёных Узбекистана, в частности.

Целью данного исследования являлось изучение возможностей современного подхода к ранней диагностике фронто-темпоральной деменции, влияния гормонального фона на развитие данной патологии, а также оптимизация лекарственной терапии и оценка её эффективности.

Было обследовано 114 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет, разделённые на 3 группы: 1-группу составили 33 (28,9%) пациента с ФТД: из них 21 (63,6±8,4%) пациент имели поведенческую форму ФТД, 12 (37,5±8,6%) пациентов имели первичную прогрессирующую афазию; 2-группу составили 41 (35,9%) пациент с ХИМ II-III стадии с умеренными и выраженными когнитивными расстройствами

додементного характера; 3-группу контроля составили 40 (35%) пожилых людей без когнитивных расстройств и органических заболеваний ЦНС.

Все пациенты прошли клинико-неврологическое обследование, нейрокогнитивные тесты, проведен лабораторный анализ уровней кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови, а также МРТ головного мозга (для пациентов I и II групп).

Клинико-неврологическое обследование пациентов показало, что основными клиническими синдромами у пациентов с ФТД являлись нарушения поведенческой сферы, нарушения в эмоционально-волевой сфере, речевые нарушения, снижение памяти. Среди поведенческих нарушений преобладали агрессивность, неряшливость, навязчивость, желание куда-то уйти, необщительность. Проявлениями эмоциональных нарушений являлись безынициативность, раздражительность, эмоциональное оскудение, беспокойство, апатия, лабильное настроение. Речевые нарушения встречались у пациентов с первичной прогрессирующей афазией и проявлялись трудностями в подборе слов при общении, отсутствием адекватных ответов на вопросы, неспособностью сформировать свою речь, построить предложения. Поведенческие нарушения встречались у 33 пациентов с фронто-темпоральной деменцией, т.е. у 100%, нарушения памяти также наблюдались у 33 (100%) пациентов, эмоциональные нарушения преобладали у пациентов с поведенческой формой фронто-темпоральной деменции и встречались у 24 ($72,7 \pm 7,8$) пациентов, речевые нарушения встречались у пациентов с первичной прогрессирующей афазией и составляли $75,8 \pm 7,5$ жалоб. 12 пациентов жаловались на нарушения сна. Головная боль и головокружение встречались у 11 ($33,3 \pm 8,2\%$) и 8 ($24,2 \pm 7,5\%$) пациентов соответственно. Поведенческие и речевые нарушения встречались только у пациентов с фронто-темпоральной деменцией и не встречались у пациентов второй и третьей групп. Постепенно к вышеперечисленным нарушениями присоединялись расстройства памяти. В неврологическом статусе среди поражений ЧМН встречались снижение обоняния – $24,2 \pm 7,4\%$, снижения зрения – $69,7 \pm 8,0\%$ и парез конвергенции – $18,2 \pm 6,7\%$, а также снижение слуха –

33,3±8,2%. Также у пациентов с ФТД наблюдались оживление сухожильных рефлексов, наличие рефлексов орального автоматизма, хватательных рефлексов, верхнего рефлекса Россолимо, рефлекса Бабинского. У некоторых пациентов наблюдались признаки поражения экстрапирамидной системы, заключающиеся в треморе рук и небольшом пластическом гипертонусе. Известно, что фронто-темпоральная деменция часто сочетается с поражением экстрапирамидной системы. Исследование когнитивной сферы показало самый низкий балл по нейрокогнитивным шкалам в группе пациентов с ФТД, хотя считалось, что для пациентов с этой патологией когнитивные нарушения не характерны. По шкале MMSE средний балл у пациентов группы с фронто-темпоральной деменцией составил 17,2±1,1. Так как когнитивные нарушения не являются основными симптомами фронто-темпоральной деменции, показатели по шкале MMSE существенно варьировали от деменции лёгкой степени до тяжёлой деменции. Тест «Батарея лобной дисфункции» показывает дисфункцию лобных отделов головного мозга, что характерно для ФТД. У пациентов в группе с ФТД наблюдался наименьший балл по показателям БЛД по сравнению с группой ХИМ и группой здоровых пациентов: 9,8±0,7, 15,0±0,3 и 17,3±0,1 соответственно. При этом 36,4% пациентов с ФТД показали умеренную лобную дисфункцию (12-15 баллов), а 63,6% показали признаки лобной деменции (≤ 11 баллов), что подтверждает вовлечённость в патологический процесс лобных долей головного мозга. Исследование по Монреальской шкале выявило, что у всех пациентов в группе с ФТД имелись когнитивные нарушения, средний балл составил 12,4±1,0. Наибольшие трудности пациенты испытывали со зрительно-конструктивными/исполнительными навыками, а именно в тесте, где пациенту предлагается последовательно проводить стрелки от цифры к букве в возрастающем порядке и тест рисования часов. С абстрактным мышлением также пациентами испытывались трудности. Что касается таблицы оценки пациентов по глобальной шкале оценки ухудшения первичной дегенеративной деменции (GDS) (шкалы Рейсберга), пациенты с ФТД распределились следующим образом: 19 пациентов имели умеренное снижение познавательной способности (этап 4), 7

пациентов - умеренно тяжелый когнитивный спад (этап 5), 5 пациентов - сильное снижение познавательной способности (этап 6) и 2 пациента имели очень серьезное снижение познавательной способности (этап 7).

Согласно результатам МРТ исследования головного мозга атрофия/гипотрофия лобно-височных областей статистически значимо превалировала у пациентов с фронто-темпоральной деменцией, по сравнению с пациентами с ХИМ II-III стадии: 20 и 6 пациентов соответственно ($p < 0,001$). Диффузная атрофия коры полушарий наблюдалась у пациентов в обеих группах, с небольшим превалированием во второй группе: 11 и 16 пациентов соответственно. Расширение субарахноидального пространства чаще встречалось у пациентов с ФТД (32 против 17, $p < 0,001$), а расширение желудочков мозга — у 9 пациентов с ФТД и 4 из другой группы ($p < 0,05$). Перивентрикулярный лейкоареоз был чаще в группе с когнитивными нарушениями (7 против 5), а лакунарные ишемические очаги значительно преобладали в этой группе (14 против 1).

МРТ показало, что изменения в нейровизуализации не всегда соответствуют клиническим симптомам и уровню когнитивных нарушений.

Тем не менее, общая картина показывает, что у пациентов с ФТД преимущественно наблюдалась атрофия/гипотрофия лобно-височных отделов, вентрикуломегалия и расширение САП, а у пациентов с УКН и ВКН превалировали признаки энцефалопатии.

Исследование уровня гормона кортизола показало, что существует обратная корреляционная связь средней силы между уровнем кортизола и когнитивными функциями, согласно нейрокогнитивным шкалам: MMSE ($r = -0,31$), БЛД ($r = -0,33$) и МОСА ($r = -0,35$). Так в первой группе с ФТД наблюдался наивысший уровень данного гормона, в группе с хронической ишемией мозга с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями этот показатель был чуть ниже и наиболее низкий уровень гормона был выявлен в группе здоровых пациентов: $874,2 \pm 68,0$, $491,1 \pm 39,7$ и $407,8 \pm 33,6$ соответственно. Данное наблюдение подтверждает тот факт, что повышенный уровень гормона кортизола

отрицательно сказывается на когнитивной сфере. Что касается гормона дегидроэпиандростерона сульфата, то тут мы видим обратную картину. У пациентов в группе с фронто-темпоральной деменцией был наименьший показатель данного гормона, в группе с хронической ишемией мозга с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями – чуть выше и самый высокий показатель в группе здоровых обследуемых: $0,8 \pm 0,1$, $1,3 \pm 0,2$ и $3,1 \pm 0,4$ соответственно, т.е. имела место прямая корреляционная связь уровня данного гормона с когнитивным уровнем согласно шкалам MMSE ($r=0,30$), БЛД ($r=0,30$) и МОСА ($r=0,40$).

Исходя из данных, полученных в ходе исследования, был создан алгоритм диагностических мероприятий для пациентов старше 60 лет (Рисунок 16).



Рис.16. Алгоритм диагностических мероприятий для пациентов старше 60 лет

ВЫВОДЫ

1. Проведённое исследование показало, что наиболее частыми клиническими симптомами пациентов с ФТД являются: нарушения памяти – 100%, поведенческие нарушения – 100%, эмоциональные нарушения – 72,7%, а также речевые нарушения – 75,8%. Исследование неврологического статуса показало, что среди нарушений ЧМН наиболее часто встречалось снижение обоняния - 24,2%, снижение зрения - 69,7%, парез конвергенции – 18,2% и снижение слуха – 33,3%. Из патологических рефлексов: рефлексы орального автоматизма - 51,5%, Бабинского - 6,1%, верхний Россолимо - 33,3%, хватательный рефлекс - 42,4%.

2. Нейрокогнитивное обследование больных с ФТД с использованием нейропсихологических шкал выявило выраженное нарушение высших мозговых функций, варьирующее от стадии ранней деменции у 57,6% больных до тяжёлой или поздней деменции у 6,1 % больных по шкале Рейсберга, т.е. имела место широкая вариабельность когнитивных расстройств. Средний балл по шкалам MMSE, БЛД и по Монреальской шкале статистически достоверно отличался от показателей второй ($p<0,001$) и контрольной групп ($p<0,001$).

3. Исследование по данным МРТ диагностики показало, что у пациентов с ФТД превалировала атрофия лобно-височных отделов головного мозга ($p<0,001$), локальное расширение САП этой же локализации ($p<0,001$), венрикуломегалия ($p<0,05$), что свидетельствовало о наличии преимущественно дегенеративных поражений; у второй группы пациентов с ХИМ статистически значимо превалировали лакунарные ишемические очаги ($p<0,001$) и перивентрикулярный лейкоареоз, что свидетельствовало о преимущественно сосудистой этиологии поражения. Проведение МРТ головного мозга позволило почти в 60% случаев повысить эффективность диагностических мероприятий на ранней стадии развития деменции.

4. Средний уровень гормона кортизола в крови пациентов в первой группе с ФТД составил – $874,2\pm 68,0$, во второй группе – $491,1\pm 39,7$, в третьей группе – $407,8 \pm 33,6$, т.е., находился в обратной корреляционной связи средней силы с

показателями шкал MMSE ($r=-0,31$), БЛД ($r=-0,33$) и MoCA ($r=-0,35$) в трёх группах, т.е. чем выше уровень кортизола, тем ниже был когнитивный уровень. Данный факт свидетельствует о том, что длительное воздействие высокого уровня кортизола на головной мозг, существенно снижает когнитивную активность. Средний уровень ДЭАС в 1-й, 2-й и 3-й группах составил $0,8\pm 0,1$, $1,3\pm 0,2$, $3,1\pm 0,4$ соответственно, имел прямую корреляционную связь средней силы с показателями шкал MMSE ($r=0,30$), БЛД ($r=0,30$) и MoCA ($r=0,40$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам старше 60 лет с жалобами на снижение памяти, поведенческие, эмоциональные и речевые нарушения необходимо проводить исследование когнитивной сферы с помощью нейрокогнитивных шкал (Mini-Mental State Examination (MMSE), MoCA-тест, тест «Батарея лобной дисфункции», Модифицированная шкала оценки ишемии Хачинского, глобальная шкала оценки ухудшения первичной дегенеративной деменции (GDS) или шкала Рейсберга), а также определение в крови уровня нейrogормонов, таких как кортизол и ДЭАС.

2. Всем пациентам старше 60 лет с поведенческими, эмоциональными, речевыми нарушениями, независимо от наличия или отсутствия когнитивных нарушений, необходимо проводить МРТ исследование головного мозга на наличие признаков атрофии/гипотрофии лобно-височных областей головного мозга.

3. По результатам исследования был разработан алгоритм диагностических мероприятий для пациентов старше 60 лет, который рекомендуется применять в лечебно-профилактических учреждениях.

4. Пациентам старше 60 лет с наличием жалоб на когнитивные, поведенческие, эмоциональные, речевые нарушения необходима не только врачебная помощь, но и социальная поддержка. Социальная поддержка заключается в проведении в махаллях и социальных учреждениях различных мероприятий, помогающих данной категории населения чувствовать себя нужными, полезными, позволяющих им общаться друг с другом, заниматься физической активностью, развивающими играми, рисованием, танцами, ведь известно, что такая активность благотворно сказывается на когнитивной и эмоциональной сфере пожилого человека.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Президента Республики Узбекистан, от 12.11.2020 г. № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», Ташкент, 2020.
2. Постановление Президента Республики Узбекистан, от 30.08.2018 г. № ПП-3925 «О мерах по совершенствованию неврологической помощи населению», Ташкент, 2018.
3. Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60, от 28.01.2022 г. «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы», Ташкент, 2022.
4. Указ Президента Республики Узбекистан № УП-158 от 11.09.2023 г. «О Стратегии Узбекистан – 2030», Ташкент, 2023.
5. Указ Президента Республики Узбекистан, от 07.12.2018 г. № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан», Ташкент, 2018.
6. Абрамян А.А., Рахимбаева Г.С., Насирдинова Н.А., Уринова Г.Г. Лобно-темпоральная деменция. «Новый день в медицине» Научно-реферативный медицинский журнал. 3 (31) 2020, стр. 570-573
7. Васенина Е. Е., Верюгина Н. И., Левин О. С. (2015). Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции. Современная терапия в психиатрии и неврологии, (3), 26-34.
8. Гончаров Николай Петрович, Кация Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор) // Андрология и генитальная хирургия. 2015. №1. стр.13-22
9. Гришина Д. А., Захаров В. В., Яхно Н. Н. (2016). Когнитивные нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции. Неврологический журнал, 21 (6), 330-337.

10. Захаров В. В., Вознесенская Т. Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: Медпресс-информ; 2013
11. Киспаева Т. Т, Островцев И. В., Гудкова В. В. и другие. Гормональные маркеры когнитивных нарушений у больных с первичным церебральным инсультом. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2013; Выпуск 2, стр. 17-20
12. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, Клинические рекомендации, одобренные Министерством здравоохранения РФ, 2020 год, стр. 20, 28, 38, 48, 54, 62
13. Колыхалов И.В. Лобно-височная деменция в психиатрической практике: диагностические и терапевтические аспекты. Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2018;2:11-18
14. Роживанов Р.В., Вакс В.В. Дегидроэпиандростерон: физиологическая роль и возможности применения в качестве медикаментозного средства. Проблемы Эндокринологии. 2005;51(2):46-51.
15. Степкина Д. А., Захаров В. В., Яхно Н. Н. Лобно-височная дегенерация (обзор литературы и собственные наблюдения). Доктор. Ру. 2013; 5 (83): 44-50
16. Степкина, Д. А., Захаров, В. В., Яхно, Н. Н. (2014). Синдром первичной прогрессирующей афазии. Неврологический журнал, 19 (5), 22-28
17. Тюзиков И.А. Дегидроэпиандростерон у мужчин: потенциальные физиологические эффекты с позиции доказательной медицины // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 20. С. 44–51.
18. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Деменции: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2010.
19. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы; Руководство для врачей; Москва «Медицина» 2003
20. A. Johnen, M. Bertoux Psychological and cognitive markers of behavioral variant frontotemporal dementia-a clinical neuropsychologist's view on diagnostic criteria and beyond Front. Neurol., 10 (2019), p. 594

21. Abbott Gifford, Nathan Praschan, Amy Newhouse, Zeina Chemali, Biomarkers in frontotemporal dementia: Current landscape and future directions, *Biomarkers in Neuropsychiatry*, Volume 8, 2023, 100065, ISSN 2666-1446
22. Abramzon YA, Fratta P, Traynor BJ, Chia R. The Overlapping Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Front Neurosci.* 2020;14:42. Published 2020 Feb 5.
23. Adam L Boxer 1, David S Knopman, Daniel I Kaufer, Murray Grossman, Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Randomized Controlled Trial Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):149-156.
24. Agarwal S, Ahmed R M, D'Mello M, et al. Predictors of survival and progression in behavioural variant frontotemporal dementia. *Eur J Neurol.* 2019; 26(5):774-779.
25. Agosta F, Spinelli EG, Basaia S, et al. Functional Connectivity From Disease Epicenters in Frontotemporal Dementia. *Neurology.* 2023;100(22):e2290-e2303.
26. Akhmadullina, Diliara & Konovalov, Rodion & Shpilyukova, Yulia & Fedotova, Ekaterina. (2023). Structural gray matter changes in primary progressive aphasia variants. *Digital Diagnostics.* 4. 10.17816/DD567783
27. Akiyama T, Koike Y, Petrucelli L, Gitler AD. Cracking the cryptic code in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: Towards therapeutic targets and biomarkers. *Clin Transl Med.* 2022; 12:e818. <https://doi.org/10.1002/ctm2.818>
28. Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, Mancuso M, Gragnaniello D, Granieri E, Pugliatti M, Di Lorenzo F, Koch G. Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 21;24(14):11732.
29. B. Boeve, A. Boxer, F. Kumfor, Y. Pijnenburg, J. Rohrer. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.*, 21 (3) (2022), pp. 258-272, 10.1016/S1474-4422(21)00341-0

30. Baez S, Pinasco C, Roca M, et al. Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder. *Neuropsychologia*. 2019;126:159-169.
31. Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(6):367-78.
32. Boxer A., Lipton A. M., Womack K. et al. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009
33. Boxer AL, Gold M, Feldman H, et al. New directions in clinical trials for frontotemporal lobar degeneration: Methods and outcome measures. *Alzheimer's Dement*. 2020; 16: 131–143.
34. Cagnin A., Formentin C., Pompanin S., et al. Simple motor stereotypies are not specific features of behavioural frontotemporal dementia // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 2014. -Vol. 85, № 8. - P. 943-944
35. Carolin Koriath, Tammarny Lashley, et al. ApoE4 lowers age at onset in patients with frontotemporal dementia and tauopathy independent of amyloid- β copathology, *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, Volume 11, 2019, Pages 277-280, ISSN 2352-8729,
36. Cerami C, Cappa SF. The behavioral variant of frontotemporal dementia: linking neuropathology to social cognition. *Neurol Sci*. 2013;34(8):1267-1274.
37. Chen Y, Landin-Romero R, Kumfor F, Irish M, Hodges JR, Piguet O. Cerebellar structural connectivity and contributions to cognition in frontotemporal dementias. *Cortex*. 2020;129:57-67.
38. Chu M, Jiang D, Li D, Yan S, Liu L, Nan H, Wang Y, Wang Y, Yue A, Ren L, Chen K, Rosa-Neto P, Lu J, Wu L. Atrophy network mapping of clinical subtypes and main symptoms in frontotemporal dementia. *Brain*. 2024 Mar 1
39. Devenney EM, Ahmed RM, Halliday G, Piguet O, Kiernan MC, Hodges JR. Psychiatric disorders in C9orf72 kindreds: Study of 1,414 family members. *Neurology*. 2018; 91: e1498-e1507

40. Ducharme S, Dols A, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020 Jun 1;143(6):1632-1650.
41. Ferrari R., Hernandez D.G., Nalls M.A., et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study // *Lancet Neurol.* – 2014
42. Ferrer-Cairols, L. Ferré-González, G. García-Lluch, C. Peña-Bautista, L. Álvarez-Sánchez, M. Baquero, C. Cháfer-Pericás, Emotion recognition and baseline cortisol levels relationship in early Alzheimer disease, *Biological Psychology*, Volume 177, 2023, 108511, ISSN 0301-0511,
43. Fieldhouse Jay L. P. , van Paassen Dirk N. et al. The pursuit for markers of disease progression in behavioral variant frontotemporal dementia: a scoping review to optimize outcome measures for clinical trials. *JOURNAL Frontiers in Aging Neuroscience*, Volume 16, 2024.
44. Fieldhouse, Jay L.P. et al. ‘Clinical Phenotypes of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia by Age at Onset’. 1 Jan. 2021: 381 – 390
45. Fine E. M., Delis D. C., Dean D., Beckman V., Miller B. L., Rosen H. J. et al. Left frontal lobe contributions to concept formation: a quantitative MRI study of performance on the Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2009; 31 (5): 624-31
46. Fragkiadaki E, Katsanou L, Vartzoka F, Gravanis A, Pitsikas N. Effects of low doses of the novel dehydroepiandrosterone (DHEA) derivative BNN27 in rat models of anxiety. *Psychopharmacology (Berl)*. 2024;241(2):341-350.
47. Franzen S, Nuytemans K, Bourdage R, et al. Gaps in clinical research in frontotemporal dementia: A call for diversity and disparities–focused research. *Alzheimer's Dement.* 2023; 19: 5817-5836.
48. Gasca-Salas C, Masellis M, Khoo E, Shah BB, Fisman D, Lang AE, Kleiner-Fisman G. Characterization of Movement Disorder Phenomenology in Genetically Proven, Familial Frontotemporal Lobar Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Apr 21;11(4):e0153852.

49. Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, et.al., Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology*. 2015 Sep 15;85 (11):976-983
50. Gordon E, Rohrer J D, Fox N C. Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016; 138(Suppl. 1): 193–210.
51. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76:1006-14.
52. Harciarek M.L., Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes // *International Review of Psychiatry*. - 2013. - Vol. 25, № 2. - P. 178-196.19
53. Hayley S. Kamin, Darlene A. Kertes, Cortisol and DHEA in development and psychopathology, *Hormones and Behavior*, Volume 89, 2017, Pages 69-85, ISSN 0018-506X.
54. Hornberger M., Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review // *Brain*. - 2012. - Vol. 135.-P. 678-692
55. Huey E. D., Goveia E. N., Paviol S., et al. Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology*. 2009; 72 (5):453-9.
56. I. Joanna Swift, A. Sogorb-Esteve, et al. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 92 (2) (2021), pp. 204-215, 10.1136/jnnp-2020-323520
57. Ismail H. Zwain, Samuel S. C. Yen, Dehydroepiandrosterone: Biosynthesis and Metabolism in the Brain, *Endocrinology*, Volume 140, Issue 2, 1 February 1999, Pages 880–887
58. Ikeda M, Brown J, Holland A J, et al. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(4):371-6.
59. Jared S. Katzeff, Fiona Bright, Katherine Phan, Jillian J. Kril, Lars M. Ittner, Michael Kassiou, John R. Hodges, Olivier Piguet, Matthew C. Kiernan, Glenda M. Halliday, Woojin Scott Kim, Biomarker discovery and development for

frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis, *Brain*, Volume 145, Issue 5, May 2022, Pages 1598–1609

60. Johnson NA, Rademaker A, et al. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Jul-Sep;24(3):308.)
61. Kalmijn S., Launer L.J., Stolk R.P., et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct;83(10):3487-3492.
62. Katrina M Moore, Jennifer Nicholas, Murray Grossman, et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study, *The Lancet Neurology*, Volume 19, Issue 2, 2020, Pages 145-156, ISSN 1474-4422.
63. Kerchner G.A., Tartaglia M.K., Boxer A.L. Abhorring the vacuum: use of Alzheimer's disease medications in frontotemporal dementia // *Expert Rev Neurother*. - 2011. - Vol. 11, № 5. - P. 709-717.
64. Kertesz A., Morlog D., Light M. et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2008
65. Khan I, De Jesus O. Frontotemporal Lobe Dementia. [Updated 2023 Aug 23]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
66. Khodjaeva M.F., Rakhimbaeva G.S., Muratov F.Kh., Yusupova D.Y. Diagnostic and Pharmacocorrection Issues Frailty Syndrome and Pre-Frailty. *Journal of Chemical Health Risks (JCHR)*. Vol. 13 No. 6 (2023) 2721-2733
67. Kirola, Laxmi & Mukherjee, Ashim & Mutsuddi, Mousumi. (2022). Recent Updates on the Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Molecular Neurobiology*. 59. 10.1007/s12035-022-02934-z.
68. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Nov 12;11:2883-5.
69. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 2023; 12(23):2726.

70. Kyan Younes, Bruce L. Miller, Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments, *Psychiatric Clinics of North America*, Volume 43, Issue 2, 2020, Pages 331-344, ISSN 0193-953X, ISBN 9780323789516
71. Laforce R. Behavioral and language variants of frontotemporal dementia: a review of key symptoms // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. -2013. - Vol. 115. - P. 2405-2410
72. Lambert M.A., Bickel H., Prince M., et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. 2014; 21: c. 563–569.
73. Leila Sellami, Benoît Rucheton, Imen Ben Younes, et al. Plasma progranulin levels for frontotemporal dementia in clinical practice: a 10-year French experience, *Neurobiology of Aging*, Volume 91, 2020, Pages 167.e1-167.e9, ISSN 0197-4580.
74. Leroy, M., Bertoux, M., Skrobala, E. et al. Characteristics and progression of patients with frontotemporal dementia in a regional memory clinic network. *Alz Res Therapy* 13, 19 (2021).
75. Li H, Chen K, Yang L, Wang Q, Zhang J, He J. The role of plasma cortisol in dementia, epilepsy, and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 15;14:1107780.
76. Li P, Quan W, Zhou YY, Wang Y, Zhang HH, Liu S. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: A six-month, open-label, self-controlled clinical trial. *Exp Ther Med*. 2016 Jul;12(1):492-498.
77. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa002. doi:10.1210/endrev/bnaa002
78. Lovestone S., Philpot M., Connell J., et al. Genetics, molecular biology, neuropathology and pheno-type of frontal lobe dementia. *Br. J. Psych*. 2002; 180: 455-60

79. Lu P.H., Mendez M.F., Lee G.J., et al. Patterns of brain atrophy in clinical variants of frontotemporal lobar degeneration. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2013; 35 (1-2): 34-50
80. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 10: 434-445 Article in *Nature Reviews Neuroscience* May 2009
81. Lupien, S. J. et al. Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage* 34, 479–485 (2007).
82. Ma D, Stocks J, Rosen H, et al. Differential diagnosis of frontotemporal dementia subtypes with explainable deep learning on structural MRI. *Front Neurosci.* 2024;18:1331677. Published 2024 Feb 7.
83. Magrath Guimet, N., Zapata-Restrepo, L. M., & Miller, B. L. (2022). Advances in Treatment of Frontotemporal Dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 34(4), 316–327.
84. Majewska MD. Neuronal actions of dehydroepiandrosterone. Possible roles in brain development, aging, memory, and affect. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Dec 29;774:111-120.
85. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) *Front Neuroendocrinol.* 2009;30:65–91
86. Martina Bocchetta, Maura Malpetti, Emily G Todd, James B Rowe, Jonathan D Rohrer, Looking beneath the surface: the importance of subcortical structures in frontotemporal dementia, *Brain Communications*, Volume 3, Issue 3, 2021, fcab158,
87. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):873-904
88. Mendez M.F., Joshi A., Tassniyom K., et al. Clini-copathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia // *Neurology.* - 2013. - Vol. 80. - P. 561-568

89. Mercy L., Hodges J.R., Dawson K., et al. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology*. 2008; 71: c. 1496–149
90. Mesulam M.M., Wieneke C., Rogalski E. Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch. Neurol*. 2009; 66: 1545-51
91. Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, Boone K, Mehringer CM, Lesser IM, et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology*. 1991;41(9):1374-82.
92. Mollah, S. A., Nayak, A., Barhai, S., & Maity, U.. (2024). A comprehensive review on frontotemporal dementia: its impact on language, speech and behavior. *Dementia & Neuropsychologia*, 18, e20230072.
93. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., et al. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study // *Drugs Aging*. - 2004. - 21(14). - P. 931-937
94. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51: 1546-54
95. Nguyen TV, McCracken JT, Ducharme S, et al. Interactive effects of dehydroepiandrosterone and testosterone on cortical thickness during early brain development. *J Neurosci*. 2013 Jun 26;33(26):10840-8.
96. Nguyen TV, Wu M, Lew J, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Fonov VS, Collins DL, Campbell BC, Booij L, Herba C, Monnier P, Ducharme S, McCracken JT. Dehydroepiandrosterone impacts working memory by shaping cortico-hippocampal structural covariance during development. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Dec;86:110-121.
97. Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Apr;25(2):130-7.
98. Ouanes S, Castelao E, von Gunten A, Vidal PM, Preisig M, Popp J. Personality, Cortisol, and Cognition in Non-demented Elderly Subjects: Results from a Population-Based Study. *Front Aging Neurosci*. 2017 Mar 14;9:63.
99. Ouanes, S., & Popp, J. (2019). High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A review of the literature. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, Article 43.

100. P S, Vellapandian C. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis: Unveiling the Potential Mechanisms Involved in Stress-Induced Alzheimer's Disease and Depression. *Cureus*. 2024;16(8):e67595. Published 2024 Aug 23.
101. Paulos J.P., Massano J. Clinical, genetic and neuropathological features of frontotemporal dementia: an update and guide // *Acta Med Port.* - 2013. - Vol. 26, № 4. - P. 392-401
102. Pitsikas N, Gravanis A. The novel dehydroepiandrosterone (DHEA) derivative BNN27 counteracts delay-dependent and scopolamine-induced recognition memory deficits in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;140:145-153.
103. Pitsikas N, Zoupa E, Gravanis A. The novel dehydroepiandrosterone (DHEA) derivative BNN27 counteracts cognitive deficits induced by the D1/D2 dopaminergic receptor agonist apomorphine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(1):227-237.
104. Pressman P.S., Miller B.L. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia // *Biol Psychiatry.* – 2014
105. Puppala GK, Gorthi SP, Chandran V, Gundabolu G. Frontotemporal Dementia – Current Concepts. *Neurol India* 2021;69:1144-52
106. Rammouz G., Lecanu L., Aisen P., Papadopoulos V. A lead study on oxidative stress-mediated dehydroepiandrosterone formation in serum: the biochemical basis for a diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011; 24: 2: 5—16.
107. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia // *Brain.* - 2011. - Vol. 134. - P. 2456-2477
108. Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., et al. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 58: c. 1615–1621
109. Rosso SM, Landweer E-J, Houterman M, Donker Kaat L, van Duijn C, van Swieten J. Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2003b;74(11):1574–1576.

110. Seelaar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A., et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of fronto-temporal dementia: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011; 82: 476-86
111. Seeley W.W. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Feb;25(1):76-100.
112. Sheelakumari R, Bineesh C, Varghese T, Kesavadas C, Verghese J, Mathuranath PS. Neuroanatomical correlates of apathy and disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain Imaging Behav*. 2020 Oct;14(5):2004-2011.
113. Siuda J, Fujioka S, Wszolek ZK. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep;20(9):957-64.
114. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, et al. Distinct behavioral profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):323-32.
115. Souza, L.W., Bieger, A., Borelli, W.V., De Bastiani, M.A., Negrini, G.B., DuBois, J.M., Zimmer, E.R. and Lab, Z.N. (2023), High CSF cortisol levels are associated with frontal lobe and hippocampal atrophy across patients on the Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimer's Dement.*, 19: e065940.
116. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*. 2004;82(3):171-7.
117. Sripada RK, Marx CE, King AP, Rajaram N, Garfinkel SN, Abelson JL, Liberzon I. DHEA enhances emotion regulation neurocircuits and modulates memory for emotional stimuli. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Aug;38(9):1798-807.
118. T. Tavares, D. Mitchell, K. Coleman, B. Coleman, C. Shoesmith, C. Butler, I. Santana, A. Danek, A. Gerhard, A. Mendonca, B. Borroni, M. Tartaglia, C. Graff, D. Galimberti, F. Taglavini, F. Moreno, G. Frisoni, J. Rowe, J. Levin, E. Finger. Early symptoms in symptomatic and preclinical genetic frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 91 (9) (2020), pp. 975-984.
119. Tartaglia MC, Mackenzie IRA. Recent Advances in Frontotemporal Dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2023;50(4):485-494.

120. Tsai, R.M., Boxer, A.L. Treatment of Frontotemporal Dementia. *Curr Treat Options Neurol* 16, 319 (2014).
121. Ulugut H, Pijnenburg YAL. Frontotemporal dementia: Past, present, and future. *Alzheimer's Dement*. 2023; 19: 5253–5263.
122. Varma A.R., Snowden J.S., Lloyd J.J., et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 66 (2): 184-8
123. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis*. 2011;23(4):749-759.
124. White S, Mauer R, Lange C, et al. The effect of plasma cortisol on hippocampal atrophy and clinical progression in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023;15(3):e12463. Published 2023 Aug 13.
125. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., et al. *Dementia. Guidance for doctors*. Moscow: MEDpress-inform; 2010.
126. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Jan;8(1):33-48.
127. Zampatti S, Peconi C, Campopiano R, Gambardella S, Caltagirone C, Giardina E. C9orf72-Related Neurodegenerative Diseases: From Clinical Diagnosis to Therapeutic Strategies. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jun 10;14:907122.
128. Zoupa E, Gravanis A, Pitsikas N. The novel dehydroepiandrosterone (DHEA) derivative BNN27 counteracts behavioural deficits induced by the NMDA receptor antagonist ketamine in rats. *Neuropharmacology*. 2019;151:74-83.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Международные консенсусные критерии поведенческой формы ЛВД (2011 г.)¹[12]

1. Клиника должна отражать течение нейродегенеративного заболевания и характеризуется прогрессирующим нарушением поведения и/ или ухудшением когнитивных функций по сравнению с предшествующим уровнем.
2. Клиническая картина заболевания должна характеризоваться как минимум тремя из 6 признаков (А–Е):
А. Ранняя расторможенность поведения в виде одного из следующих симптомов: 1. Социально неуместное поведение 2. Утрата манер или внешнего приличия 3. Импульсивные, необдуманные или непредусмотрительные поступки
Б. Раннее появление 1 из следующих симптомов: 1. Апатия 2. Инертность
В. Ранняя потеря симпатии или эмпатии в виде 1 из следующих симптомов: 1. Низкая отзывчивость на потребности и чувства других людей 2. Сужение социальных интересов, уменьшение взаимозависимости или сердечности
Г. Раннее персеверативное, стереотипное или компульсивное/ритуальное поведение в виде 1 из следующих симптомов: 1. Простые повторяющиеся движения 2. Сложное компульсивное или ритуальное поведение 3. Речевые стереотипы
Д. Гипероральность и изменения пищевого поведения в виде 1 из следующих симптомов: 1. Изменённые пищевые пристрастия 2. Переедание, чрезмерное потребление алкоголя или табакокурение 3. Оральное использование и употребление несъедобных объектов
Е. Нейропсихологический профиль: 1. Дефицит управляющих функций 2. Относительная сохранность эпизодической памяти 3. Относительная сохранность зрительно-пространственных функций
3. Для диагноза вероятной поведенческой ЛВД помимо соблюдения пунктов 1 и 2 необходимо: А. Снижение повседневной активности и функциональные ограничения вследствие болезни (со слов информантов или по результатам клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR) или опросника функциональной активности (FAQ). Б. Данные нейровизуализации (1 из двух следующих вариантов): 1. Атрофия лобных и/ или передневисочных отделов по данным МРТ или КТ головного мозга 2. Гипоперфузия или гипометаболизм лобных и/ или передневисочных отделов по данным ПЭТ или ОФЭКТ.
4. Отсутствие всех трех критериев исключения: А. Представленный дефицит больше характерен для недегенеративного заболевания нервной системы или соматического заболевания. Б. Поведенческие нарушения укладываются в психиатрический диагноз. В. Наличие у пациента характерных для болезни Альцгеймера или иного нейродегенеративного процесса биомаркеров.

¹Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, Клинические рекомендации, одобренные Министерством здравоохранения РФ, 2020 год

Критерии диагностики синдрома первично-прогрессирующей афазии² [12]

Основные критерии диагностики ППА	
1	Наиболее значимым клиническим проявлением являются речевые нарушения
2	Речевые нарушения наиболее значимо влияют на повседневную активность
3	Афазия – наиболее значимый клинический симптом как в дебюте заболевания, так и на начальных стадиях течения болезни (около 2-х лет)
Критерии, исключающие диагноз	
1	Паттерн речевых нарушений больше согласуется с иными заболеваниями нервной системы или с возможным действием лекарственных препаратов
2	Особенности речевых нарушений больше согласуются с психиатрическими нарушениями
3	Одним из ведущих проявлений является нарушение эпизодической, зрительной памяти, либо нарушение зрительно-пространственных функций
4	Значимые поведенческие нарушения в дебюте заболевания.
Для постановки диагноза ППА у пациента должны выявляться все три критерия, подтверждающие диагноз, и быть отрицательными все 4 критерия исключения.	

²Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, Клинические рекомендации, одобренные Министерством здравоохранения РФ, 2020 год

Критерии диагностики аграмматической формы ППА³ [12]

Клинические признаки	<p>Обязательные признаки (1 из 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • немногословная речь с литеральными парафазиями, заикание • аграмматизмы <p>Дополнительные признаки (2 из 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • сохранность общих знаний • сохранность понимания отдельных слов • нарушение понимания сложных предложений
Нейровизуализационные признаки	<p>Обязательное наличие одного из двух:</p> <ul style="list-style-type: none"> • преимущественно атрофия задних отделов левой лобной доли • гипоперфузия или гипометаболизм в задних отделах левой лобной доли при ОФЭКТ или ПЭТ
Критерии для подтверждения диагноза	<p>Обязательное наличие одного из двух:</p> <ul style="list-style-type: none"> • патоморфологические признаки (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения) • наличие известных генетических мутаций

³Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, Клинические рекомендации, одобренные Министерством здравоохранения РФ, 2020 год

Критерии диагностики семантической деменции⁴ [12]

<p>Клинические признаки</p>	<p>Обязательные признаки (1 из 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушение называния • нарушение понимания отдельных слов <p>Дополнительные признаки (3 из 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушение общих знаний • дислексия, дисграфия • сохранность повторной речи • отсутствие моторных и грамматических нарушений речи
<p>Нейровизуализационные признаки</p>	<p>Обязательное наличие одного из двух:</p> <ul style="list-style-type: none"> • атрофия передних отделов височной доли • гипоперфузия или гипометаболизм в передних отделах височной доли при ОФЭКТ или ПЭТ
<p>Критерии для подтверждения диагноза</p>	<p>Обязательное наличие одного из двух:</p> <ul style="list-style-type: none"> • патоморфологические признаки (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения) • наличие известных генетических мутаций

⁴Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, Клинические рекомендации, одобренные Министерством здравоохранения РФ, 2020 год

Критерии диагностики логопенической формы ППА⁵

Клинические признаки	<p>Обязательные признаки (2 из 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • трудности в подборе слов • нарушение повторения простых фраз и предложений <p>Дополнительные признаки (3 из 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • фонетические парафазии • отсутствие моторных нарушений речи • отсутствие грамматических нарушений • сохранность понимания отдельных слов и общих знаний
Нейровизуализационные признаки	<p>Обязательное наличие одного из двух</p> <ul style="list-style-type: none"> • атрофия левой теменной доли • гипоперфузия или гипометаболизм в левой теменной доли при ОФЭКТ или ПЭТ
Критерии для подтверждения диагноза	<p>Обязательное наличие одного из двух:</p> <ul style="list-style-type: none"> • патоморфологические признаки (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения) • наличие известных генетических мутаций

⁵Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, Клинические рекомендации, одобренные Министерством здравоохранения РФ, 2020 год

Приложение 6

ШКАЛА MMSE

№	Ориентация больного	Неверно 0 баллов	Верно 1 балл
Неврологическое исследование ОРИЕНТАЦИИ			
1	Какое сегодня число?		
2	Какой сейчас месяц?		
3	Какой сейчас год?		
4	Какой сегодня день недели?		
5	Какое сейчас время года?		
6	В каком городе мы с Вами находимся?		
7	В какой области мы находимся?		
8	Назовите учреждение, в котором Вы сейчас находитесь		
9	На каком этаже мы находимся?		
10	В какой стране мы находимся?		
Неврологическое исследование ВОСПРИЯТИЯ			
<i>«Слушайте меня внимательно, сейчас мы будем исследовать ваше внимание. Я произнесу 3 слова, ваша задача – запомнить слова. Я попрошу Вас повторить эти слова через некоторое время. Когда я вас попрошу – произнесите слова «Мяч, Флаг, Дверь» медленно и четко.»</i>			
Попросите повторить слова. Повторяйте тест до тех пор, пока пациент правильно не произнесет все три слова (не более 5 попыток). Зафиксируйте результат первой попытки:			
11	Ответил «Мяч»		
12	Ответил «Флаг»		
13	Ответил «Дверь»		
Неврологическое исследование ВНИМАНИЯ и СЧЕТА			
Попросите пациента от 100 последовательно вычитать 7. Остановите пациента после пяти вычислений. Правильно: 93, 86, 79, 72, 65. За каждый правильный ответ 1 балл. За правильность всего теста 5 баллов			
14	Правильно «93»		
15	Правильно «86»		
16	Правильно «79»		
17	Правильно «72»		
18	Правильно «65»		
Неврологическое исследование ПАМЯТИ			
Попросите повторить три слова, которые вы просили запомнить в разделе «восприятие»			
19	Ответил «Мяч»		
20	Ответил «Флаг»		
21	Ответил «Дверь»		
Неврологическое исследование функции РЕЧИ			
22	Покажите пациенту часы и спросите «Что это?». 1 балл за правильный ответ		
23	Покажите пациенту ручку и спросите «Что это?». 1 балл за правильный ответ		
24	Попросите пациента повторить «Не если, и, или нет» 1 балл за задачу		
ВЫПОЛНЕНИЕ ОПЕРАЦИЙ ИЗ ТРЕХ ДЕЙСТВИЙ			
<i>«Возьмите бумагу в правую руку, сложите пополам и положите на колено»</i>			
25	Пациент взял лист бумаги в правую руку – 1 балл		
26	Пациент сложил пополам – 1 балл		
27	Пациент положил на колено – 1 балл		
ЧТЕНИЕ			
Покажите лист бумаги с надписью «Закройте глаза». Попросите пациента прочитать надпись и сделать то, что написано.			
28	Пациент закрыл глаза – 1 балл		
ПИСЬМО Попросите пациента на чистой бумаге написать предложение, в котором содержится существительное и глагол. Предложение должно быть осмысленным			
29	Пациент написал предложение – 1 балл		
КОПИРОВАНИЕ На листе бумаги нарисованы два пересекающихся пятиугольника. Просим пациента перерисовать картинку			
30	На листе бумаги нарисованы два пересекающихся пятиугольника. Просим пациента перерисовать картинку		

Интерпретация результатов теста исследования когнитивных признаков:

- 30 – 28 баллов – норма, нарушения когнитивных функций отсутствует
- 27 – 24 баллов – когнитивные нарушения
- 23 – 20 баллов – деменция легкой степени выраженности
- 19 – 11 баллов - деменция умеренной степени выраженности
- 10 – 0 баллов – тяжелая деменция

ТЕСТ «БАТАРЕЯ ЛОБНОЙ ДИСФУНКЦИИ»

Функции	Комментарии	Баллы	До лечения	После лечения
1. Концептуализация	Пациента спрашивают: «Что общего между яблоком и грушей?» Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение («Это фрукты»). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: «Что общего между пальто и курткой?», «Что общего между столом и стулом?» Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл.	0-3		
2. Беглость речи	Пациента просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву «С». При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту – 3 балла, от 7 до 9 – 2 балла, от 4 до 6 – 1 балл, менее 4 – 0 баллов.	0-3		
3. Динамический праксис	Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: <ul style="list-style-type: none"> • кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) • ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) • ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении – повторяет движения врача, наконец, последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение трех серий — 3 балла, двух серий – 2 балла, одной серии (совместно с врачом) – 1 балл	0-3		
4. Простая реакция выбора	Пациенту дается инструкция: «Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование ритма врача – 0 баллов.	0-3		
5. Усложненная реакция выбора	Дается инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.	0-3		
6. Исследование хватательных рефлексов	Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого, и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае – 0 баллов.	0-3		

Оценка результатов теста

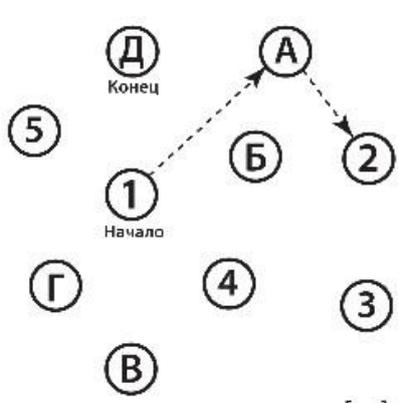
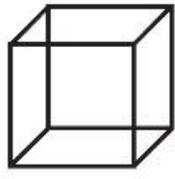
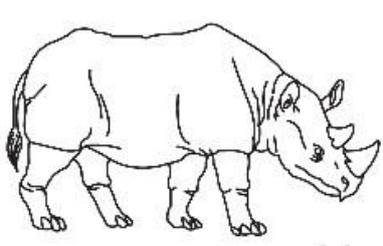
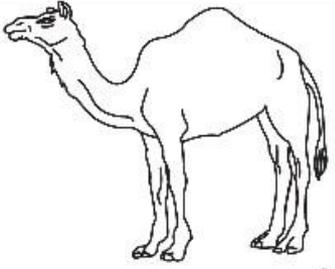
16-18 баллов соответствуют нормальной лобной функции;

12-15 баллов - умеренная лобная дисфункция;

11 баллов и меньше - признаки лобной деменции.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
 Образование: _____ Дата рождения: _____
 Пол: _____ ДАТА: _____

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ			
							[] [] [] [] [] [] Контур Цифры Стрелки			
НАЗЫВАНИЕ								[] [] [] [] [] [] ___/3		
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов	
		Попытка 1								
		Попытка 2								
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[] 2 1 8 5 4			[] 7 4 2		___/2	
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.								
ПАМЯТЬ		Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНААЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ					___/1	
ПАМЯТЬ		Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.								
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. []							___/2	
		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []								
РЕЧЬ		Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)					___/1	
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед	[] часы - линейка			___/2		
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	___/5	
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории								
		Множественный выбор								
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата		[] Месяц		[] Год		[] День недели		___/6
		[] Место		[] Город						

Модифицированная шкала оценки ишемии Хачинского.

Характеристика	Баллы	Баллы, набранные пациентом
Внезапное начало	2	
Ступенеобразное прогрессирование	1	
Флюктуирующее течение	2	
Спутанность сознания в ночное время	1	
Относительная сохранность личности	1	
Депрессия	1	
Соматические жалобы (например, боли в теле, в грудной клетке)	1	
Эмоциональная лабильность	1	
Артериальная гипертензия	1	
Инсульт в анамнезе	2	
Наличие сопутствующего атеросклероза (например, поражение периферических артерий, инфаркт миокарда в анамнезе)	1	
Очаговые неврологические проявления (например, гемипарез, гомонимная гемианопсия, афазия)	2	
Признаки очагового неврологического поражения (например, односторонняя мышечная слабость, нарушения чувствительности, асимметрия рефлексов, симптом Бабинского)	2	
Интерпретация		
Сумма баллов	Вывод	
< 4 баллов	Предполагаемая первичная деменция (например, болезнь Альцгеймера)	
4-7 баллов	Промежуточные результаты	
>7 баллов	Предполагаемая сосудистая деменция	

Глобальная шкала оценки ухудшения первичной дегенеративной деменции (GDS)

Стадия	диагностика	Симптомы и признаки слабоумия
Этап 1: никакого когнитивного снижения	Нет деменции	На первом этапе человек функционирует нормально, не имеет потери памяти и психически здоров. Люди, не страдающие деменцией, считаются находящимися в стадии 1.
Этап 2: очень умеренное снижение познавательной способности	Нет деменции	Этап 2 используется для описания нормальной забывчивости, связанной со старением, например, забывчивость имен и где остались знакомые объекты, такие как ключи. Симптомы не очевидны для близких, родственников или врача пациента.
Этап 3: Умеренный когнитивный спад	нет деменции	Этот этап включает в себя повышенную забывчивость, небольшую концентрацию внимания и снижение производительности труда. Люди могут чаще теряться или испытывать трудности с поиском правильных слов. На этом этапе любимые люди и семья начнут замечать снижение проблем и путешествие в новые места. Обратите внимание, что другие исследователи могут включать этот этап как на ранней стадии, так и на стадии 1 из 3 стадий (ранние, умеренные или тяжелые системы постановки).
Этап 4: Умеренное снижение познавательной способности	Ранняя деменция	Этап 4 включает в себя трудности с концентрацией внимания, снижение памяти о последних событиях и трудности управления финансами и / или поездки в одиночку в новые места. Люди испытывают трудности с выполнением сложных задач и могут отрицать свои умственные способности. Они также могут начать отходить от семьи или друзей, потому что социализация становится трудной. Врач может обнаруживать явные когнитивные проблемы во время собеседования с пациентом, физического обследования и тестирования на слабоумие.
Этап 6: Умеренно тяжелый когнитивный спад	Средняя деменция	Люди на пятом этапе имеют значительные недостатки в области памяти и нуждаются в некоторой помощи для завершения своей повседневной деятельности (например, одевание, купание, приготовление пищи). Потеря памяти является заметной и может включать основные актуальные проблемы с памятью; например, люди могут не помнить их адрес или номер телефона и могут не знать время или день или место, где они сейчас находятся.
Этап 6: Сильное снижение познавательной способности (среднее слабоумие)	Средняя деменция	Люди на этапе 6 требуют экстренной помощи для повседневной деятельности, например, переодевания. Они начинают забывать имена близких членов семьи и мало помнят о последних событиях. Многие пациенты могут помнить только некоторые детали ранней жизни. У них также есть трудности с подсчетом от 10 и заканчивая задачами. Недержание (потеря контроля мочевого пузыря или кишечника) является проблемой на этом этапе. Способность говорить снижается. Изменения личности, такие как заблуждения (веря, что что-то истинно, а это не так), могут возникать компульсии (повторение простого поведения, такие как чистка), или беспокойство и волнение.
Этап 7: Очень серьезное снижение познавательной способности	Поздняя деменция	Люди на этом этапе практически не имеют возможности говорить или общаться. Они нуждаются в помощи с наиболее распространенными повседневными занятиями (например, с использованием туалета, еды). Они часто теряют психомоторные навыки, например, способность ходить или сидеть в кресле.