

# ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ФРОНТО-ТЕМПОРАЛЬНОЙ ДЕМЕНЦИИ

А.А. Абрамян

Андижанский государственный медицинский институт

## Аннотация

В последнее время в связи с увеличением продолжительности жизни пожилых людей, возросло число пациентов с когнитивными нарушениями и дементными состояниями. Данный факт является основанием для привлечения неврологов всего мира к решению проблем деменции. Одним из таких заболеваний является фронто-темпоральная деменция. Многочисленные исследования, связанные с фронто-темпоральной деменцией до сих пор не решили вопрос лечения данного заболевания. Во всём мире исследователи получают неоднозначные результаты назначения разных схем лечения и до сих пор не пришли к единому мнению касательно этого вопроса. Данное исследование направлено на изучение клинических проявлений фронто-темпоральной деменции и поиск путей коррекции когнитивных нарушений при данной патологии.

*Ключевые слова: фронто-темпоральная деменция, когнитивные нарушения, атрофия головного мозга.*

# FRONTO-TEMPORAL DEMENSIYADA KLINIK KO'RINISHI VA KOGNITIV BUZILISHLARNI TUZATISH XUSUSIYATLARI

A.A. Abramyan

Andijon davlat tibbiyot instituti

## Annotatsiya

So'nggi paytlarda keksa odamlarning umr ko'rish davomiyligi oshishi tufayli kognitiv buzilishlar va dementsiya bilan og'rigan bemorlar soni ortdi. Bu haqiqat butun dunyo bo'ylab nevrologlarni dementsiya muammolarini hal qilish uchun jalb qilish uchun asosdir. Bunday kasalliklardan biri fronto-temporal dementsiyadir. Fronto-temporal dementsiya bilan bog'liq ko'plab tadqiqotlar hali bu kasallikni davolash masalasini hal qilmagan. Butun dunyo bo'ylab tadqiqotchilar turli xil davolash rejimlaridan aralash natijalar oldilar va bu masala bo'yicha hali konsensusga erisha olishmadi. Ushbu tadqiqot fronto-temporal dementsiyaning klinik ko'rinishini o'rganish va ushbu patologiyada kognitiv buzilishlarni tuzatish usullarini izlashga qaratilgan.

*Kalit so'zlar: fronto-temporal demensiya, kognitiv buzilishlar, bosh miya atrofiyasi*

# FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND CORRECTION OF COGNITIVE DISORDERS IN FRONTOTEMPORAL DEMENTIA

A.A. Abramyan

Andijan State Medical Institute

## Abstract

Recently, with the increase in the lifespan of elderly people, there has been a rise in the number of patients with cognitive impairments and dementia-related conditions. This fact has led neurologists around the world to address the challenges of dementia. One such disease is frontotemporal dementia. Numerous studies related to frontotemporal dementia have yet to resolve the question of treatment for this condition. Researchers worldwide are getting mixed results from different treatment regimens and have still not reached a consensus on this issue. This study aims to explore the clinical manifestations of frontotemporal dementia and to find ways to address cognitive impairments associated with this pathology.

*Keywords: frontotemporal dementia, cognitive impairment, brain atrophy.*

Фронтотемпоральная деменция – это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с атрофией лобных и височных долей коры головного мозга и проявляющееся поведенческими, речевыми, эмоциональными нарушениями с последующим присоединением когнитивных нарушений.

Фронтотемпоральная деменция является довольно распространенным заболеванием среди лиц пожилого возраста и составляет примерно 5-7% случаев деменции [1,3]. Пик заболеваемости приходится на возраст 55-65 лет, но бывали исключительные случаи начала болезни в более молодом возрасте 20-40 лет и более пожилым - после 90 лет [2,7,9]. Заболевание неуклонно прогрессирует и приводит к ранней инвалидизации. Выживаемость при ФТД составляет около 6-10 лет, иногда достигает 12-15 лет и, как правило, не зависит ни от степени тяжести деменции, ни от возраста дебюта заболевания [2,6,8].

В 1998 году Neary и соавторами были предложены клинические диагностические критерии ФТД, включающие в себя:

- постепенное начало и неуклонное прогрессирование;

- рано развивающееся расстройство личности и социального поведения;
- эмоциональное безразличие;
- снижение критики.

Согласно классификации 2011 года, фронто-темпоральная деменция подразделяется на 2 большие группы: поведенческая форма фронто-темпоральной деменции (ПФФТД) и первичная прогрессирующая афазия (ППА). В свою очередь первичная прогрессирующая афазия подразделяется на семантическую форму первичной прогрессирующей афазии (СФППА) – без снижения беглости речи; аграмматическую форму первичной прогрессирующей афазии (АФППА) - со снижением беглости речи; логопеническую форму первичной прогрессирующей афазии (ЛФППА), которую многие авторы ассоциируют с болезнью Альцгеймера.

Этиология фронто-темпоральной деменции складывается из генетических и негенетических факторов. К негенетическим факторам риска развития спорадических случаев ФТД относятся черепно-мозговая травма, повышающая риск развития ФТД в 3,3 раза, и заболевания щитовидной железы, повышающие риск заболевания в 2,5 раза [8]. Известно, что ФТД наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с мутациями в трёх генах: гене, кодирующем связанный с микротрубочками белок тау (МАРТ), гене програнулина и гене, кодирующем белок C9orf72. Различный тип мутаций в ряде случаев определяет характер течения заболевания. Например, мутация, связанная с МАРТ часто проявляется в более молодом возрасте, чем ФТД, связанная с другими генетическими мутациями, и проявляется как поведенческая форма, иногда с симптомами паркинсонизма, может также быть с нарушениями речи. Клиническими проявлениями при этой форме часто бывают расторможенность, навязчивые идеи, мысли, стереотипии, но апатия встречается реже, чем при других мутациях. Мутации в гене програнулина чаще всего

проявляются поведенческими нарушениями и реже в виде аграмматической формы ППА. При этой форме часто наблюдаются нейропсихиатрические симптомы, такие как бред, галлюцинации. В 40-60% этой формы мутации наблюдаются экстрапирамидные расстройства. Клинически проявления, связанные с мутацией C9orf72 чаще проявляются как поведенческая форма ФТД или болезнь двигательных нейронов. Для этой формы характерны потеря эмпатии, апатия, расторможенность, стереотипии, нарушение исполнительных функций, персеверации, апраксия, акалькулия и другие. Мутация C9orf72 также является причиной бокового амиотрофического склероза [10].

Клиническая картина разных форм ФТД имеет некоторые особенности, наиболее заметные на ранних этапах развития заболевания. Поведенческая форма ФТД является наиболее частой и характеризуется сочетанием поведенческих, когнитивных и аффективных нарушений. При этой форме нарушается структура личности пациента, страдает социальное поведение. Пациенты становятся неряшливыми, необщительными, импульсивными, капризными, могут бесконечно повторять одно и то же действие, например перебирать пуговицы, распускать нитки на одежде и так далее. Для этой формы характерны утрата манер, социально неуместное поведение, импульсивные поступки, апатия, инертность, отсутствие чувства эмпатии, изменения пищевого поведения. Характерным нейровизуализационным признаком для этой формы является атрофия лобных и/или передневисочных отделов головного мозга по данным МРТ [4].

При аграмматической форме ППА у пациента снижается беглость речи, речь становится немногословной, с заиканиями, аграмматизмами, при этом понимание речи не нарушено. Пациенту трудно самостоятельно сформулировать предложение, при этом чтение на ранних этапах не

нарушено. На МРТ при этой форме наблюдается картина атрофии задних отделов лобной доли.

Для семантической формы ППА характерно нарушение понимания обращённой речи и отдельных слов, нарушение называния предметов, нарушение общих знаний, дислексия. При этом наблюдается сохранность повторной речи и отсутствие аграмматизмов. На МРТ можно выявить атрофию передних отделов височной доли головного мозга [4].

Логопеническая форма ППА характеризуется бедностью словарного запаса, трудностями в подборе слов, нарушением повторения простых фраз и предложений. При этом грамматические нарушения и понимание обращённой речи не наблюдается. На МРТ при этой форме наблюдается картина атрофия левой теменной доли [4].

Актуальным остаётся вопрос лечения фронто-темпоральной деменции. Считается, что вылечить фронто-темпоральную деменцию невозможно и препараты, показавшие эффективность при сосудистых деменциях и когнитивных нарушениях не эффективны при фронто-темпоральной деменции. Ряд авторов объясняют это тем, что при этой патологии отсутствует дисфункция холинергической системы и морфологической гетерогенностью ФТД. Тем не менее, не исключается пробная терапия препаратами ингибиторами холинэстеразы [5].

Большое значение имеет немедикаментозная терапия и социальная адаптация таких пациентов. Родственникам пациента необходимо объяснить принципы ухода за пациентом с ФТД. Необходимо исключить раздражающие факторы, вызывающие агрессию, гнев, снизить шум, упростить условия жизни, облегчить ежедневный быт. Для улучшения речевых нарушений необходимо включать логопедический тренинг, пациентам с нарушениями поведения необходима психотерапия.

В настоящее время для коррекции нарушений поведения широко используются средства ингибирующие обратный захват серотонина [4].

При этом удаётся добиться и некоторых когнитивных улучшений. Средства, ингибирующие обратный захват серотонина, показали свою эффективность при расторможенности, нарушении пищевого поведения, импульсивности, раздражительности [10].

Согласно клиническим рекомендациям при поведенческих нарушениях рекомендуется применение тразодона [4]. Что касается применения мемантина, авторы не сходятся во мнении о целесообразности его применения при фронто-темпоральной деменции, однако данный препарат в дозе 20 мг/сут рекомендуют к применению в российских клинических рекомендациях.

Атипичные нейролептики типа рисперидона, оланзапина, кветиапина и клозапина рекомендуются при возбуждении, выраженных психотических и поведенческих нарушениях, однако в связи с наличием множества побочных эффектов и сопутствующих экстрапирамидных нарушений их применение ограничено [10].

Функциональные нарушения нервной системы являются показанием для назначения антагонистов NMDA-рецепторов.

В последнее время проходят исследование препараты, модифицирующие заболевание, таких как сальсалат (ингибитор ацетилирования тау) и госуранеб (моноклональные антитела против тау), нацеленных на различные биомаркеры, но никаких рекомендаций пока не сделано.

Таким образом, видно, что в вопросах лечения фронто-темпоральной деменции остаётся много неизведанного, что является обширным полем для деятельности учёных всего мира.

**Цель исследования.** Оценка особенностей клинического течения, а также оптимизация лекарственной терапии когнитивных нарушений при фронто-темпоральной деменции.

**Материалы и методы исследования.** Исследование было проведено в отделениях 1, 2, 3 Неврологии и поликлиническом отделении клиники

Андижанского государственного медицинского института. Было обследовано 33 пациента в возрасте от 60 до 75 лет с диагнозом «Фронтотемпоральная деменция», из них 27 (81,8%) женщин и 6 (14,6%) мужчин. Распределение пациентов по форме фронто-темпоральной деменции показало, что 21 (63,6%) пациент имели поведенческую форму ФТД, а 12 (37,5%) пациентов имели первичную прогрессирующую афазию. Средний возраст пациентов составил  $66,0\pm 0,7$ .

Большинство жалоб исходило от родственников пациентов, так как у многих пациентов критика к своему состоянию отсутствовала. При анализе клинической картины было выявлено, что все 33 (100%) пациента имели нарушения поведения, снижение памяти имели также 33 (100%) пациента, нарушения речи имели место у 25 ( $75,8\pm 7,5$ ) пациентов, эмоциональные нарушения – у 24 ( $72,7\pm 7,8$ ) пациентов, нарушение сна – у 12 ( $36,4\pm 8,4$ ) пациентов, головная боль – у 11 ( $33,3\pm 8,2$ ) пациентов и головокружение – у 8 ( $24,2\pm 7,5$ ) пациентов (Рисунок 1).

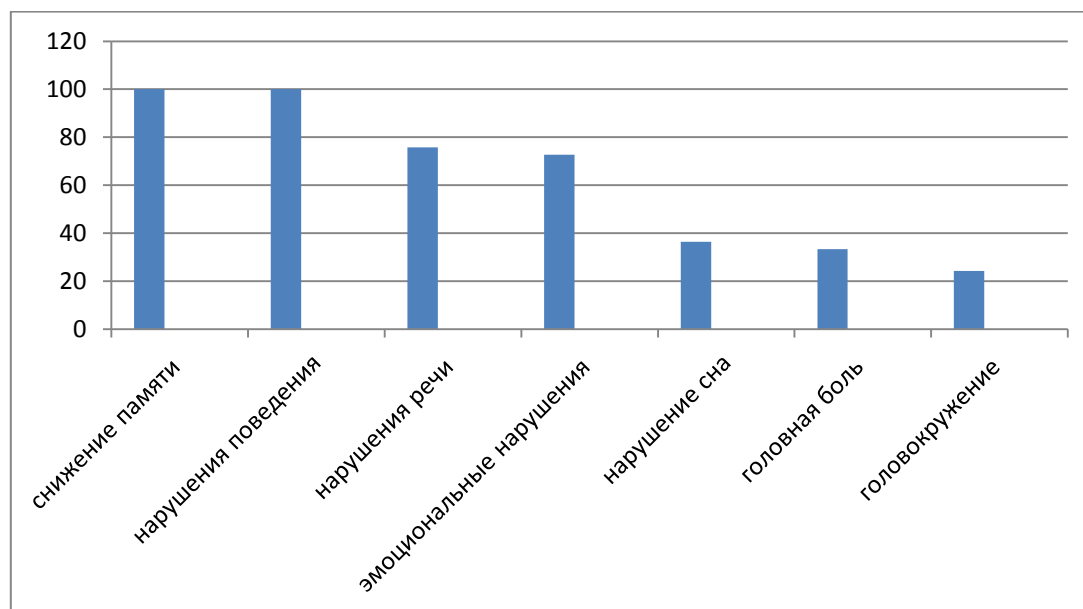


Рисунок 1. Клинические проявления ФТД в процентном соотношении

Из приведённых данных, мы видим, что наиболее частыми симптомами ФТД являются: снижение памяти; поведенческие

нарушения, проявляющиеся агрессией, раздражительностью, стереотипиями, скандальным поведением, желанием куда-то уйти, асоциальным поведением и так далее; эмоциональные нарушения, проявляющиеся апатией, безэмоциональностью или, наоборот, чрезмерной эмоциональностью, отсутствием чувства эмпатии; речевые нарушения, проявляющиеся трудностями в подборе слов при общении, трудностями в назывании предметов, нарушением структуры речи. Также можно сделать вывод, что хотя когнитивные нарушения не стоят на первом месте в клинической картине ФТД, все пациенты имели в той или иной степени выраженное снижение памяти.

Всем пациентам было проведено МРТ исследование головного мозга, которое выявило атрофию/гипотрофию лобных и/или височных отделов головного мозга (Рисунок 2).

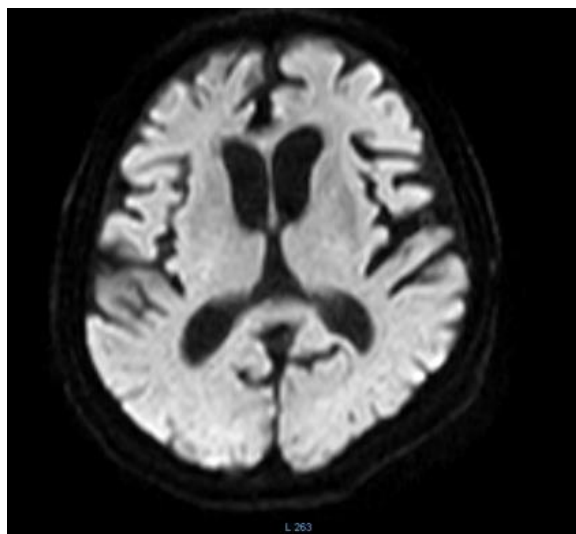
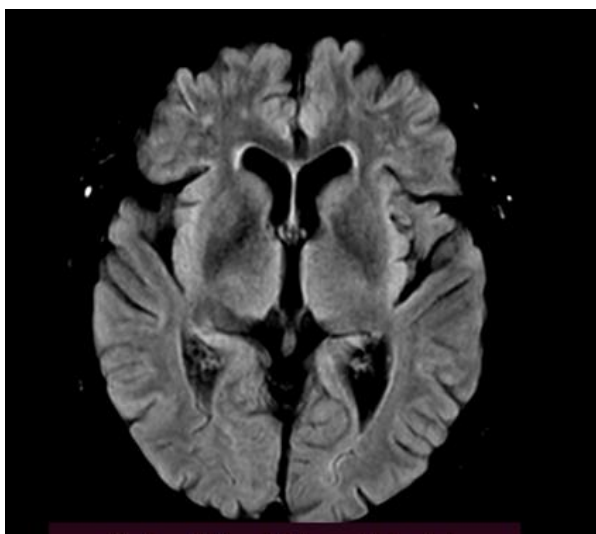


Рисунок 2. Атрофия лобно-височных отделов головного мозга

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа, состоящая из 15 пациентов получала донепезил в дозировке 5 мг x 1 раз в день, вечером, в течение 2 месяцев. Вторая группа, состоящая из 18 пациентов, получала мемантин 10 мг, по схеме, также в течение 2 месяцев. Схема приёма мемантина следующая: в течение первой неделе 5 мг x 1 раз в день, в течение второй недели – 5 мг x 2 раза в день, в



течение третьей недели утром – 10 мг, вечером – 5 мг, начиная с четвертой недели – 10 мг x 2 раза в день. Всем пациентам до лечения и через 2 месяца после лечения было проведено исследование когнитивной сферы по нейрокогнитивным и нейропсихологическим шкалам: Mini-Mental State Examination или Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), МОСА-тест, тест «Батарея лобной дисфункции».

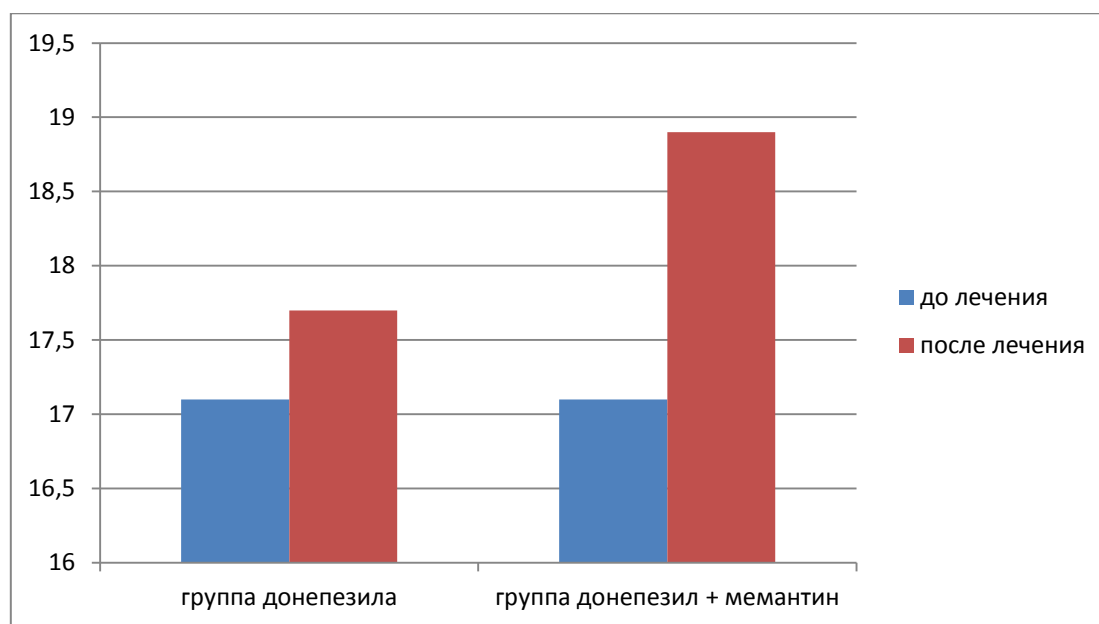


Рисунок 3. Средний показатель по шкале MMSE до и после лечения

В ходе исследования выяснилось, что, несмотря на мнение, что при фронто-темпоральной деменции когнитивная сфера страдает незначительно, средний показатель по шкале MMSE до лечения составил  $17,1 \pm 1,8$  балл в обеих группах, что соответствует деменции умеренной степени выраженности. Что касается показателей MMSE после лечения, тут показатели в двух группах различаются: в группе пациентов, принимавших донепезил средний балл составил  $17,7 \pm 1,8$ , а в группе пациентов, принимавших донепезил+мемантин средний балл был чуть выше и составлял  $18,9 \pm 1,4$ . Данные шкалы MMSE представлены на рисунке 3.

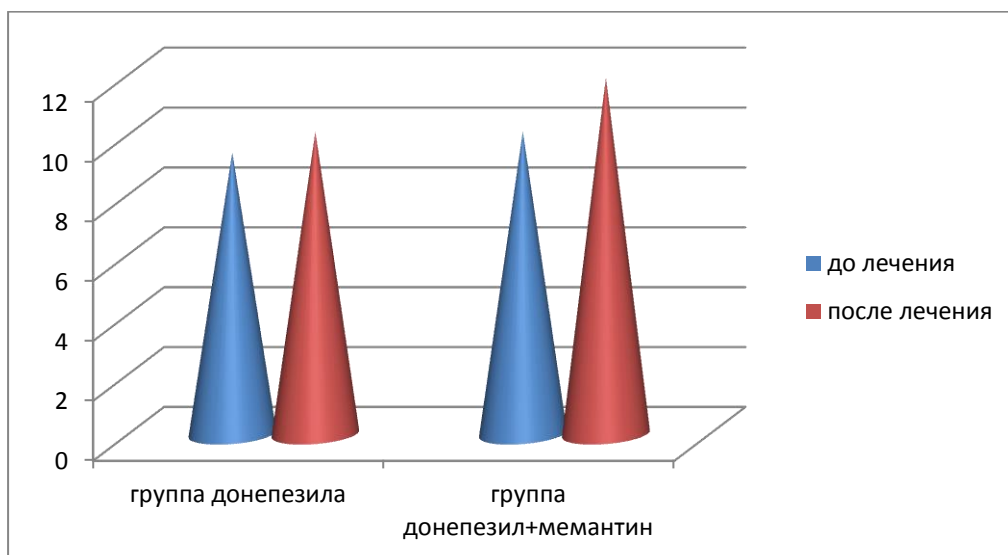


Рисунок 4. Сравнительная характеристика показателей теста БЛД до и после лечения

Что касается теста «Батарея лобной дисфункции», до лечения средний балл в первой группе составил  $9,4\pm 1,3$ , во второй -  $10,1\pm 0,7$ . После лечения наблюдался небольшой рост показателей в обеих группах, но больше в группе донепезил+мемантин:  $10,1\pm 1,2$  и  $11,9\pm 0,7$  соответственно. Сравнительная характеристика показателей по шкале БЛД представлены на рисунке 4.

Исследование по Монреальской шкале также показало наличие признаков деменции у пациентов обеих групп (Рисунок 5).

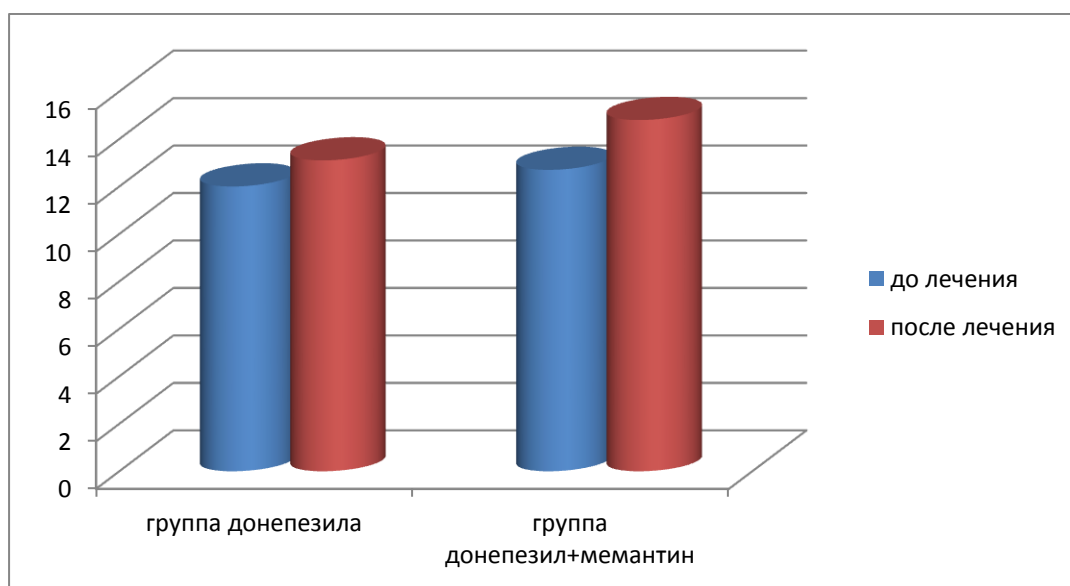


Рисунок 5. Сравнительная характеристика показателей по Монреальской шкале до и после лечения

Как видно из рисунка, средний балл по Монреальской шкале составил  $12,0\pm 1,7$  и  $12,7\pm 1,25$  в первой и второй группе соответственно.

После лечения у пациентов первой группы, принимавших донепезил, средний балл составил  $13,1 \pm 1,75$ , а во второй группе пациентов, принимавших донепезил+мемантин средний балл составил  $14,8 \pm 1,3$ , что говорит об улучшении когнитивных функций.

### **Выводы.**

1. Проведённое исследование показало, что при фронто-темпоральной деменции основными клиническими проявлениями являются поведенческие, эмоциональные, речевые нарушения, к которым позже присоединяются когнитивные нарушения, вплоть до стадии деменции.

2. Исследование изменений мозга на МРТ при фронто-темпоральной деменции показало наличие атрофии/гипотрофии лобных и/или височных областей головного мозга.

3. Согласно нейрокогнитивным шкалам через 2 месяца после лечения в обеих группах наблюдалось небольшое улучшение когнитивной сферы, но в группе пациентов, принимавших донепезил+мемантин эти показатели улучшения были чуть выше, чем в группе пациентов, принимавших только донепезил. Данный факт является весомым основанием для рекомендации назначения комбинации препаратов донепезил+мемантин в лечении фронто-темпоральной деменции.

### **Использованная литература:**

1. Абрамян А.А., Рахимбаева Г.С., Насирдинова Н.А. Клинико-биохимические маркёры фронто-темпоральной деменции и их взаимосвязь с развитием когнитивных нарушений. // Вестник Ташкентской медицинской академии – 2022 №9. Стр.107-112.
2. Абрамян А.А., Рахимбаева Г.С., Насирдинова Н.А. Особенности когнитивных нарушений и нейровизуализации при фронто-темпоральной деменции. Рецензируемый научно-практический журнал “Неврология” 3 (91), 2022, стр 2-4.

3. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Научная статья на тему «Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции» Современная терапия в психиатрии и неврологии №3; РМАПО, Москва, 2015 год; стр. 26-34.
4. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, Клинические рекомендации, одобренные Министерством здравоохранения РФ, 2020 год, стр. 20, 28, 38, 48, 54, 62.
5. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. Неврологический журнал №5; 2014; 22-28.
6. Chow T.W. What are the different initial presentations of frontotemporal dementia? // J Mol Neurosci. - 2011. - Vol. 45. - P. 710-712.
7. Ferrari R., Hernandez D.G., Nalls M.A., et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study // Lancet Neurol. - 2014. - Vol. 13. - P. 686-699.
8. Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia // Int Rev Psychiatry. - 2013. - Vol. 25, № 2. - P 130-137.
9. 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
10. 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.