

Диагностика и лечение лобно-височных дегенераций

Д.А. Гришина^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2424-3245, e-mail: dstepkina@mail.ru
 Ю.А. Шпилюкова³, ORCID: 0000-0001-7214-583X, e-mail: jshpilyukova@gmail.com
 А.Б. Локшина^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9467-6244, e-mail: aloksh@mail.ru
 Е.Ю. Федотова³, ORCID: 0000-0001-8070-7644, e-mail: ekfedotova@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

³ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга. ЛВД является второй по распространенности деменцией в пресенильном возрасте (до 65 лет) после болезни Альцгеймера. Обычно ЛВД диагностируется в возрасте 45–65 лет, но возможен более ранний и поздний дебют. До 40% случаев ЛВД имеют положительный семейный анамнез. Согласно современной классификации выделяют следующие клинические формы ЛВД: поведенческая форма ЛВД, аграмматическая форма первичной прогрессирующей афазии (ППА) и семантическая форма ППА. По мере своего развития эти клинические синдромы широко перекрываются друг с другом и с синдромами атипичного паркинсонизма (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальный синдром) и реже с болезнью двигательных нейронов. Вариации клинической картины определяются локализацией дегенеративно-атрофического процесса. Поведенческая форма ЛВД составляет более половины случаев ЛВД и характеризуется сочетанием когнитивных, поведенческих и эмоционально-аффективных нарушений. При ППА речевые расстройства появляются без видимой причины, непрерывно прогрессируют в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных и поведенческих нарушений в течение двух и более лет. Клинические особенности ППА зависят от локализации патологического процесса. В статье рассмотрен клинический случай аграмматической формы ППА. Показаны современные подходы к диагностике и ведению данной группы пациентов. Представляется целесообразным применение мемантина у пациентов с аграмматической формой ППА.

Ключевые слова: лобно-височная дегенерация, первичная прогрессирующая афазия, аграмматическая форма, деменция, поведенческие расстройства, мемантин

Для цитирования: Гришина Д.А., Шпилюкова Ю.А., Локшина А.Б., Федотова Е.Ю. Диагностика и лечение лобно-височных дегенераций. *Медицинский совет*. 2020;(19):42–50. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-42-50.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and treatment for frontotemporal degenerations

Dinara A. Grishina^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2424-3245, e-mail: dstepkina@mail.ru
 Yuliya A. Shpilyukova³, ORCID: 0000-0001-7214-583X, e-mail: jshpilyukova@gmail.com
 Anastasia B. Lokshina^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9467-6244, e-mail: aloksh@mail.ru
 Ekaterina Yu. Fedotova³, ORCID: 0000-0001-8070-7644, e-mail: ekfedotova@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia.

² Russian Gerontology Research and Clinical Centre; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

³ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Frontotemporal degeneration (FTD) is a heterogeneous group of diseases causing neurodegeneration on the frontal and/or anterior temporal lobes. FTD is the second most common dementia in presenile age (up to 65 years) after Alzheimer's disease. Usually, FTD is diagnosed at the age of 45–65 years, but an earlier and later onset is possible. Up to 40% of FTD cases have a positive family history. According to the current classification, the following clinical variants of FTD are distinguished: behavioral variant of FTD, agrammatic variant of primary progressive aphasia (PPA) and semantic variant of PPA. As they develop, these clinical syndromes overlap widely with each other and with atypical parkinsonism syndromes (progressive supranuclear paralysis, cortico-basal syndrome) and less often with motor neuron disease. Variations in the clinical features are determined by the localization of the degenerative-atrophic process. The behavioral variant of FTD accounts for more than half of the cases of FTD and is characterized by a combination of cognitive, behavioral, and emotional-affective disorders. In PPA, speech disorders appear for no apparent reason and progress continuously in the absence or with minimal severity of other cognitive and behavioral disorders for two or more years. The clinical features of PPA depend on the localization of the pathological process. The article reviews a clinical case of an agrammatic variant of PPA. Modern approaches to the diagnosis and management of this group of patients are shown. It seems appropriate to use memantine in patients with agrammatic variant of PPA.

Keywords: frontotemporal degeneration, primary progressive aphasia, agrammatic, dementia, behavioral disorders, memantine

For citation: Grishina D.A., Shpilyukova Yu.A., Lokshina A.B., Fedotova E.Yu. Diagnosis and treatment for frontotemporal degenerations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):42–50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-42-50.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) – это клинически, генетически и патоморфологически гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга [1–5]. ЛВД занимают второе место по распространенности в списке причин выраженных нейрокогнитивных расстройств среди пациентов пресенильного возраста (до 65 лет) после болезни Альцгеймера (БА) [6]. По данным популяционных исследований, распространенность ЛВД варьирует от 2 до 31 случая на 100 000 населения [7]. Недавний обзор 26 популяционных исследований по распространенности ЛВД показал еще большую вариабельность – от 1 до 461 случая на 100 000 населения, а заболеваемость – от 0 до 33 случаев на 100 000 населения в год [8]. Такой значительный разброс в цифрах свидетельствует о трудностях прижизненной диагностики ЛВД. Хотя за последние десятилетия был достигнут ряд успехов в понимании генетических, патоморфологических и клинических особенностей этой группы нейродегенеративных заболеваний, процент ошибочных диагнозов остается очень высоким. Поскольку возможности лечения при ЛВД весьма ограничены, представляется очень важным установление диагноза на ранних стадиях патологического процесса, когда терапевтические мероприятия могут быть наиболее эффективными. Поэтому у неврологов, психиатров и врачей других специальностей должна присутствовать врачебная настороженность в отношении данной патологии.

Обычно ЛВД диагностируется в возрасте 45–65 лет (средний возраст начала заболевания 56 лет), но возможен более ранний и поздний дебют [7]. ЛВД встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин [8]. До 40% случаев ЛВД имеют положительный семейный анамнез. Формы с аутосомно-доминантным типом наследования составляют около 15% [9, 10]. Мутации в генах *C9orf72*, гене белка тау (*MAPT*) и програнулина (*GRN*) составляют около 80% всех случаев семейной ЛВД [11]. До 90% случаев ЛВД связаны с наличием внутриклеточных включений: тау-белка или ДНК-связывающего белка (TDP-43), редко обнаруживаются включения онкогенных белков или другие патологии [12].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Согласно современной классификации выделяют следующие клинические формы ЛВД: поведенческая форма ЛВД, аграмматическая форма первичной прогрессирующей афазии (ППА) и семантическая форма ППА [1–5, 13–15]. По мере своего развития эти клинические синдромы широко перекрываются друг с другом и с синдромами атипичного паркинсонизма (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальный синдром) и реже с болезнью двигательных нейронов. Вариации клинической картины определяются локализацией дегенеративно-атрофического процесса. Поэтому конкретную клиническую форму можно установить лишь на ранних стадиях,

а при прогрессировании патологического процесса можно говорить лишь о ЛВД в целом [5, 16].

Поведенческая форма ЛВД является наиболее распространенной и характеризуется преобладанием в клинической картине эмоционально-поведенческих расстройств. Их представленность зависит от локализации патологического процесса и стадии заболевания.

Отличительными клиническими признаками поведенческой формы ЛВД являются: расторможенность, апатия, снижение социального интеллекта, стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение, изменение пищевого поведения. Эти симптомы на ранних стадиях могут быть едва заметными, многие из них перекрываются с психическими расстройствами или наблюдаются при БА и других нейродегенеративных заболеваниях, поэтому пациенты с ЛВД имеют высокий риск ошибочного диагноза [1–5, 16].

Расторможенность и импульсивность характеризуются социально неадекватным поведением. Наблюдается вторжение в межличностное пространство, неуместные прикосновения или разговоры с незнакомыми людьми, публичное обнажение и мочеиспускание. Пациенты могут совершать импульсивные и криминальные поступки (азартные игры, воровство, чрезмерные траты и неосторожное вождение). Криминальное поведение может наблюдаться у 40–50% пациентов с поведенческой формой ЛВД [17]. Пациенты становятся несдержанными, когда ожидают своей очереди, допускают оскорбительные шутки и суждения, часто с сексуальным подтекстом. Проявлением импульсивности является также эмоциональная лабильность и повышенная раздражительность.

Апатия характеризуется снижением интереса к хобби, социальным взаимодействиям, работе, домашним обязанностям и гигиеническим процедурам. Пациенты нуждаются в постоянном побуждении, чтобы делать домашние дела, вступать в разговор или заниматься физической активностью. Часто апатию ошибочно принимают за депрессию [3–5, 18].

Снижение социального интеллекта или снижение эмпатии (способность понимать эмоции и поведенческие реакции других людей) является самым ранним клиническим признаком, который, однако, достаточно трудно объективизировать. Наблюдается эмоциональная отчужденность от близких людей, равнодушие в ответ как на позитивные, так и негативные события в жизни семьи, уменьшается потребность в общении.

Стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение характеризуется как простыми повторяющимися действиями (например, постукивание, хлопанье в ладоши, растирание, причмокивание губами), так и более сложными формами поведения, сопровождающимися навязчивой потребностью постоянно принимать душ, ходить по фиксированным маршрутам или заниматься накопительством. Речь также может стать стереотипной, пациенты повторяют слова, фразы, часто лишены какого-либо смысла.

Изменение пищевого поведения характеризуется изменением пищевых привычек, появляется пристрастие к сладкой и богатой углеводами пище, может появиться булимия с утратой чувства насыщения, чрезмерное курение и злоупотребление спиртными напитками [19].

Поведенческая форма ЛВД может дебютировать с депрессии или психотических расстройств (бредовые и галлюцинаторные расстройства). Бред и галлюцинации в продромальных стадиях заболевания (в среднем за 4,5 лет до диагноза) наблюдаются преимущественно у пациентов с сопутствующим поражением моторных нейронов и носителей мутации гена *C9orf72* [20].

ДИАГНОСТИКА ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЛВД

На ранних стадиях пациенты с поведенческой формой ЛВД часто демонстрируют относительную сохранность повседневной деятельности, отсутствие или минимальные изменения когнитивных функций при формальном нейропсихологическом обследовании [5]. Поэтому ранняя диагностика поведенческой формы ЛВД опирается на выявление эмоциональных и поведенческих нарушений во время беседы с пациентом и его ближайшими родственниками при сборе жалоб и анамнеза. Следует задавать направленные вопросы, а для объективизации некогнитивных нервно-психических нарушений использовать такие шкалы, как нейропсихиатрический опросник (NPI) [21] или шкалу оценки поведенческих нарушений при лобной дисфункции (frontal behavioral inventory – FBI) [22]. На продвинутых стадиях исследование когнитивных функций выявляет снижение интеллектуальной гибкости, когнитивного контроля при относительной сохранности памяти и зрительно-пространственных функций [5]. Для оценки управляющих функций (планирование и контроль) наиболее чувствительными диагностическими методиками могут быть: тест «символы и цифры», тест связи цифр и букв, тест Струпа, Висконсинский тест сортировки карточек и др. Нарушения управляющих функций отражают дисфункцию дорсолатеральных префронтальных отделов коры головного мозга [5, 23]. Многие пациенты с ЛВД демонстрируют нарушения зрительно-пространственных функций, а также нарушения памяти [3, 5]. Хотя нарушение эпизодической памяти является критерием исключения поведенческой формы ЛВД в современных диагностических критериях [1], все больше свидетельств указывают на их расстройства уже на ранних стадиях заболевания [24]. В недавних исследованиях было показано, что нарушения эпизодической памяти при ЛВД могут быть сопоставимыми с БА, что может свидетельствовать о распространении патологического процесса на медиальные отделы височных долей головного мозга [25, 26].

Для поведенческой формы ЛВД характерными являются речевые расстройства, которые в зависимости от локализации патологического процесса проявляются в виде прогрессирующей динамической афазии со снижением речевой активности, аграмматизмами, оскудением речи вплоть до развития мутизма и/или недостаточностью номинативной функции речи (способность называть внешние объекты, предметы, людей). Нарушается понимание значения существительных в обращенной речи (отчуждение смысла слов). Пациенты спрашивают у собеседника, что обозначает то или иное слово [27].

Хотя отклонений в неврологическом статусе у большинства пациентов не выявляется, у небольшой части из них развивается паркинсонизм или признаки поражения моторного нейрона. Примитивные рефлексы (рефлексы орального автоматизма, феномен противоудержания, хватательный рефлекс), как правило, появляются поздно и не особенно полезны с диагностической точки зрения [3–5, 28].

МРТ у пациентов с ЛВД обычно выявляет атрофию лобных и/или височных долей головного мозга, часто асимметричную, а также в ряде случаев атрофию теменных долей и подкорковых ядер [5, 29].

Согласно критериям международного совета экспертов, возможный диагноз поведенческой формы ЛВД устанавливается при наличии трех из шести основных симптомов (расторженность, апатия, потеря эмпатии, изменения пищевого поведения, компульсивное поведение и нарушение управляющих функций). Вероятный диагноз требует значительного функционального снижения (со слов ухаживающих лиц или шкал для оценки повседневной деятельности) и характерных изменений по данным нейровизуализации. Для определенного диагноза необходимо генетическое или патоморфологическое подтверждение [1].

ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ АФАЗИИ

ЛВД может дебютировать с речевых нарушений. При ППА речевые расстройства появляются без видимой причины, непрерывно прогрессируют в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных и поведенческих нарушений в течение двух и более лет [4, 13–15]. ППА относятся к фокальным дегенерациям головного мозга, их клинические особенности зависят от локализации патологического процесса.

Семантическая форма ППА диагностируется у 20–25% пациентов с ЛВД [30]. Ведущей характеристикой речевых нарушений данной формы ППА является отчуждение смысла слов: пациенты не полностью понимают значение существительных в обращенной к ним речи. Их собственная речь обедняется существительными, нарушается номинативная функция речи. Характерны замены одних существительных другими в рамках единой семантической категории (вербальные парафазии). Собственная речь сохраняет правильный грамматический строй. Повторение и чтение вслух не нарушаются, но при этом пациенты не полностью понимают те фразы, которые повторяют за исследователем, или текст, который читают. При семантической форме ППА могут возникать трудности узнавания предметов и знакомых лиц, связанные с нарушением семантической памяти (общие сведения и знания о мире). Нарушение семантической памяти приводит к тому, что пациенты не могут не только назвать тот или иной предмет, но и объяснить его предназначение. В отличие от семантической памяти, эпизодическая память на текущие и отдаленные события жизни при семантической форме ППА не страдает [4, 13, 14, 30–32]. Методы структурной нейровизуализации обычно выявляют атрофию, а методы функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная

томография) – гипоперфузию или гипометаболизм в передних отделах височной доли, преимущественно левого полушария. Поражение левой височной доли встречается примерно в три раза чаще, чем правой [30, 31]. Изменения личности и поведения часто присутствуют при семантической форме ППА [15, 16] и наиболее характерны для дисфункции правого полушария. У пациентов наблюдаются потеря эмпатии, компульсии и расстройства пищевого поведения [15, 16, 30, 32, 33]. В любом случае при прогрессировании заболевания поражается контралатеральная передняя височная доля [32].

Аграмматическая форма ППА составляет около 25% случаев ЛВД и характеризуется нарушением речевой продукции [30]. Клиническая картина данной формы ППА напоминает транскортикальную моторную афазию (динамическая афазия – по А.Р. Лурия). Наблюдается снижение спонтанной речевой активности, пациенты говорят простыми предложениями или фразами с минимальным количеством слов. Характерны аграмматизмы (неверные окончания, неправильное употребление предлогов, исчезновение из речи глаголов) как в спонтанной, так и письменной речи, фонемические парафазии. В то же время понимание обращенной речи не страдает. Нарушается интонационная структура речи, часто встречается оральная апраксия (пациент не может облизать губы, посвистеть или поцокать). При прогрессировании страдает повторная речь, наблюдаются эхололии, речевые стереотипии. В тяжелых случаях речь практически полностью утрачивается и развивается мутизм [13, 14, 30]. Поведенческие и эмоциональные расстройства выявляются на развернутых стадиях аграмматической формы ППА, но они менее выражены по сравнению с другими клиническими формами ЛВД и представлены депрессией, апатией, утратой эмпатии [15, 16, 33]. Методы структурной и функциональной нейровизуализации выявляют асимметричную атрофию, как правило, доминантного полушария, с преимущественным вовлечением лобной доли [13, 30].

У большинства пациентов с ППА период изолированных речевых расстройств может проследиваться в течение нескольких лет. При прогрессировании заболевания к дисфазическим расстройствам постепенно присоединяются другие когнитивные нарушения, прогрессируют поведенческие нарушения, характерные для ЛВД. Различия между формами ППА стираются, и в статусе наблюдается одновременно несколько клинических форм. Большинство случаев аграмматической формы ППА связаны с ЛВД, но их причиной могут быть сочетание ЛВД и бокового амиотрофического склероза (БАС) и заболевания, относящихся к группе таупатий (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация). Семантическая форма ППА чаще переходит в поведенческую форму ЛВД [5, 15, 28, 34].

Диагноз соответствующей формы ППА ставится на основании критериев, разработанных M. Gorno-Tempini et al. [13].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с аграмматической формой ППА.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Первичное обследование

Пациентка В.Н.А., 45 лет, на амбулаторном приеме в сопровождении мужа, жалуется на нарушение речи, которые постепенно прогрессируют в течение 4 лет. По словам супруга, пациентка стала меньше проявлять инициативу в разговоре, односложно отвечать на заданные вопросы, допускать ошибки в документах при письме и наборе текста за компьютером. Данные расстройства привели к увольнению с руководящей должности, и пациентка стала работать продавцом. Однако в связи с прогрессированием речевых нарушений пациентка была вынуждена оставить также и эту работу. При обращении к неврологу был поставлен диагноз БА. От терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы (ривастигмин) пациентка отказалась. В быту пациентка адаптирована: выполняет домашнюю работу: готовит, убирает, ходит в магазин, разумно распоряжается деньгами. Трудностей при ориентировке на местности не отмечает: без труда путешествует по городу, водит дочь в детский сад и на кружки. В целом поведение правильное. Однако, по словам супруга, пациентка стала эмоционально отчужденной по отношению к нему и родственникам, перестала приглашать в гости подруг, утратила интерес к прежним увлечениям (занималась рукоделием, любила читать книги). Фон настроения снижен, эмоционально лабильна, переживает по поводу прогрессирующих речевых расстройств.

Анамнез жизни. Пациентка имеет высшее образование, по специальности – инженер, в настоящее время не работает. Замужем, дочери 4 года. Хронические заболевания, вредные привычки отрицает. Семейный анамнез по когнитивным нарушениям не отягощен.

При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте и времени. Опрятна, личную гигиену соблюдает, себя обслуживает. В соматическом статусе не выявлено клинически значимой патологии.

Неврологический статус. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Черепно-мозговая иннервация интактна, за исключением наличия хоботкового рефлекса. Гипомимия. Парезов нет, сухожильные и периостальные рефлексы D = S, средней живости. Мышечный тонус в норме. Расстройства чувствительности отсутствуют. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно независимо от закрытия глаз. В позе Ромберга устойчива. Походка – без особенностей. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое обследование. В беседе говорит короткими фразами, на вопросы отвечает односложно. Беглость речи значительно снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 2 слова (норма более 12 слов), называние категориальных ассоциаций (животные) – 7 слов (норма более 12 слов). Составление рассказов по сюжетным картинкам затруднено: невозможность составления развернутых предложений. Понимание обращенной речи не нарушено, за исключением умеренных трудностей при понимании сложных логико-грамматических, сравнительных конструкций и пространственных предлогов. Повторная речь, чтение и номинативная функция речи не нарушены. При письме –

фонемические парафазии, аграмматизмы. Память нарушена в легкой степени в виде недостаточности воспроизведения при сохранности запоминания. Умеренные трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис. Оральный, символический, кинестетический, конструктивный праксис без особенностей. Гнозис не нарушен. Управляющие функции нарушены в умеренной степени как в результате инактивности и инертности интеллектуальных процессов, так и импульсивности. Счет сохранен. Тест связи цифр (trail making test part A) – 93 сек (выраженное замедление скорости психических процессов, норма до 47 сек). По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 28 из 30 баллов, по шкале оценки лобной дисфункции – 13 из 18 баллов (не справилась с тестом на беглость речи, нарушение динамического праксиса, сложности при выполнении реакции выбора, как простой, так и сложной). При исследовании эмоционального статуса – Корнельская шкала депрессии при деменции – 7 баллов, что свидетельствует об отсутствии депрессии. По нейропсихиатрическому опроснику пациентка набрала 10 баллов из 144 (клинически значимой была только апатия – 4 балла, депрессия и тревога по 3 балла). Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования ведущими являются выраженные речевые расстройства в виде транскортикальной моторной афазии (динамической афазии – по А.Р. Лурия) при умеренных нарушениях управляющих функций, относительной сохранности памяти и гнозиса, что характерно для дисфункции лобных долей головного мозга.

Дополнительные методы исследования: рутинные анализы крови и мочи, биохимический скрининг крови – без патологии. ЭКГ: ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений 63 уд/мин. МРТ головного мозга: умеренное асимметричное расширение субарахноидальных пространств в проекции лобных долей головного мозга, больше слева. Было выполнено генетическое исследование – выявлено носительство патологического количества гексануклеотидных повторов в гетерозиготном состоянии в гене *C9orf72*. На основании анамнеза, объективного осмотра, нейропсихологического тестирования, данных дополнительных инструментальных методов исследования и генетического анализа у пациентки диагностирована ЛВД с синдромом ППА (аграмматическая форма).

Рекомендации: Акатинол Мемантин по схеме: 1-я нед. – 5 мг утром 1 раз в день, 2-я нед. – 10 мг утром 1 раз в день, 3-я нед. – 15 мг утром 1 раз в день, с 4-й нед. и далее постоянно – по 20 мг утром 1 раз в день. Даны рекомендации по когнитивному тренингу.

Повторное обследование

На повторной консультации через шесть месяцев, со слов мужа, пациентка стала активнее, речевые расстройства сохраняются. При повторном нейропсихологическом исследовании – положительная динамика в виде увеличения темпа познавательной деятельности. Сохраняются признаки транскортикальной моторной афазии. Беглость речи снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 3 слова, называние категориальных ассоциаций

(животные) – 8 слов. При письме – аграмматизмы. Сохраняются умеренно выраженные нарушения управляющих функций. Результат по Краткой шкале оценки психического статуса – 28 баллов, по шкале оценки лобной дисфункции – 14 баллов. Рекомендовано продолжить терапию Акатинолом Мемантином в суточной дозе 20 мг/сут.

Обсуждение. Лечение

Представлена пациентка среднего возраста с развивающимися исподволь, без видимой причины речевыми нарушениями. Нарушения речи привели к профессиональной и социальной дезадаптации – пациентка не способна эффективно взаимодействовать с другими людьми, уволилась с работы. Таким образом, указанные симптомы по критериям Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V) соответствуют критериям выраженных нейрокогнитивных расстройств [35]. Согласно критериям диагностики ППА М. Gorno-Tempini et al., речевые нарушения у пациентки следует рассматривать в рамках аграмматической формы ППА (наличие двух ключевых признака – снижение речевой активности, аграмматизмы и трех поддерживающих критериев – нарушение понимания сложных конструкций, сохранение понимания значения отдельных слов, сохранение представлений о предметах, образах). Выявление экспансии повторов в гене *C9orf72* подтверждает диагноз [13]. Экспансия гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72* является наиболее частой генетической причиной ЛВД в европейской популяции [36]. Классическими фенотипами данного генетического варианта, помимо ЛВД, также является сочетание ЛВД и БАС [11]. Семейный анамнез по когнитивным нарушениям у нашей пациентки не отягощен. По данным популяционных исследований частота мутации в гене *C9orf72* среди sporadических случаев ЛВД составляет 2–23%, среди семейных – 3–48% [36]. Данная мутация встречается чаще при поведенческой форме ЛВД, реже – у пациентов с аграмматической и семантической формами ППА [11].

Нашей пациентке был ошибочно поставлен диагноз «БА». Наиболее часто трудности в дифференциальной диагностике ЛВД возникают с атипичными формами болезни БА. Развернутой клинической картине БА может предшествовать логопеническая форма ППА, которая характеризуется поиском слов в спонтанной речи и при назывании (логопения) и нарушением повторения фраз и последовательности слов. Однако в отличие от аграмматической формы, при логопенической форме ППА отсутствуют аграмматизмы, относительно сохранен общий темп речи, ее интонационная и эмоциональная составляющие [13, 37]. На МРТ у пациентов с логопенической формой ППА обычно выявляется асимметричная атрофия с преимущественным поражением задних отделов височной доли и нижних отделов теменной доли доминантного полушария при относительной сохранности передних корковых отделов [30].

Речевые расстройства у представленной пациентки сочетаются с изменениями в эмоциональной (эмоциональная лабильность, снижение фона настроения) и поведенческой сфере (апатия и снижение эмпатии). У пациен-

тов с аграмматической формой ППА отмечается меньшая выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств на ранних стадиях по сравнению с семантической формой ППА. Однако их спектр и выраженность существенно увеличивается через 2–3 года от начала заболевания, что может свидетельствовать о распространении исходного нейродегенеративного процесса на морфофункционально связанные корковые структуры головного мозга [15, 16, 33, 37]. В происхождении эмоциональных расстройств у пациентов с ППА, помимо структурных нарушений, возможно, играет роль психологическая реакция на прогрессирующий речевой дефект [38].

Пациентке после установления диагноза было начато лечение Акаатином Мемантином. Мемантин (Акаатинол Мемантин, Merz Pharma GmbH & Co.KGaA, Германия) представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Глутамат является возбуждающим медиатором, выброс которого увеличивает энергозатраты постсинаптического нейрона. При нейродегенеративных заболеваниях эксайтотоксичность, связанная с избыточной стимуляцией NMDA-глутаматных рецепторов, приводит к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, затрудняя процессы обучения, а также к истощению энергетических ресурсов клетки, повреждению и гибели нейронов [39, 40]. По данным патоморфологических исследований при ЛВД обнаруживается снижение NMDA-рецепторов в лобной и височной коре [41]. Использование антагониста NMDA-рецепторов Акаатинола Мемантина позволяет дозированно уменьшить активность глутаматергической системы и способствовать улучшению когнитивных функций [39, 42, 43]. Эффективность Акаатинола Мемантина в отношении как когнитивных, так и поведенческих функций была убедительно продемонстрирована в многочисленных международных двойных слепых рандомизированных исследованиях в лечении пациентов с БА, болезнью Паркинсона, деменцией с тельцами Леви и др. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость и сопоставимый с плацебо уровень безопасности [43–45]. Препарат характеризуется ограниченным спектром противопоказаний. Длительный период полувыведения (70 ч) позволяет принимать препарат один раз в сутки. В связи с этим представляется обоснованной возможность применения Акаатинола Мемантина при ЛВД.

По результатам открытого исследования на фоне применения 20 мг Акаатинола Мемантина в течение 26 нед. у пациентов с аграмматической формой ППА была отмечена стабилизация состояния как в отношении поведенческих, так и речевых функций [46]. В пилотном плацебо-контролируемом исследовании N. Johnson et al. была показана меньшая степень прогрессирования речевых нарушений у пациентов с ППА при сравнении с плацебо при оценке по специализированной речевой шкале [47]. В 2015 г. был опубликован метаанализ эффективности Акаатинола Мемантина на основании двух рандомизированных клинических исследований, в которые были включены 130 пациентов с разными клиническими формами ЛВД. Было показано, что Акаатинол Мемантин достоверно улучшает общее клиническое впечатление по сравнению с

плацебо. Хотя не было отмечено эффективности препарата в отношении когнитивной сферы, в группе Акаатинола Мемантина была показана тенденция к улучшению по поведенческим шкалам по сравнению с плацебо. Таким образом, был сделан вывод, что Акаатинол Мемантин может быть эффективен для лечения ЛВД. Учитывая небольшой размер выборки, а также генетическую и патоморфологическую гетерогенность ЛВД, необходимы дальнейшие исследования. Следует отметить, что во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата [48].

При ЛВД не наблюдается клинически значимой дисфункции ацетилхолинергической системы. В отдельных исследованиях было показано, что ингибиторы холинэстеразы не эффективны у пациентов с ЛВД и даже могут ухудшать поведенческие функции [49].

Ряд исследований свидетельствует о дисфункции серотонинергической системы при ЛВД (снижение количества 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}-рецепторов в орбитомедиальной лобной, поясной и височной коре и гибель нейронов ядра шва) [41, 50]. Это обосновывает перспективность использования ингибиторов обратного захвата серотонина при ЛВД. В отдельных плацебо-контролируемых исследованиях был отмечен положительный эффект терапии препаратов данной фармакологической группы на поведенческие функции. В то же время серотонинергические препараты не оказывают влияния на когнитивные функции и функциональный статус пациентов [51].

Хотя в отдельных описаниях серии случаев был отмечен положительный эффект антипсихотических препаратов в отношении коррекции поведенческих симптомов при ЛВД, контролируемых исследований их эффективности не проводилось [52]. В связи с тем что прием нейролептиков может быть связан с высоким риском экстрапирамидных побочных эффектов, к которым пациенты с ЛВД особенно уязвимы, их следует принимать с осторожностью и в минимальных дозировках [53]. Предпочтительнее применять атипичные нейролептики.

У нашей пациентки мы добились относительной стабилизации состояния на фоне медикаментозной терапии. Большое значение при ведении пациентов с ЛВД имеют немедикаментозные методы лечения. В отсутствие терапии, изменяющей течение ЛВД, важно определить стратегии, которые способствуют оптимальному качеству жизни как самих пациентов, так их родственников. Эти стратегии должны подбираться с учетом индивидуальных потребностей пациента в зависимости от клинической формы ЛВД и стадии патологического процесса. Важнейший момент лечения – психологическая адаптация пациентов с ЛВД и их родственников к новым условиям жизни. Необходимо проведение беседы с родственниками с предоставлением подробной информации о сути заболевания, его прогнозе, целях и тактике лечения. Немедикаментозные методы лечения могут включать стратегии, направленные на коррекцию и адаптацию поведенческих нарушений (переключение внимания пациента на занятие, приносящее ему удовольствие, поощрение, доброжелательное отношение), на повышение безопасности, связанных с уходом за пациентом (стоп-сигналы или знаки, помещенные на выходную дверь, огра-

ничество доступа к кредитным картам). Кроме того, важными являются мероприятия, направленные на адаптацию коммуникативных способностей пациента (различные методики логопедической коррекции), показана стимуляция умственной деятельности, когнитивный тренинг [54]. Необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (пешие прогулки, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т. д.) [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика эмоционально-поведенческой сферы у пациентов с ЛВД может позволить прогнозировать

течение патологического процесса, оптимизировать симптоматическое лечение и тем самым улучшить качество жизни пациентов и их родственников. Терапии, изменяющей течение ЛВД, не существует. Необходимы дальнейшие исследования для разработки эффективной терапии ЛВД и других нейродегенеративных заболеваний. Однако использование индивидуально подобранной терапии, включающей немедикаментозные методы и симптоматические лекарственные средства, позволяет стабилизировать состояние пациентов.



Поступила / Received 10.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2020

Принята в печать / Accepted 20.10.2020

Список литературы

- Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179.
- Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции. *Неврологический журнал*. 2016;21(6):330–337. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-330-337.
- Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Эмоциональные, аффективные и поведенческие нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):13–17. doi: 10.17116/jnevro20171171113-17.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. *Деменции*. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2011. 272 с. Режим доступа: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf.
- Seelaar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A., Fox N.C., van Swieten J.C. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):476–486. doi: 10.1136/jnnp.2010.212225.
- Vieira R.T., Caixeta L., Machado S., Silva A.C., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Carta M.G. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013;9:88–95. doi: 10.2174/1745017901309010088.
- Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130–137. doi: 10.3109/09540261.2013.776523.
- Hogan D.B., Jetté N., Fiest K.M., Roberts J.I., Pearson D., Smith E.E. et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: A systematic review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl 1):S96–S109. doi: 10.1017/cjn.2016.25.
- Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A., Neuhaus J. et al. Comparison of family histories in FTLN subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65(11):1817–1819. doi: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63.
- Coyle-Gilchrist I.T., Dick K.M., Patterson K., Yaquez Rodriguez P., Wehmann E., Wilcox A. et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736–1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000002638.
- Van Langenhove T., van der Zee J., Gijssels I., Engelborghs S., Vandenberghe R., Vandenbulcke M. et al. Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTLN cohort. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):365–373. doi: 10.1001/2013.jamaneurol.181.
- Sieben A., Van Langenhove T., Engelborghs S., Martin J.J., Boon P., Cras P. et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):353–372. doi: 10.1007/s00401-012-1029-x.
- Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
- Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014;19(5):22–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22024292>.
- Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Некогнитивные нервно-психические нарушения при синдроме первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014;19(6):17–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22829578>.
- Cosseddu M., Benussi A., Gazzina S., Alberici A., Dell'Erva V., Manes M. et al. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: A longitudinal observational study. *Eur J Neurol*. 2020;27(2):265–272. doi: 10.1111/ene.14071.
- Liljegen M., Naasan G., Temlett J., Perry D.C., Rankin K.P., Merrilees J. et al. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):295–300. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3781.
- Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F., Gorno-Tempini M.L., Weiner M.W., Miller B.L. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005;128(11):2612–2625. doi: 10.1093/brain/awh628.
- Woolley J.D., Gorno-Tempini M.L., Seeley W.W., Rankin K., Lee S.S., Matthews B.R., Miller B.L. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007;69(14):1424–1433. doi: 10.1212/01.wnl.0000277461.06715.23.
- Solje E., Aaltokallio H., Koivumaa-Honkanen H., Suhonen N.M., Moilanen V., Kiviharju A. et al. The phenotype of the C9orf72 expansion carriers according to revised criteria for bvFTD. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131817. doi: 10.1371/journal.pone.0131817.
- Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D.A., Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308–2314. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308.
- Kertesz A., Davidson W., Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(1):29–36. doi: 10.1017/s0317167100021053.
- Torrvalva T., Roca M., Gleichgerrcht E., Bekinschtein T., Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1299–1309. doi: 10.1093/brain/awp041.
- Hornberger M., Piguet O., Graham A.J., Nestor P.J., Hodges J.R. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010;74(6):472–479. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cef85d.
- Hornberger M., Wong S., Tan R., Irish M., Piguet O., Kril J. et al. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2012;135(10):3015–3025. doi: 10.1093/brain/awt239.
- Pennington C., Hodges J.R., Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(2):261–268. doi: 10.3233/JAD-2011-101668.
- Hardy C.J., Buckley A.H., Downey L.E., Lehmann M., Zimmerer V.C., Varley R.A. et al. The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):359–371. doi: 10.3233/JAD-150806.
- Burrell J.R., Kiernan M.C., Yucic S., Hodges J.R. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2582–2594. doi: 10.1093/brain/awr195.
- Whitwell J.L., Boeve B.F., Weigand S.D., Senjem M.L., Gunter J.L., Baker M.C. et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur J Neurol*. 2015;22(5):745–752. doi: 10.1111/ene.12675.
- Convery R., Mead S., Rohrer J.D. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019;45(1):6–18. doi: 10.1111/nan.12535.
- Thompson S.A., Patterson K., Hodges J.R. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*. 2003;61(9):1196–1203. doi: 10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8.
- Seeley W.W., Bauer A.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L., Kramer J.H., Weiner M., Rosen H.J. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005;64(8):1384–1390. doi: 10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C.
- Park M.H., Kim E.J., Park K.W., Kwon J.C., Ku B.D., Han S.H. et al. Behavioural and neuropsychiatric disturbance in three clinical subtypes of frontotemporal dementia: a clinical research center for dementia of south Korea-FTD study. *Australas J Ageing*. 2017;36(1):46–51. doi: 10.1111/ajag.12374.
- Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):88–97. doi: 10.1038/nrneuro.2009.216.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 991 p. Available at: https://www.appi.org/diagnostic_and_statistical_manual_of_mental_disorders_dsm-5_fifth_edition.
- Cruts M., Gijssels I., Van Langenhove T., van der Zee J., Van Broeckhoven C. Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTLN/ALS spectrum. *Trends Neurosci*. 2013;36(8):450–459. doi: 10.1016/j.tins.2013.04.010.

37. Montembeault M, Brambati S.M., Gorno-Tempini M.L., Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol*. 2018;9:692. doi: 10.3389/fneur.2018.00692.
38. Medina J., Weintraub S. Depression in primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20(3):153–160. doi: 10.1177/0891988707303603.
39. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. (ред.). *Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция*. М.; 2002. 85 с.
40. Mark L.P., Prost R.W., Ulmer J.L., Smith M.M., Daniels D.L., Strottmann J.M. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AINR Am J Neuroradiol*. 2001;22(10):1813–1824. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11733308>.
41. Procter A.W., Qurne M., Francis P.T. Neurochemical features of fronto-temporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(Suppl. 1):80–84. doi: 10.1159/000051219.
42. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.
43. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333–1341. doi: 10.1056/NEJMoa013128.
44. Winblad B., Jones R., Wirth Y., Stöffler A., Möbius H.J. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20–27. doi: 10.1159/000102568.
45. Aarsland D., Ballard C., Walker Z., Bostrom F., Alves G., Kossakowski K. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):613–618. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2.
46. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., Merrilees J., Neuhaus J., Pavlic D. et al. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(3):211–217. doi: 10.1097/WAD.0b013e318197852f.
47. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S., Gitelman D., Wienecke C., Mesulam M. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(3):308. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d.
48. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2883–2885. doi: 10.2147/NDT.S94430.
49. Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtray A., Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(1):84–87. doi: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33.
50. Franceschi M., Anchisi D., Pelati O., Zuffi M., Matarrese M., Moresco R.M. et al. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol*. 2005;57(2):216–225. doi: 10.1002/ana.20365.
51. Herrmann N., Black S.E., Chow T., Cappell J., Tang-Wai D.F., Lancôt K.L. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(9):789–797. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823033f3.
52. Curtis R.C., Resch D.S. Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(3):384–385. doi: 10.1097/00004714-200006000-00018.
53. Pijnenburg Y.A., Sampson E.L., Harvey R.J., Fox N.C., Rossor M.N. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(1):67–72. doi: 10.1002/gps.774.
54. Kortte K.B., Rogalski E.J. Behavioural interventions for enhancing life participation in behavioural variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):237–245. doi: 10.3109/09540261.2012.751017.
55. Cheng S.T., Chow P.K., Song Y.Q., Yu E.C., Chan A.C., Lee T.M., Lam J.H. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(1):63–74. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.060.

References

1. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179.
2. Grishina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Cognitive disorders in behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurologicheskij Zhurnal = Neurological Journal*. 2016;21(6):330–337. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-330-337.
3. Grishina D.A., Yakhno N.N., Zakharov V.V. Emotional, affective and behavioral disorders in a behavioral variant of frontotemporal dementia. *Zhurnal nevrologii, psikiatrii im S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):13–17. (In Russ.) doi: 10.17116/nevro20171171113-17.
4. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. *Dementia*. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p. (In Russ.) Available at: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf.
5. Seelaar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A., Fox N.C., van Swieten J.C. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):476–486. doi: 10.1136/jnnp.2010.212225.
6. Vieira R.T., Caixeta L., Machado S., Silva A.C., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Carta M.G. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013;9:88–95. doi: 10.2174/1745017901309010088.
7. Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130–137. doi: 10.3109/09540261.2013.776523.
8. Hogan D.B., Jetté N., Fiest K.M., Roberts J.L., Pearson D., Smith E.E. et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: A systematic review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl 1):S96–S109. doi: 10.1017/cjn.2016.25.
9. Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A., Neuhaus J. et al. Comparison of family histories in FTL D subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65(11):1817–1819. doi: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63.
10. Coyle-Gilchrist I.T., Dick K.M., Patterson K., Vazquez Rodriguez P., Wehmann E., Wilcox A. et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736–1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000002638.
11. Van Langenhove T., van der Zee J., Gijssels I., Engelborghs S., Vandenbergh R., Vandenbulcke M. et al. Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTL D cohort. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):365–373. doi: 10.1001/2013.jamaneuro.181.
12. Sieben A., Van Langenhove T., Engelborghs S., Martin J.J., Boon P., Cras P. et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):353–372. doi: 10.1007/s00401-012-1029-x.
13. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
14. Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Primary progressive aphasia syndrome. *Neurologicheskij Zhurnal = Neurological Journal*. 2014;19(5):22–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22024292>.
15. Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in patients with primary progressive aphasia syndrome. *Neurologicheskij Zhurnal = Neurological Journal*. 2014;19(6):17–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22829578>.
16. Cosseddu M., Benussi A., Gazzina S., Alberici A., Dell'Era V., Manes M. et al. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: A longitudinal observational study. *Eur J Neurol*. 2020;27(2):265–272. doi: 10.1111/ene.14071.
17. Liljegen M., Naasan G., Temlett J., Perry D.C., Rankin K.P., Merrilees J. et al. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):295–300. doi: 10.1001/jamaneuro.2014.3781.
18. Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F., Gorno-Tempini M.L., Weiner M.W., Miller B.L. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005;128(11):2612–2625. doi: 10.1093/brain/awh628.
19. Woolley J.D., Gorno-Tempini M.L., Seeley W.W., Rankin K., Lee S.S., Matthews B.R., Miller B.L. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007;69(14):1424–1433. doi: 10.1212/01.wnl.0000277461.06713.23.
20. Solje E., Aaltokallio H., Koivumaa-Honkanen H., Suhonen N.M., Moilanen V., Kiviharju A. et al. The phenotype of the C9orf72 expansion carriers according to revised criteria for bvFTD. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131817. doi: 10.1371/journal.pone.0131817.
21. Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D.A., Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308–2314. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308.
22. Kertesz A., Davidson W., Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(1):29–36. doi: 10.1017/s0317167100021053.
23. Torralva T., Roca M., Gleichgerricht E., Bekinschtein T., Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1299–1309. doi: 10.1093/brain/awp041.
24. Hornberger M., Piguet O., Graham A.J., Nestor P.J., Hodges J.R. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010;74(6):472–479. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cef85d.
25. Hornberger M., Wong S., Tan R., Irish M., Piguet O., Krijić J. et al. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2012;135(10):3015–3025. doi: 10.1093/brain/awt239.
26. Pennington C., Hodges J.R., Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(2):261–268. doi: 10.3233/JAD-2011-101668.
27. Hardy C.J., Buckley A.H., Downey L.E., Lehmann M., Zimmerer V.C., Varley R.A. et al. The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):359–371. doi: 10.3233/JAD-150806.
28. Burrell J.R., Kiernan M.C., Vucic S., Hodges J.R. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2582–2594. doi: 10.1093/brain/awr195.
29. Whitwell J.L., Boeve B.F., Weigand S.D., Senjem M.L., Gunter J.L., Baker M.C. et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur J Neurol*. 2015;22(5):745–752. doi:10.1111/ene.12675.

30. Convery R., Mead S., Rohrer J.D. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019;45(1):6–18. doi: 10.1111/na.12535.
31. Thompson S.A., Patterson K., Hodges J.R. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioural-cognitive implications. *Neurology.* 2003;61(9):1196–1203. doi: 10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8.
32. Seeley W.W., Bauer A.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L., Kramer J.H., Weiner M., Rosen H.J. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology.* 2005;64(8):1384–1390. doi: 10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C.
33. Park M.H., Kim E.J., Park K.W., Kwon J.C., Ku B.D., Han S.H. et al. Behavioural and neuropsychiatric disturbance in three clinical subtypes of frontotemporal dementia: a clinical research center for dementia of south Korea-FTD study. *Australas J Ageing.* 2017;36(1):46–51. doi: 10.1111/ajag.12374.
34. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(2):88–97. doi: 10.1038/nrneuro.2009.216.
35. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 991 p. Available at: https://www.appi.org/diagnostic_and_statistical_manual_of_mental_disorders_dsm-5_fifth_edition.
36. Cruts M., Gijssels L., Van Langenhove T., van der Zee J., Van Broeckhoven C. Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTL/ALS spectrum. *Trends Neurosci.* 2013;36(8):450–459. doi: 10.1016/j.tins.2013.04.010.
37. Montembeault M., Brambati S.M., Gorno-Tempini M.L., Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol.* 2018;9:692. doi: 10.3389/fneur.2018.00692.
38. Medina J., Weintraub S. Depression in primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007;20(3):155–160. doi: 10.1177/0891988707303603.
39. Damulin I.V., Yakhno N.N. (ed). *Alzheimer's disease and vascular dementia.* Moscow; 2002. 85 p. (In Russ.)
40. Mark L.P., Prost R.W., Ulmer J.L., Smith M.M., Daniels D.L., Strottmann J.M. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(10):1813–1824. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11733308>.
41. Procter A.W., Qurne M., Francis P.T. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(Suppl. 1):80–84. doi: 10.1159/000051219.
42. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.
43. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1333–1341. doi: 10.1056/NEJMoa013128.
44. Winblad B., Jones R., Wirth Y., Stöffler A., Möbius H.J. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(1):20–27. doi: 10.1159/000102568.
45. Aarsland D., Ballard C., Walker Z., Boström F., Alves G., Kossakowski K. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):613–618. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2.
46. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., Merrilees J., Neuhaus J., Pavlic D. et al. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23(3):211–217. doi: 10.1097/WAD.0b013e318197852f.
47. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S., Gitelman D., Wienecke C., Mesulam M. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(3):308. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d.
48. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2883–2885. doi: 10.2147/NDT.S94430.
49. Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtry A., Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(1):84–87. doi: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33.
50. Franceschi M., Anchisi D., Pelati O., Zuffi M., Matarrese M., Moresco R.M. et al. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol.* 2005;57(2):216–225. doi: 10.1002/ana.20365.
51. Herrmann N., Black S.E., Chow T., Cappel J., Tang-Wai D.F., Lanctôt K.L. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(9):789–797. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823033f3.
52. Curtis R.C., Resch D.S. Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(3):384–385. doi: 10.1097/00004714-200006000-00018.
53. Pijnenburg Y.A., Sampson E.L., Harvey R.J., Fox N.C., Rossor M.N. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobe degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18(1):67–72. doi: 10.1002/gps.774.
54. Korte K.B., Rogalski E.J. Behavioural interventions for enhancing life participation in behavioural variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(2):237–245. doi: 10.3109/09540261.2012.751017.
55. Cheng S.T., Chow P.K., Song Y.Q., Yu E.C., Chan A.C., Lee T.M., Lam J.H. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(1):63–74. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.060.

Информация об авторах:

Гришина Динара Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; врач-невролог, Российский геронтологический научно-клинический центр, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; e-mail: dstepkina@mail.ru

Шпилюкова Юлия Александровна, врач-невролог, аспирантка, отделение нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Локшина Анастасия Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; врач-невролог, Российский геронтологический научно-клинический центр, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; e-mail: aloksh@mail.ru

Федотова Екатерина Юрьевна, д.м.н., заведующая 5-м неврологическим (нейрогенетическим) отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Information about the authors:

Dinara A. Grishina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; Neurologist, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, 1st Leonova St., Moscow, 129226, Russia; e-mail: dstepkina@mail.ru

Yuliya A. Shpilyukova, Neurologist, Postgraduate Student, Department of Neurogenetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center of Neurology"; 80, Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Anastasia B. Lokshina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; Neurologist, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, 1st Leonova St., Moscow, 129226, Russia; e-mail: aloksh@mail.ru

Ekaterina Yu. Fedotova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the 5th Neurology (Neurogenetics) Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center of Neurology"; 80, Volokolamskoye Shosse Moscow, 125367, Russia; e-mail: ekfedotova@gmail.com