

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛОБНО-ВИСОЧНЫХ ДЕГЕНЕРАЦИЙ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-217-224

УДК: 616.8-07

Гришина Д.А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) — это гетерогенная группа прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, связанных с преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга. ЛВД занимают четвертое место в списке причин выраженных нейрокогнитивных расстройств во всех возрастных группах и второе место среди пациентов пресенильного возраста (до 65 лет). ЛВД — генетически детерминированное заболевание. В 30–40% случаев прослеживается семейный анамнез, который почти в 15% случаев характеризуется аутосомно-доминантным типом передачи. Обычно ЛВД начинается на пятом-шестом десятилетии жизни, но возможен и более поздний дебют. В статье рассматриваются основные клинические формы ЛВД. Поведенческая форма ЛВД составляет более половины случаев ЛВД и характеризуется сочетанием когнитивных, поведенческих и эмоционально-аффективных нарушений, атрофией лобных и височных отделов головного мозга. При синдроме первичной прогрессирующей афазии (ППА) речевые расстройства являются наиболее значимыми клиническими симптомами в течение не менее двух лет. Клинические особенности ППА зависят от локализации патологического процесса. Разделение на клинические формы ЛВД актуально лишь в первые годы заболевания. В дальнейшем различия между ними стираются, и в статусе может присутствовать одновременно несколько клинических форм. В лечении ЛВД представляется важным комплексный подход, включающий симптоматическую терапию, а также нелекарственные методы (образовательная программа, психологическая поддержка, когнитивный тренинг, логопедические упражнения). Точный анализ эмоциональных и поведенческих симптомов при ЛВД может позволить прогнозировать течение патологического процесса, оптимизировать симптоматическое лечение и тем самым улучшить качество жизни пациентов и их родственников.

Ключевые слова: лобно-височная дегенерация; первичная прогрессирующая афазия; деменция; поведенческие нарушения

Для цитирования: Гришина Д.А. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛОБНО-ВИСОЧНЫХ ДЕГЕНЕРАЦИЙ. *Российский журнал геронтологической медицины*. 2020; 3: 217–224.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-217-224

ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FRONTOTEMPORAL DEGENERATION

Grishina D.A.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Frontotemporal degeneration (FTD) is a heterogeneous group of progressive neurodegenerative diseases associated with a predominant lesion of the frontal and/or anterior temporal lobes of the brain. FTD is at the fourth place in the list of causes of severe neurocognitive disorders in all age groups and at the second place among patients of presenile age (up to 65 years). FTD is a genetically determined disease. In 30–40%, there is a family history, which is characterized by an autosomal dominant type of transmission in up to 15% of cases. Usually FTD begins in the fifth or sixth decade of life, but a later onset is possible. The article discusses the main clinical variants of FTD. 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 symptoms, atrophy of the frontal and temporal lobes of the brain. In primary progressive aphasia (PPA), speech disorders are the most significant clinical symptoms for at least two years. The clinical features of PPA depend on the localization of the pathological process. The division into clinical variants of FTD is relevant only in the first years of the disease. In the future, the differences between them are erased, and the status may contain several clinical variants simultaneously. In the treatment of FTD, a comprehensive approach is presented, including symptomatic therapy, as well as non-drug treatments (educational program, psychological support, cognitive training, speech therapy). Accurate analysis of emotional and behavioral symptoms in FTD can help predict the course of the pathological process, optimize symptomatic treatment, and thereby improve the quality of life of patients and their relatives.

Keywords: frontotemporal degeneration; primary progressive aphasia; dementia; behavioral disorders

For citation: Grishina D.A. ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FRONTO-TEMPORAL DEGENERATION. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 217–224.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-217-224

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) — это гетерогенная группа прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, связанных с преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга [1–5]. ЛВД занимают четвертое место в списке причин выраженных нейрокогнитивных расстройств во всех возрастных группах (после болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви и цереброваскулярного заболевания) и второе место среди пациентов пресенильного возраста (до 65 лет) в большинстве исследований. По данным популяционных исследований, распространенность ЛВД варьирует от 2 до 31 случаев на 100 000 населения [6]. Заболеваемость составляет в среднем 1,6 случаев на 100 000 населения в год, но эти значения значительно увеличиваются между пятым и седьмым десятилетиями жизни и снижаются у лиц моложе 40 лет и в старших возрастных группах [7]. 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.

ЛВД обычно дебютирует в возрасте от 45 до 65 лет, однако описаны случаи заболевания на третьем и девятом десятилетии жизни [5]. Положительный семейный анамнез прослеживается в 30–40% случаев ЛВД, при этом формы с аутосомно-доминантным типом наследования составляют около 15% [7, 8]. Семейные случаи ЛВД связаны с мутациями в трех генах: гене белка тау (*MAPT*), програнулина (*GRN*) и гене *C9orf72*. На долю этих генов приходится подавляющее большинство (более 80%) случаев семейной ЛВД [9]. Патоморфологическая картина ЛВД представлена атрофическими изменениями в лобных и височных долях головного мозга. Возможно также вовлечение в патологический процесс теменной коры, черной субстанции, полосатых тел, других подкорковых структур и передних рогов спинного мозга, что находит отражение в клинической картине заболевания. При гистологическом исследовании в 50% случаев ЛВД выявляются включения ДНК-ассоциированного белка (TDP-43), в 40% — обнаруживаются тау-позитивные включения, значительно реже обнаруживаются включения онкогенных белков [10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Выделяют следующие клинические формы ЛВД: поведенческую и речевую (синдром первичной прогрессирующей афазии (ППА)). Синдром ППА гетерогенен, и в зависимости от локализации дегенеративного процесса выделяют аграмматическую форму ППА с преимущественным нарушением моторного аспекта речи и семантическую форму ППА с нарушением понимания речи. Следует отметить, что разделение на клинические формы актуально только на начальных стадиях заболевания. При прогрессировании патологического процесса различия между ними стираются, поэтому нозологический диагноз удастся установить лишь с помощью молекулярно-генетического или патоморфологического исследования [1–5, 11–13].

Поведенческая форма ЛВД составляет более половины случаев ЛВД и характеризуется сочетанием когнитивных, поведенческих, и эмоционально-аффективных нарушений (рис. 1). Эти симптомы на ранних стадиях могут быть едва заметными, многие из них перекрываются с психическими расстройствами или наблюдаются при болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваниях, поэтому пациенты с ЛВД имеют высокий риск ошибочного диагноза. Спектр некогнитивных симптомов при поведенческой форме ЛВД зависит от локализации патологического процесса и стадии заболевания [1–5, 13]. Отличительными клиническими признаками поведенческой формы ЛВД являются: расторможенность, апатия, снижение эмпатии, стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение, изменение пищевого поведения.

Снижение эмпатии (способность понимать значение выражений эмоций или представлять себе переживания других людей) является самым ранним клиническим проявлением ЛВД. Наблюдается эмоциональная холодность к своим близким и друзьям, снижение отзывчивости на эмоции и чувства других людей. Пациенты могут оставаться равнодушными при потере близкого человека, неадекватно реагировать на похороны или другие важные семейные мероприятия. Это приводит к частой обиде членов семьи и друзей на пациента [16].

Поведенческая расторможенность также является ранним симптомом ЛВД и характеризуется социально неадекватным поведением. Характерны дурашливость, плоский юмор, неуместные прикосновения или разговоры с незнакомыми людьми, сексуальная несдержанность. Пациенты могут совершать импульсивные и криминальные поступки (азартные игры, воровство, чрезмерные траты и неосторожное вождение). Как правило, пациенты не осознают неуместность своих действий [14].

Апатия часто наблюдается в дебюте поведенческой формы ЛВД. Наблюдается снижение мотивации и инициативы к любой деятельности,

снижение интереса к работе, хобби, социальному взаимодействию и гигиене. Пациенты нуждаются в постоянном побуждении, чтобы делать домашние дела, вступать в разговор или заниматься физической активностью. При этом пациенты не осознают свой дефект, а родственники часто воспринимают апатию как лень или депрессию.

Стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение характеризуется избыточной потребностью к выполнению одних и тех же действий. Это могут быть как простые повторяющиеся действия (например, постукивание, хлопанье в ладоши, растирание, причмокивание губами), так и более сложные формы поведения, сопровождающиеся навязчивой потребностью постоянно принимать душ, ходить по фиксированным маршрутам или заниматься накопительством. Речь также может стать стереотипной, пациенты повторяют слова, фразы, часто лишённые какого-либо смысла [2–5, 13, 15].

Нарушение пищевого поведения характеризуется изменением пищевых пристрастий. Обычно появляется или повышается желание употреблять сладкую и богатую углеводами пищу. Может развиваться булимия с утратой чувства насыщения, повышенная тяга к курению и злоупотреблению спиртными напитками. На развернутых стадиях ЛВД, как правило, наблюдается гиперорализм. У пациента возникает желание что-то жевать, пробовать на вкус все видимые предметы, в том числе несъедобные [16].

В дебюте ЛВД у четверти пациентов обнаруживаются эмоционально-аффективные нарушения в виде тревоги и депрессии [17]. У некоторых пациентов описаны психотические нарушения (бредовые и галлюцинаторные расстройства) уже в продвинутой стадии заболевания [18].

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]. Из-за снижения критики к своему состоянию пациенты с ЛВД обычно жалоб не предъявляют. 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 родственникам или ухаживающим лицам, а для объективизации некогнитивных нервно-психических нарушений использовать, например, нейропсихиатрический опросник (NPI) [19]. На продвинутых стадиях когнитивные нарушения при поведенческой форме ЛВД представлены нарушениями управляющих лобных функций (целеполагание, планирование и контроль) при относительной сохранности памяти и зрительно-пространственных

функций [2, 4, 5]. Для оценки управляющих функций наиболее чувствительными диагностическими методиками могут быть: тест символы и цифры, тест связи цифр и букв, батарея тестов для оценки лобной дисфункции и другие [5, 20, 21]. Многие пациенты с ЛВД демонстрируют нарушения зрительно-пространственных функций, а также нарушения памяти, которые могут быть представлены как в виде недостаточности воспроизведения, обусловленной дисфункцией лобных долей головного мозга, так в виде недостаточности запоминания и хранения информации [2, 5, 22].

Весьма характерными для поведенческой формы ЛВД являются нарушения речи в виде прогрессирующей афазии, которые в зависимости от локализации патологического процесса проявляются в виде динамической афазии со снижением речевой активности, грамматическими ошибками, 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). При этом пациенты часто спрашивают у собеседника, что обозначает то или иное слово [2, 4, 5, 23].

Отклонений в неврологическом статусе у большинства пациентов с поведенческой формой ЛВД не выявляется, за исключением так называемых примитивных рефлексов (рефлексы орального автоматизма, феномен противоудержания, хватательный рефлекс). У небольшой части пациентов может развиваться паркинсонизм [2, 4, 5, 24].

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, 25]. Большей чувствительностью обладают ПЭТ и ОФЭКТ, которые выявляют лобную и/или височную гипоперфузию и гипометаболизм, однако в связи с высокой стоимостью и малой доступностью данные методы редко применяют в клинической практике. Специфические биомаркеры патологического процесса при ЛВД не установлены.

Согласно критериям международного совета экспертов, возможный диагноз поведенческой формы ЛВД устанавливается при наличии трех из шести основных симптомов (расторможенность, 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 [4].

ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ АФАЗИИ

При речевой форме ЛВД заболевание дебютирует с речевых расстройств. В этом случае у пациента речевые нарушения появляются исподволь, без видимой причины и непрерывно прогрессируют. Синдром ППА — это комплекс изолированных прогрессирующих речевых расстройств в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных нарушений в течение двух и более лет [4, 11, 12]. Диагностика ППА представляет собой непростую задачу, поскольку речевой дефект не всегда очевиден при общении с пациентом. Жалобы пациента на речевые трудности нередко отсутствуют из-за снижения критики. В других случаях жалобой является снижение памяти, под которой понимается забывание слов. Между тем нарушения речи, выраженные в значительной степени, вызывают профессиональную и социально-бытовую дезадаптацию даже в отсутствие других расстройств когнитивных функций.

При аграмматической форме ППА клиническая картина напоминает транскортикальную моторную афазия (динамическая афазия — по А.Р. Лурия). Наблюдается снижение спонтанной речевой активности (то есть начатой по собственной инициативе), пациенты немногословны, редко самостоятельно начинают разговор. Отвечают на вопросы коротко и говорят простыми фразами. В высказываниях пациентов часто содержатся грамматические ошибки, они неправильно склоняют и спрягают слова (отсюда название ППА — «аграмматическая»). Снижение речевой активности и аграмматизмы наблюдаются как в спонтанной, так и письменной речи. В то же время понимание обращенной речи не страдает. Может наблюдаться нарушение интонационной окраски речи, оральная апраксия (пациент не может облизать губы, вытянуть губы трубочкой). При прогрессировании страдает повторная речь, наблюдаются эхолалии (повторение слов или фраз собеседника), речевые стереотипии (навязчивые повторения одних и тех же слов или фраз). В наиболее тяжелых случаях развивается полная утрата способности выражать свои мысли с помощью слов (мутизм).

Характерными клиническими признаками семантической формы ППА являются нарушение называния предметов (аномия) и утрата смысла (значения) произнесенных или написанных слов. Постепенно утрачивается способность понимания обращенной речи. Собственная речь сохраняет правильный грамматический строй, характерны замены одних существительных другими в рамках одной семантической категории (например, «ложка» вместо «вилка») или местоимениями («это», «она»). Повторение и чтение вслух не нарушаются, но при этом пациенты не полностью понимают смысл тех фраз, которые повторяют за исследователем, или текста, который читают. Простые и часто употребляемые слова пациент

читает или пишет без ошибок. Однако чтение и написание более редких слов неизбежно приводят к ошибкам, так как пациент не понимает их значения. 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, 11, 12].

Как правило, спустя несколько лет от начала заболевания при речевых формах ЛВД постепенно развиваются другие когнитивные и поведенческие расстройства. Таким образом, на определенной стадии заболевания различия между клиническими формами ЛВД стираются [13, 24, 26].

При МРТ головного мозга пациентов с аграмматической формой ППА выявляется атрофия доминантного полушария с преимущественным вовлечением лобной доли. При семантической форме ППА развивается асимметричная атрофия височных долей, чаще слева [12].

Диагноз соответствующей формы ППА ставится на основании критериев, разработанных M. Gorno-Tempini и соавт. [12].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Наличие некогнитивных нервно-психических нарушений обуславливает необходимость дифференциального диагноза ЛВД с психиатрическими заболеваниями. Ошибочный диагноз психиатрического заболевания устанавливается не менее чем у 50% пациентов с ЛВД [27]. Такие симптомы ЛВД, как расторможенность, стереотипное поведение и импульсивность могут быть ошибочно расценены как биполярное расстройство или как проявление шизофрении. В одной трети случаев у пациентов с ЛВД диагностируют депрессию. Причиной этому является присутствие на ранних стадиях ЛВД апатии, потери инициативы, эмоционального безразличия и снижение эмпатии. Однако пациенты с ЛВД часто не имеют других симптомов, характерных для депрессии, и обычно не предъявляют жалобы на снижение настроения [27, 28]. Речевые формы ЛВД часто приходится дифференцировать с БА. В отличие от аграмматической и семантической форм, логопеническая форма ППА рассматривается как атипичная форма БА, что подтверждается биомаркерами церебрального амилоидоза в спинномозговой жидкости или при позитронно-эмиссионной томографии [29, 30]. Для этой формы ППА характерны трудности в подборе слов в спонтанной речи и при назывании предметов (логопения), замедленность речи, нарушение

повторения фраз и предложений. Однако, в отличие от аграмматической формы ППА, при логопенической форме отсутствуют аграмматизмы. Нет также трудностей в понимании смысла слов, в отличие от семантической формы ППА [12, 29].

ЛЕЧЕНИЕ ЛВД

В лечении пациентов с ЛВД наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который направлен на уменьшение выраженности когнитивных и поведенческих нарушений и улучшение качества жизни как самих пациентов, так и их родственников. Целесообразно участие в лечении различных специалистов: неврологов, гериатров, клинических психологов, логопедов и социальных работников. Комплексное лечение включает образовательную программу: проведение беседы с родственниками с предоставлением подробной информации о сути заболевания, его прогнозе, целях и тактике лечения. Необходимо использовать стратегии, направленные на коррекцию и адаптацию поведенческих нарушений (переключение внимания пациента на занятия, приносящие ему удовольствие, поощрение, доброжелательное отношение), на повышение мер безопасности, связанных с уходом за пациентом (стоп-сигналы или знаки, помещенные на выходную дверь, ограничение 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 [31]. Необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (пешие прогулки, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т.д.) [32].

Терапии, изменяющей течение ЛВД, не существует. Клинические исследования антидементных препаратов, показавших эффективность при БА, у пациентов с ЛВД демонстрируют противоречивые данные. При ЛВД не наблюдается клинически значимой дисфункции ацетилхолинэргической системы. В отдельных исследованиях было показано, что ингибиторы холинэстеразы не эффективны у пациентов с поведенческой формой ЛВД и даже могут ухудшать поведенческие функции [33, 34]. В то же время в исследовании галантамина была обнаружена тенденция к стабилизации речевых нарушений в группе пациентов с ППА по сравнению с плацебо. Однако следует отметить, что в этом исследовании не проводился анализ в зависимости от формы ППА [34]. Хотя в двух плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных на сравнительно небольшой группе пациентов с разными формами ЛВД, не был получен положительный эффект мемантина [35], в ряде открытых исследований на фоне лечения данным препаратом была показана стабилизация состояния в отношении

Рис.1. Диагностические критерии клинических форм лобно-височных дегенераций



как поведенческих, так и речевых функций у пациентов с аграмматической формой ППА [36, 37].

В некоторых исследованиях при ЛВД показана недостаточность серотонинергической системы (снижение количества серотониновых рецепторов и гибель нейронов ядра шва) [38, 39]. Это обосновывает перспективность использования ингибиторов обратного захвата серотонина при ЛВД. В отдельных плацебо-контролируемых исследованиях был отмечен положительный эффект терапии препаратами данной фармакологической группы на поведенческие функции. В то же время серотонинергические препараты не оказывают влияния на когнитивные функции и функциональный статус пациентов [40].

Контролируемых исследований эффективности антипсихотических препаратов для коррекции поведенческих симптомов при ЛВД не проводилось. Тем не менее они не рекомендуются в связи с высоким риском экстрапирамидных побочных эффектов, к которым пациенты с ЛВД особенно уязвимы [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точное и своевременное установление клинической формы ЛВД имеет большое значение для дифференцированного подхода к лечению и более точного определения прогноза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J., van Swieten J.C., Seelaar H., Dopper E.G., Onyike C.U., Hillis A.E., Josephs K.A., Boeve B.F., Kertesz A., Seeley W.W.,

- Rankin K.P., Johnson J.K., Gorno-Tempini M.L., Rosen H., Prioleau-Latham C.E., Lee A., Kipps C.M., Lillo P., Piguet O., Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D., Fox N.C., Galasko D., Salmon D.P., Black S.E., Mesulam M., Weintraub S., Dickerson B.C., Diehl-Schmid J., Pasquier F., Deramecourt V., Lebert F., Pijnenburg Y., Chow T.W., Manes F., Grafman J., Cappa S.F., Freedman M., Grossman M., Miller B.L. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134 (Pt 9): 2456–77. DOI: 10.1093/brain/awr179.

2. Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции. *Неврологический журнал*. 2016; 21(6): 330–337. [Grishina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Cognitive disorders in behavioral variant of frontotemporal dementia. *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2016; 21(6): 330–337 (in Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-330-337>.

3. 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. [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*. 2017; 117(11): 13–17. (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201711711113-17.

4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2010. [Yakhno N.N., Zakharov V.V.,

- Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. Dementia. Guidance for doctors. Moscow: MEDpress-inform; 2010. (in Russ.)] https://www.03book.ru/upload/iblock/987/445_Demenciya_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): 476–86. DOI: 10.1136/jnnp.2010.212225.
 6. Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(2): 130–7. DOI: 10.3109/09540261.2013.776523.
 7. Coyle-Gilchrist I.T., Dick K.M., Patterson K., Vazquez Rodriguez P., Wehmann E., Wilcox A., Lansdall C.J., Dawson K.E., Wiggins J., Mead S., Brayne C., Rowe J.B. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016; 86(18): 1736–1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002638.
 8. Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A., Neuhaus J., Lomen-Hoerth C., Wilhelmsen K.C., Lee V.M., Grossman M., Miller B.L. Comparison of family histories in FTLN subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005; 65(11): 1817–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63.
 9. Greaves C.V., Rohrer J.D. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2019; 266(8): 2075–2086. DOI: 10.1007/s00415-019-09363-4.
 10. Mackenzie I.R., Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem*. 2016 Aug; 138 Suppl 1: 54–70. DOI: 10.1111/jnc.13588.
 11. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014; 19 (5): 22–8. [Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Primary progressive aphasia syndrome. *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2014; 5: 22–28. (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-pervichnoy-progressiruyushey-afazii>.
 12. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F., Ogar J.M., Rohrer J.D., Black S., Boeve B.F., Manes F., Dronkers N.F., Vandenberghe R., Rascovsky K., Patterson K., Miller B.L., Knopman D.S., Hodges J.R., Mesulam M.M., Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11): 1006–14. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
 13. Cosseddu M., Benussi A., Gazzina S., Alberici A., Dell'Era V., Manes M., Cristillo V., Borroni B., Padovani A. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: A longitudinal observational study. *Eur J Neurol*. 2020; 27(2): 265–272. DOI: 10.1111/ene.14071.
 14. Liljegen M., Naasan G., Temlett J., Perry D.C., Rankin K.P., Merrilees J., Miller B.L. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015; 72(3): 295–300. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3781.
 15. 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(Pt 14): 2612–25. DOI: 10.1093/brain/awh628.
 16. 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): 1424–33. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277461.06713.23.
 17. Blass D.M., Rabins P.V. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics*. 2009; 50(3): 239–247. DOI: 10.1176/appi.psy.50.3.239.
 18. Mendez M.F., McMurtry A., Chen A.K., Shapira J. S., Mishkin F., Miller B. L. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(1): 4–7. DOI: 10.1136/jnnp.2005.072496.
 19. 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): 2308–14. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308.
 20. Kertesz A., Nadkarni N., Davidson W., Thomas A.W. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997; 24(1): 29–36. DOI: 10.1017/s0317167100021053.
 21. 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(Pt5): 1299–309. DOI: 10.1093/brain/awp041.
 22. 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): 472–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181cef85d.
 23. Hardy C.J., Buckley A.H., Downey L.E., Lehmann M., Zimmerer V.C., Varley R.A., Crutch S.J., Rohrer J.D., Warrington E.K., Warren J.D. The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016; 50(2): 359–71. DOI: 10.3233/JAD-150806.
 24. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(2): 88–97. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.216.
 25. Whitwell J.L., Boeve B.F., Weigand S.D., Senjem M.L., Gunter J.L., Baker M.C., DeJesus-Hernandez M., Knopman D.S., Wszolek Z.K., Petersen R.C., Rademakers R., Jack C.R. Jr., Josephs K.A. 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.

26. 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. [Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in patients with primary progressive aphasia syndrome. Nevrologicheskii Zhurnal. 2014; 19 (6): 17–22. (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/nekognitivnye-nervno-psihicheskie-narusheniya-pri-sindrome-pervichnoy-progressiruyushey-afazii>
27. Woolley J.D., Khan B.K., Murthy N.K., Miller B.L., Rankin K.P. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: Rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. J Clin Psychiatry. 2011 Feb; 72(2): 126–133. DOI: 10.4088/JCP.10m06382oli.
28. Velakoulis D., Walterfang M., Mocellin R., Pantelis C., McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. Br J Psychiatry. 2009; 194 (4): 298–305. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.057034>
29. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., Ogar J., Dronkers N.F., Marcone A., Perani D., Garibotto V., Cappa S.F., Miller B.L. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Neurology. 2008; 71(16): 1227–1234. DOI: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da
30. Ewers M., Mattsson N., Minthon L., Molinuevo J.L., Antonell A., Popp J., Jessen F., Herukka S.K., Soininen H., Maetzler W., Leyhe T., Bürger K., Taniguchi M., Urakami K., Lista S., Dubois B., Blennow K., Hampel H. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. Alzheimers Dement. 2015; 11(11): 1306–15. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.12.006.
31. 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): 237–45. DOI: 10.3109/09540261.2012.751017.
32. 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(4): 63–74. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.01.060.
33. 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: 84–87. DOI: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33.
34. Kertesz A., Morlog D., Light M., Blair M., Davidson W., Jesso S., Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia Dement Geriatr Cogn Disord. 2008; 25(2): 178–85. DOI: 10.1159/000113034.
35. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 2883–5. DOI: 10.2147/NDT.S94430. eCollection 2015.
36. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., Merrilees J., Neuhaus J., Paylic D., Gandhi A., Red D., Martin-Cook K., Svetlik D., Miller B.L. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2009. 23(3): 241–7. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318197852f.
37. 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.
38. Procter A.W., Qurne M., Francis P.T. Neurochemical features of fronto-temporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999; 10 Suppl 1: 80–4. DOI: 10.1159/000051219.
39. Franceschi M., Anchisi D., Pelati O., Zuffi M., Matarrese M., Moresco R.M., Fazio F., Perani D. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. Ann. Neurol. 2005; 57: 216–225. DOI: 10.1002/ana.20365.
40. Herrmann N., Black S.E., Chow T., Cappell 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): 789–97. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31823033f3.
41. 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.