

ПАТТЕРНЫ АТРОФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЛОБНО-ВИСОЧНОЙ ДЕМЕНЦИИ: ДАННЫЕ ВОКСЕЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННОЙ МОРФОМЕТРИИ

Д. Р. Ахмадуллина¹ ✉, Р. Н. Коновалов¹, Ю. А. Шпилюкова¹, Д. А. Гришина^{2,3}, Е. С. Бердникович¹, С. С. Фоменко¹, Е. Ю. Федотова¹, С. Н. Иллариошкин¹

¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия

² Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Лобно-височная деменция (ЛВД) — нейродегенеративное заболевание, вторая по частоте деменция с ранним началом, проявляющаяся речевыми и поведенческими нарушениями. Выявление паттернов атрофии важно для диагностики данной патологии. Однако визуальная оценка данных магнитно-резонансной томографии может быть недостаточно чувствительной, что требует использования объективного метода определения объема серого вещества (СВ). Целью исследования было оценить паттерн атрофии СВ у пациентов с ЛВД в сравнении с контрольной группой при помощи воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ). В исследование включены 16 пациентов с ЛВД (12 — с аграмматическим вариантом первичной прогрессирующей афазии (авГПА), три — с поведенческим вариантом ЛВД, один — с логопеническим вариантом ППА) и 10 здоровых добровольцев. При проведении ВОМ в группе ЛВД и контрольной группе выявлено три статистически значимые (pFWE-corr < 0,05) зоны атрофии — в левой нижней лобной извилине, левой фузиформной и левой надкраевой извилинах. В связи с преобладанием в группе ЛВД пациентов с авГПА дополнительно проводили ВОМ в этой группе и группе контроля, при которой был выявлен иной паттерн атрофии: уменьшение объема СВ обнаружено в левой нижней лобной и левой средней лобной извилинах (pFWE-corr < 0,05). Полученные результаты показывают, что для ЛВД независимо от клинического варианта характерен свой определенный паттерн атрофии, захватывающий как лобно-височные отделы, так и теменную долю. На примере авГПА было показано, что у каждого из вариантов заболевания локализация атрофического процесса имеет отличный от других характер.

Ключевые слова: лобно-височная деменция, воксель-ориентированная морфометрия, первичная прогрессирующая афазия, поведенческий вариант ЛВД

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (номер проекта 19-015-00533).

Вклад авторов: Д. Р. Ахмадуллина — клиническая оценка, анализ и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка рукописи; Р. Н. Коновалов — анализ и интерпретация данных, планирование и руководство исследованием; Ю. А. Шпилюкова, Д. А. Гришина — клиническая оценка, подготовка черновика рукописи; Е. С. Бердникович — клиническая оценка; С. С. Фоменко — анализ и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка рукописи; Е. Ю. Федотова — планирование и руководство исследованием; С. Н. Иллариошкин — планирование и руководство исследованием.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 12-7/19 от 25 декабря 2019 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Дилара Робертовна Ахмадуллина
Волоколамское ш., д. 80, г. Москва, 125367; akhmadullinadr1@gmail.com

Статья получена: 21.10.2020 **Статья принята к печати:** 18.11.2020 **Опубликована онлайн:** 08.12.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.075

BRAIN ATROPHY PATTERNS IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA: VOXEL-BASED MORPHOMETRY

Akhmadullina DR¹ ✉, Konovalov RN¹, Shpilukova YuA¹, Grishina DA^{2,3}, Berdnikovich ES¹, Fomenko SS¹, Fedotova EYu¹, Illarionov SN¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Frontotemporal dementia (FTD) is a neurodegenerative disorder characterized by language and behaviour deficits, which is considered the second most common cause of early-onset dementia. Detection of brain atrophy patterns is important for FTD diagnosis. However, the visual assessment of magnetic resonance imaging data may not be sensitive enough requiring the use of objective gray matter (GM) volume determination method. The study was aimed to assess the GM atrophy pattern in patients with FTD compared to control group patients using voxel-based morphometry (VBM). The study included 16 patients with FTD (12 patients with nonfluent agrammatic variant primary progressive aphasia (nvPPA), three patients with behavioral variant of FTD, and one patient with logopenic variant PPA) and 10 healthy volunteers. VBM of patients with FTD and healthy controls revealed three significant (pFWE-corr < 0.05) atrophy areas in the left inferior frontal, left fusiform, and left supramarginal gyri. Taking into account the predominance of patients with nvPPA in the group of FTD patients, the additional VBM of this group and control group was carried out, which revealed a distinct atrophy pattern: the reduced GM volume was detected in the left inferior frontal and left middle frontal gyri (pFWE-corr < 0.05). The results obtained indicate that regardless of the clinical variant, there is a certain atrophy pattern characteristic of FTD, which involves both frontotemporal areas and parietal lobe. The example of nvPPA shows that each variant of the disease is associated with distinct localization of atrophy.

Keywords: frontotemporal dementia, voxel-based morphometry, primary progressive aphasia, behavioral variant frontotemporal dementia

Funding: the study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant № 19-015-00533).

Author contribution: Akhmadullina DR — clinical assessment, data analysis and interpretation, literature analysis, manuscript writing; Konovalov RN — data analysis and interpretation, study planning and management; Shpilukova YuA, Grishina DA — clinical assessment, manuscript draft preparation; Berdnikovich ES — clinical assessment; Fomenko SS — data analysis and interpretation, literature analysis, manuscript writing; Fedotova EYu — study planning and management; Illarionov SN — study planning and management.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol № 12-7/19 dated December 25, 2019).

✉ **Correspondence should be addressed:** Dilyara R. Akhmadullina
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125367; akhmadullinadr1@gmail.com

Received: 21.10.2020 **Accepted:** 18.11.2020 **Published online:** 08.12.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.075

Лобно-височная деменция (ЛВД) представляет собой нейродегенеративное заболевание, для которого характерны прогрессирующие нарушения поведения и/или речи. Дебютирует ЛВД, как правило, в возрасте 45–65 лет и является второй по частоте встречаемости после болезни Альцгеймера (БА) деменцией с ранним (до 65 лет) началом [1].

В соответствии с преобладающим дефицитом выделяют три основных клинических подтипа заболевания: поведенческий вариант ЛВД (пвЛВД), а также семантический и аграмматический варианты первичной прогрессирующей афазии (свППА и авППА соответственно). Логопенический вариант ППА (лвППА) традиционно относят к атипичным формам БА, однако до 24% случаев лвППА патоморфологически могут быть отнесены к ЛВД [2]. Для пвЛВД характерно развитие постепенно нарастающих регуляторных нарушений, апатии, расторможенности, нарушений пищевого поведения, аномальной двигательной активности и эйфории. Пациенты могут совершать опасные, импульсивные поступки, теряют интерес к близким людям, возможно развитие раздражительности и нарушения сна [3]. В случае первичных прогрессирующих афазий (ППА) среди наиболее выраженных и инвалидизирующих проявлений заболевания можно назвать нарушения речи. При свППА у пациентов наблюдают потерю знаний о смысле отдельных слов и назначений предметов. Сначала эти нарушения затрагивают редко используемые понятия, но с развитием заболевания распространяются на более привычные слова и предметы. Основными симптомами авППА являются грамматические нарушения в устной, а позже и в письменной, речи и апраксия речи. Со временем у пациентов возникают трудности понимания сложных грамматических конструкций, речь становится скудной и часто бывает представлена отдельными короткими предложениями, а позже словосочетаниями. Для лвППА наиболее характерны трудности при подборе слов, а также нарушение повторения длинных предложений, так как дефицит затрагивает рабочую фонологическую память. Вышеперечисленные проявления вариантов ЛВД могут сочетаться с двигательными нарушениями в виде болезни двигательного нейрона (БДН) или синдромов паркинсонизма (в виде кортикобазального синдрома или прогрессирующего надъядерного паралича) [4].

Помимо разнообразия клинической картины при ЛВД отмечают наличие генетической и патоморфологической гетерогенности. До 40% случаев заболевания являются семейными, и на настоящий момент известно более 20 генов, мутации в которых приводят к развитию ЛВД. При этом подавляющее большинство генетических случаев связано с мутациями в трех генах: *C9orf72*, *GRN*, *MAPT* [5]. При гистологическом анализе при ЛВД можно наблюдать патологическое накопление тау-белка, TDP-43 или белков семейства FET, в соответствии с чем выделяют три патоморфологических варианта заболевания [6].

С учетом выраженной гетерогенности ЛВД непростой задачей являются изучение и диагностика заболевания. Существующие диагностические критерии опираются на клинические проявления и данные нейровизуализации, а именно визуальную оценку атрофии головного мозга (ГМ) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или компьютерной томографии (КТ) или гипоперфузии/гипометаболизма по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и/или однофотонной эмиссионной КТ. При этом для каждого из вариантов выделены соответствующие характерные зоны поражения — лобные доли и передняя часть височных долей с двух сторон для

пвЛВД, лобная и островковая доли с преимущественным левосторонним поражением для авППА, передние височные отделы для свППА и левая теменная доля и задние отделы области вокруг силвиевой борозды для лвППА [7, 8].

Вместе с тем за последние годы было показано, что визуальной оценки данных МРТ может быть недостаточно для выявления характерного паттерна атрофии. По данным отдельных работ, ее диагностическая точность в выявлении пвЛВД варьирует от 59 до 70% [9, 10]. Одним из способов, позволяющих повысить объективность МР-исследования, является воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ), при которой путем повоксельного сравнения объема ГМ двух заданных групп выявляют зоны значимой атрофии серого вещества (СВ).

Использование ВОМ в изучении ЛВД помогло показать, что патогенетический процесс не ограничен лобными и височными долями и при различных вариантах может затрагивать теменные и затылочные отделы, мозжечок, островковые доли и подкорковые структуры [11–15]. Вместе с тем, с накоплением все новых данных стало ясно, что полученные результаты значительно варьируют от исследования к исследованию. Так, мета-анализ работ, посвященных ВОМ при пвЛВД, выявил значимые области атрофии в лобных и островковых долях, а также стриатуме с двух сторон, но не показал значимого поражения височных долей (признак, который входит в диагностические критерии пвЛВД), хотя его отмечали в отдельных исследованиях [16].

Более того, в некоторых работах было показано, что клиническая картина ППА может отличаться в зависимости от родного языка пациентов, следовательно, возможна и вариация паттернов атрофии ЛВД в зависимости от изучаемой популяции [17, 18]. Вместе с тем, работ по изучению особенностей атрофии при ЛВД в российской популяции до настоящего момента не проводилось.

Целью нашего исследования было выявить паттерн атрофии, характерный для пациентов с отдельными вариантами ЛВД в русской популяции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Научного центра неврологии. Критерии включения: соответствие действующим диагностическим критериям ЛВД; возраст старше 18 лет. Критерии исключения: наличие противопоказаний к проведению МРТ; тяжелое состояние, требующее поддержания жизненно важных функций аппаратным методом; наличие у пациентов структурных очаговых поражений головного мозга (опухоль, последствия нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы и др.). В исследование включено 16 пациентов (из них 6 мужчин и 10 женщин; средний возраст $61,2 \pm 9,4$ года), составивших группу ЛВД, и 10 здоровых добровольцев (из них 4 мужчины и 6 женщин; средний возраст $55,6 \pm 11,3$ лет). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В основной группе у 12 пациентов (68,75%) наблюдался авППА, у трех (18,75%) — пвЛВД и у одного (6,25%) — лвППА. В случае с лвППА была проведена люмбальная пункция с определением уровня β -амилоида, нормальные значения которого позволили исключить БА. У одного пациента с авППА были отмечены проявления БДН (фенотип ППА-БДН). Среди пациентов с авППА средний возраст составил $60,6 \pm 7,5$ лет, четверо были мужского пола.

Длительность заболевания на момент проведения исследования варьировала от 12 до 84 месяцев и в среднем составила $47,6 \pm 21,3$ месяца. Тяжесть заболевания оценивали по шкале оценки тяжести ЛВД [19]: у 3 пациентов диагностирована очень легкая, у 4 — легкая, у 7 — умеренная стадия ЛВД; кроме них в группу входило по одному пациенту с тяжелой и очень тяжелой стадиями заболеваниями. При оценке по батарее лобной дисфункции (БЛД) общий балл варьировал от 3 до 15, средние значения составили $9,3 \pm 3,9$ балла. Оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) была затруднительна у 8 пациентов в связи с выраженными речевыми и/или поведенческими нарушениями (апатия, неусидчивость, отказ от выполнения тестов), среди прошедших тестирование средний балл составил $22,25 \pm 6,04$. Кроме того, у каждого пациента оценивали литеральную и семантическую беглость речи, показатели которых оказались значительно снижены (в среднем, 3 и 7 слов за минуту соответственно).

Всем участникам исследования проводили МРТ головного мозга в режиме 3D-T1 MPR (multiplanar reconstruction) на томографе Magnetom Verio (Siemens; Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла. Для постобработки и статистического анализа использовали пакет программ SPM12 (Statistical Parametric Mapping; Institute of Neurology, Великобритания) на базе Matlab R2019b (Mathworks; США).

Постобработка включала нормализацию полученных изображений к одному стереотаксическому MNI (Montreal Neurological Institute) пространству, сегментацию полученных изображений на СВ, белое вещество и цереброспинальную жидкость с использованием алгоритма DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra), а также дальнейшее сглаживание полученных изображений с изотропным гауссовым ядром с полной шириной на полувысоте 8 мм, позволяющее нивелировать индивидуальные особенности анатомии.

При помощи утилиты Easy Volumes (Institute of Neurology; Великобритания) проводили расчет объема серого вещества всего ГМ, а также объема СВ лобных, височных, теменных, затылочных, островковых долей и базальных ганглиев с двух сторон.

Визуализацию результатов VOM, вывод данных статистического анализа и определение локализации координат осуществляли с помощью программы xjView [20].

Оценка результатов VOM включала групповой анализ с использованием two-sample t-тест на уровне всего мозга с повоксельным сравнением объема серого вещества между изучаемыми группами. Порог для включения отдельных вокселей в кластеры был установлен на уровне $p < 0,0001$. В анализ были включены кластеры в сером веществе полушарий большого мозга с минимальным объемом зоны ≥ 100 вокселей и уровнем значимости $p < 0,05$ с коррекцией на множественные сравнения, контролирующей групповую вероятность ошибки первого рода (FWE, family-wise error). Анализ результатов проводили на кластерном и пиковом уровнях.

Статическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM; США). Анализ различий объема СВ головного мозга в двух группах осуществляли при помощи критерия Манна-Уитни (с поправкой Бонферрони). Для определения взаимосвязи между клиническими данными и атрофией СВ головного мозга был выполнен корреляционный анализ с применением коэффициента Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным проведенной VOM, у пациентов с ЛВД в сравнении с группой контроля было выявлено статистически значимое уменьшение объема СВ в левых нижней лобной, надкраевой и фузиформной извилинах (табл. 1, рис.). Наибольшая зона атрофии была отмечена в левой нижней лобной извилине (НЛИ).

Так как в выборке пациентов с ЛВД отмечалось значительное превалирование случаев авГПА, был проведен дополнительный анализ этой группы. При проведении VOM значимые зоны атрофии в группе авГПА в сравнении с контрольной группой выявлены в небольших участках левых средней и нижней лобных извилин (см. табл. 1).

На следующем этапе проводили расчет объема СВ всего головного мозга и отдельных его областей — лобных, височных, теменных, затылочных и островковых долей, а также базальных ядер правого и левого полушария в

Таблица 1. Зоны статистически значимого ($p_{FWE-corr} < 0,05$) уменьшения объема серого вещества по данным VOM

Локализация региона атрофии	Кластерный уровень		Пиковый уровень			MNI координаты пика зоны (x, y, z), мм
	Объем зоны в вокселях	pFWE-corr	T	Z	pFWE-corr (пиковый уровень)	
Группа ЛВД и контрольная группа						
Нижняя лобная извилина, S	8198	< 0,001	11,14	6,47	< 0,001	-36, 3, 24
			9,66	6,05	< 0,001	-44, 14, 17
Надкраевая извилина, S	350	< 0,001	7,66	5,35	0,003	-47, -41, 35
			6,57	4,88	0,021	-35, -44, 44
			6,54	4,87	0,022	-33, -39, 33
Фузиформная извилина, S	136	0,001	7,04	5,09	0,009	-54, -8, -27
			6,91	5,03	0,011	-57, -17, -23
Группа авГПА и контрольная группа						
Средняя лобная извилина, S	122	< 0,001	9,24	5,63	0,002	-30, 38, 33
			7,56	5,08	0,023	-30, 47, 23
Нижняя лобная извилина, S	155	< 0,001	8,46	5,39	0,006	-50, 14, 17
			7,95	5,21	0,013	-53, 6, 15
			7,89	5,19	0,014	-56, -3, 17

Примечание: S — слева.

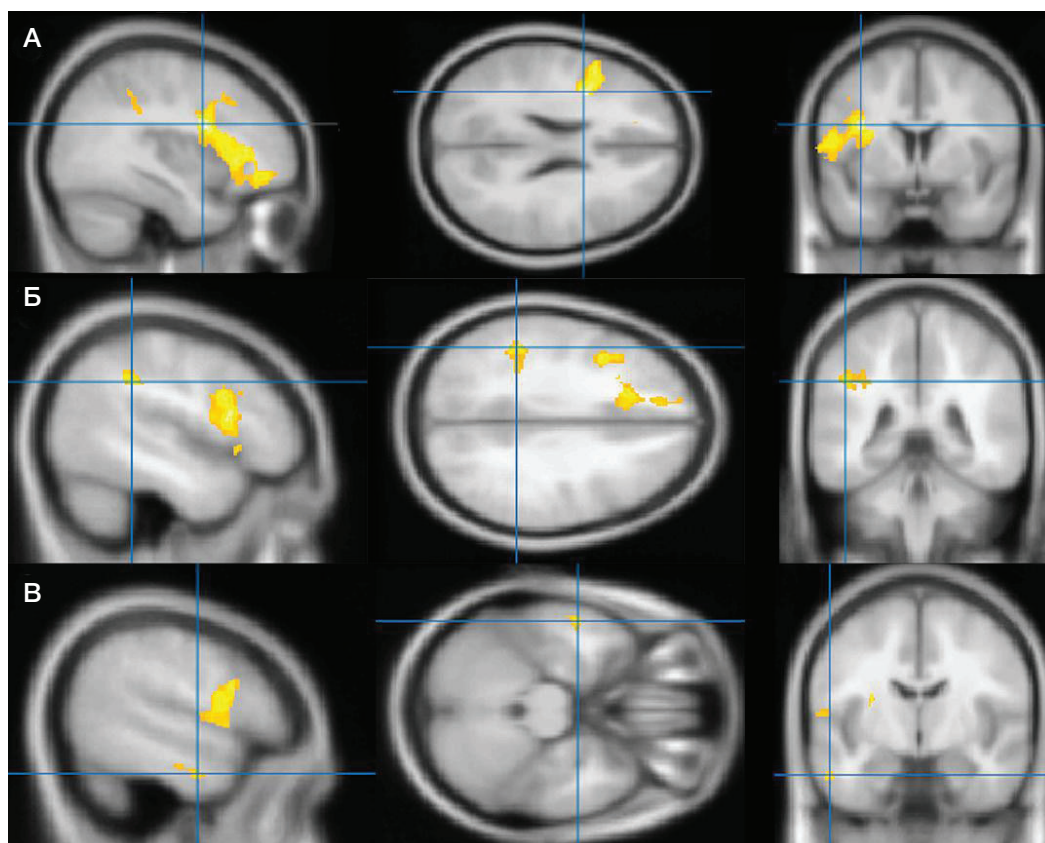


Рис. Локализация зон статистически значимого ($p_{FWE-corr} < 0,05$) уменьшения объема СВ головного мозга у пациентов с ЛВД по сравнению с контрольной группой. **А.** Левая нижняя лобная извилина. **Б.** Левая надкраевая извилина. **В.** Левая фузиформная извилина. Слева направо: сагиттальный, аксиальный и коронарный срезы

обеих группах. Исследованные группы статистически значимо ($p < 0,05$) различались по всем перечисленным областям (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа была найдена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между объемом серого вещества левой височной доли и продолжительностью заболевания (коэффициент Спирмена $-0,53$; $p = 0,035$). Корреляций с другими клиническими и нейропсихологическими данными (общий балл по шкалам МоСА и БЛД, семантическая и литеральная беглость речи, тяжесть заболевания) найдено не было.

Таблица 2. Объем серого вещества пациентов с ЛВД и группы контроля

Объем серого вещества	ЛВД	Контроль	Значимость различий по критерию Манна-Уитни (p)
	Медиана [LQ; UQ]	Медиана [LQ; UQ]	
Всего головного мозга	508,4 [474,8; 534,2]	656,2 [597,6; 721,0]	< 0,001
Лобной доли, S	33,4 [30,0; 35,4]	53,4 [47,1; 56,5]	< 0,001
Лобной доли, D	40,2 [35,7; 44,6]	56,6 [48,7; 59,0]	< 0,001
Височной доли, S	33,4 [31,1; 39,4]	50,0 [43,4; 54,8]	< 0,001
Височной доли, D	41,4 [35,5; 47,2]	51,9 [46,2; 57,8]	0,002
Теменной доли, S	30,3 [28,1; 35,7]	46,5 [38,5; 49,3]	< 0,001
Теменной доли, D	38,0 [33,6; 41,8]	49,2 [41,8; 52,9]	0,003
Затылочной доли, S	14,8 [13,4; 16,7]	20,3 [17,4; 23,4]	< 0,001
Затылочной доли, D	12,4 [11,0; 13,0]	15,6 [13,2; 16,4]	0,003
Островковой доли, S	5,5 [5,2; 6,0]	7,9 [7,1; 8,4]	< 0,001
Островковой доли, D	6,3 [5,5; 7,0]	7,9 [7,2; 8,5]	0,001
Базальных ядер, S	8,0 [7,0; 9,4]	12,1 [10,8; 12,5]	< 0,001
Базальных ядер, D	10,0 [7,8; 10,4]	12,0 [10,9; 12,6]	0,001

Примечание: LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, S — слева, D — справа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что в группе ЛВД статистически значимое уменьшение объема СВ отмечалось в трех областях — нижней лобной, надкраевой и фузиформной извилинах левого полушария.

Наибольший кластер атрофии выявлен в НЛИ — области, где расположена зона Брока, играющая важную роль в регуляции работы моторно-фонологической сети и обеспечивающая правильное применение и понимание грамматически и синтаксически сложных конструкций.

Атрофия данной зоны является одним из характерных признаков авППА и коррелирует с общей тяжестью афазии и выраженностью аграмматизмов [21, 22]. Наибольшую атрофию левой НЛИ можно объяснить преобладанием в общей группе ЛВД пациентов с данным фенотипом.

Вовлечение в патологический процесс фузиформной извилины было ранее описано при всех вариантах ППА и пвЛВД [22, 23]. Вместе с орбитофронтальной корой, миндалевидными телами и другими височными ассоциативными зонами она образует систему восприятия, которая распознает и анализирует социально важные сигналы, получаемые от других людей (например, выражение их лиц) [24], т. е. играет роль в обеспечении социального поведения. Кроме того, показано, что атрофия фузиформных извилин при пвЛВД коррелирует с выраженностью расторможенности [25].

Надкраевая извилина участвует в работе кратковременной фонологической памяти, фонологическом анализе речи и, по-видимому, связана с зонами головного мозга, обеспечивающими моторную речевую функцию [26]. Хотя ее поражение традиционно считают одним из нейровизуализационных признаков лвППА, в отдельных работах атрофия надкраевой извилины была также описана при аграмматическом и семантическом вариантах ППА [7, 27, 28].

Так как у подавляющего большинства пациентов в группе ЛВД наблюдали фенотип авППА, можно было бы предположить, что уменьшение объема СВ всех трех областей было ассоциировано с авППА, тогда как вклад других вариантов оказался не столь значимым. Однако при проведении ВОМ группы пациентов с авППА и контрольной группы был выявлен иной паттерн атрофии — поражение НЛИ и средней лобной извилины (СЛИ). Вовлечение НЛИ оказалось менее обширным и выраженным, нежели в общей группе ЛВД, тогда как поражение СЛИ было специфичным для этой группы. Похожий паттерн атрофии описан и ранее, например, в мета-анализе 2007 г., где у пациентов с авППА нашли уменьшение объема оперкулярной части НЛИ, СЛИ, чечевицеобразного ядра и верхних отделов височных извилин [15], и в другой работе, где помимо двух вышеописанных зон было найдено поражение левой прецентральной извилины [29]. Уменьшение объема зоны атрофии НЛИ и ее выраженности может быть связано с тем, что при схожей средней продолжительности заболевания на момент проведения исследования (47,5 месяцев в группе авППА и 48 — среди других пациентов), у пациентов с пвЛВД и лвППА, в среднем, отмечали более тяжелую стадию заболевания (средние значения логит-показателя шкалы оценки тяжести ЛВД составили 2,63 в группе авППА и -0,04 среди других пациентов).

Таким образом, выявленная при анализе всей группы атрофия левых фузиформной и надкраевой извилин не может быть объяснена смещением выборки в сторону авППА и, по-видимому, является результатом поражения этих зон при всех исследуемых вариантах.

При исследовании корреляций клинических и нейropsихологических данных с объемом отдельных долей и подкорковых структур в нашей работе была выявлена только одна умеренная статически значимая отрицательная корреляционная связь между объемом левой височной доли и продолжительностью заболевания. Вовлечение именно области левой височной доли может быть объяснено поражением левой фузиформной извилины. Однако с учетом преобладания случаев авППА и выявления наиболее обширной и выраженной атрофии в НЛИ можно было ожидать наличие корреляций между объемом левой лобной извилины с тяжестью заболевания и нарушением беглости речи, что было описано в других работах. Отсутствие подобной связи может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, при проведении анализа учитывали объем не отдельных извилин, а всех долей полностью. Во-вторых, тяжесть заболевания оценивали по шкале оценки тяжести ЛВД (опросника, который включает в себя все разнообразие симптомов заболевания), тогда как с учетом превалирования случаев ППА правомерной была бы дополнительная оценка состояния при помощи шкал оценки тяжести афазии. Отсутствие корреляций по баллам БЛД и МоСА также может быть связано с тем, что они больше направлены на выявление нарушений регуляторных функций, характерных для пвЛВД, нежели для выявления нарушений речи.

Следует учесть, что в нашей работе было несколько ограничений: небольшой объем выборки, неравномерное распределение в группе пациентов с разными вариантами ЛВД и отсутствие пациентов с свППА. В связи с малым количеством пациентов с пвЛВД и лвППА в нашей работе не проводилось сравнения отдельных вариантов заболевания (авППА, пвЛВД, лвППА) между собой, что не позволяет сделать однозначное заключение об отличии паттерна атрофии при авППА от других вариантов ЛВД. Эти ограничения необходимо учитывать при планировании дальнейших исследований в данной области.

ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании с использованием ВОМ выявлено, что среди пациентов с ЛВД в сравнении с контрольной группой отмечается поражение левых нижней лобной, фузиформной и надкраевой извилин. Для авППА характерен ограниченный паттерн атрофии, включающий левые СЛИ и НЛИ. Полученные результаты соответствуют представлениям о функциональной анатомии речевых функций и социального поведения. Результаты исследования частично согласуются с предыдущими исследованиями, проведенными в других странах, хотя в них, как правило, отмечалось более обширное вовлечение серого вещества головного мозга с поражением большего числа областей. Требуется дальнейшее изучение нейровизуализационных характеристик ЛВД на большей выборке пациентов для подтверждения полученных результатов.

Литература

1. Finger EC. Frontotemporal Dementias. Continuum. 2016; 22: 464–89.
2. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2018; 84 (5): 729–40.
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.
4. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol*

- Clin. 2017; 35 (2): 339–74.
5. Шпилюкова Ю. А., Федотова Е. Ю., Иллариошкин С. Н. Генетическое разнообразие лобно-височной деменции. Молекулярная биология. 2020; 54 (1): 17–28.
 6. Mackenzie IRA, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem*. 2016; 54–70.
 7. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76 (11): 1006–14.
 8. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep; 134 (9): 2456–77.
 9. Vijverberg EGB, Wattjes MP, Dols A, Krudop WA, Möller C, Peters A, et al. Diagnostic Accuracy of MRI and Additional [18F]FDG-PET for Behavioral Variant Frontotemporal Dementia in Patients with Late Onset Behavioral Changes. *J Alzheimer's Dis*. 2016; 53 (4): 1287–97.
 10. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: Evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016; 139 (4): 1211–25.
 11. Pan PL, Song W, Yang J, Huang R, Chen K, Gong QY, et al. Gray Matter Atrophy in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012; 33 (2–3): 141–8.
 12. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *Neuroimage*. 2010; 53 (3): 1070–6.
 13. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain*. 2012; 135 (3): 736–50.
 14. Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Petersen RC, Boeve BF, Jack CR, et al. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTLD-FUS. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (7): 969–75.
 15. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, Yves von Cramon D. Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations — A meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage*. 2007 Jul; 36 (3): 497–510.
 16. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019 Feb; 25 (1): 76–100.
 17. Folegatti A, Pia L, Berti A, Cubelli R. Stress assignment errors in surface dyslexia: Evidence from two Italian patients with a selective deficit of the orthographic input lexicon. *Behav Neurol*. 2015; 2015: 1–8.
 18. Canu E, Agosta F, Battistella G, Spinelli EG, DeLeon J, Welch AE, et al. Speech production differences in English and Italian speakers with nonfluent variant PPA. *Neurology*. 2020; 94 (10): e1062–72.
 19. Шпилюкова Ю. А., Юсупова Д. Г., Ахмадуллина Д. Р., Полежаева Н. В., Наминов А. В., Синельников М. В. и соавт. Шкала оценки тяжести лобно-височной деменции (Frontotemporal dementia rating scale — FTD-FRS): лингвокультурная адаптация в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14 (2): 82–7.
 20. xjView. Version 9.6 [software]. Available from: <http://www.alivelearn.net/xjview>.
 21. Tetzloff KA, Utianski RL, Duffy JR, Clark HM, Strand EA, Josephs KA, et al. Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech. *J Speech, Lang Hear Res*. 2018; 61 (9): 2337–46.
 22. Whitwell JL, Duffy JR, Strand EA, Xia R, Mandrekar J, Machulda MM, et al. Distinct regional anatomic and functional correlates of neurodegenerative apraxia of speech and aphasia: An MRI and FDG-PET study. *Brain Lang*. 2013; 125 (3): 245–52.
 23. Brambati SM, Amici S, Racine CA, Neuhaus J, Miller Z, Ogar J, et al. Longitudinal gray matter contraction in three variants of primary progressive aphasia: A tensor-based morphometry study. *NeuroImage Clin*. 2015; 8: 345–55.
 24. Bickart KC, Brickhouse M, Negreira A, Sapolsky D, Barrett LF, Dickerson BC. Atrophy in distinct corticolimbic networks in frontotemporal dementia relates to social impairments measured using the social impairment rating scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85 (4): 438–48.
 25. Sheelakumari R, Bineesh C, Varghese T, Kesavadas C, Verghese J, Mathuranath PS. Neuroanatomical correlates of apathy and disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain Imaging Behav*. 2020 Oct; 14 (5): 2004–11.
 26. Oberhuber M, Hope TMH, Seghier ML, Parker Jones O, Prejawa S, Green DW, et al. Four Functionally Distinct Regions in the Left Supramarginal Gyrus Support Word Processing. *Cereb Cortex*. 2016; 26 (11): 4212–26.
 27. Preiß D, Billette OV, Schneider A, Spotorno N, Nestor PJ. The atrophy pattern in Alzheimer-related PPA is more widespread than that of the frontotemporal lobar degeneration associated variants. *NeuroImage Clin*. 2019; 24: 101994.
 28. Bisenius S, Neumann J, Schroeter ML. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses. *Eur J Neurol*. 2016; 23 (4): 704–12.
 29. Ballard KJ, Savage S, Leyton CE, Vogel AP, Hornberger M, Hodges JR. Logopenic and Nonfluent Variants of Primary Progressive Aphasia Are Differentiated by Acoustic Measures of Speech Production. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89864.

References

1. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum*. 2016; 22: 464–89.
2. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2018; 84 (5): 729–40.
3. Grishina DA, Yakhno NN, Zakharov VV. Emotional, affective and behavioral disorders in a behavioral variant of frontotemporal dementia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117 (11): 13.
4. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin*. 2017; 35 (2): 339–74.
5. Шпилюкова Ю. А., Федотова Е. Ю., Иллариошкин С. Н. Генетическое разнообразие лобно-височной деменции. Молекулярная биология. 2020; 54 (1): 17–28.
6. Mackenzie IRA, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem*. 2016; 54–70.
7. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76 (11): 1006–14.
8. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep; 134 (9): 2456–77.
9. Vijverberg EGB, Wattjes MP, Dols A, Krudop WA, Möller C, Peters A, et al. Diagnostic Accuracy of MRI and Additional [18F]FDG-PET for Behavioral Variant Frontotemporal Dementia in Patients with Late Onset Behavioral Changes. *J Alzheimer's Dis*. 2016; 53 (4): 1287–97.
10. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: Evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016; 139 (4): 1211–25.
11. Pan PL, Song W, Yang J, Huang R, Chen K, Gong QY, et al. Gray Matter Atrophy in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012; 33 (2–3): 141–8.
12. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *Neuroimage*. 2010; 53 (3): 1070–6.

13. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain*. 2012; 135 (3): 736–50.
14. Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Petersen RC, Boeve BF, Jack CR, et al. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTLD-FUS. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (7): 969–75.
15. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, Yves von Cramon D. Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations — A meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage*. 2007 Jul; 36 (3): 497–510.
16. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019 Feb; 25 (1): 76–100.
17. Folegatti A, Pia L, Berti A, Cubelli R. Stress assignment errors in surface dyslexia: Evidence from two Italian patients with a selective deficit of the orthographic input lexicon. *Behav Neurol*. 2015; 2015: 1–8.
18. Canu E, Agosta F, Battistella G, Spinelli EG, DeLeon J, Welch AE, et al. Speech production differences in English and Italian speakers with nonfluent variant PPA. *Neurology*. 2020; 94 (10): e1062–72.
19. Shpilyukova YuA, Yusupova DG, Akhmadullina DR, Polekhina NV, Naminov AV, Sinelnikov ME, et al. Frontotemporal dementia rating scale (FTD-FRS): linguistic and cultural adaptation in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020; 14 (2): 82–7.
20. xjView. Version 9.6 [software]. Available from: <http://www.alivelearn.net/xjview>.
21. Tetzloff KA, Utianski RL, Duffy JR, Clark HM, Strand EA, Josephs KA, et al. Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech. *J Speech, Lang Hear Res*. 2018; 61 (9): 2337–46.
22. Whitwell JL, Duffy JR, Strand EA, Xia R, Mandrekar J, Machulda MM, et al. Distinct regional anatomic and functional correlates of neurodegenerative apraxia of speech and aphasia: An MRI and FDG-PET study. *Brain Lang*. 2013; 125 (3): 245–52.
23. Brambati SM, Amici S, Racine CA, Neuhaus J, Miller Z, Ogar J, et al. Longitudinal gray matter contraction in three variants of primary progressive aphasia: A tensor-based morphometry study. *NeuroImage Clin*. 2015; 8: 345–55.
24. Bickart KC, Brickhouse M, Negreira A, Sapolsky D, Barrett LF, Dickerson BC. Atrophy in distinct corticolimbic networks in frontotemporal dementia relates to social impairments measured using the social impairment rating scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85 (4): 438–48.
25. Sheelakumari R, Bineesh C, Varghese T, Kesavadas C, Verghese J, Mathuranath PS. Neuroanatomical correlates of apathy and disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain Imaging Behav*. 2020 Oct; 14 (5): 2004–11.
26. Oberhuber M, Hope TMH, Seghier ML, Parker Jones O, Prejawa S, Green DW, et al. Four Functionally Distinct Regions in the Left Supramarginal Gyrus Support Word Processing. *Cereb Cortex*. 2016; 26 (11): 4212–26.
27. Preiß D, Billette OV, Schneider A, Spotorno N, Nestor PJ. The atrophy pattern in Alzheimer-related PPA is more widespread than that of the frontotemporal lobar degeneration associated variants. *NeuroImage Clin*. 2019; 24: 101994.
28. Bisenius S, Neumann J, Schroeter ML. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses. *Eur J Neurol*. 2016; 23 (4): 704–12.
29. Ballard KJ, Savage S, Leyton CE, Vogel AP, Hornberger M, Hodges JR. Logopenic and Nonfluent Variants of Primary Progressive Aphasia Are Differentiated by Acoustic Measures of Speech Production. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89864.