# Обзор литературы

© ШПИЛЮКОВА Ю.А., ФЕДОТОВА Е.Ю., 2022

Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю.

## Лобно-височная деменция: клиника, диагностика, лечение

ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Москва, Россия

Лобно-височная деменция (ЛВД) — вторая по частоте причина нейродегенеративной деменции с началом до 65 лет. Классическими клиническими фенотипами заболевания являются поведенческий вариант ЛВД и варианты с преимущественным нарушением речи — первичная прогрессирующая афазия (аграмматическая, семантическая и логопеническая формы). Нередко классические фенотипы ЛВД могут сочетаться с синдромами атипичного паркинсонизма, такими как кортикобазальный синдром и прогрессирующий надъядерный паралич, и болезнью двигательного нейрона. Заболевание является гетерогенным также с патофизиологической точки зрения. В его основе может лежать один из трёх патологических процессов, при этом до 40% случаев имеют наследственную отягощённость. В настоящее время описаны порядка 20 генов, мутации в которых могут быть ассоциированы с ЛВД. Учитывая большое разнообразие клинической картины, ЛВД может являться фенокопией других заболеваний, что затрудняет его диагностику, усложняет дифференциальный диагноз и задерживает постановку правильного диагноза на несколько лет. Плохая осведомлённость о заболевании и особенностях его клинической картины среди клиницистов является одной из причин отсутствия данных о распространённости заболевания в Российской Федерации. Кроме того, выявление семей с генетическими формами заболевания и асимптомных носителей является важным этапом формирования стратегии помощи данной категории пациентов при появлении подходов патогенетической терапии. В данном обзоре литературы освещены современные представления о клинической картине, особенностях диагностики и дифференциального диагноза различных клинических вариантов ЛВД, о подходах к медикаментозной и немедикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** лобно-височная деменция; ЛВД; первичная прогрессирующая афазия; лечение; диагностика; обзор

**Для цитирования:** Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю. Лобно-височная деменция: клиника, диагностика, лечение. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(1): 14–24
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-14-24

**Для корреспонденции:** Шпилюкова Юлия Александровна, кандидат мед. наук, младший научный сотрудник, врач-невролог, 5-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Москва. E-mail: jshpilyukova@gmail.com

**Участие авторов:**

| | |
|---|---|
| Шпилюкова Ю.А. | концепция, написание текста; |
| Федотова Е.Ю. | редактирование текста. |
| Все соавторы | утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. |

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

| | |
|---|---|
| Поступила | 10.02.2022 |
| Принята к печати | 03.03.2022 |
| Опубликована | 30.03.2022 |

Yuliya A. Shpilyukova, Ekaterina Yu. Fedotova

## Frontotemporal dementia: clinical features, diagnosis, and treatment

Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation

Frontotemporal dementia (FTD) is the second most common cause of neurodegenerative dementia affecting patients before 65. The classic clinical phenotypes of the disease include the behavioral variant of FTD and variants with a predominant speech disorder - primary progressive aphasia (agrammatic, semantic and logopenic variants). Often, classic FTD phenotypes can be associated with atypical parkinsonism such as corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy, and motor neuron disease. The disease is also heterogeneous from a pathophysiological point of view. It may be based on one of three pathological processes, while up to 40% of cases have a hereditary burden. Currently there have been described mutations in about 20 genes associated with FTD. Given the wide variety of clinical presentation, FTD may be a phenocopy of other diseases, which makes it difficult to diagnose, complicates the differential diagnosis and delays the correct diagnosis for several years. Poor awareness of the disease and its clinical features among clinicians is one of the reasons for the lack of data on the prevalence of the disease in the Russian Federation. In addition, the identification of families with genetic forms of the disease and asymptomatic carriers is an important step in the formation of a strategy for helping this category of patients when approaches to pathogenetic therapy appear. This review of the literature presents modern ideas about the clinical picture, features of diagnosis and differential diagnosis of various clinical variants of FTD. The current understanding of approaches to pharmacological and non-pharmacological therapy is also presented.

**Keywords:** frontotemporal dementia; FTD; primary progressive aphasia; PPA; treatment; diagnostics

**For citation:** Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu. Frontotemporal dementia: clinical features, diagnosis, and treatment. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal, Russian Journal)*. 2022; 3(1): 14–24. (In Russ.)
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-14-24

**For correspondence:** Yuliya A. Shpilyukova, MD, PhD, junior fellow, neurologist, 5th neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation. E-mail: jshpilyukova@gmail.com

**Information about authors:**
Shpilyukova Yu.A. https://orcid.org/0000-0001-7214-583X
Fedotova E.Yu. https://orcid.org/0000-0001-8070-7644

**Contribution:**
Shpilyukova Yu.A. concept, writing.
Fedotova E.Yu. editing.
All co-authors approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.
**Conflict of interest**. The authors declare no conflict of interest.

**Received:** Febuary 10, 2022
**Accepted:** January 26, 2022
**Published:** March 30, 2022

## Введение

Лобно-височная деменция (ЛВД) — нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое является гетерогенным с клинической, морфологической и генетической точек зрения [1]. С клинической точки зрения заболевание представлено поведенческими и/или речевыми расстройствами, которые в ряде случаев сочетаются с двигательными нарушениями, такими как паркинсонизм или болезнь двигательного нейрона [1]. До 40% случаев ЛВД являются семейными [2]. С морфологической точки зрения заболевание представляет собой протеинопатию, в основе которой может лежать агрегация белков тау, TDP-43 или FET [3]. В настоящее время продолжаются многочисленные попытки разработки болезнь-модифицирующей терапии, предотвращающей агрегацию и распространение патологических белков.

Оценка распространённости ЛВД в России проводилась по определению доли пациентов среди обратившихся на специализированный приём: по данным Научного центра психического здоровья, она составляет 3,7%, вторая по частоте причина обращений после болезни Альцгеймера (БА) [4], по данным лаборатории памяти Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова — 7%, третья по частоте после сосудистой деменции и БА [5].

Несмотря на то, что ЛВД считается второй по частоте причиной нейродегенеративной деменции с ранним началом [6], её диагностика вызывает значительные трудности, в особенности у специалистов первичного звена. Диагностика клинических вариантов ЛВД проводится на основании существующих международных диагностических критериев и, в первую очередь, основана на выявлении типичной клинической картины. Отсутствие доступных биомаркеров заболевания, частый дебют с поведенческих и психиатрических симптомов, недостаточная информированность специалистов об этом заболевании являются основными причинами задержки в постановке правильного диагноза.

Важность своевременной диагностики ЛВД связана со снижением финансовой и психологической нагрузки на семью пациента, своевременным информированием семьи пациента о потенциальных проблемах в будущем, составлением стратегии ведения пациента. Кроме того, существует необходимость ведения регистра таких пациентов с целью понимания истинной распространённости данного заболевания среди российских пациентов и оценки частоты генетических форм. Необходимость выделения группы пациентов с известными генетическими формами и асимптомных носителей в отягощённых семьях связана с тем, что это основная таргетная группа для будущего патогенетического лечения.

**Целью** статьи является обзор особенностей диагностики и дифференциального диагноза различных форм ЛВД и существующих способов их медикаментозной и немедикаментозной поддержки.

## Диагностика

Диагностика различных подтипов ЛВД основана на выявлении типичного клинического синдрома после исключения других причин, лучше объясняющих клиническое течение заболевания (см. раздел «Дифференциальный диагноз»). На основании клинической картины выделяют два классических клинических фенотипа ЛВД: поведенческий вариант (пвЛВД) и первичную прогрессирующую афазию (ППА). В обоих случаях должны быть указания на постепенное начало и прогрессирование заболевания по результатам наблюдения в динамике или согласно анамнезу.

Для верификации возможного клинического диагноза пвЛВД необходимо выявить 3 из перечисленных групп симптомов [7]:

1) расторможенное поведение в первые 3 года заболевания;

2) развитие апатии/инертности в первые 3 года заболевания;

3) нарушение эмпатии в первые 3 года заболевания;

4) развитие персевераций, стереотипий, компульсивного, ритуального поведения в первые 3 года заболевания;

5) нарушения пищевого поведения;

6) характерный нейропсихологический профиль с ведущими регуляторными нарушениями при отно-

сительной сохранности памяти и зрительно-пространственных функций.

При этом важно помнить, что когнитивные нарушения у данной категории пациентов могут быть сохранны при выполнении стандартных скрининговых тестов, таких как Монреальская шкала оценки когнитивных функций или Краткая шкала оценки психического статуса, особенно на начальных стадиях заболевания [8]. Более чувствительными являются тесты, выявляющие способность принимать решения, планировать и распознавать эмоции [9].

Обсуждение диагноза ППА возможно исключительно в ситуациях, в которых афатические нарушения являются первым и ведущим симптомом течения заболевания (в отсутствие очаговых изменений по данным нейровизуализации) [10]. Наличие в клинической картине, помимо речевых нарушений, доминирующих поведенческих расстройств, соответствующих критериям выше, предполагает диагноз пвЛВД. А доминирование амнестических и зрительно-пространственных нарушений требует исключения диагноза БА с использованием соответствующих биомаркеров. В зависимости от характера нарушений речи выделяют три варианта ППА: аграмматический (авППА), семантический (свППА) и логопенический (лвППА) [10].

Для авППА характерны выраженные нарушения моторного компонента речевой продукции в виде грубого снижения беглости, наличия аграмматизмов (как в устной, так и в письменной речи) и апраксии речи [10]. Последняя представлена неуверенными искажёнными попытками правильного произношения слов с утратой модуляции речи. При этом понимание обращённой речи в целом, как правило, остаётся сохранным, за исключением грамматически сложных конструкций. По мере прогрессирования заболевания могут присоединяться поведенческие расстройства, а также нарастать выраженность апраксии, которая нередко затрагивает лицевые мышцы и конечности, в ряде случаев приводя к клинической картине кортикобазального синдрома (КБС) [9]

свППА считается наиболее частым вариантом среди ППА, для него характерно развитие аномической афазии (пациент не способен назвать объект и описать его предназначение) и нарушений понимания отдельных слов обращённой речи при её сохранных беглости, синтаксисе и мелодии [1, 10]. При прогрессировании заболевания, как правило, развиваются признаки мультимодальной агнозии, выраженные поведенческие расстройства, что приводит к развитию семантической деменции [11]. В наблюдаемой нами когорте российских пациентов свППА встречается значительно реже, чем авППА.

Для лвППА, как и для свППА, характерны нарушения называния, однако пациент способен описать предназначение объекта. Кроме того, при лвППА отмечается снижение беглости речи, которое в данном случае связано с паузами и запинками для подбора необходимого слова ввиду аномии. Понимание обращённой речи в данном случае полностью сохранно (за исключением длинных сложных грамматических конструкций) [10]. лвППА является одним из распространённых атипичных вариантов БА, поэтому при выявлении данного фенотипа требуется анализ соответствующих биомаркеров [9].

Для каждого из подтипов ППА в критериях M.L. Gorno-Tempini и соавт. представлен набор клинических характеристик нарушений речи, которые могут быть выявлены в результате подробного логопедического осмотра и позволяют правильно классифицировать подтипы [10]. Однако в ряде случаев у пациента одновременно могут выявляться признаки различных подтипов ППА, что не даёт достоверно их классифицировать в тот или иной подтип.

Отличием клинической картины ЛВД является частое сочетание поведенческих и/или речевых расстройств с двигательными нарушениями, такими как болезнь двигательного нейрона (БДН) и паркинсонизм, в том числе с синдромами атипичного паркинсонизма, такими как прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и КБС. Симптомы БДН чаще всего встречаются при пвЛВД — в 15–30% случаев [12], в 18% случаев при авППА, в 5% случаев при свППА [13]. Учитывая достаточно высокий процент встречаемости БДН среди пвЛВД и авППА, следует проявлять дополнительную настороженность в плане манифестации БДН ввиду отличного протокола ведения и худшего прогноза данной категории пациентов. Симптомы паркинсонизма встречаются гораздо чаще среди пациентов с ЛВД — до ⅔ случаев. При этом паркинсонизм, как правило, характеризуется развитием гипокинезии в отсутствие выраженной мышечной ригидности и тремора (в ряде случаев встречает постурально-кинетический тремор и даже тремор покоя) с отсутствием реакции на дофаминергическую терапию [14]. У некоторых пациентов двигательные нарушения могут быть классифицированы в фенотип синдрома Ричардсона (комбинация вертикального надъядерного паралича взора и постуральных нарушений), типичного для ПНП, или в фенотип КБС (сочетание асимметричного паркинсонизма/дистонии с миоклониями/апраксией конечности/кортикальным сенсорным дефицитом/афазией). В данных случаях проведение достоверного клинического дифференциального диагноза между ЛВД и 4R-таупатиями (КБС и ПНП) не представляется возможным.

### Возможности параклинической диагностики

Структурная и функциональная нейровизуализация в виде магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга или позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ) может быть использована с целью повышения диагноза пвЛВД или любого из подтипов ППА до уровня «вероятного» [10, 15]. При этом при пвЛВД может

выявляться лобная и/или передняя височная атрофия по данным МРТ или гипоперфузия тех же зон по данным ПЭТ. Данные изменения могут носить как симметричный, так и асимметричный характер (**рис. 1**) [15]. Для авППА характерна гипотрофия и/или гипоперфузия в области задних отделов лобной доли и островка слева; для свППА — гипотрофия и/или гипометаболизм в передних отделах височных долей; для лвППА — гипотрофия и/или гипометаболизм в области задней перисильвиевой зоны или теменной доли преимущественно слева [10].

Использование ПЭТ-ФДГ у пациентов с ЛВД с целью проведения дифференциального диагноза с другими частыми деменциями, такими как БА и деменция с тельцами Леви (ДТЛ), имеет свои нюансы [16]. Например, в рекомендациях Европейской академии неврологии на основании эмпирической оценки исследований по этому вопросу было показано, что с помощью данного метода «хорошо» можно проводить дифференциальный диагноз только между БА и ДТЛ, тогда как между ЛВД и БА данный метод помогает «удовлетворительно» и «плохо» помогает в случаях атипичных вариантов БА [16]. Данные о полезности использования данного метода в дифференциальном диагнозе ЛВД с ДТЛ отсутствуют [16]. Таким образом, в случае необходимости проведения дифференциального диагноза случаев ЛВД и БА следует использовать методы «золотого стандарта» постановки диагноза БА на основании биомаркеров — бета-амилоида 1-42 и фосфорилированного тау в ликворе или ПЭТ с лигандами к амилоиду и тау [17].

В случаях с отягощённым семейным анамнезом выполнение генетического теста может использоваться в виде доступного в настоящее время биомаркера ЛВД ввиду того, что выявление патогенной мутации, как и верификация патологического процесса по данным морфологического исследования, согласно имеющимся критериям, повышает точность диагноза ЛВД до достоверного [10, 15]. При этом под отягощённым семейным анамнезом подразумевается выявление случаев деменции, афазии, поведенческих нарушений, психиатрических заболеваний, паркинсонизма и БДН среди родственников первой степени родства [18]. Следует помнить о том, что с возрастом повышается вероятность когнитивных и двигательных нарушений различной этиологии, поэтому при отсутствии документально подтверждённых случаев заболеваний родственников отягощённость семейного анамнеза следует оценивать критически. В настоящее время описано большое количество мутаций, наиболее частыми из которых являются мутации в генах *C9orf72*, *GRN* и *MAPT* [19]. Для российской когорты пациентов наиболее часто встречаемыми являются первые два варианта [20]. При этом важно помнить, что клинический фенотип пациентов с мутацией в гене *C9orf72* нередко включает сочетание поведенческих и/или речевых расстройств с симптомами БДН, а сама мутация представляет собой экспансию гексануклеотидных повторов, кото-

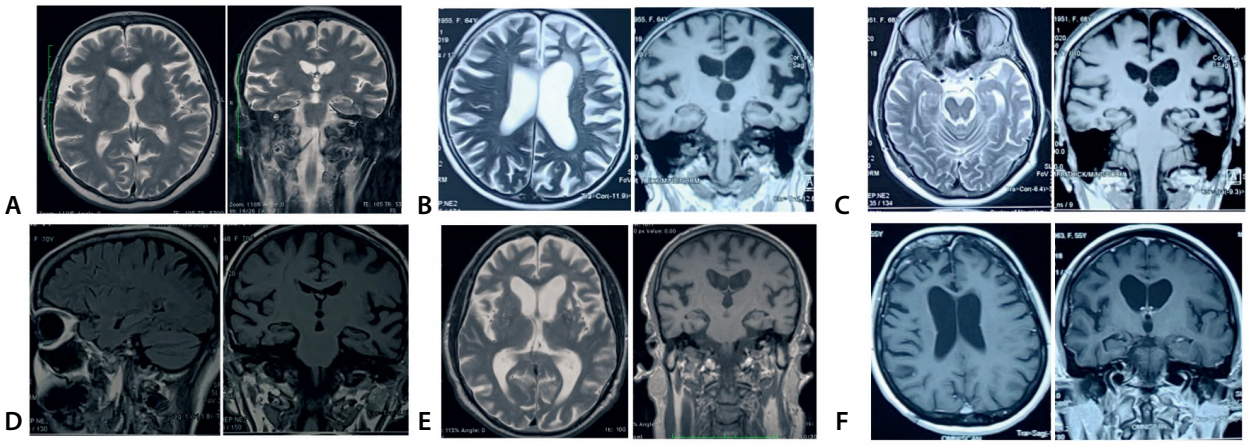


**Рис. 1. Паттерны атрофии при различных вариантах ЛВД.**

A — пвЛВД (симметричная лобно-височно-теменная атрофия); B — авППА (лобно-височно-теменная атрофия с акцентом слева); C — свППА (лобно-височно-теменная атрофия с акцентом слева, включая полюс виска); D — лвППА (симметричная гипотрофия височно-теменной области); E — пвЛВД, ассоциированный с экспансией гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72* (симметричная лобно-височная атрофия); F — пвЛВД, ассоциированный с мутацией в гене *GRN* (лобно-височно-теменная атрофия с акцентом справа).

**Fig.1. Atrophy patterns in different variants of FTD.**

A — bvFTD (symmetrical frontal-temporal-parietal atrophy); B - avPPA (frontal-temporal-parietal atrophy with an accent on the left); C — svPPA (frontal-temporal-parietal atrophy with an accent on the left, including the temporal pole); D — lvPPA (symmetric hypotrophy of the temporo-parietal region); E — bvFTD associated with expansion of hexanucleotide repeats in the *C9orf72* gene (symmetric frontotemporal atrophy); F — bvFTD associated with a mutation in the *GRN* gene (frontotemporal-parietal atrophy with an accent on the right).

рая не выявляется методами массового параллельного секвенирования и требует отдельного анализа методом фрагментного анализа [21]. Мутации в гене *GRN*, как правило, представляют собой однонуклеотидные замены или делеции/дупликации [22], которые могут быть верифицированы секвенированием по Сэнгеру или методами массового параллельного секвенирования, однако описаны и более крупные перестройки, идентифицируемые с помощью метода мультиплексной амплификации лигированных зондов [23].

В случае наличия «красных флагов» (быстрое течение заболевания, эпилепсия в клинической картине, воспалительные изменения по данным МРТ или в ликворе), атипичных симптомов в клинической картине и необходимости исключения аутоиммунного энцефалита может потребоваться анализ крови и/или цереброспинальной жидкости на антитела (например, анти-NMDA и др.). В данном контексте также полезно для проведения дифференциального диагноза рутинно выполнять данным пациентам электроэнцефалографию с целью верификации эпилептиформной активности, характерной, в частности, для аутоиммунных энцефалитов, или типичных изменений, характерных для прионных заболеваний [24].

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз требуется проводить со вторичными причинами когнитивных нарушений и другими нейродегенеративными заболеваниями. В качестве вторичных причин поведенческих, речевых расстройств и изменения личности, характерных для пациентов с ЛВД, могут выступать различные структурные изменения (**рис. 2**), аутоиммунные энцефалиты, депрессия, нормотензивная гидроцефалия. Следует учитывать, что последняя нередко сочетается с различными нейродегенеративными заболеваниями, что может снижать эффективность оперативного лечения в отсутствие выраженных двигательных проблем [25].

Аутоиммунные энцефалиты могут встречаться не только среди молодых пациентов. Так в одном из национальных когортных наблюдательных исследований в Нидерландах было показано, что среди пациентов с аутоиммунными энцефалитами более половины были в возрасте старше 45 лет, из них 38% удовлетворяли критериям деменции без явных эпилептических событий в начале заболевания [26]. При этом у половины этих пациентов отмечалось медленное течение заболевания, у ряда из них отсутствовали воспалительные изменения на МРТ и в цереброспинальной жидкости, типичные эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме; у некоторых отмечались типичные изменения биомаркеров ликвора, таких как бета-амилоид 1-42, фосфорилированный тау белок и белок 14-3-3 [26]. Всё это говорит о том, что тестирование на специфичные антитела может быть необходимым даже у пациентов с впервые развившимися когнитивными нарушениями более старшего возраста (старше 45 лет), особенно если имеются «красные флаги» (быстрое прогрессирование,

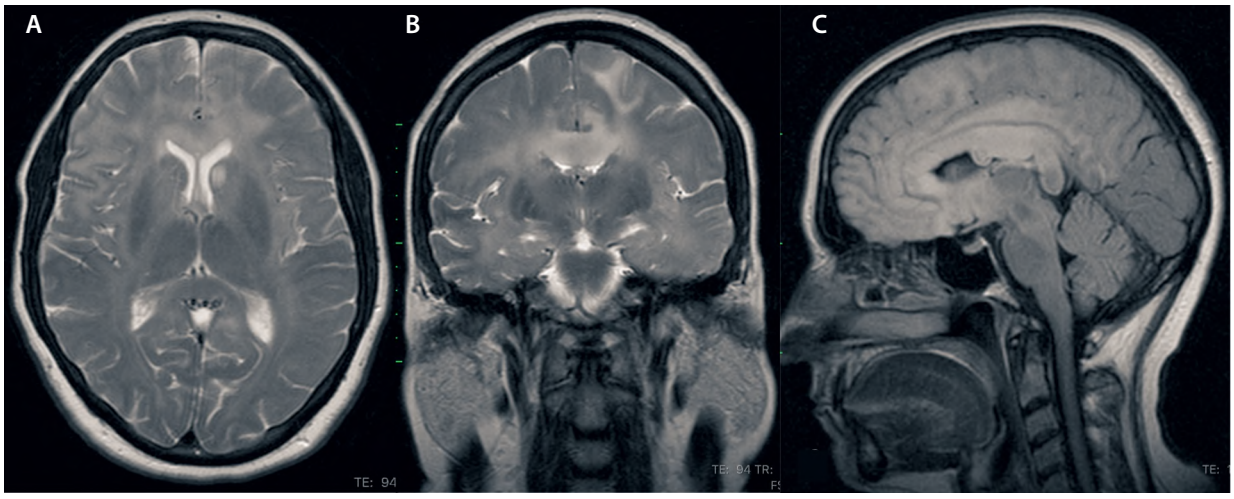


**Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки 58 лет с клиническим фенотипом пвЛВД, симптомы которой прогрессировали в течение года до полного нарушения самообслуживания. По результатам биопсии верифицирована глиобластома.**

A, B — T2, C — T2 Flair.

Выявляются участки гиперинтенсивного сигнала в области мозолистого тела, в височных долях, базальных отделах лобных долей, очаг в головке хвостатого ядра слева.

**Fig. 2. Brain MRI of a 58-year-old female patient with a clinical phenotype of bvFTD, whose symptoms progressed over a year to a complete impairment of self-care. Based on the results of the biopsy, glioblastoma was verified.**

A, B — T2, C — T2 Flair.

Hyperintense signal areas a detected in the area of the corpus callosum, temporal lobes, the basal parts of the frontal lobes, and a focus in the head of the caudate nucleus on the left.

отклонения по данным инструментальных и лабораторных исследований, подозрение на эпилептический синдром), ввиду хорошего ответа данной категории пациентов на иммунотерапию [26]. При этом поведенческие и речевые расстройства, типичные для ЛВД, наиболее характерны для NMDA-энцефалита [26].

Отдельную сложность представляет проведение дифференциального диагноза пвЛВД с первично психиатрическими расстройствами, а также выделение группы пациентов с начальными стадиями пвЛВД в виде психиатрических симптомов. По данным литературы, до 50% случаев пвЛВД имеют первичный психиатрический диагноз, за счёт чего задержка в постановке диагноза пвЛВД составляет до 5–6 лет [27]. Для дифференциального диагноза предлагается использование структурной МРТ в режиме Т1 для выявления атрофических изменений, оценка потенциальной роли повышения содержания лёгких цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости, а также проведение генетического тестирования (в особенности выявление мутаций в гене *C9orf72* ввиду частой их встречаемости как среди семейных, так и среди спорадических случаев) [28].

Ещё более сложным является проведение дифференциального диагноза ЛВД с другими нейродегенеративными заболеваниями ввиду частого перекрывания фенотипов и отсутствия достоверных разграничивающих биомаркеров в клинической практике. В настоящее время доступно достоверное проведение дифференциального диагноза с атипичным поведенческим вариантом БА на основании оценки биомаркеров цереброспинальной жидкости (бета-амилоид, фосфорилированный тау белок) или ПЭТ с лигандом к амилоиду/тау белку (последнее в настоящее время не доступно в России). Проведение же достоверного клинического дифференциального диагноза между кортикобазальной дегенераций и ПНП с поведенческими расстройствами и случаями ЛВД с симптомами ПНП и КБС в настоящее время не представляется возможным по причине отсутствия типичных биомаркеров данных заболеваний.

Проведение дифференциального диагноза с болезнью Крейтцфельдта–Якоба возможно путём выполнения рутинной электроэнцефалографии [24], анализа изображений МРТ в режиме ДВИ, генетического тестирования на наличие мутации в гене *PRNP* в случае семейных форм, а также анализа ликвора на наличие патологического белка 14-3-3 (последнее в настоящее время не доступно в России).

### Медикаментозное и немедикаментозное лечение ЛВД

Согласно «токсической теории» основным этапом развития нейродегенеративного процесса при ЛВД является внутриклеточная аккумуляция различных белков, таких как TDP-43, тау и FET [3]. Однако, несмотря на несколько десятков продолжающихся клинических исследований, эффективной доступной болезнь-модифицирующей терапии для данной категории пациентов не существует. Доступная на данный момент фармакологическая терапия пациентов с ЛВД сосредоточена на контроле клинических симптомов заболевания с целью улучшения качества жизни пациентов. Учитывая, что в настоящее время отсутствуют клинические рекомендации для лечения пациентов с ЛВД, в написании данного раздела мы воспользовались анализом систематических обзоров, касающихся этого вопроса.

Эффективность фармакологических воздействий на симптомы ЛВД оценивалась в 4 систематических обзорах за 2010–2020 гг. [29–32]. Наибольший интерес представляет собой систематический обзор за 2020 г., ввиду того, что он является наиболее полным и оценка эффективности проводилась для каждого симптома текущих критериев пвЛВД: апатии, расторможенности, нарушения симпатии или эмпатии, гипероральности, стереотипии, регуляторных нарушений и депрессии (учитывая её высокую распространённость среди пациентов с ЛВД) [32]. Данный систематический обзор основан на 11 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), 8 открытых исследованиях, 1 исследовании проверки концепции и 3 описаниях серии клинических случаев (проанализированы данные 573 пациентов за последние 15 лет).

Согласно имеющимся данным для лечения апатии у пациентов с пвЛВД могут быть эффективны 6 препаратов, которые показали свою эффективность в 4 РКИ (агомелатин, декстроамфетамин и окситоцин) [33–36], 1 открытом исследовании (йокукансан — смесь трав, используемая в традиционной японской травной медицине) [37] и 1 исследовании проверки концепции (сувенейд — пищевая добавка, представляющая собой смесь витаминов, минералов и различных предшественников метаболитов) [38]. При этом авторы отмечают, что ввиду вариабельности продолжительности исследования и отсутствия данных о специфических исходах невозможно сделать вывод о том, какое из воздействий оказывает наибольшее влияние на апатию. В 3 исследованиях показано отсутствие эффекта мемантина в лечении симптомов пвЛВД [39–41], при этом в 2 исследованиях показано ухудшение поведенческих симптомов на фоне его приёма [39, 42].

Уменьшение выраженности расторможенности выявлено в результате применения 5 препаратов (декстроамфетамина, окситоцина, тразодона, пароксетина, метилфенидата), эффективность которых оценивалась в РКИ [35, 36, 43–45]. Кроме того, показана эффективность 3 препаратов (циталопрама, йокукансана и ривастигмина), которые оценивались в открытых исследованиях [37, 46, 47]; 1 препарата (сувенейда), эффективность которого оценивалась в исследовании проверки концепции [38], и 2 препаратов (препараты лития и мемантина), эффективность которых оценивалась на описании серии случаев [48, 49]. Однако так-

же имеются данные о том, что окситоцин может усиливать проявления гиперсексуальности у пациентов с пвЛВД [34].

В 2 РКИ сообщается об эффекте приёма интраназального окситоцина и пароксетина на повышение уровня эмпатии и позитивного социального поведения [34, 44]. В нескольких исследованиях показана эффективность различных препаратов на выраженность гипероральности: эффект окситоцина, тразодона и пароксетина оценивался в РКИ [36, 43, 44]; эффект флувоксамина, йокукансана и ривастигмина — в открытых исследованиях [37, 47, 50]. Эффективность фармакологической коррекции стереотипного поведения показана для кломипрамина, флувоксамина и йокукансана в 2 открытых исследованиях и 1 серии случаев [37, 50, 51]. Ни в одном из включённых в данный систематический обзор исследований не показано улучшения регуляторных функций на фоне терапии [39, 42].

Резюмируя, авторы сделали вывод о том, что наиболее широким спектром воздействия на поведенческие симптомы обладают 4 препарата: тразодон, ривастигмин, йокукансан и сувенейд. При этом наилучший эффект (согласно степени изменения балла нейропсихиатрического опросника) оказывают тразодон, ривастигмин и циталопрам [32].

Систематический обзор по немедикаментозным способам коррекции поведенческих симптомов ЛВД показал, что адекватная доказательная база по данному вопросу отсутствует [52]. Недостаток РКИ может быть связан с редкостью заболевания, трудностями постановки диагноза, контроля исходов вмешательства ввиду отсутствия подходящих инструментов (специализированных шкал), контроля за многими сопутствующими факторами (социально-психологическая среда пациента, взаимоотношения ухаживающих лиц с пациентами). Есть лишь небольшое число открытых исследований, в которых показано, что стратегии направления поведения пациентов и снижение дистресса ухаживающих лиц могут быть эффективными [52].

Учитывая, что симптомы ЛВД, как правило, развиваются в молодом возрасте, они сильно влияют не только на физически и социально активных пациентов, но и на их близких. Ухаживающие за пациентами с ЛВД сообщают, что наибольший дистресс вызывает задержка с постановкой верного диагноза [53, 54].

К основным трудностям ухода за пациентами с ЛВД относят:

1) существующее предубеждение, что деменция — это заболевание пожилых людей, в связи с чем ограничена поддержка профессионального сообщества;

2) высокая частота изначально ошибочного диагноза, что приводит к неадекватному лечению;

3) отсутствие знаний и подготовки ухаживающего к поведенческим симптомам пациента;

4) недостаточное финансирование [55–57].

Во многих исследованиях было показано, что нагрузка на ухаживающих за пациентами с ЛВД намного больше, чем при БА [53]. Многие ухаживающие отмечают, что не удовлетворены имеющейся информацией о заболевании, консультациями специалистов и рекомендациями по последующему наблюдению [56]. Таким образом, социальная поддержка лиц, обеспечивающих уход, важна и включает поддержку со стороны как семьи и друзей, так и специалистов здравоохранения, включая врачей, медсестёр и помощников по уходу на дому. Группы поддержки с другими ухаживающими за пациентами с ЛВД могут быть полезны [52]. Также к поддержке ухаживающих относится медико-генетическое консультирование членов семьи из группы риска, которое следует проводить взвешенно.

Стратегии формирования правильного окружения основаны на мнениях экспертов и включают контроль безопасности, контроль за симптомами гипероральности и нарушений глотания, за семейными финансами и безопасным вождением автомобиля [52]. Например, считается, что необходима индивидуальная оценка изменений поведения пациента с целью обеспечения физической безопасности дома (например, на кухне и ванной комнате) и в публичных местах (например, избегать триггеров непристойного поведения). Для большинства пациентов с ЛВД для контроля поведенческих нарушений полезно стабильное и структурированное окружение с единообразной дневной рутиной и отсутствием перемещения предметов [58], поэтому нахождение в домашней обстановке для таких пациентов может быть более рационально, чем в домах по уходу [59]. Особый акцент делается на возможных финансовых проблемах семьи ввиду дебюта заболевания в молодом трудоспособном возрасте. Помимо того, что в семьях таких пациентов нередко имеются несовершеннолетние дети, снижается доход семьи из-за потери трудоспособности пациента и повышаются расходы на диагностику и лечение. Поведенческие нарушения у пациентов с ЛВД могут быть причиной игнорирования оплаты счетов, импульсивных трат и вступления в сомнительные сделки [52]. Проблемы с вождением часто возникают по причине специфичных для ЛВД нарушений суждения и антисоциальных поведенческих нарушений и проявляются превышением скорости, импульсивными действиями и игнорированием правил дорожного движения [60].

Исследования по влиянию когнитивного тренинга на симптомы ЛВД не проводились, однако из-за отсутствия протективного эффекта уровня образования на дебют симптомов ЛВД, по сравнению с БА, предполагается отсутствие эффекта от данного вмешательства [52]. Когнитивный тренинг в виде речевой и функциональной терапии при различных вариантах ППА может быть эффективным [61], однако количество представленных в литературе исследований невелико. Эффективна также может быть комбинация речевой терапии с методами транскраниальной магнитной стимуляции [62].

Считается, что физические упражнения могут оказывать положительное влияние на настроение, когни-

тивные функции и общее состояние здоровья у пациентов с деменцией [63], однако это преимущественно показано для БА и сосудистой деменции, в меньшей степени — для ЛВД [64]. Физическую терапию рекомендовано включать в многоплановую стратегию лечения пациентов с ЛВД, особенно для пациентов с сопутствующим синдромом паркинсонизма, что может снизить риски падений [52]. В отличие от большого количества данных о том, что особенности диеты и питания могут снизить риски БА и других причин деменции, таких данных в отношении ЛВД нет.

## Заключение

В представленном обзоре резюмированы данные о современных алгоритмах диагностики, дифференциального диагноза и существующих подходах лечения различных вариантов и симптомов ЛВД. В настоящее время не существует медикаментозных и немедикаментозных способов замедлить течение заболевания, а представленные данные касательно коррекции симптомов имеют ограниченную доказательную базу по причине небольшого количества таких исследований, маленьких исследуемых групп, отсутствия единого дизайна и адекватных инструментов оценки эффективности способа воздействия. Всё это диктует необходимость проведения более качественных исследований как медикаментозной, так и немедикаментозной симптоматической коррекции различных нарушений при ЛВД. Дальнейшая разработка и исследование эффективности нозомодифицирующей терапии сохраняют надежду на профилактику и замедление развития данного высокоинвалидизирующего заболевания в будущем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hodges J.R. Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. *Neurology*. 2001; 56(Suppl. 4): S6–10. https://doi.org/10.1212/WNL.56.suppl_4.S6
2. Rohrer J.D., Guerreiro R., Vandrovcova J., Uphill J., Reiman D., Beck J., et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009; 73(18): 1451–6. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf997a
3. Mackenzie I.R., Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J. Neurochem*. 2016; 138(Suppl. 1): 54–70. https://doi.org/10.1111/jnc.13588
4. Михайлова Н.М., Гаврилова С.И. Альцгеймеровский центр-инновационная модель амбулаторной помощи пожилым больным с когнитивными расстройствами и деменцией. *Психиатрия*. 2015; (3): 42–51.
5. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А. и соавт. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; (2): 30–5.
6. Snowden J.S. Snowden J.S., Thompson J.C., Stopford C.L., Richardson A.M., Gerhard A., et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*. 2011; 134(9): 2478–92. https://doi.org/10.1093/brain/awr189
7. 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): 2456–77. https://doi.org/10.1093/brain/awr179
8. Gregory C.A., Serra-Mestres J., Hodges J.R. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol*. 1999; 12(2): 128–35
9. Hodges J.R. *Cognitive Assessment for Clinicians*. Oxford: Oxford University Press; 2018.
10. 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): 1006–14. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6
11. Seeley W.W., Bauer A.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L., Kramer J.H., Weiner M., et al. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005; 64(8): 1384–90. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C
12. Ng A.S., Rademakers R., Miller B.L. Frontotemporal dementia: a bridge between dementia and neuromuscular disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2015; 1338(1): 71–93. https://doi.org/10.1111/nyas.12638
13. Tan R.H., Guennewig B., Dobson-Stone C., Kwok J.B., Kril J.J., Kiernan M.C., et al. The underacknowledged PPA-ALS: A unique clinicopathologic subtype with strong heritability. *Neurology*. 2019; 92(12): e1354–66. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007146
14. Rowe J.B. Rowe J.B. Parkinsonism in frontotemporal dementias. *Int. Rev. Neurobiol*. 2019; 149: 249–75. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.012
15. 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): 2456–77. https://doi.org/10.1093/brain/awr179
16. Nestor P.J., Altomare D., Festari C., Drzezga A., Rivolta J., Walker Z., et al. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018; 45(9): 1509–25. https://doi.org/10.1007/s00259-018-4035-y
17. Jack C.R., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Feldman H.H., Frisoni G.B., et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016; 87(5): 539–47. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923
18. Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A.M., Neuhaus J., et al. Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005; 65(11): 1817–9. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63
19. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Илларионшкин С.Н. Генетическое разнообразие лобно-височной деменции. *Молекулярная биология*. 2020; 54(1): 17–28. https://doi.org/10.31857/S0026898420010139
20. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Илларионшкин С.Н. Частота распространённых генетических форм лобно-височной деменции в российской когорте пациентов. *Медицинская Генетика*. 2020; 19(4): 30–2. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.04.30-32
21. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Бердникович Е.С., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н., Гришина Д.А. и соавт. C9orf72-ассоциированная форма лобно-височной деменции в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(9): 98–106. https://doi.org/10.17116/jnevro202012009198
22. Shpilyukova Y., Fedotova E., Abramycheva N., Grishina D., Seliverstova E., Illarioshkin S. Frequency of GRN-associated cases in a Russian cohort of patients with frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2021; 17: e051043. https://doi.org/10.1002/alz.051043
23. Hsiung G.Y., Feldman H.H. GRN frontotemporal dementia. In: *GeneReviews® [Internet]*. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2022.
24. Брутян А.Г., Брутян А.Г., Корепина О.С., Абрамова А.А., Белякова-Бодина А.И. Роль электроэнцефалографии в диагностике болезни Крейтцфельдта–Якоба. *Нервные болезни*. 2019; (4): 24–31. https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12133
25. Korhonen V.E., Solje E., Suhonen N.M., Rauramaa T., Vanninen R., Remes A.M., et al. Frontotemporal dementia as a comorbidity to idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a short review of literature and an unusual case. *Fluids Barriers CNS*. 2017; 14(1): 10. https://doi.org/10.1186/s12987-017-0060-7

26. Bastiaansen A.E., van Steenhoven R.W., de Bruijn M.A., Crijnen Y.S., van Sonderen A., van Coevorden-Hameete M.H., et al. Autoimmune encephalitis resembling dementia syndromes. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2021; 8(5): e1039. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001039
27. Ducharme S., Bajestan S., Dickerson B.C., Voon V. Psychiatric presentations of C9orf72 mutation: what are the diagnostic implications for clinicians? *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci*. 2017; 29(3): 195–205. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16090168
28. Ducharme S., Ducharme S., Dols A., Laforce R., Devenney E., Kumfor F., et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020; 143(6): 1632–50. https://doi.org/10.1093/brain/awaa112
29. Portugal M.D., Marinho V., Laks J. Pharmacological treatment of frontotemporal lobar degeneration: systematic review. *Braz. J. Psychiatry*. 2011; 33(1): 81–90. https://doi.org/10.1590/S1516-44462011000100016
30. Nardell M., Tampi R.R. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen*. 2014; 29(2): 123–32. https://doi.org/10.1177%2F1533317513507375
31. Buoli M., Serati M., Caldiroli A., Galimberti D., Scarpini E., Altamura A.C. Pharmacological management of psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: a systematic review. *J. Geriatr. Psychiatry. Neuro*. 2017; 30(3): 162–9. https://doi.org/10.1177%2F0891988717700506
32. Trieu C., Gossink F., Stek M.L., Scheltens P., Pijnenburg Y.A., Dols A. Effectiveness of pharmacological interventions for symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Cogn. Behav. Neurol*. 2020; 33(1): 1–5. https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000217
33. Callegari I., Mattei C., Benassi F., Krueger F., Grafman J., Yaldizli Ö., et al. Agomelatine improves apathy in frontotemporal dementia. *Neurodegener. Dis*. 2016; 16(5-6): 352–6. https://doi.org/10.1159/000445873
34. Finger E.C., MacKinley J., Blair M., Oliver L.D., Jesso S., Tartaglia M.C., et al. Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology*. 2015; 84(2): 174–81. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001133
35. Huey E.D., Garcia C., Wassermann E.M., Tierney M.C., Grafman J. Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 69(12): 1981. https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1219a
36. Jesso S., Morlog D., Ross S., Pell M.D., Pasternak S.H., Mitchell D.G., et al. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134(9): 2493–501. https://doi.org/10.1093/brain/awr171
37. Kimura T., Hayashida H., Furukawa H., Takamatsu J. Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: effect of Yokukansan on behavioral symptoms. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2010; 64(2): 207–10. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02072.x
38. Pardini M., Serrati C., Guida S, Mattei C., Abate L., Massucco D., et al. Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: a proof-of-concept study. *Neurodegener. Dis*. 2015; 15(1): 58–62. https://doi.org/10.1159/000369811
39. Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.I., Grossman M., Onyike C., Graf-Radford N., et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 149–56. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70320-4
40. Diehl-Schmid J., Förstl H., Perneczky R., Pohl C., Kurz A. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008; 23(7): 754–9. https://doi.org/10.1002/gps.1973
41. Vercelletto M., Boutoleau-Bretonnière C., Volteau C., Puel M., Auriacombe S., Sarazin M., et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J. Alzheimers. Dis*. 2011; 23(4): 749–59. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101632
42. Gu X.H., Xu J., Wei C.S. P3-303: Memantine in patients with behavioral variant frontotemporal dementia: An open-label pilot study. *Alzheimer's & Dementia*. 2015; 11(7S Pt. 16): P751–3. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.1677
43. Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2004; 17(4): 355–9. https://doi.org/10.1159/000077171
44. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cazzato G., Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. *Eur. Neurol*. 2003; 49(1): 13–9. https://doi.org/10.1159/000067021
45. Rahman S., Robbins T.W., Hodges J.R., Mehta M.A., Nestor P.J., Clark L., et al. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(3): 651–8. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300886
46. 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. https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823033f3
47. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cattaruzza T., Cazzato G., Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia. *Drugs Aging*. 2004; 21(14): 931–7. https://doi.org/10.2165/00002512-200421140-00003
48. Devanand D.P., Pelton G.H., D'Antonio K., Strickler J.G., Kreisl W.C., Noble J., et al. Low-dose Lithium treatment for agitation and psychosis in Alzheimer's disease and Frontotemporal dementia: A case series. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2017; 31(1): 73. https://doi.org/10.1097%2FWAD.0000000000000161
49. Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2007; 21(2): 164–6. https://doi.org/10.1097/wad.0b013e318047df5d
50. Ikeda M., Shigenobu K., Fukuhara R., Hokoishi K., Maki N., Nebu A., et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2004; 17(3): 117–21. https://doi.org/10.1159/000076343
51. Furlan J.C., Henri-Bhargava A., Freedman M. Clomipramine in the treatment of compulsive behavior in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2014; 28(1): 95–8. https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318265c104
52. Shinagawa S., Nakajima S., Plitman E., Graff-Guerrero A., Mimura M., Nakayama K., et al. Non-pharmacological management for patients with frontotemporal dementia: a systematic review. *J. Alzheimers. Dis*. 2015; 45(1): 283–93. https://doi.org/10.3233/jad-142109
53. Mioshi E., Bristow M., Cook R., Hodges J.R. Factors underlying caregiver stress in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2009; 27(1): 76–81. https://doi.org/10.1159/000193626
54. Chow T.W., Pio F.J., Rockwood K. An international needs assessment of caregivers for frontotemporal dementia. *Can. J. Neurol. Sci*. 2011; 38(5): 753–7. https://doi.org/10.1017/S0317167100054147
55. Luscombe G., Brodaty H., Freeth S. Younger people with dementia: diagnostic issues, effects on carers and use of services. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 1998; 13(5): 323–30. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199805)13:5%3C323::AID-GPS768%3E3.0.CO;2-O
56. Rosness T.A., Haugen P.K., Engedal K. Support to family carers of patients with frontotemporal dementia. *Aging Ment. Health*. 2008; 12(4): 462–6. https://doi.org/10.1080/13607860802224334
57. Chemali Z., Withall A., Daffner K.R. The plight of caring for young patients with frontotemporal dementia. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2010; 25(2): 109–15. https://doi.org/10.1177/1533317509352335
58. Tanabe H., Ikeda M., Komori K. Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration–based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 1999; 10(Suppl. 1): 50–4. https://doi.org/10.1159/000051213
59. Yokota O., Fujisawa Y., Takahashi J., Terada S., Ishihara T., Nakashima H., et al. Effects of group-home care on behavioral symptoms, quality of life, and psychotropic drug use in patients with frontotemporal dementia. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2006; 7(5): 335–7. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2006.02.012

60. Wylie M.A., Shnall A., Onyike C.U., Huey E.D. Management of frontotemporal dementia in mental health and multidisciplinary settings. *Int. Rev. Psychiatry*. 2013; 25(2): 230–6. https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776949
61. Carthery-Goulart M.T., Silveira A.D., Machado T.H., Mansur L.L., Parente M.A., Senaha M.L., et al. Nonpharmacological interventions for cognitive impairments following primary progressive aphasia: A systematic review of the literature. *Dement. Neuropsychol*. 2013; 7(1): 122–31. https://doi.org/10.1590/S1980-57642013DN70100018
62. Cotelli M., Manenti R., Ferrari C., Gobbi E., Macis A., Cappa S.F. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2020; 108: 498–525. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.003
63. Cheng S.T., Chow P.K., Song Y.Q., Edwin C.S., Chan A.C., Lee T.M., et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014; 22(1): 63–74. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.060
64. Denkinger M.D., Nikolaus T., Denkinger C., Lukas A. Physical activity for the prevention of cognitive decline. *Z. Gerontol. Geriatr*. 2012; 45(1): 11–6. https://doi.org/10.1007/s00391-011-0262-6

## REFERENCES

1. Hodges J.R. Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. *Neurology*. 2001; 56(Suppl. 4): S6–10. https://doi.org/10.1212/WNL.56.suppl_4.S6
2. Rohrer J.D., Guerreiro R., Vandrovcova J., Uphill J., Reiman D., Beck J., et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009; 73(18): 1451–6. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf997a
3. Mackenzie I.R., Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J. Neurochem*. 2016; 138(Suppl. 1): 54–70. https://doi.org/10.1111/jnc.13588
4. Mikhaylova N.M., Gavrilova S.I. Alzheimer's disease center: innovation model of outpatient assistance for the elderly patients with cognitive disorders and dementia. *Psikhiatriya*. 2015; (3): 42–51. (in Russian)
5. Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., Stepkina D.A., Lokshina A.B., Mkhitaryan E.A., et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012; (2): 30–5. (in Russian)
6. Snowden J.S. Snowden J.S., Thompson J.C., Stopford C.L., Richardson A.M., Gerhard A., et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*. 2011; 134(9): 2478–92. https://doi.org/10.1093/brain/awr189
7. 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): 2456–77. https://doi.org/10.1093/brain/awr179
8. Gregory C.A., Serra-Mestres J., Hodges J.R. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol*. 1999; 12(2): 128–35
9. Hodges J.R. *Cognitive Assessment for Clinicians*. Oxford: Oxford University Press; 2018.
10. 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): 1006–14. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6
11. Seeley W.W., Bauer A.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L., Kramer J.H., Weiner M., et al. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005; 64(8): 1384–90. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C
12. Ng A.S., Rademakers R., Miller B.L. Frontotemporal dementia: a bridge between dementia and neuromuscular disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2015; 1338(1): 71–93. https://doi.org/10.1111/nyas.12638
13. Tan R.H., Guennewig B., Dobson-Stone C., Kwok J.B., Kril J.J., Kiernan M.C., et al. The underacknowledged PPA-ALS: A unique clinicopathologic subtype with strong heritability. *Neurology*. 2019; 92(12): e1354–66. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007146
14. Rowe J.B. Rowe J.B. Parkinsonism in frontotemporal dementias. *Int. Rev. Neurobiol*. 2019; 149: 249–75. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.012
15. 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): 2456–77. https://doi.org/10.1093/brain/awr179
16. Nestor P.J., Altomare D., Festari C., Drzezga A., Rivolta J., Walker Z., et al. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018; 45(9): 1509–25. https://doi.org/10.1007/s00259-018-4035-y
17. Jack C.R., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Feldman H.H., Frisoni G.B., et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016; 87(5): 539–47. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923
18. Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A.M., Neuhaus J., et al. Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005; 65(11): 1817–9. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63
19. Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Genetic diversity of frontotemporal dementia. *Molekulyarnaya biologiya*. 2020; 54(1): 17–28. https://doi.org/10.31857/S0026898420010139 (in Russian)
20. Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Abramycheva N.Yu., Illarioshkin S.N. Frequency of common genetic forms of frontotemporal dementia in a Russian cohort of patients. *Meditsinskaya Genetika*. 2020; 19(4): 30–2. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.04.30-32 (in Russian)
21. Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Berdnikovich E.S., Konovalov R.N., Zakharova M.N., Grishina D.A., et al. C9ORF72-Associated frontotemporal dementia in the Russian population. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. CC Korsakova*. 2020; 120(9): 98–106. https://doi.org/10.17116/jnevro202012009198 (in Russian)
22. Shpilyukova Y., Fedotova E., Abramycheva N., Grishina D., Seliverstova E., Illarioshkin S. Frequency of GRN-associated cases in a Russian cohort of patients with frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2021; 17: e051043. https://doi.org/10.1002/alz.051043
23. Hsiung G.Y., Feldman H.H. GRN frontotemporal dementia. In: *GeneReviews®[Internet]*. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2022.
24. Brutyan A.G., Brutyan A.G., Korepina O.S., Abramova A.A., Belyakova-Bodina A.I. The role of electroencephalography in the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Nervnye bolezni*. 2019; (4): 24–31. https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12133 (in Russian)
25. Korhonen V.E., Solje E., Suhonen N.M., Rauramaa T., Vanninen R., Remes A.M., et al. Frontotemporal dementia as a comorbidity to idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a short review of literature and an unusual case. *Fluids Barriers CNS*. 2017; 14(1): 10. https://doi.org/10.1186/s12987-017-0060-7
26. Bastiaansen A.E., van Steenhoven R.W., de Bruijn M.A., Crijnen Y.S., van Sonderen A., van Coevorden-Hameete M.H., et al. Autoimmune encephalitis resembling dementia syndromes. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2021; 8(5): e1039. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001039
27. Ducharme S., Bajestan S., Dickerson B.C., Voon V. Psychiatric presentations of C9orf72 mutation: what are the diagnostic implications for clinicians? *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci*. 2017; 29(3): 195–205. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16090168
28. Ducharme S., Ducharme S., Dols A., Laforce R., Devenney E., Kumfor F., et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020; 143(6): 1632–50. https://doi.org/10.1093/brain/awaa112
29. Portugal M.D., Marinho V., Laks J. Pharmacological treatment of frontotemporal lobar degeneration: systematic review. *Braz. J. Psychiatry*. 2011; 33(1): 81–90. https://doi.org/10.1590/S1516-44462011000100016
30. Nardell M., Tampi R.R. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials.

*Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen*. 2014; 29(2): 123–32. https://doi.org/10.1177%2F1533317513507375
31. Buoli M., Serati M., Caldiroli A., Galimberti D., Scarpini E., Altamura A.C. Pharmacological management of psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: a systematic review. *J. Geriatr. Psychiatry. Neuro*. 2017; 30(3): 162–9. https://doi.org/10.1177%2F0891988717700506
32. Trieu C., Gossink F., Stek M.L., Scheltens P., Pijnenburg Y.A., Dols A. Effectiveness of pharmacological interventions for symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Cogn. Behav. Neurol*. 2020; 33(1): 1–5. https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000217
33. Callegari I., Mattei C., Benassi F., Krueger F., Grafman J., Yaldizli Ö., et al. Agomelatine improves apathy in frontotemporal dementia. *Neurodegener. Dis*. 2016; 16(5-6): 352–6. https://doi.org/10.1159/000445873
34. Finger E.C., MacKinley J., Blair M., Oliver L.D., Jesso S., Tartaglia M.C., et al. Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology*. 2015; 84(2): 174–81. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001133
35. Huey E.D., Garcia C., Wassermann E.M., Tierney M.C., Grafman J. Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 69(12): 1981. https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1219a
36. Jesso S., Morlog D., Ross S., Pell M.D., Pasternak S.H., Mitchell D.G., et al. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134(9): 2493–501. https://doi.org/10.1093/brain/awr171
37. Kimura T., Hayashida H., Furukawa H., Takamatsu J. Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: effect of Yokukansan on behavioral symptoms. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2010; 64(2): 207–10. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02072.x
38. Pardini M., Serrati C., Guida S., Mattei C., Abate L., Massucco D., et al. Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: a proof-of-concept study. *Neurodegener. Dis*. 2015; 15(1): 58–62. https://doi.org/10.1159/000369811
39. Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.I., Grossman M., Onyike C., Graf-Radford N., et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 149–56. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70320-4
40. Diehl-Schmid J., Förstl H., Perneczky R., Pohl C., Kurz A. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008; 23(7): 754–9. https://doi.org/10.1002/gps.1973
41. Vercelletto M., Boutoleau-Bretonnière C., Volteau C., Puel M., Auriacombe S., Sarazin M., et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J. Alzheimers. Dis*. 2011; 23(4): 749–59. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101632
42. Gu X.H., Xu J., Wei C.S. P3-303: Memantine in patients with behavioral variant frontotemporal dementia: An open-label pilot study. *Alzheimer's & Dementia*. 2015; 11(7S Pt. 16): P751–3. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.1677
43. Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2004; 17(4): 355–9. https://doi.org/10.1159/000077171
44. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cazzato G., Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. *Eur. Neurol*. 2003; 49(1): 13–9. https://doi.org/10.1159/000067021
45. Rahman S., Robbins T.W., Hodges J.R., Mehta M.A., Nestor P.J., Clark L., et al. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(3): 651–8. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300886
46. 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. https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823033f3
47. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cattaruzza T., Cazzato G., Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia. *Drugs Aging*. 2004; 21(14): 931–7. https://doi.org/10.2165/00002512-200421140-00003
48. Devanand D.P., Pelton G.H., D'Antonio K., Strickler J.G., Kreisl W.C., Noble J., et al. Low-dose Lithium treatment for agitation and psychosis in Alzheimer's disease and Frontotemporal dementia: A case series. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2017; 31(1): 73. https://doi.org/10.1097%2FWAD.0000000000000161
49. Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2007; 21(2): 164–6. https://doi.org/10.1097/wad.0b013e318047df5d
50. Ikeda M., Shigenobu K., Fukuhara R., Hokoishi K., Maki N., Nebu A., et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2004; 17(3): 117–21. https://doi.org/10.1159/000076343
51. Furlan J.C., Henri-Bhargava A., Freedman M. Clomipramine in the treatment of compulsive behavior in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2014; 28(1): 95–8. https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318265c104
52. Shinagawa S., Nakajima S., Plitman E., Graff-Guerrero A., Mimura M., Nakayama K., et al. Non-pharmacological management for patients with frontotemporal dementia: a systematic review. *J. Alzheimers. Dis*. 2015; 45(1): 283–93. https://doi.org/10.3233/jad-142109
53. Mioshi E., Bristow M., Cook R., Hodges J.R. Factors underlying caregiver stress in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2009; 27(1): 76–81. https://doi.org/10.1159/000193626
54. Chow T.W., Pio F.J., Rockwood K. An international needs assessment of caregivers for frontotemporal dementia. *Can. J. Neurol. Sci*. 2011; 38(5): 753–7. https://doi.org/10.1017/S0317167100054147
55. Luscombe G., Brodaty H., Freeth S. Younger people with dementia: diagnostic issues, effects on carers and use of services. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 1998; 13(5): 323–30. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199805)13:5%3C323::AID-GPS768%3E3.0.CO;2-O
56. Rosness T.A., Haugen P.K., Engedal K. Support to family carers of patients with frontotemporal dementia. *Aging Ment. Health*. 2008; 12(4): 462–6. https://doi.org/10.1080/13607860802224334
57. Chemali Z., Withall A., Daffner K.R. The plight of caring for young patients with frontotemporal dementia. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2010; 25(2): 109–15. https://doi.org/10.1177/1533317509352335
58. Tanabe H., Ikeda M., Komori K. Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration–based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 1999; 10(Suppl. 1): 50–4. https://doi.org/10.1159/000051213
59. Yokota O., Fujisawa Y., Takahashi J., Terada S., Ishihara T., Nakashima H., et al. Effects of group-home care on behavioral symptoms, quality of life, and psychotropic drug use in patients with frontotemporal dementia. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2006; 7(5): 335–7. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2006.02.012
60. Wylie M.A., Shnall A., Onyike C.U., Huey E.D. Management of frontotemporal dementia in mental health and multidisciplinary settings. *Int. Rev. Psychiatry*. 2013; 25(2): 230–6. https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776949
61. Carthery-Goulart M.T., Silveira A.D., Machado T.H., Mansur L.L., Parente M.A., Senaha M.L., et al. Nonpharmacological interventions for cognitive impairments following primary progressive aphasia: A systematic review of the literature. *Dement. Neuropsychol*. 2013; 7(1): 122–31. https://doi.org/10.1590/S1980-57642013DN70100018
62. Cotelli M., Manenti R., Ferrari C., Gobbi E., Macis A., Cappa S.F. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2020; 108: 498–525. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.003
63. Cheng S.T., Chow P.K., Song Y.Q., Edwin C.S., Chan A.C., Lee T.M., et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014; 22(1): 63–74. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.060
64. Denkinger M.D., Nikolaus T., Denkinger C., Lukas A. Physical activity for the prevention of cognitive decline. *Z. Gerontol. Geriatr*. 2012; 45(1): 11–6. https://doi.org/10.1007/s00391-011-0262-6