

© Фёдорова Я.Б., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.899; 616.89-02-053; 616.894-053.8; 616.8-00-053.9(072)

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-76-96>

Эволюция концепций дифференциальной диагностики лобно-височной деменции

Яна Борисовна Фёдорова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Яна Борисовна Фёдорова, yfedorova@yandex.ru

Резюме

Обоснование: лобно-височная деменция (ЛВД) — группа нейродегенеративных заболеваний с началом обычно в пресенильном возрасте. На начальном этапе заболевания клиническая картина представлена поведенческими нарушениями и относительно сохраненными когнитивными функциями. Ранние стадии ЛВД необходимо дифференцировать от других деменций и иных психических заболеваний. **Цель обзора:** анализ научных публикаций по проблеме дифференциальной диагностики лобно-височной деменции. **Материал и методы:** по ключевым словам «лобно-височная деменция», «лобно-височная долевая дегенерация», «дифференциальная диагностика лобно-височных деменций», «поведенческий вариант лобно-височной деменции» отобраны и проанализированы публикации в научных базах сети интернет за последние два десятилетия. **Результаты:** единодушно признается, что диагностика ЛВД на начальном этапе заболевания представляет трудности. Поведенческий вариант ЛВД (П-ЛВД) является наиболее распространенной формой ЛВД и составляет половину всех случаев ЛВД с ранним началом. По мнению большинства исследователей, именно этот вариант ЛВД представляет наибольшие диагностические трудности. Для клинических симптомов П-ЛВД характерно значительное совпадение с симптомами нейродегенеративных заболеваний и таких психических болезней, как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройства личности. **Заключение:** несмотря на прогресс нейронаук и медицинских технологий, доказательность прижизненной диагностики ЛВД, особенно на ранних этапах заболевания, ограничена вследствие недостаточной степени разрешения методов нейровизуализации и отсутствия специфических биомаркеров. Анализ научных публикаций демонстрирует значительное расширение спектра диагностических методов, однако их практическое применение по разным причинам остается проблематичным. В обзоре литературы освещены некоторые диагностические методы, которые можно применить при подозрении на ЛВД, представлены научно обоснованные дифференциально-диагностические рекомендации, повышающие точность ранней диагностики ЛВД. Утверждается, что чувствительность и специфичность почти всех диагностических методов возрастает по мере прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: лобно-височная деменция, лобно-височная долевая дегенерация, поведенческий вариант лобно-височной деменции, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Фёдорова Я.Б. Эволюция концепций дифференциальной диагностики лобно-височной деменции. *Психиатрия*. 2023;21(7):76–96. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-76-96>

REVIEW

UDC 616.899; 616.89-02-053; 616.894-053.8; 616.8-00-053.9(072)

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-76-96>

Evolution of Concepts of Differential Diagnostics in Frontotemporal Dementia

Yana B. Fedorova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Yana B. Fedorova, yfedorova@yandex.ru

Summary

Background: fronto-temporal dementia (FTD) is a group of neurodegenerative diseases, with onset usually in presenile age, the clinical picture is manifested by behavioral disorders and relatively intact cognitive features in the initial disease. In the early stages of FTD, it is difficult to differentiate this type from other dementias or other mental diseases. The **aim was** to analyse recent scientific publications on the problem of differential diagnostics of frontotemporal dementia. **Material and methods:** using the keywords "frontotemporal dementia", "frontotemporal lobar degeneration", "differential diagnosis of frontotemporal dementia", "behavioral variant of frontotemporal dementia", selected and analyze publications for the last two decades. **Results:** the behavioral variant of FTD (bv-FTD) is the most common form of FTD, accounting for 50% of all cases of FTD, and especially

in cases with early onset. Predominantly, this variant of FTD presents diagnostic difficulties, due to the limited accuracy of neuroimaging examinations and the lack of specific biomarkers. The clinical symptoms of bv-FTD are characterized by considerable overlap with symptoms of neurodegenerative diseases and mental diseases, such as schizophrenia, bipolar affective disorder, obsessive-compulsive disorder, and personality disorders. **Conclusion:** the diagnosis of FTD at the initial stage of the disease is problematic and difficult, the sensitivity and specificity of almost all diagnostic methods increase as the disease progresses. This literature review highlights some of the diagnostic methods that can be used in suspected cases of FTD and informs about the differential diagnostics recommendations that have been developed to improve the accuracy of FTD diagnosis.

Keywords: frontotemporal dementia, frontotemporal lobar degeneration, behavioral variant of frontotemporal dementia, differential diagnostics

For citation: Fedorova Ya.B. Evolution of Concepts of Differential Diagnostics in Frontotemporal Dementia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):76–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-76-96>

ВВЕДЕНИЕ

Пациентам с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ), особенно с ранним началом, нередко ошибочно устанавливают диагноз иного психического расстройства. Неправильная диагностика НДЗ обусловлена тем, что нейropsychиатрические симптомы не являются специфичными для какого-либо одного заболевания и могут наблюдаться при различных формах психической патологии. Длительность продромального периода НДЗ усугубляет диагностические трудности. Сложности диагностики возникают и при болезни Альцгеймера (БА), но значительно чаще несвоевременно устанавливают диагноз пациентам с поведенческим вариантом лобно-височной деменции (ЛВД).

Лобно-височная деменция представляет группу прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний с глубоким распадом личности и грубым нарушением социального функционирования в сочетании с расстройствами речи, обусловленными дегенерацией лобных и передних височных долей головного мозга. В настоящее время выделяют следующие основные клинические синдромы ЛВД: поведенческий вариант ЛВД (П-ЛВД) и три клинических варианта первично прогрессирующей афазии (ППА). В группу ППА включены семантический вариант ППА (С-ППА, семантическая деменция), ППА со снижением беглости речи или аграмматический вариант ППА (А-ППА) и логопенический вариант (Л-ППА).

Поведенческий вариант ЛВД (П-ЛВД) является наиболее распространенной формой ЛВД и составляет около 50% всех случаев ЛВД с ранним началом [1]. Именно этот вариант ЛВД представляет наибольшие диагностические трудности, в особенности на начальных этапах заболевания. Клиническая картина П-ЛВД характеризуется разнообразной психопатологической симптоматикой, что делает необходимым проведение дифференциальной диагностики с другими психическими заболеваниями [2–4], а на этапе формирования деменции — с БА и другими НДЗ с выраженным когнитивным снижением [5, 6].

Понятие лобно-височной долевой дегенерации (ЛВДД) используется для определения гетерогенной группы заболеваний с нейродегенеративным поражением лобных и передних височных долей головного мозга. Отмечается, что эти заболевания совпадают частично или полностью как по клиническим

проявлениям, так и по гистологической картине [7]. Множество подтипов ЛВДД объясняется наличием специфических видов внутриклеточных белковых включений, ассоциированных с разной степенью атрофии, утраты нейронов и глиоза лобной и височных долей мозга [8]. Автором этой работы показано, что биохимическая структура патологических белков, таких как тау-протеин, ДНК-связывающий белок 43 транскриптивного ответа (TDP-43), принимающих участие в патогенетических механизмах ЛВДД, является общим патологическим субстратом и для ЛВД, что позволило объединить их в одну группу, но рассматривать каждое из них как отдельную клинико-патологическую единицу. Утверждается, что эти заболевания отличаются особенностями клинических проявлений и различиями в накоплении и распределении патологических белков и других морфологических включений [8].

Достижения молекулярной генетики, в частности открытие нескольких генетических мутаций, связанных с ЛВДД, и идентификация TDP-43 как патологического белка, позволили разработать в 2007 г. консенсусный документ, содержащий патоморфологические диагностические и нозологические критерии ЛВДД [9]. Несмотря на то что предложенная номенклатура не была бесспорной, международные эксперты приняли решение сохранить ее в качестве общей терминологии для обозначения патологических состояний, которые обычно ассоциируются с клиническими проявлениями ЛВД [8].

В настоящее время к заболеваниям, составляющим группу ЛВДД, помимо ЛВД, причисляют более 20 нейродегенеративных заболеваний с выраженными симптомами нарушения двигательных функций. В группу ЛВДД включены прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), кортикобазальная дегенерация (КБД), болезнь аргиофильных гранул (БАГ), болезнь двигательного нейрона, спорадическая мультисистемная таупатия с глобулярными включениями (МТГВ), диффузная нейрофибриллярная клубочковая деменция с кальцификациями (ДДНК; DNTC, Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification) и другие заболевания, патологическая картина которых определяется наличием тау-протеина [7, 10]. Эти заболевания достаточно точно диагностируют при первых неврологических симптомах заболевания. Необходимость дифференциальной диагностики возникает в случаях, когда инициальные

Таблица 1. Частота диагностических ошибок при нейродегенеративных заболеваниях (цит. по J.D. Woolley и соавт. [12])**Table 1** Misdiagnosis rates in neurodegenerative diseases (cited from J.D. Woolley et al. [12])

Нейродегенеративное заболевание/Neurodegenerative disease	Количество пациентов в группах/Number of patients in groups (n = 252)	Предварительный психиатрический диагноз/Prior psychiatric diagnosis, %
Поведенческий вариант ЛВД/Behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD)	69	52,2
Болезнь Альцгеймера/Alzheimer's disease	65	23,1
Семантическая деменция/Semantic dementia (SemD)	41	24,4
ППА со снижением беглости речи/Progressive non-fluent aphasia (PNFA)	17	11,8
Кортикобазальная дегенерация/ Corticobasal degeneration	25	–
Прогрессирующий надъядерный паралич/Progressive supranuclear palsy	15	–
Боковой амиотрофический склероз/Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	20	–

этапы ЛВДД характеризуются психопатологическими расстройствами.

Цель обзора: провести анализ научных публикаций по проблеме дифференциальной диагностики ЛВД, прежде всего, поведенческого варианта, с опорой на данные генетических и нейровизуализационных исследований в отграничении от психических заболеваний и соматоневрологической патологии.

Материал и методы: по ключевым словам «лобно-височная деменция», «лобно-височная долевая дегенерация», «поведенческий вариант лобно-височной деменции», «дифференциальная диагностика лобно-височных деменций» и их англоязычных аналогов проведен поиск научных публикаций на сайтах MEDLINE/PubMed, PsycINFO, Cochrane, издательств Elsevier и Springer за последние два десятилетия. Помимо этого, использованы материалы монографий зарубежных авторов. Настоящая публикация посвящена изучению современных аспектов дифференциальной диагностики ЛВД. Отобраны источники, содержащие наиболее полную информацию по вопросу дифференциальной диагностики.

Клинические особенности П-ЛВД

В 2011 г. участники международного консорциума разработали новый набор клинических диагностических критериев поведенческого варианта ЛВД [11], отражающих поведенческие и аффективные симптомы, а также три степени точности прижизненной диагностики П-ЛВД (возможный, вероятный, определенный диагноз). Акцентирована диагностическая роль нейровизуализационных методов обследования и выявления патогенных мутаций при генетическом исследовании.

В работе J.D. Woolley и соавт. [12] показано, что средняя амлиция (отсрочка) установления правильного диагноза П-ЛВД составила 33,3 ($\pm 3,4$) мес. Наибольшая длительность отсрочки составила 81 мес. у пациентки, у которой изначально была диагностирована шизофрения. При систематическом анализе 252 карт пациентов с диагнозом НДЗ авторы проанализировали частоту и факторы риска постановки иного психиатрического диагноза, нежели НДЗ. К ним отнесены ранний возраст начала заболевания, уровень образования,

наследственнаяотягощенность. При ретроспективном анализе установлено, что 28,2% пациентов с НДЗ ранее получали иной психиатрический диагноз, чаще всего депрессивное расстройство. У пациентов с П-ЛВД предварительный психиатрический диагноз устанавливался значительно чаще (52,2%), чем у больных деменцией при БА (23,1%), семантической деменцией (С-ППА) (24,4%) или ППА со снижением беглости речи (11,8%) (табл. 1). При П-ЛВД чаще, чем при других НДЗ, устанавливался диагноз шизофрении или биполярного аффективного расстройства.

Средний возраст пациентов с П-ЛВД, которым был изначально установлен психиатрический диагноз, был значительно меньше, чем у пациентов с другими НДЗ. Средний возраст начала заболевания у пациентов с П-ЛВД составил 50,8 года (10,2), при других НДЗ — 57,2 года (6,9). У больных с П-ЛВД был более высокий уровень образования, а женщины чаще, чем мужчины, получали предварительный психиатрический диагноз.

Таким образом, показано, что пациенты с П-ЛВД подвержены наибольшему риску неправильной первичной диагностики. Ошибочная диагностика в этих случаях может привести к потере времени на начальном этапе заболевания, необоснованному длительному применению высоких доз нейролептиков или антидепрессантов в условиях специализированных психиатрических отделений. Риск развития экстрапирамидных побочных реакций и выраженного ухудшения когнитивного функционирования усугубляет страдания пациента и лиц из его ближайшего окружения. Отмечая значительное симптоматическое совпадение ранних симптомов НДЗ и первичных психических расстройств, авторы обращают внимание клиницистов на то, что НДЗ могут начаться и на третьем десятилетии жизни, а ранние психопатологические симптомы могут быть на самом деле продромом НДЗ.

Нейровизуализационные аспекты диагностики ЛВД

По мнению экспертов международного консорциума, особенно важна роль нейровизуализационных методов в дифференциальной диагностике П-ЛВД [11]. Определены зоны и области головного мозга,

Таблица 2. Характеристики симптомов П-ЛВД в зависимости от анатомической локализации церебральных повреждений (цит. по W.W. Seeley [1])**Table 2** Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Symptom Characteristics (cited from W.W. Seeley [1])

Симптом/признак/Symptom/feature	Анатомическая локализация/Anatomy	Частота встречаемости/Frequency	Прогнозируемые варианты ЛВД/ Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) predicted
Апатия/Apathetic symptoms	Медиальная лобная, передняя поясная кора/Medial frontal, anterior cingulate cortex	Высокая /High ~80%	Все варианты/All variants
Расторможенность/Disinhibition	Вентральная передняя часть островка, орбитофронтальная область/Ventral anterior insula, orbito-frontal area	Высокая/High ~80%	Все варианты/All variants
Обсессивно-компульсивное расстройство/Obsessive compulsive disorder	Вентральная часть полосатого тела и бледного шара/Ventral striatum and pallidum	Высокая/High ~80%	Все варианты/All variants
Изменения пищевого поведения/Eating disorder	Передняя часть островка, вентральная часть полосатого тела, гипоталамус/Anterior insula, ventral striatum, hypothalamus	Средняя/Moderate ~50%	Все варианты/All variants
Преобладающий фронтальный (лобный) нейропсихологический дефицит/Dominant frontal neuropsychological deficit	Дорсолатеральная префронтальная область/Dorsolateral prefrontal area	Периодическая/Episodic ~30%	Все варианты/All variants
Болезнь двигательных нейронов/Motor neuron disease	Верхние и нижние двигательные нейроны/Upper and lower motor neurons	Периодическая/Episodic ~30%	TDP-B, TDP, вне классификации/Outside of classification
Проблемы глазодвигательного контроля/Problems of oculomotor control	Дорсальный средний мозг, лобные глазные поля/Dorsal midbrain, frontal eye areas	Периодическая/Episodic ~25%	Прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация/Progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration
Семантическое снижение распознавания лиц, эмоций и слов/Emotion recognition impairment	Передняя височная область/Anterior temporal region	Периодическая/Episodic ~20%	TDP-C >> болезнь Пика, болезнь Паркинсона/Peak's disease/Parkinson disease
Выраженная эпизодическая амнезия/Severe episodic amnesia	Энторинально-гиппокампальная область/Entorhinal-hippocampal region	Низкая/Lower < 10%	TDP-A или TDP-B с гиппокампальным склерозом/ TDP-A or TDP-B with hippocampal sclerosis
Адинамическая афазия/Adynamic aphasia	Левая лобная покрывка, пре-дополнительная моторная область/передняя поясная извилина коры/Left operculum, premotor area, anterior cingulate cortex	Низкая/Lower < 10%	Кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика или TDP-A/B/Corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, Pick disease or TDP-A/B
Алексия, аграфия, акалькулия, оптико-пространственные нарушения/Alexia, agaphy, acalculia, opto-spatial disorder	Боковая теменная область/Lateral parietal area	Низкая/Lower < 10%	TDP-A (GRN or C9orf72), TDP-B (C9orf72)
Ранний возраст начала заболевания, до 40 лет/Early onset, up to 40 years	Неопределенно/Indefinite	Низкая/Lower < 10%	aFTLD-U (FTLD-FUS) или унаследованная FTLD/aFTLD-U (FTLD-FUS) or FTD heritated

Примечание: ЛВД — лобно-височная долевая дегенерация; aFTLD-U — атипичный вариант ЛВД с убиквитин-иммунореактивными включениями; FTLD-FUS — ЛВД с иммунореактивными включениями саркомы; FUS (fused in sarcoma) — ДНК/РНК-связывающий белок саркомы; TDP-43 (transactive response DNA-binding protein 43 kDa) — транскрипционный ДНК-связывающий белок; TDP-A — ЛВД с TDP-43-иммунореактивными включениями типа А; TDP-B — ЛВД с TDP-43-иммунореактивными включениями типа В; TDP-C — ЛВД с TDP-43-иммунореактивными включениями типа С; GRN (Progranulin) — програнулин.

Notes: aFTLD-U — atypical FTLD with ubiquitin-immunoreactive inclusions; FTLD — frontotemporal lobar degeneration; FTLD-FUS — frontotemporal lobar degeneration with fused in sarcoma-immunoreactive inclusions; NA — not applicable; TDP — frontotemporal lobar degeneration with transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43)-immunoreactive inclusions; TDP-A — frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-immunoreactive inclusions Type A; TDP-B — frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-immunoreactive inclusions Type B; TDP-C — frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-immunoreactive inclusions Type C.

патологические изменения в которых связаны с возникновением различных поведенческих симптомов П-ЛВД.

W.W. Seeley [1] приводит обзор работ нескольких исследовательских групп, которые определили связь различных симптомов П-ЛВД с областью

нейродегенеративного поражения и предиктивную значимость этой ассоциации (табл. 2).

В представлении W.W. Seeley [1], салиентная сеть (salience network) головного мозга обеспечивает гомеостатическую взаимосвязь внутренних и внешних стимулов в соответствующих

висцерально-эмоционально-вегетативных, поведенческих и когнитивных реакциях. Автор предполагает, что внимание к этим дополнительным деталям может быть одним из ключевых моментов прижизненного уточнения прогноза развития основных симптомов заболевания.

Молекулярно-генетические аспекты дифференциальной диагностики ЛВД

Данные молекулярно-генетических исследований последних лет показали, что П-ЛВД может развиваться в результате любой из известных генетических мутаций, вызывающих ЛВДД, и соответствовать любому из ее гистопатологических подтипов. Указывается, что в результате мутаций не исключена вероятность развития болезни Альцгеймера и — крайне редко — других НДЗ [13].

Обнаружено, что от 15 до 20% случаев П-ЛВД возникают в результате мутаций в известных генетических вариациях (MAPT, GRN и C9orf72), при этом каждый из этих основных генов ассоциирован с особенностями расстройств при различных вариантах П-ЛВД [13, 14].

Показано, что в случаях мутации в гене MAPT (в настоящее время идентифицированы 44 патогенные мутации) заболевание начинается обычно в среднем возрасте и характеризуется выраженной семейной наследственной предрасположенностью. Проявления и темпы заболевания варьируются в зависимости от конкретной мутации MAPT. J.L. Whitwell и соавт. обследовали в клинике Мэйо (Рочестер, Миннесота) пациентов с диагнозом ЛВД и положительным результатом мутации MAPT [15]. Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) по стандартному протоколу с использованием воксельной морфометрии для оценки паттернов атрофии серого вещества мозга обнаружила изначальное поражение нейродегенеративным процессом таких структур, как миндалевидное тело, гиппокамп, энторинальная кора и височный полюс. При прогрессировании заболевания в патологический процесс оказались вовлечены передняя часть островка, орбитофронтальная кора и вентральная часть полосатого тела, чему соответствовали клинические симптомы выраженных нарушений памяти или семантических симптомов в сочетании с поведенческими расстройствами.

В исследовании, проведенном J. Beck и соавт. в Великобритании среди пациентов с различными клиническими вариантами ЛВДД, показано, что возраст начала заболевания для пациентов с мутациями програнулина (GRN) варьируется от 35 до 83 лет. Иногда носители данной мутации могут прожить до 70–75 лет и избежать развития заболевания, умерев от других причин. Отмечено, что продолжительность заболевания у пациентов с мутациями GRN сокращается в среднем на пять лет по сравнению с носителями мутаций других генов, в частности MAPT. Наличие генотипа APOE-ε4 у исследованных пациентов с мутациями GRN задерживает возраст первых проявлений клинических симптомов заболевания на шесть лет. В клинической картине

заболевания в этих случаях преобладают такие симптомы, как апатия, расстройства пищевого поведения и социально неприемлемое поведение. Для анатомического поражения характерна более выраженная латерализация (правая или левая), и достаточно часто патологический процесс распространяется за пределы передних областей головного мозга, которые обычно поражаются при П-ЛВД. Нейродегенерация распространяется также на задние отделы головного мозга, включая заднюю поясную извилину, предклинье и латеральный теменной неокортекс. Авторы оставляют открытым вопрос о том, насколько часто эти анатомические повреждения в задних областях мозга оказываются следствием коморбидной БА и предполагают необходимость продолжить исследования на большем количестве пациентов с использованием высокочувствительных и дорогостоящих генетических и радиологических методик [16].

M. De Jesus-Hernandez и соавт. определили, что экспансия гексануклеотидных повторов в C9orf72 становится наиболее частой генетической причиной П-ЛВД [17]. Поскольку мутации C9orf72 были идентифицированы у пациентов и без наследственной отягощенности, высказаны предположения, что это связано с переменной пенетрантностью и, возможно, с удлинением экспансии гексануклеотидных повторов, передающихся от одного поколения к другому в некоторых семейных случаях. В исследовании B.F. Boeve и соавт. показано, что при данной мутации поражены те же структуры, что при П-ЛВД, но в меньшей степени. По данным авторов, в патологический процесс максимально вовлекаются дорсолатеральная префронтальная кора и переднемедиальная поясная кора, в некоторых случаях наблюдаются аномалии теменной и/или височной коры, при этом степень атрофии была слабовыраженной, особенно на ранних этапах заболевания при относительно симметричном поражении коры ГМ [18]. При вовлечении в патологический процесс медиального таламуса, особенно пульвинарного (ядра подушки таламуса), степень атрофии возрастает [19–21]. Имеются сообщения о неоднородной атрофии мозжечка при П-ЛВД [21].

В большом когортном исследовании J.S. Snowden и соавт. выявили тесную связь мутаций гена C9orf72 с наличием в клинической картине психотических симптомов, таких как бред, галлюцинации, параноидные идеи и нарушенное мышление. Более чем у трети пациентов психотические нарушения (психоз) изначально расценивались психиатрами в рамках стандартных психиатрических диагнозов (бредовый психоз, монобредовый психоз или монотематический бред, соматоформный психоз, параноидная шизофрения). Часть пациентов обнаруживали параноидное и бредовое мышление в рамках поведенческого расстройства. У двух третей пациентов поведение было причудливым и нелогичным. Ни у одного из пациентов когорты не отмечалось наследственной отягощенности психическим заболеванием [22]. Другие авторы отмечают,

что в клинической картине заболевания у пациентов с мутациями C9orf72 выраженные психиатрические симптомы могут встречаться как в развернутой симптоматической [22], так и в доклинической стадии болезни [23]. Исследователи считают необходимым проведение более сложных проспективных нейровизуализационных исследований с определением мутации гена C9orf72, чтобы получить представление об анатомических коррелятах фенотипических различий. Тесная связь между мутациями C9orf72 и психозом позволяет исследователям предполагать, что мутации в гене C9orf72 могут играть решающую роль не только в развитии ЛВД, но и в развитии психозов позднего возраста [22].

Дифференциальный диагноз ЛВД и болезни Альцгеймера

Большинство из типичных симптомов П-ЛВД могут встречаться при многих других психических заболеваниях, например при расстройствах шизофренического спектра, большом депрессивном расстройстве, биполярном аффективном расстройстве и др. Признается необходимым придерживаться нескольких общепринятых правил при распознавании П-ЛВД. Среди них особенно важны следующие: тщательный сбор анамнестических данных о жизни и развитии заболевания, наследственности; длительное консультативное наблюдение с участием специалистов разных медицинских специальностей; неврологическое обследование; лабораторные (в том числе молекулярно-генетические) исследования; нейровизуализационное обследование; проведение динамического мониторинга с применением нейропсихологического и психометрического тестирования.

Дифференциальный диагноз П-ЛВД рекомендуется проводить со следующими заболеваниями: нейродегенеративные, метаболические, травматические, двигательные, психические расстройства и многие другие.

В отличие от ЛВД для большинства случаев болезни Альцгеймера (БА) более характерны амнестические нарушения. Однако у части больных с ранним началом заболевания встречаются атипичные симптомы, включая ухудшение зрительного и вербального распознавания, нарушения исполнительных функций, поведенческие и двигательные расстройства. По мнению A.R. Giovagnoli и соавт. и J. Graff-Radford и соавт., диагностические трудности могут возникать при наличии у пациентов с БА таких симптомов, как расторможенность, переедание, ослабление эмпатии, апатия. Эти проявления обычно нехарактерны для БА, но возможны при атипичной БА, в частности при так называемом лобном варианте БА [24, 25]. Для разрешения диагностических проблем авторами предлагается проведение дополнительных обследований, прежде всего психометрического и нейропсихологического тестирования.

В работе И.В. Колыхалова проведен сравнительный анализ частоты некогнитивных психических расстройств при ЛВД и БА и показано, что бредовые расстройства, депрессивные симптомы и тревога более

характерны для пациентов с БА, тогда как при ЛВД чаще отмечаются расторможенность, апатия, эйфория и нарушения пищевого поведения [26].

M. Hornberger и соавт. сравнивали показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с П-ЛВД и БА. При П-ЛВД оказалось более трудным выполнение тестов, требующих исполнительного контроля. Эти больные лучше выполняют тесты вербального и визуального распознавания, чем тесты на припоминание. У них в основном сохранена нормальная способность к счету, копированию рисунка и называнию предъявленных предметов и изображений. Авторы рекомендуют обращать внимание на ухудшение восприятия букв и содержания альтернативных задач. У некоторых пациентов с П-ЛВД нарушения памяти могут выявляться во время беседы с врачом, при этом оптико-пространственная деятельность достаточно часто остается сохранной [27]. Исследователи отмечают, что трудно отличить пациентов с БА от пациентов с прогрессирующей ЛВД только на основании нейропсихологической оценки памяти при первом посещении клиники, подчеркивая целесообразность длительного наблюдения и дополнительных обследований.

Разделяя эту точку зрения, G.D. Rabinovici и соавт. сравнили диагностическую эффективность МРТ/ПЭТ с β-амилоидным лигандом (PiB-PET) и фтордезоксиглюкозы (FDG-PET) в определении различий между БА и ЛВД. У большинства пациентов с П-ЛВД выявлены выраженные признаки атрофии в орбитобазальной, фронтоинсулярной и/или передневисочных областях головного мозга при сохранности мозговых структур в теменной и затылочной доле [28].

Авторы показали, что с появлением возможности проведения МРТ/ПЭТ ГМ с использованием β-амилоидного лиганда, который является достоверным биомаркером для разделения БА от ЛВД [28], диагностическая оценка этих форм деменции значительно улучшилась. Ранее было обнаружено, что наличие сенильных бляшек при БА отчетливо коррелирует с низким уровнем Aβ42 в спинномозговой жидкости (СМЖ). В то же время исследователи признают, что для пациентов с атипичным течением БА с выраженными «лобными» симптомами применение этого подхода может быть недокказательным.

Диагностические отличия ЛВД от сосудистой деменции

Сходство клинических проявлений ЛВД и СД особенно выражено, если поражение ГМ затрагивает лобно-височные области, что может создать проблемы в дифференциальной диагностике. Поведенческие расстройства могут встречаться в клинической картине сосудистой деменции (СД), хотя и с меньшей частотой, чем при П-ЛВД.

Сосудистая деменция (СД) формируется вследствие нарушения мозгового кровообращения, которое может быть обусловлено различными причинами. Многие факторы риска, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, артериальная

гипертензия, болезни сердца, высокий уровень холестерина), также способствуют развитию СД [29]. Современные методы нейровизуализации обнаруживают инфаркты ГМ, поражения белого вещества, а наличие выраженной неврологической симптоматики и когнитивных нарушений, применение международных диагностических критериев [30] значительно облегчает диагностику СД.

В исследовании D. Bathgate и соавт. [31] сравнивали профиль поведенческих расстройств у пациентов с П-ЛВД, БА и СД на одинаковых стадиях заболевания. Исследователями был составлен специальный полуструктурированный опросник, включавший поведенческие, аффективные, психотические расстройства и социальное функционирование. Оценивали ответы информантов, осуществляющих уход за пациентами. Поведенческие изменения, которые отличали ЛВД от СД, включали снижение эмоциональности, проницательности, эгоизм, расторможенность, пренебрежение, переедание и предпочтение сладкой пищи, блуждание, двигательные и вербальные стереотипии, потерю болевой чувствительности, эхоталию и мутизм. Такие симптомы, как раздражительность, гипосексуальность и гиперсомния, в равной степени встречались у пациентов с П-ЛВД и СД. Применение регрессивного анализа позволило авторам выделить три группы симптомов, которые лучше всего отграничивают П-ЛВД от СД: 1 — аффективные нарушения; 2 — пищевое поведение; 3 — стереотипное поведение. У пациентов с П-ЛВД снижение способности к проявлению эмоций отмечено уже на ранней стадии заболевания. Второй отмеченной особенностью была потеря адекватной реакции на болевые раздражители. По мнению исследователей, необходимо продолжать изучение механизмов, лежащих в основе изменения поведения пациентов, а также особой роли лобных и височных долей и лимбических структур ГМ.

Диагностическая дифференциация различных вариантов ЛВД

Клинические симптомы, характерные для П-ЛВД, могут наблюдаться при речевых вариантах заболевания, таких как аграмматический вариант ППА (А-ППА), семантический вариант ППА (С-ППА) или логопенический вариант ППА (Л-ППА).

В работе T. Edwards-Lee и соавт. [32] проведены нейropsychологические и нейровизуализационные исследования, а также оценивались поведенческие расстройства у пациентов с ЛВД в зависимости от преобладания правой или левой стороны нейродегенеративного поражения височной доли ГМ. Результаты показали, что депрессивные расстройства отмечались в обеих группах больных, но имели разные черты в зависимости от преобладающей стороны поражения. Для пациентов с преобладающей правосторонней дегенерацией ГМ более характерен отчужденный/вычурный аффект, в некоторых случаях атипичная депрессия отличалась отсутствием понимания и отрицания болезни. Преобладание левостороннего поражения чаще

сопровождалось большим депрессивным расстройством с ангедонией, чувством бесполезности и плаксивостью.

Авторы наблюдали психиатрические симптомы у всех больных ЛВД, но характер симптомов значительно различался в зависимости от преобладающей стороны поражения ГМ. При правостороннем поражении височной доли более характерными были такие симптомы, как социальная некомпетентность, возбуждение и крайние проявления раздражительности со словесными угрозами физической расправы. Пациенты с преобладающим левосторонним поражением мозга, напротив, были покладистыми и социально относительно адаптированными. Отмечено, что для левшей с преобладающим левосторонним поражением характерны такие же симптомы, как и для больных с преобладающим поражением правой височной области. Высказано предположение о том, что височная область ГМ неравномерно влияет на сложную взаимосвязь социальных функций при ЛВД и представляет полезный инструмент для исследования функций передней височной и базально-фронтальной долей ГМ.

В работе H.J. Rosen и соавт. [33] сравнивали поведенческие нарушения при речевых вариантах ППА и оценивали влияние длительности заболевания на выраженность поведенческих симптомов. Результаты исследования показали, что поведенческие симптомы наиболее часто встречались у пациентов с С-ППА, чем при других вариантах ППА, и характеризовались такими нарушениями, как расторможенность, аберрантное двигательное поведение и расстройство пищевого поведения. Такие поведенческие симптомы, как апатия и раздражительность, в обеих группах больных А-ППА и Л-ППА встречались значительно реже и не различались по степени выраженности. Авторы отметили, что поведенческие нарушения возникали при всех трех вариантах ППА после двух лет наблюдения и нарастали по мере длительности заболевания.

В последующем исследовании K.P. Rankin и соавт. [34] определили, что для пациентов с С-ППА изначально характерно дегенеративное поражение правой височной доли. На этой стадии речевые нарушения могут быть малозаметными или отсутствовать, поскольку чаще возникают при вовлечении в патологический процесс левой височной области. Результаты исследования показали, что именно группа пациентов с С-ППА демонстрирует наиболее драматические и выраженные изменения в поведении, чем пациенты других групп ППА (утрата эмпатии и ухудшение распознавания эмоций). Именно в этих случаях наиболее часты неправильная диагностика в учреждениях первичной медицинской помощи, длительные госпитализации в психиатрические учреждения, резистентность к проводимой терапии или жизнь «социального затворника».

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и кортикобазальная дегенерация (КБД) представляют собой нейродегенеративные таупатии с поражениями нейронов и глии, часто классифицируемые как

двигательные расстройства. Оба заболевания могут дебютировать с неспецифических проявлений лобного синдрома, а именно с апатии или депрессии с раздражительностью, а двигательные симптомы развиваются позже (через 1–5 лет после появления первых симптомов) [35].

Y. Yatabe и соавт. сравнили психиатрические и поведенческие симптомы у пациентов с ПНП и ЛВД с применением нейропсихиатрического опросника (Neuropsychiatric inventory, NPI; J.L. Cummings, 1994). По результатам этой оценки клиническая картина у пациентов обеих групп была достаточно схожей, при этом самый высокий балл по шкале NPI присвоен апатии, следующее место по этому показателю заняли аберрантное двигательное поведение и расторможенность. Распространенность антисоциального поведения у пациентов с ПНП (50%) была сопоставима с таковой в группе больных с ЛВД (46%) [36]. По мнению авторов, нейропсихиатрический профиль пациентов с ПНП очень схож с таковым у пациентов с ЛВД, особенно в начале заболевания, но наличие двигательных нарушений (аксиальной ригидности, супрануклеарного паралича и др.) должно помочь клиницистам сделать правильный диагностический выбор.

Диагностические различия ЛВД и психических заболеваний

Диагноз психического заболевания чаще всего ошибочно выставляется пациентам с П-ЛВД, вследствие чего нередко проводится несоответствующее лечение, иногда очень длительное. Диагностические ошибки возможны в обоих направлениях, т.е. в случаях с первичным психиатрическим заболеванием, когда неверно устанавливается диагноз П-ЛВД. В то же время встречаются пациенты с П-ЛВД, состояние которых изначально расценивается как психическое заболевание. В исследовании L.C. Salem и соавт. [37] было показано, что в условиях обычной клинической практики состояние только 70% пациентов в возрасте до 65 лет соответствует диагностическим критериям деменции. Авторами отмечено, что дополнительные диагностические обследования используются крайне редко. Между тем адекватная диагностическая оценка возможна, если пациентов консультируют специалисты по деменции.

Применение новых диагностических международных критериев П-ЛВД [11] значительно облегчает диагностику, но разнообразие поведенческих расстройств остается проблемой дифференциальной диагностики. По результатам обследования трех европейских центров исследователи обнаружили [38] сходство длительно существующих социопатий и личностного расстройства у пациентов с БА и П-ЛВД. Дополнительные трудности диагностики обусловлены малой осведомленностью информантов о жизни больного, неадекватной интерпретацией поведенческих нарушений или отсутствием даже предположений о болезненном характере видимых перемен в поведении своих близких. Определенные трудности возникают и при первичном

медицинском осмотре, поскольку не все пациенты с П-ЛВД демонстрируют значительные поведенческие изменения, особенно на ранней стадии болезни, а показатели тестирования когнитивных функций могут находиться в диапазоне возрастных норм и значений.

Различия в поведении пациентов с П-ЛВД и больных с психическими заболеваниями изучались многими исследователями. Одним из значимых считается трехлетнее исследование, проведенное K.P. Rankin и соавт. [39]. Авторы методично с использованием современных диагностических обследований изучали поведенческие симптомы пациентов нескольких диагностических категорий. Результаты исследования показали, что для пациентов с П-ЛВД обычно нехарактерны жалобы на печаль или отчаяние, беспокойство. В большинстве случаев такие больные ЛВД не замечают и не сожалеют о своем функциональном снижении, не высказывают раскаяния по поводу своего социально неприемлемого поведения, в то время как пациенты с психическими заболеваниями нередко демонстрируют ту или иную степень сохранности критического отношения к болезни. Авторы отметили, что спонтанное поведение пациентов с ЛВД значительно отличается от поведения пациентов с психическими заболеваниями. Пациенты с ЛВД значительно чаще, чем пациенты с психическими заболеваниями обнаруживают «необычное спокойствие и непринужденность» в общении с врачами, не соблюдают дистанцию, допускают бестактность. Для них характерно безразличное отношение к проведению когнитивного тестирования, независимо от наличия или отсутствия у них апатии или заторможенности. Демонстрируя низкую эмоциональную реактивность, пациенты с ЛВД не были склонны интересоваться правильностью своих ответов при проведении тестирования. Пациенты с психическими расстройствами, напротив, бывают беспокойны или самокритичны, прилагают определенные усилия, чтобы оставаться сосредоточенными при выполнении тестовых заданий, нуждаются в одобрении со стороны врача, т.е. придерживаются модели поведения, противоположной модели поведения пациентов с ЛВД [39]. Вербальное и физическое прерывание консультации чаще отмечено у пациентов с семантической деменцией (С-ППА), а отсутствие заинтересованности и индифферентность в ожидании медицинской помощи было общим симптомом для пациентов с ЛВД.

При рассмотрении проблемы дифференциальной диагностики ЛВД отдельное внимание уделяется носителям мутаций в гене C9orf72. Именно эти лица часто первоначально получают диагноз расстройства шизофренического спектра. Результаты нескольких исследований [40, 41] показали, что у носителей мутации C9orf72 психотические расстройства встречаются значительно чаще, чем у не носителей. Они проявляются такими симптомами, как бред, соматоформные галлюцинации, странное/иррациональное поведение, расторможенность, апатия, стереотипное поведение и навязчивости, снижение критических способностей

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ЛВД и депрессивного расстройства/БАР (цит. по D. Galimberti. и соавт. [44])**Table 3** Differential Diagnosis between FTD and Depressive Disorder/BD (cited from D. Galimberti et al. [44])

Вероятное психическое расстройство (т.е. депрессивное/БАР)/Likely Psychiatric Disorder (i.e., Depressive ep) BD	Вероятная лобно-височная деменция/Likely Frontotemporal Dementia (FTD)
Раннее острое/подострое начало (в возрасте 15–30 лет)/Early acute/subacute onset (i.e., 15–30 years) Наследственная отягощенность аффективными расстройствами/Positive family history for mood disorders В анамнезе множественные эпизоды смены настроения/History of multiple mood episodes Наличие сопутствующей патологии (тревожность и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ)/Presence of comorbidity (anxiety and substance use disorders) Суицидальные мысли и ранее совершенные суицидальные попытки/Suicidal ideation and previous suicide attempts Полное или частичное выздоровление между эпизодами/Inter-episodic complete or partial recovery Когнитивные нарушения в основном ограничиваются аффективными эпизодами/Cognitive impairment mostly limited to affective episodes Эпизодические нарушения цикла сон–бодрствование/Episodic wake-sleep cycle alterations	Более позднее, постепенное/Later, insidious onset (40–45 years) Наследственная отягощенность по деменции (для семейных форм)/Positive family history for dementia (for familial forms) Прогрессирующее и непрерывное течение/Progressive and continuous course Стойкие и прогрессирующие когнитивные нарушения/Enduring and progressive cognitive impairment Данные генетических исследований и нейровизуализации/Genetics and neuroimaging evidence Слабый терапевтический ответ на лечение нейролептиками/Poor response to psychiatric treatment

Примечание: БАР — биполярное аффективное расстройство; ЛВД — лобно-височная деменция.

Notes: BD — bipolar disorder; FTD — frontotemporal dementia.

и др. Отмечено, что у таких больных наследственность психопатологически не отягощена. Лечение бредовых расстройств антипсихотическими препаратами у этих пациентов неэффективно [42]. Различия в более высокой частоте психозов у пациентов с мутацией C9orf72 и без мутации весьма значимы ($\chi^2 = 47,6$, $p < 0,0001$), а анализ отношения рисков свидетельствует о том, что наличие психоза в 15 раз увеличивает вероятность обнаружения мутации гена C9orf72. Абсолютная точность прогноза признается труднодостижимой в силу фенотипической изменчивости клинических проявлений у пациентов с мутациями C9orf72. Тем не менее форма ЛВД, связанная с мутациями C9orf72, представляется исследователям качественно отличной от других форм. Предполагается, что это отдельный клинический фенотипический вариант, имеющий определенную этиологию.

В систематическом обзоре S. Shinagawa и соавт. [43] было продемонстрировано, что психоз в клинической картине ЛВД может наблюдаться на протяжении всего периода болезни с частотой 10–15%. Развитие психотических симптомов многие авторы анализируемых в обзоре работ связывают с генетическими мутациями C9orf72 и GRN. Признается, что нейровизуализационные методы обследования неубедительны в дифференциации ЛВД и шизофрении, а традиционные методы терапии психоза при ЛВД неэффективны. Авторы обзора предполагают, что и при шизофрении, и при ЛВД имеется сходная патофизиологическая предрасположенность к развитию психоза, подлежащая детальному изучению.

Другим психиатрическим диагнозом, помимо шизофрении, который зачастую выставляется пациентам с ЛВД, является большое депрессивное расстройство (БДР, major depressive disorder, MDD). Наличие в клинической картине ЛВД таких симптомов, как отсутствие интереса, снижение мотивации, апатия, нарушения сна, снижение концентрации внимания, первоначально

приводит к постановке диагноза БДР. В целенаправленном исследовании утверждается возможность диагностического ограничения БДР от ЛВД на начальных этапах болезни при проведении более детального опроса пациента и его близких, в частности о переживании больным печали, отчаяния, чувства никчемности и суицидальной настроенности (табл. 3). Данные симптомы нетипичны для клинической картины пациентов с ЛВД, и их возникновение маловероятно [44].

Необходимость поиска новых клинических инструментов для улучшения дифференциальной диагностики П-ЛВД и БДР способствовала инициации нескольких целенаправленных исследований. I. Chiu и соавт. [45] изучали восприятие интенсивности эмоций у пациентов с П-ЛВД и БДР с применением теста «Выражение эмоций на лице: Стимулы и тесты» (Facial Expressions of emotion: Stimuli and tests, FEEST) [46]. Авторы обнаружили различные паттерны восприятия эмоций у больных с П-ЛВД и БДР. Так, у пациентов с П-ЛВД оказалось нарушенным не только восприятие интенсивности первичных эмоций, но различие первичных эмоций от других эмоций аналогичной валентности. В отличие от пациентов с П-ЛВД пациенты с БДР воспринимали первичные негативные эмоции более интенсивно и более адекватно. Пациенты сравниваемых групп существенно различались в восприятии интенсивности непервичных эмоций, измеряемой в баллах оценки неконгруэнтных эмоций. Полученные в результате конгруэнтные и неконгруэнтные композитные рейтинговые оценки значимо отличали П-ЛВД и БДР по такому показателю, как «площадь под кривой» (Area Under Curve, AUC), значение которого в данной работе было 93% и выше. Рассматривая способность отличать первичные эмоции от непервичных, исследователи сообщили о возможности почти полной дискриминации между П-ЛВД и БДР при значении AUC 99%. Авторы предполагают, что этот тест в сокращенной версии может быть применен для оценки восприятия эмоций

в клинической практике с диагностической целью и в динамике при последующих катamnестических осмотрах.

В работе J.D. Woolley и соавт. сообщается, что у некоторых пациентов с П-ЛВД заболевание сопровождается развитием таких симптомов, как расторможенность, возбудимость, отвлекаемость, склонность к неоправданному риску, неуместное социальное поведение, некритичность суждений, чрезмерное вовлечение в приятную деятельность с потенциально вредными последствиями (компульсивные покупки и азартные игры). Наличие данных симптомов в клинической картине может привести к ошибочному диагнозу маниакального эпизода БАР [47]. Пациенты с П-ЛВД могут демонстрировать признаки повышенного настроения и неуместно шутить. Больных с манией отличает отчётливо приподнятое и экспансивное настроение, сопровождающееся идеями переоценки, неуязвимости [48]. Пациенты с П-ЛВД редко сообщают о скачках мыслей, которые типичны для маний, однако отвлекаемость пациентов с П-ЛВД может показаться «полетом идей» (flight of ideas). По мере прогрессирования П-ЛВД обязательно возникает ухудшение когнитивного функционирования, тогда как при БАР когнитивное снижение является эпизодическим состоянием, не таким глубоким и непрогрессирующим в отличие от ЛВД [49].

Другим психиатрическим диагнозом, который может быть ошибочно установлен пациентам с ЛВД, считается обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), так как персеверативное, стереотипное, компульсивное, ритуалистическое поведение является общим признаком обоих расстройств. При ЛВД, в частности при П-ЛВД и С-ППА (38–78%) [50, 51], симптомы могут варьироваться от простых стереотипий, таких как растирание и постукивание, до более сложных и замысловатых, имитирующих компульсии, более типичных для ОКР [51]. Учитывая сходство компульсивного поведения при ЛВД и ОКР, предлагается обращать внимание на «качественный характер» навязчивых идей. Для пациентов с ОКР более характерными считаются повторяющиеся ритуалы для уменьшения вызванного навязчивостями дистресса.

В обзоре литературы D. Ames и соавт. [50] сообщают, что пациенты с П-ЛВД с проявлениями компульсивного поведения обычно не говорят о своей одержимости, однако ухаживающие лица могут описывать, например, фиксированность на каких-либо продуктах питания, просмотре одних и тех же определенных телепрограмм, стремление постоянно перекладывать предметы. Такое поведение может сопровождаться повторяющимися действиями, например навязчивым поиском пищи и др. Характерно, что пациенты с П-ЛВД не сообщают о наличии страданий от навязчивых мыслей или даже категорически отрицают такого рода переживания [50, 51]. По мере прогрессирования заболевания у пациентов с ППА могут возникать поведенческие нарушения, появление сложных ритуалов, а ослабление семантической памяти может сопровождаться неспособностью

к осмыслению или к появлению вербальных навязчивых идей [52].

Для пациентов с ЛВД характерен синдром Плюшкина, или патологическое накопительство (hoarding disorder), скопидомство; скряжничество. Он возникает уже на ранних этапах заболевания и усугубляется по мере прогрессирования деменции, внесен в DSM-5 [53]. S. Nakaaki и соавт. отметили, что орбитофронтально-субкортикальные патологические изменения ассоциированы как с ЛВД, так и с ОКР. При этом одним из различий между ЛВД и ОКР оказывается возраст начала заболевания. Для ЛВД более характерно начало заболевания в возрасте 45–65 лет, а средний возраст начала ОКР составляет от 20 до 25 лет. Считается, что ОКР редко возникает после 35 лет, поэтому позднее начало ОКР должно быть тщательно проанализировано в отношении подозрения на ЛВД [54]. Патологическое накопительство при ЛВД обычно появляется уже после начала когнитивного снижения и по сравнению с таким расстройством при ОКР связано с меньшим беспокойством больного из-за сохранности предметов и по поводу их выбрасывания. Предметы, собираемые пациентами с ОКР, как правило, имеют хотя бы некоторую смысловую значимость (газеты, одежда, документы), и пациенты с ОКР обычно обосновывают возможность их потенциального использования. Предметы, накапливаемые пациентами с ЛВД, чаще бессмысленные и антисанитарные (например, гнилая пища, моча). Некоторые авторы объясняют такое поведение как вторичное нарушение процесса принятия решений без соответствующего обоснования потенциальной необходимости в них [54].

Нередко пациентам с ЛВД выставляется диагноз атипичной шизофрении, поскольку существуют совпадения негативных симптомов шизофрении с апатией при П-ЛВД. Негативные симптомы при шизофрении описываются с помощью специальной терминологии, используемой в контексте психотических расстройств (абулия, алогия), но, по существу, они относятся к расстройству мотивации, инициативы и эмоциональной реактивности, этих основных черт апатии [55]. Апатия как отсутствие мотивации достаточно часто встречается у больных деменцией. При ЛВД апатия наблюдается в 90% случаев [56]. Исследования С.А. Marczyński и соавт. и S.J. Banks и соавт. продемонстрировали, что для пациентов с П-ЛВД характерен более высокий уровень апатии, чем для пациентов с ППА [57, 58].

При шизофрении отмечается мягкий когнитивный дефицит внимания, снижение оперативной памяти, исполнительных функций, декларативной/вербальной памяти и скорости обработки данных, что может имитировать ранние проявления дефицитарных расстройств при П-ЛВД [59]. Когнитивные расстройства, в частности нарушения исполнительной деятельности, развиваются у больных шизофренией в позднем возрасте. F. Sanders и соавт., используя в качестве инструментов когнитивного скрининга «батарею лобной дисфункции» и шкалу MMSE, провели кросс-секционное

исследование, в котором сравнивали общее когнитивное функционирование и исполнительные функции у пациентов с ЛВД и пожилых пациентов с шизофренией. Результаты исследования показали, что нарушения как исполнительных функций, так и когнитивных были более выражены у пациентов с ЛВД, чем у больных шизофренией [60]. Отмечено, что снижение когнитивного и повседневного функционирования у них включает расстройства исполнительных функций, памяти, а также наличие фронтотемпоральной гипоперфузии [61].

Н.М. Chan и соавт. провели исследование с целью сравнения нейрокогнитивного профиля амбулаторных и стационарных больных шизофренией, пациентов с П-ЛВД и группой здоровых людей [62]. Всех участников обследовали единообразно по специально разработанной «батареи» тестов и шкал, оценивающих несколько когнитивных областей. Результаты не выявили статистически значимых различий когнитивного функционирования во всех исследованных когнитивных областях. Отмечено, что больные шизофренией хуже справлялись с тестами «называние имен» и «невербальное мышление», а пациенты с П-ЛВД демонстрировали более низкие оценки по тестам, определяющим беглость письма и оперативную память. Отсутствие статистической достоверности результатов данного исследования, скорее всего, связано с тем, что обследовались пациенты с тяжелой хронической формой шизофрении. Однако исследователи сочли полученные ими результаты «предварительным доказательством» того, что у пациентов с неблагоприятным исходом хронической шизофрении когнитивные нарушения могут быть столь же выраженными, как и у больных с П-ЛВД. Авторы считают результаты данной работы важными для клиницистов, работающих с пациентами, страдающими и шизофренией, и ЛВД, при обследовании которых необходима комплексная нейропсихологическая оценка с учетом длительности заболевания и результатов терапии.

D.M. Amodio и C.D. Frith отметили, что и при П-ЛВД, и при шизофрении наблюдаются похожие расстройства социального когнитивного функционирования, такие как неспособность определить намерения других людей («социальная агнозия»), а также ограниченность или отсутствие критики к своему состоянию. Эти нарушения социального познания связывают с активностью сети областей мозга, которая включает в себя медиальную фронтальную кору, височно-теменное соединение, верхнюю височную борозду и полюса височных долей [63].

Из-за выраженного совпадения негативных и когнитивных симптомов D. Velakoulis и соавт. предлагают клиническое разграничение ЛВД и шизофрении проводить с учетом наличия у пациентов позитивных психопатологических симптомов и получения подробных анамнестических сведений. Дифференциация П-ЛВД от шизофрении с поздним началом (после 40 лет) может оказаться достаточно сложной задачей [64].

Клинические симптомы ЛВД и психических расстройств могут пересекаться при формализованной оценке (PANSS [65], MADRS [66], SRI [67]), а в некоторых случаях могут иметь общую генетическую предрасположенность и нейropатологические механизмы, однако эта взаимосвязь до конца неясна или недооценена. Особое внимание уделяется поиску биомаркеров, дискриминирующих ЛВД и психические заболевания [68].

Синдром ЛВД при нейроинфекционных и токсико-метаболических нарушениях

Причиной лобного синдрома, по мнению B.L. Miller, могут быть сифилитическое поражение головного мозга и болезнь Лайма, особенно при отсутствии лечения на протяжении длительного периода времени. Инфицирование вирусом *Herpes simplex* может привести к развитию у пациентов лобно-височного синдрома. Диагностические обследования, включающие проведение СМП и исследование ликвора, МРТ/ПЭТ ГМ, специфические генетические анализы и нейропсихологическое тестирование способствуют установлению точного диагноза [69].

Длительный прием некоторых лекарственных препаратов и алкогольных напитков может привести к развитию лобных симптомов деменции, которые могут редуцироваться после прекращения злоупотребления. Остаточные когнитивные нарушения у этих пациентов могут быть связаны с травмами ГМ, полученными во время алкоголизации. В случаях злоупотребления кокаином и амфетамином длительное сохранение лобного синдрома связывают с патологическим воздействием этих веществ на кровеносные сосуды головного мозга, приводящим к развитию церебральной вазоконстрикции [69]. Гипотиреозидизм может приводить к развитию апатии и депрессии, что может имитировать П-ЛВД. Единичный тяжелый эпизод гипогликемии или же повторяющиеся более легкие гипогликемические состояния могут травмировать фронтальные системы головного мозга [69]. C. Blundo и соавт. отмечают, что дефицит витамина B₁₂ или повышение гомоцистеина либо метималоновой кислоты могут вызывать повреждения белого вещества лобных долей ГМ, что впоследствии может вызвать развитие лобной симптоматики [70]. Интоксикация тяжелыми металлами, хотя и достаточно редко, может привести к развитию лобных симптомов, как при П-ЛВД.

C. Skomer и соавт. описали, как метакроматическая дистрофия, развивающаяся вследствие дефицита лизосомного фермента арилсульфатазы A (APCA; ARSA) или цереброзид-сульфатазы, может начинаться с возникновения лобных симптомов с последующим развитием двигательных и когнитивных нарушений и даже судорог. По мнению авторов, в диагностическом поиске помогают нейровизуализационные обследования: при КТ ГМ визуализируются расширенные желудочки и определяется пониженная плотность белого церебрального вещества, при МРТ ГМ обнаруживаются очаги демиелинизации, что и приводит к постановке соответствующего диагноза [71].

Обследуя пациентов с болезнью Тея–Сакса (Tay–Sachs disease) с поздним началом, O. Neudorfer и соавт., отметили преобладание в клинической картине психических нарушений с развитием лобных симптомов, психоза и даже симптомов бокового амиотрофического склероза (БАС). Нейровизуализационные исследования ГМ выявили выраженную атрофию мозжечка у всех обследованных пациентов, независимо от стадии заболевания. Исследователи предполагают, что наличие болезни Тея–Сакса на ранней стадии можно обнаружить у пациентов с речевыми нарушениями, нарушениями походки и равновесия, а также с психическими симптомами при отсутствии очаговой неврологической симптоматики, а молекулярно-генетическое обследование позволит уточнить генез лобных симптомов и избежать репродуктивных рисков [72].

Диагностические различия ЛВД и структурных патологических повреждений головного мозга

Опухоль мозга, субдуральная гематома, отставание в умственном развитии, травматические или сосудистые повреждения головного мозга также могут имитировать симптомы П-ЛВД, но обычно их легко распознать при проведении МРТ ГМ. Нормотензивная гидроцефалия проявляется нарушением походки, недержанием мочи и симптомами деменции, которые часто сопровождаются апатией и иногда расторможенностью, имитирующими симптомы П-ЛВД. В представлении M. Nonp и соавт. низкое внутричерепное давление (гипотензия) может привести к «провисанию» (или нисходящему смещению) лобно-височной области на ствол ГМ и вызывать при этом симптомы П-ЛВД с выраженной апатией. Исследователи считают необходимым проведение МРТ ГМ с тщательной проверкой на наличие признаков «провисания» лобной и височных долей, пахименингита и гиповолемии пациентам с симптомами ЛВД и постуральной головной болью [73].

Синдром ЛВД при неврологических заболеваниях с двигательными расстройствами

S. Gydesen и соавт. сообщили о большой датской семье с аутосомно-доминантным наследованием ЛВД и геном модифицирующего хроматин белка 2B (CHMP2B), расположенным на хромосоме 3p11.2 (FTD-3/CHMP2B). FTD-3 является редкой формой ЛВД (три патогенные мутации CHMP2B) с возрастом начала заболевания от 46 до 65 лет и продолжительностью от 5 до 21 года. На ранней стадии заболевания у пациентов обычно наблюдаются поведенческие и личностные изменения, иногда дискалькулия. На поздних этапах болезни возникают признаки паркинсонизма, такие как ригидность, гипокинезия, уменьшение размаха рук и орофациальная дискинезия. У некоторых пациентов на более поздней стадии заболевания могут появиться пирамидные признаки. Авторы предположили, что наличие орофациальных дискинезий и паркинсонизма может быть частично связано с нейролептическими препаратами, необходимыми для контроля поведенческих нарушений у этих пациентов, но отметили, что данные симптомы, как правило, сохраняются и даже

прогрессируют после прекращения приема нейролептических препаратов, что указывает на лежащий в основе дофаминергический дефицит [74].

S. Fujioka и Z.K. Wszolek в своем обзоре отметили, что у некоторых пациентов ЛВД с поведенческими и личностными изменениями могут наблюдаться двигательные расстройства, такие как паркинсонизм, характеризующийся ригидностью и брадикинезией с минимальным тремором в покое. Данные клинические особенности связаны с мутациями генов MAPT (имеет 44 различных патогенных мутации) и PGRN (68 идентифицированных патогенных мутаций), которые расположены на хромосоме 17q21. Аутосомно-доминантный способ наследования с патологическими характеристиками для MAPT ассоциирован с тау-позитивными нейрональными и глиальными включениями, PGRN — с тау-негативными, но убиквитин-позитивными нейрональными включениями, которые также являются TDP-43-позитивными. Терапия препаратами леводопы изначально может быть эффективной, однако недлительной. Авторы приводят данные о развитии двигательных расстройств при мутации гена FUS, расположенном на хромосоме 16p11.2, и другими ЛВДД с неизвестной генетической причиной, в клинической картине данных состояний сообщается о наличии паралича вертикального взгляда и хореоформных движениях верхних конечностей. Установить точный диагноз в клинических условиях возможно с помощью генетического тестирования и консультирования [75].

E.D. Roberson и соавт. [76] также отметили, что в клинической картине пациентов с ЛВД могут иногда выявляться симптомы паркинсонизма. Для более точной диагностической оценки авторы советуют обращать внимание на то, что для пациентов с болезнью Паркинсона более характерны такие симптомы, как тремор и ригидность, затрагивающие в основном конечности, тогда как при ЛВД более характерна аксиальная ригидность. Частые падения на начальных этапах заболевания, низкий терапевтический ответ на препараты леводопы, симметричность двигательных симптомов, их быстрое прогрессирование, отсутствие тремора и раннее появление дисфункций вегетативной нервной системы (дисавтономия) — это характерные признаки пациентов с супрануклеарным параличом (СНП) или кортикобазальной дегенерацией (КБД). Наличие СНП, КБД или БАС как коморбидной патологии значительно сокращает продолжительность жизни у пациентов с ЛВД.

У пациентов с мультисистемной атрофией (МСА) могут иметь место легкие трудности исполнительной деятельности, характерные и для пациентов с ЛВД, но выраженная вегетативная дисфункция и наличие быстрого движения глазных яблок во время сна обычно помогают отличить таких пациентов от П-ЛВД. Правильная регистрация движений глаз во сне может быть полезной и в разграничении БП и других заболеваний, протекающих с синдромом паркинсонизма, от ЛВД. Картина на МРТ/КТ у пациентов с БП не выявляет

каких-либо изменений и чаще всего соответствуют нормальным возрастным показателям, тогда как у пациентов с П-ЛВД обычно обнаруживаются атрофические повреждения лобных и передних височных долей ГМ. МРТ-исследование у пациентов с МСА может определить аномалии моста с так называемым признаком «горячей крестообразной булочки» (анг.) или симптом креста (рус.), представляющий избирательную дегенерацию поперечных понтоцереbellарных трактов и срединных ядер мостовидного шва. При ПЭТ ГМ у пациентов с БП, в отличие от ЛВД, определяется низкий уровень дофаминергической активности [69].

В работе С. Lomen-Hoerth и соавт. утверждается, что примерно у 15% больных ЛВД диагностируется БАС, при этом для большинства из них в начале заболевания характерны клинические признаки ЛВД, а соответствующие структурные изменения обнаруживаются и при постмортальном исследовании. Выраженные симптомы БАС появляются у таких пациентов и в ходе дальнейшего динамического наблюдения [77].

С. Lomen-Hoerth и соавт. приводят данные о том, что у 50% пациентов с БАС отмечается ухудшение исполнительной деятельности, а у 20% из них имеются явные признаки и симптомы П-ЛВД, вследствие чего такие пациенты могут испытывать сложности с пониманием необходимости получения медицинской помощи, они становятся ажитированными, что приводит к значимым трудностям в уходе. Речевые нарушения в виде нарастающей экспрессивной афазии, а также поведенческие расстройства у пациентов с БАС могут возникать задолго до первых неврологических признаков. Экстрапирамидные симптомы, обычно отмечающиеся в начале болезни, нарастают по мере прогрессирования заболевания. МРТ-исследование у пациентов с сочетанной ЛВД-БАС может не выявлять типичных признаков атрофии, характерной для пациентов с П-ЛВД. Авторы считают, что в данной ситуации в диагностическом поиске полезно проведение структурно-функциональной визуализации, в ходе которой отчетливо видна типичная картина фронтоинсулярной атрофии и дисфункции [78].

Диагностическая дифференциация ЛВД и травматических поражений головного мозга

А.С. McKee и соавт. в своем обзоре подробно изложили клинические, демографические и патологические особенности хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ) — заболевания, известного с 1920-х гг. и ранее называемого «*demencia pugilistica*», или «боксерское слабоумие». В настоящее время термин ХТЭ используется для описания прогрессирующей дегенеративной таупатии, возникающей вследствие черепно-мозговых повреждений и клинически проявляющейся поведенческими и личностными изменениями, паркинсонизмом и деменцией. Синдром деменции чаще всего развивается у людей, профессионально занимавшихся спортом (бокс, футбол и т.п.), перенесших множественные травматические инсульты. Начальные проявления заболевания сильно варьируются

в зависимости от возраста пациента и времени после травмы. Психоневрологические симптомы, которые наблюдаются у пациентов с ХТЭ в начале заболевания, представлены снижением концентрации внимания и памяти, дезориентацией и спутанностью сознания, иногда могут сопровождаться головокружением и головными болями. Впоследствии при прогрессировании болезни возникают дополнительные симптомы, такие как отсутствие проницательности, неверность суждений, беспокойство, депрессии, нарушение сна, раздражительность или агрессия, сходные с проявлениями П-ЛВД [79].

В.Е. Gavett и соавт. отметили, что по мере прогрессирования заболевания у многих пациентов с ХТЭ развивается лобный или альцгеймеровский тип деменции [80]. В 2010 г. А.С. McKee и соавт., исследуя головной и спинной мозг у пациентов с ХТЭ, обнаружили TDP-43-позитивные короткие нитевидные и кольцевидные нейриты, нитевидные нейронные включения и кольцевидные глиальные включения в лобной и височной коре ГМ и островке. Были также исследованы срезы шейного, грудного и поясничного отделов спинного мозга у пациентов со спорадическим БАС. Иммунореактивность к TDP-43 присутствовала в каждом случае БАС и варьировалась от TDP-43-позитивных нитевидных и изогнутых невритов до обильных коротких, похожих на мотки включений или точечной цитоплазматической иммунореактивности нейронов в клетках переднего рога. Авторы предполагают, что травматическое повреждение аксонов может ускорить накопление, агрегацию и перемещение TDP-43 в цитоплазму и тем самым усилить его нейротоксичность, а присутствие в клинической картине пациентов с ХТЭ симптомов паркинсонизма повышает риск развития БАС [81]. А.С. McKee и соавт. предположили, что занятия контактными видами спорта, такими как бокс, футбол, хоккей, могут быть связаны с протеинопатией TDP-43, накопление которого в неокортексе, медиальных височных долях и глубоких структурах мозга способствует возникновению когнитивного дефицита и снижению памяти, поведенческих нарушений и паркинсонизма [81].

Диагностика ХТЭ во врачебной практике осложняется наличием клинических симптомов, характерных для НДЗ и, в частности, для П-ЛВД. O.Y. Lesman-Segev и соавт. [82] обобщили клинические и генетические данные, сведения о биомаркерах, результаты нейровизуализационных обследований и терапевтические возможности при ХТЭ, БА и П-ЛВД. В своей работе авторы представили анализ клинических и диагностических аспектов, которые могут быть полезны для дифференциальной диагностики ХТЭ, БА и П-ЛВД (табл. 4). Согласно мнению исследователей, подробный сбор анамнестических сведений, нейрокогнитивное тестирование, структурная нейровизуализация ГМ и соматическое обследование могут помочь в выявлении отличительных клинических признаков ХТЭ и П-ЛВД, установлению правильного диагноза и назначению

Таблица 4. Клинические аспекты ХТЭ, БА и П-ЛВД (цит. по Lesman-Segev O.H. и соавт. [83])**Table 4** Clinical aspects of CTE vs. AD and FTD (cited from O.H. Lesman-Segev et al. [83])

Группа/ Group	Параметр/ Parameter	ХТЭ/СТЕ	БА/AD	ЛВД/П-ЛВД/FTD/bvFTD
Эпидемиология	Распространенность	Нет данных	Наиболее распространенное НДЗ 1 на 10 человек в возрасте старше 65 лет, с возрастом увеличивается	15 (диапазон: –31) на 100 тыс. П-ЛВД составляет 50% всех ЛВД
	Заболеваемость	Нет данных	~2/1000 в возрасте 65–74 лет ~37/1000 в возрасте 85 лет	3,3 (диапазон: 2,7–4,1) на 100 тыс. в возрасте < 70 лет
Травма ГМ как фактор риска		Постоянные травмы головы как причинно-следственная связь	Данные неоднозначны. Большинство исследователей предполагают, что предшествующая травма ГМ связана с умеренно повышенным риском	Некоторые данные свидетельствуют о том, что травма ГМ может быть фактором риска
Клинические синдромы	Когнитивные функции	Более распространенный фенотип у пожилых пациентов. Дисфункция исполнительной деятельности, нарушение концентрации, внимания, снижение памяти, речевые расстройства, дисграфия и оптико-пространственные трудности	Прогрессирующее снижение памяти как наиболее распространенное проявление с различной степенью нарушения исполнительных, речевых и оптико-пространственных функций. Неамнестические фенотипы характерны для пациентов с ранним началом заболевания	Дефицит исполнительной деятельности, включая низкий уровень суждения, невнимательность и отвлекаемость, потеря способности к планированию и дезорганизация. Относительная сохранность оптико-пространственных функций
	Поведение	Чаще встречается у пациентов в более молодом возрасте. Вспыльчивость, потеря контроля, импульсивность, агрессия, ярость, насильственные действия (физические или вербальные), расторможенность и социальная изоляция	Наиболее характерны легкая апатия, раздражительность и нарушения сна. Социальные и эмоциональные функции обычно сохраняются до поздних стадий	Изменения в поведении и личности, апатия, расторможенность, потеря сочувствия и сопереживания по отношению к другим, стереотипное поведение и гиперорализм на ранних этапах заболевания
	Настроение	Депрессия, безнадежность, тревожность, боязливость, раздражительность и усталость, потеря интереса, уплощение эмоций, перепады настроения и мания	Депрессия и тревога часто присутствуют на протяжении всего течения болезни и могут встречаться в продроме	Может быть ошибочно диагностировано как расстройство настроения (депрессия или БАР) из-за поведенческих проявлений, хотя истинная депрессия встречается редко, возможно, из-за ограниченной способности понимать ситуацию
	Двигательные функции	Атаксия, дизартрия, паркинсонизм, нарушения походки, тремор, мышечная слабость и спастичность	Обычно не нарушаются до поздних стадий заболевания	Паркинсонизм, глазодвигательные дисфункции, признаки поражения верхних и нижних двигательных нейронов встречаются в различных вариантах
	Возраст начала заболевания	Обычно в среднем возрасте (43 года), имеются сообщения о широком диапазоне: 17–82 лет	1–5% < 65 лет приходится на БА с ранним началом. 95% > 65 лет на БА с поздним началом	Средний возраст 57,5 года для П-ЛВД, но возможен и более широкий диапазон (20–90 лет)
	Суицидальность	В клинической практике характерна из-за сочетания депрессии, импульсивности и злоупотребления психоактивными веществами	Редко является проблемой в клинической практике	Редко является проблемой в клинической практике
	Наркотическая и алкогольная зависимость	Часто встречается	Редко	Редко может быть проявлением гипероральности
Гены		АРОЕ4 — неоднозначные доказательства. Другие генетические варианты риска, предполагаемые на основании обследования малых когорт	АРОЕ4 — самый распространенный генетический фактор риска: отношение шансов ~ 3 у гетерозигот и 8–12 у гомозигот. Существуют другие генетические факторы риска, но они редки или имеют незначительное влияние. Аутосомно-доминантные мутации в PSEN1, PSEN2 и APP встречаются редко (1% всех случаев)	40% семейные формы, 10–15% аутосомно-доминантный тип наследования, обусловленный мутациями в MAPT, C9orf72 или GRN

Окончание табл. 4

Группа/ Group	Параметр/ Parameter	ХТЭ/СТЕ	БА/АД	ЛВД/П-ЛВД/FTD/bvFTD
Нейровизуализация	MPT ГМ	Большой размер поллой прозрачной перегородки. Подкорковая и корковая атрофия таламуса, миндалины, гиппокампа, поясной извилины	Для БА с ранним началом — гиппокампальная и медиальная височная атрофия. Для БА с поздним началом — атрофия задней части коры ГМ, включая заднюю поясную кору, предклинье и теменно-височную кору	Лобно-височная атрофия, преимущественно с вовлечением передней части островка, передняя поясная и орбито-фронтальная кора

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера; П-ЛВД — поведенческий вариант ЛВД; ХТЭ — хроническая травматическая энцефалопатия; ЧМТ — черепно-мозговая травма.

Notes: AD — Alzheimer's disease; bvFTD — behavioral variant frontotemporal dementia; CTE — chronic traumatic encephalopathy; EOAD — early-onset Alzheimer's disease; FTD — frontotemporal dementia; LOAD — late-onset Alzheimer's disease; TBI — traumatic brain injury.

соответствующего лечения. Важное научное значение отводится биомаркерам, отражающим патофизиологические аспекты заболеваний, а биомаркеры β -амилоида (A β) и тау-протеина могут быть использованы для исключения БА.

Современный алгоритм диагностики П-ЛВД

Несмотря на растущее признание критериев диагностики П-ЛВД, ошибочный диагноз остается распространенным явлением. Для того чтобы предотвратить неправильную диагностическую оценку и при этом не пропустить излечимые или обратимые состояния, по мнению многих авторов, рекомендуется применять системный диагностический подход.

W.W. Seeley предложил для диагностической оценки использовать пошаговый подход, в котором выделил пять основных шагов [1]. Шаг 1 включает определение и уточнение синдрома. Шаг 2 предполагает необходимость исключения заболевания, отличающегося от НДЗ, только имитирующего поведенческий синдром. Шаг 3 диктует необходимость тщательного структурного анализа паттернов атрофии головного мозга. В ходе 4-го шага автором предлагается формирование диагноза с дифференциальным подходом, а 5-й шаг предполагает необходимость применения молекулярных биомаркеров для исключения БА.

В 2020 г. были опубликованы результаты многолетней работы Международного нейропсихиатрического консорциума по лобно-височной деменции. Эксперты провели разносторонний анализ, изучили различные диагностические подходы к выявлению П-ЛВД, оценили диагностическую ценность нейровизуализационных методов обследования, рассмотрели потенциал нейропсихологического и психометрического тестирования, молекулярно-генетических исследований и биомаркеров крови и спинномозговой жидкости. Специалисты предложили согласованные рекомендации по дифференциальной диагностике П-ЛВД [83].

Рекомендации по дифференциальной диагностике включают следующие элементы.

1. Тщательный сбор анамнестических сведений с установлением четкой временной очередности появления симптомов (нарушения поведения, речи, памяти, настроения), отношение к жизненным

событиям (межличностные конфликты, психосоциальные стрессоры) и прогрессирование с течением времени.

2. Психиатрическое обследование (обязательная консультация одного или нескольких психиатров, специализирующихся в области гериатрической психиатрии для оценки ключевых дифференцирующих клинических признаков; обязательное применение действующих диагностических критериев по МКБ-10, DSM-5).

3. Использование рутинных скрининговых тестов и шкал (краткая шкала оценки психического статуса, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тест рисования часов и др.).

4. Использование клинических шкал, чувствительных и специфичных для ЛВД (нейропсихиатрический опросник, опросник по стереопиям, шкала оценки депрессии Монгомери и Асберга, шкала оценки депрессии Гамильтона).

5. Нейропсихологическое обследование.

6. Проведение одного-двух структурированных тестов для определения социально-когнитивных способностей, например тест «Лица Экмана-60», нейропсихологическая батарея, тест социальной когнитивной и эмоциональной оценки.

7. Соматическое и неврологическое обследование (комплексное клиническое обследование, которое должно включать оценку основных показателей жизнедеятельности, обследование сердечно-сосудистой деятельности и базовое неврологическое обследование для выявления двигательных расстройств, таких как паркинсонизм, брадикинезия, ригидность, глазодвигательные нарушения и т.п.; проведение электромиографии (ЭМГ)).

8. Нейровизуализационные исследования (МРТ ГМ, воксель-базированная морфометрия, позитронно-эмиссионная томография).

9. Определение биомаркеров спинномозговой жидкости и биомаркеров крови (тау-протеин, фосфорилированный тау-протеин, β -амилоид (A β 42), легкий полипептид нейрофиламента в сыворотке крови).

10. Генетическое тестирование (обязательное проведение генетического тестирования на определение мутаций C9orf72).

Авторы надеются, что предложенный ими алгоритм поможет врачам правильно диагностировать ЛВД, и оставляют за собой право вносить изменения в разработанные рекомендации по мере появления новых научных достижений и публикаций и клинического опыта с целью улучшения диагностического процесса путем систематизации подходов в разных областях и создания основы для исследовательской валидации новых инструментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛВД — сложная мультидисциплинарная проблема, которая из-за частоты неврологической симптоматики в большей мере относится к сфере деятельности неврологов. В этой связи подавляющее число исследований публикуется именно неврологами. Однако некоторые варианты, в частности П-ЛВД, требуют несомненного внимания психиатров. Анализ современных публикаций показал, что научные исследования, посвященные психиатрическим аспектам ЛВД и, в частности, вопросам дифференциальной диагностики с другими заболеваниями (шизофрения, БА, СД и др.), немногочисленны в отличие от количества работ по сопоставлению БА и СД. В представленном обзоре большинство научных работ выполнено зарубежными исследователями, упомянута только единичная публикация российского ученого ввиду отсутствия иных по исследуемой тематике.

В обзоре представлены результаты исследований, проводившихся преимущественно неврологами. Работы, выполненные совместно неврологами и психиатрами, касаются рассмотрения диагностических ошибок при диагностике ЛВД. Специалисты в области гериатрической психиатрии привлекаются к диагностике и лечению больных деменцией либо на стадии тяжелой деменции, либо при возникновении выраженных психических расстройств, требующих госпитализации больных или проведения психиатрической экспертизы. Такое положение вещей связано еще и с тем, что пациенты и их родственники не обращаются к психиатрам, опасаясь негативных социальных последствий диагноза психического заболевания.

В случаях, когда заболевание начинается в достаточно молодом возрасте (до 65 лет), вероятность ошибочного диагноза возрастает, и значительно чаще неправильный диагноз устанавливают именно пациентам с П-ЛВД. Рассмотрение дифференциально-диагностических различий ЛВД с иными психиатрическими заболеваниями на основе современных диагностических методов является чрезвычайно актуальным в клинической практике.

Представленный обзор научных публикаций знакомит с проблемой дифференциальной диагностики и современными возможностями диагностической квалификации пациентов с ЛВД. В ряде случаев симптомы, характерные для больных ЛВД, требуют отграничения от иных психических заболеваний, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство,

обсессивно-компульсивное расстройство, расстройства личности, а также могут быть симптомами токсико-метаболических, нейроинфекционных, травматических и других заболеваний. И наоборот, под маской психического заболевания могут скрываться ранние признаки ЛВД. П-ЛВД является наиболее распространенной формой ЛВД и представляет наибольшие диагностические трудности. Следует отметить, что существует лишь ограниченное число публикаций, посвященных проблеме ранней диагностики ЛВД. Поиск «идеального биомаркера» ЛВД, молекулярно-генетического или нейровизуализационного, ограничен из-за недостаточной специфичности и чувствительности установленных в настоящее время биомаркеров, а также из-за необходимости проведения инвазивных процедур для разграничения с деменциями другой нозологии или применения с этой целью высокотехнологичных и дорогостоящих диагностических методик.

Но, несмотря на сложность диагностики ЛВД, современные врачи-психиатры имеют возможность оценить состояние пациента, основываясь в том числе и на результатах МРТ/КТ и даже ПЭТ ГМ. Молекулярно-генетическое обследование не применяется в рутинной практике и не входит в стандарты диагностики когнитивных нарушений, однако генетические анализы в настоящее время могут быть доступными пациентам и их родственникам, если они могут провести их самостоятельно по желанию и по рекомендации врача.

Знакомство с новыми современными возможностями диагностики ЛВД, и в том числе ее вариантов с психиатрическими симптомами, позволит повысить уверенность в точности распознавания заболевания и избежать ошибочной диагностики и неадекватных подходов к ведению больных, а также поможет своевременно организовать социальную поддержку пациенту и его семье.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):76–100. doi: [10.1212/CON.0000000000000698](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000698) PMID: 30707188.
2. Lanata SC, Miller BL. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):501–511. doi: [10.1136/jnnp-2015-310697](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310697) Epub 2015 Jul 27. PMID: 26216940; PMCID: PMC4755931.
3. Ducharme S, Price BH, Larvie M, Dougherty DD, Dickerson BC. Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. 2015;172(9):827–837. doi: [10.1176/appi.ajp.2015.14101248](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101248) PMID: 26324301.
4. Tondo G, De Marchi F, Terazzi E, Sacchetti M, Cantello R. Frontotemporal Dementia Presenting as Gambling Disorder: When a Psychiatric Condition Is the Clue to a Neurodegenerative Disease. *Cogn*

- Behav Neurol.* 2017;30(2):62–67. doi: [10.1097/WNN.0000000000000122](https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000122) PMID: 28632523.
5. Onyike CU. Psychiatric Aspects of Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):600–614. doi: [10.1212/CON.0000000000000302](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000302) PMID: 27042910; PMCID: PMC5390928.
 6. Galimberti D, Dell’Osso B, Altamura AC, Scarpini E. Psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: epidemiology, phenotypes, and differential diagnosis. *Biol Psychiatry*. 2015;78(10):684–692. doi: [10.1016/j.biopsych.2015.03.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.028) Epub 2015 Apr 8. PMID: 25958088.
 7. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(1):33–48. doi: [10.1177/2045125317739818](https://doi.org/10.1177/2045125317739818) Epub 2017 Nov 10. PMID: 29344342; PMCID: PMC5761910.
 8. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kriegl J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2009;117(1):15–18. doi: [10.1007/s00401-008-0460-5](https://doi.org/10.1007/s00401-008-0460-5) Epub 2008 Nov 18. PMID: 19015862; PMCID: PMC2710877.
 9. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa KJ, White CL, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DMA. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007;114:2–22. doi: [10.1007/s00401-007-0237-2](https://doi.org/10.1007/s00401-007-0237-2)
 10. Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: an update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(7):858–881. doi: [10.1111/nan.12250](https://doi.org/10.1111/nan.12250) Epub 2015 Jul 6. PMID: 26041104.
 11. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456–77. doi: [10.1093/brain/awr179](https://doi.org/10.1093/brain/awr179) Epub 2011 Aug 2. PMID: 21810890; PMCID: PMC3170532.
 12. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):126–133. doi: [10.4088/JCP.10m06382oli](https://doi.org/10.4088/JCP.10m06382oli) PMID: 21382304; PMCID: PMC3076589.
 13. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736–1743. doi: [10.1212/WNL.0000000000002638](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002638) Epub 2016 Apr 1. PMID: 27037234; PMCID: PMC4854589.
 14. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcsa J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IR, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S, Rossor MN. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009;73(18):1451–1456. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181bf997a](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf997a) PMID: 19884572; PMCID: PMC2779007.
 15. Whitwell JL, Jack CR Jr, Boeve BF, Senjem ML, Baker M, Ivnik RJ, Knopman DS, Wszolek ZK, Petersen RC, Rademakers R, Josephs KA. Atrophy patterns in IVS10 + 16, IVS10 + 3, N279K, S305N, P301L, and V337M MAPT mutations. *Neurology*. 2009;73(13):1058–1065. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181b9c8b9](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b9c8b9) PMID: 19786698; PMCID: PMC2754325.
 16. Beck J, Rohrer JD, Campbell T, Isaacs A, Morrison KE, Goodall EF, Warrington EK, Stevens J, Revesz T, Holton J, Al-Sarraj S, King A, Scahill R, Warren JD, Fox NC, Rossor MN, Collinge J, Mead S. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain*. 2008;131(Pt 3):706–720. doi: [10.1093/brain/awm320](https://doi.org/10.1093/brain/awm320) Epub 2008 Jan 29. PMID: 18234697; PMCID: PMC2577762.
 17. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245–256. doi: [10.1016/j.neuron.2011.09.011](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011) Epub 2011 Sep 21. PMID: 21944778; PMCID: PMC3202986.
 18. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, Vemuri P, Jones D, Lowe V, Murray ME, Dickson DW, Josephs KA, Rush BK, Machulda MM, Fields JA, Ferman TJ, Baker M, Rutherford NJ, Adamson J, Wszolek ZK, Adeli A, Savica R, Boot B, Kuntz KM, Gavrilova R, Reeves A, Whitwell J, Kantarci K, Jack CR Jr, Parisi JE, Lucas JA,

- Petersen RC, Rademakers R. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain*. 2012;135(Pt 3):765–783. doi: [10.1093/brain/aww004](https://doi.org/10.1093/brain/aww004) PMID: 22366793; PMCID: PMC3286335.
19. Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, Yokoyama JS, Rutherford NJ, Fong JC, Khan B, Karydas A, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, Pribadi M, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Lee SE, Seeley W, Miller BL, Boxer AL. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: clinical and imaging features. *Neurology*. 2012;79(10):1002–1011. doi: [10.1212/WNL.0b013e318268452e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318268452e) Epub 2012 Aug 8. PMID: 22875087; PMCID: PMC3430713.
 20. Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, Guo CC, Yokoyama JS, Sha SJ, Takada LT, Karydas AM, Block NR, Coppola G, Pribadi M, Geschwind DH, Rademakers R, Fong JC, Weiner MW, Boxer AL, Kramer JH, Rosen HJ, Miller BL, Seeley WW. Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain*. 2014;137(Pt 11):3047–3060. doi: [10.1093/brain/awu248](https://doi.org/10.1093/brain/awu248) Epub 2014 Oct 1. PMID: 25273996; PMCID: PMC4208465.
 21. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T, Yeatman T, Warrington EK, Schott JM, Fox NC, Rossor MN, Hardy J, Collinge J, Revesz T, Mead S, Warren JD. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain*. 2012;135(Pt 3):736–750. doi: [10.1093/brain/awr361](https://doi.org/10.1093/brain/awr361) PMID: 22366791; PMCID: PMC3286330.
 22. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, Jones M, Gerhard A, Davidson YS, Robinson A, Gibbons L, Hu Q, DuPlessis D, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown SM. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012;135(Pt 3):693–708. doi: [10.1093/brain/awr355](https://doi.org/10.1093/brain/awr355) Epub 2012 Feb 2. PMID: 22300873; PMCID: PMC3286329.
 23. Lee SE, Sias AC, Mandelli ML, Brown JA, Brown AB, Khazenzon AM, Vidovszky AA, Zanto TP, Karydas AM, Pribadi M, Dokuru D, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Miller BL, Seeley WW. Network degeneration and dysfunction in presymptomatic C9ORF72 expansion carriers. *Neuroimage Clin*. 2016;14:286–297. doi: [10.1016/j.nicl.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.006) PMID: 28337409; PMCID: PMC5349617.
 24. Giovagnoli AR, Erbetta A, Reati F, Bugiani O. Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*. 2008;46(5):1495–1504. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.023](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.023) Epub 2008 Jan 5. PMID: 18262206.
 25. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bowman FH, Carrillo M, Dickerson BC, Rabinovici GD, Schott JM, Jones DT, Murray ME. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):222–234. doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3) PMID: 33609479; PMCID: PMC8056394.
 26. Колыхалов ИВ. Лобно-височная деменция в психиатрической практике: диагностические и терапевтические аспекты. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*, 2018;2:109–115. doi: [10.1363/2313-7053-2018-2-109-115](https://doi.org/10.1363/2313-7053-2018-2-109-115) Kolyhalov IV. Lobno-visochnaya demenciya v psichiatricheskoj praktike: diagnosticheskie i terapevicheskie aspekty. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*, 2018;2:109–115. (In Russ.). doi: [10.1363/2313-7053-2018-2-109-115](https://doi.org/10.1363/2313-7053-2018-2-109-115)
 27. Hornberger M, Piguet O, Graham AJ, Nestor PJ, Hodges JR. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010;74(6):472–479. doi: [10.1212/WNL.0b013e318181cef85d](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318181cef85d) PMID: 20142613; PMCID: PMC2872800.
 28. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, Mormino EC, O'Neil JP, Janabi M, Karydas A, Growdon ME, Jang JY, Huang EJ, Darnold SJ, Trojanowski JQ, Grinberg LT, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Miller BL, Jagust WJ. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*. 2011;77(23):2034–2042. doi: [10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e) Epub 2011 Nov 30. PMID: 22131541; PMCID: PMC3236517.
 29. Yang T, Sun Y, Lu Z, Leak RK, Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev*. 2017;34:15–29. doi: [10.1016/j.arr.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.007) Epub 2016 Sep 28. PMID: 27693240; PMCID: PMC5250548.
 30. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P; International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: [10.1097/WAD.0000000000000034](https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034) PMID: 24632990; PMCID: PMC4139434.
 31. Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(6):367–378. doi: [10.1034/j.1600-0404.2001.2000236.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.2000236.x) PMID: 11421849.
 32. Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, Cummings JL, Russell GL, Boone K, Mena I. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 1997;120(Pt 6):1027–1040. doi: [10.1093/brain/120.6.1027](https://doi.org/10.1093/brain/120.6.1027) PMID: 9217686.
 33. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology*. 2006;67(10):1752–1756.

- doi: [10.1212/01.wnl.0000247630.29222.34](#) PMID: 17130406.
34. Rankin KP, Santos-Modesitt W, Kramer JH, Pavlic D, Beckman V, Miller BL. Spontaneous social behaviors discriminate behavioral dementias from psychiatric disorders and other dementias. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):60–73. doi: [10.4088/jcp.v69n0109](#) PMID: 18312039; PMCID: PMC2735556.
 35. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, Huang EJ, Trojanowski JQ, Growdon ME, Jang JY, Sidhu M, See TM, Karydas AM, Gorno-Tempini ML, Boxer AL, Weiner MW, Geschwind MD, Rankin KP, Miller BL. Clinicopathological correlations in cortico-basal degeneration. *Ann Neurol*. 2011;70(2):327–340. doi: [10.1002/ana.22424](#) PMID: 21823158; PMCID: PMC3154081.
 36. Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Matsuzaki S, Tuyuguchi A, Kashiwagi H, Ikeda M. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics*. 2011;11(1):54–59. doi: [10.1111/j.1479-8301.2010.00352.x](#) PMID: 21447110.
 37. Salem LC, Andersen BB, Nielsen TR, Stokholm J, Jørgensen MB, Waldemar G. Inadequate diagnostic evaluation in young patients registered with a diagnosis of dementia: a nationwide register-based study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(1):31–44. doi: [10.1159/000358050](#) PMID: 24711812; PMCID: PMC3977222.
 38. Konijnenberg E, Fereshtehnejad SM, Kate MT, Eriksdotter M, Scheltens P, Johannsen P, Waldemar G, Visser PJ. Early-Onset Dementia: Frequency, Diagnostic Procedures, and Quality Indicators in Three European Tertiary Referral Centers. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017;31(2):146–151. doi: [10.1097/WAD.0000000000000152](#) PMID: 27158877.
 39. Rankin KP, Santos-Modesitt W, Kramer JH, Pavlic D, Beckman V, Miller BL. Spontaneous social behaviors discriminate behavioral dementias from psychiatric disorders and other dementias. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):60–73. doi: [10.4088/jcp.v69n0109](#) PMID: 18312039; PMCID: PMC2735556.
 40. Dobson-Stone C, Hallupp M, Bartley L, Shepherd CE, Halliday GM, Schofield PR, Hodges JR, Kwok JB. C9ORF72 repeat expansion in clinical and neuropathologic frontotemporal dementia cohorts. *Neurology*. 2012;79(10):995–1001. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182684634](#) Epub 2012 Aug 8. PMID: 22875086; PMCID: PMC3430710.
 41. Kertesz A, Ang LC, Jesso S, MacKinley J, Baker M, Brown P, Shoesmith C, Rademakers R, Finger EC. Psychosis and hallucinations in frontotemporal dementia with the C9ORF72 mutation: a detailed clinical cohort. *Cogn Behav Neurol*. 2013;26(3):146–154. doi: [10.1097/WNN.0000000000000008](#) PMID: 24077574; PMCID: PMC4090685.
 42. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, Jones M, Gerhard A, Davidson YS, Robinson A, Gibbons L, Hu Q, DuPlessis D, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown SM. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012;135(Pt 3):693–708. doi: [10.1093/brain/awr355](#) Epub 2012 Feb 2. PMID: 22300873; PMCID: PMC3286329.
 43. Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Graff-Guerreiro A, Mimura M, Nakayama K, Miller BL. Psychosis in frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(2):485–499. doi: [10.3233/JAD-140312](#) PMID: 24898651.
 44. Galimberti D, Dell’Osso B, Altamura AC, Scarpini E. Psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: epidemiology, phenotypes, and differential diagnosis. *Biol Psychiatry*. 2015;78(10):684–692. doi: [10.1016/j.biopsych.2015.03.028](#) Epub 2015 Apr 8. PMID: 25958088.
 45. Chiu I, Piguot O, Diehl-Schmid J, Riedl L, Beck J, Leyhe T, Holsboer-Trachsler E, Kressig RW, Berres M, Monsch AU, Sollberger M. Facial Emotion Recognition Performance Differentiates Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):16m11342. doi: [10.4088/JCP.16m11342](#) PMID: 29360290.
 46. Young A, Perrett D, Calder A, Sprengelmeyer R, Ekman P. Facial Expressions of emotion: Stimuli and tests (FEEST). 1.0 ed. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Test Company;2002. https://www.academia.edu/33084043/Facial_expressions_of_emotion_Stimuli_and_tests_FEEST
 47. Woolley JD, Wilson MR, Hung E, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Shim J. Frontotemporal dementia and mania. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1811–1816. doi: [10.1176/appi.ajp.2007.07061001](#) PMID: 18056235.
 48. Perry RJ, Miller BL. Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2001;56(11 Suppl 4):S46–51. doi: [10.1212/wnl.56.suppl_4.s46](#) PMID: 11402151.
 49. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*. 2011;13(4):334–342. doi: [10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x](#) PMID: 21843273.
 50. Ames D, Cummings JL, Wirshing WC, Quinn B, Mahler M. Repetitive and compulsive behavior in frontal lobe degenerations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(2):100–113. doi: [10.1176/jnp.6.2.100](#) PMID: 8044031
 51. Mendez MF, Shapira JS, Miller BL. Stereotypical movements and frontotemporal dementia. *Mov Disord*. 2005;20(6):742–745. doi: [10.1002/mds.20465](#) PMID: 15786492.
 52. Modirrousta M, Price BH, Dickerson BC. Neuropsychiatric symptoms in primary progressive aphasia: phenomenology, pathophysiology, and approach to

- assessment and treatment. *Neurodegener Dis Manag*. 2013;3(2):133–146. doi: [10.2217/nmt.13.6](#) PMID: 23997827; PMCID: PMC3753029.
53. Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, Licht EA, Saul RE. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(3):206–211. doi: [10.1159/000113418](#) Epub 2008 Jan 17. PMID: 18204254.
 54. Nakaaki S, Murata Y, Shinagawa Y, Hongo J, Furukawa TA, Sato J, Tatsumi H. A case of late-onset obsessive compulsive disorder developing frontotemporal lobar degeneration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):487–488. doi: [10.1176/jnp.2007.19.4.487](#) PMID: 18070871.
 55. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, Verhey FR, Yessavage J, Clement JP, Drapier D, Bayle F, Benoit M, Boyer P, Lorca PM, Thibaut F, Gauthier S, Grossberg G, Vellas B, Byrne J. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009;24(2):98–104. doi: [10.1016/j.eurpsy.2008.09.001](#) Epub 2009 Feb 7. PMID: 19201579.
 56. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM; ANPA Committee on Research. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(2):130–149. doi: [10.1176/jnp.2008.20.2.130](#) PMID: 18451185.
 57. Marczyński CA, Davidson W, Kertesz A. A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol*. 2004;17(4):185–190. PMID: 15622012.
 58. Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21(2):133–141. doi: [10.1177/0891988708316856](#) PMID: 18474722; PMCID: PMC2892801.
 59. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;41(2):225–241. doi: [10.1017/S0033291710001042](#) Epub 2010 May 19. PMID: 20836900.
 60. Sanders F, Smeets-Janssen MM, Meesters PD, van der Vlies AE, Kerssens CJ, Pijnenburg YA. Frontotemporale dementie en schizofrenie op oudere leeftijd: een verkenning van executief en globaal cognitief functioneren [Frontotemporal dementia and schizophrenia in later life: a comparison of executive and general cognitive functioning]. *Tijdschr Psychiatr*. 2012;54(5):409–417. (In Dutch). PMID: 22588955.
 61. de Vries PJ, Honer WG, Kemp PM, McKenna PJ. Dementia as a complication of schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(5):588–596. doi: [10.1136/jnnp.70.5.588](#) PMID: 11309451; PMCID: PMC1737362.
 62. Chan HM, Stolwyk R, Neath J, Kelso W, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, Velakoulis D. Neurocognitive similarities between severe chronic schizophrenia and behavioural variant frontotemporal dementia. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):658–666. doi: [10.1016/j.psychres.2014.11.029](#) Epub 2014 Dec 2. PMID: 25510904.
 63. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(4):268–277. doi: [10.1038/nrn1884](#) PMID: 16552413.
 64. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry*. 2009;194(4):298–305. doi: [10.1192/bjp.bp.108.057034](#) PMID: 19336778.
 65. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](#) PMID: 3616518.
 66. Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, Miller R, Graves K. The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;73(5):544–548. doi: [10.1111/j.1600-0447.1986.tb02723.x](#) PMID: 3751660.
 67. Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, Yasuoka T, Komori K, Tanabe H. The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res*. 2002;110(2):175–187. doi: [10.1016/s0165-1781\(02\)00094-x](#) PMID: 12057829.
 68. Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, Hengerer B, Danek A, Fassbender K, Diehl-Schmid J, Jahn H, Anderl-Straub S, Ludolph AC, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res*. 2019;113:137–140. doi: [10.1016/j.jpsychires.2019.03.019](#) Epub 2019 Mar 24. PMID: 30953863
 69. Miller BL. Frontotemporal dementia. Oxford University Press. 2014.
 70. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol Sci*. 2011;32(1):101–105. doi: [10.1007/s10072-010-0419-x](#) Epub 2010 Oct 7. PMID: 20927562.
 71. Skomer C, Stears J, Austin J. Metachromatic leukodystrophy (MLD). XV. Adult MLD with focal lesions by computed tomography. *Arch Neurol*. 1983;40(6):354–355. doi: [10.1001/archneur.1983.04050060054009](#) PMID: 6847441.
 72. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med*. 2005;7(2):119–123. doi: [10.1097/01.gim.0000154300.84107.75](#) PMID: 15714079.
 73. Hong M, Shah GV, Adams KM, Turner RS, Foster NL. Spontaneous intracranial hypotension causing

- reversible frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58(8):1285–1287. doi: [10.1212/wnl.58.8.1285](https://doi.org/10.1212/wnl.58.8.1285) PMID: 11971102.
74. Gydesen S, Brown JM, Brun A, Chakrabarti L, Gade A, Johannsen P, Rossor M, Thusgaard T, Grove A, Yancopoulos D, Spillantini MG, Fisher EM, Collinge J, Sorensen SA. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology*. 2002;59(10):1585–1594. doi: [10.1212/01.wnl.0000034763.54161.1f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000034763.54161.1f) PMID: 12451202.
 75. Fujioka S, Wszolek ZK. Clinical aspects of familial forms of frontotemporal dementia associated with parkinsonism. *J Mol Neurosci*. 2011;45(3):359–365. doi: [10.1007/s12031-011-9568-5](https://doi.org/10.1007/s12031-011-9568-5) Epub 2011 Jun 8. PMID: 21656039; PMCID: PMC3909923.
 76. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, Forman MS, Miller CA, Trojanowski JQ, Kramer JH, Miller BL. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(5):719–725. doi: [10.1212/01.wnl.0000173837.82820.9f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000173837.82820.9f) PMID: 16157905.
 77. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59(7):1077–1079. doi: [10.1212/wnl.59.7.1077](https://doi.org/10.1212/wnl.59.7.1077) PMID: 12370467.
 78. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*. 2003;60(7):1094–1097. doi: [10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d) PMID: 12682312.
 79. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, Santini VE, Lee HS, Kubilus CA, Stern RA. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(7):709–735. doi: [10.1097/NEN.0b013e3181a9d503](https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181a9d503) PMID: 19535999; PMCID: PMC2945234.
 80. Gavett BE, Cantu RC, Shenton M, Lin AP, Nowinski CJ, McKee AC, Stern RA. Clinical appraisal of chronic traumatic encephalopathy: current perspectives and future directions. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(6):525–531. doi: [10.1097/WCO.0b013e32834cd477](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834cd477) PMID: 22045219.
 81. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, Nowinski CJ, Cantu RC, Kowall NW, Perl DP, Hedley-Whyte ET, Price B, Sullivan C, Morin P, Lee HS, Kubilus CA, Daneshvar DH, Wulff M, Budson AE. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(9):918–929. doi: [10.1097/NEN.0b013e3181ee7d85](https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181ee7d85) PMID: 20720505; PMCID: PMC2951281.
 82. Lesman-Segev OH, Edwards L, Rabinovici GD. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Comparison with Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Semin Neurol*. 2020;40(4):394–410. doi: [10.1055/s-0040-1715134](https://doi.org/10.1055/s-0040-1715134) Epub 2020 Aug 20. PMID: 32820492.
 83. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, Dallaire-Théroux C, Seelaar H, Gossink F, Vijverberg E, Huey E, Vandenbulcke M, Masellis M, Trieu C, Onyike C, Caramelli P, de Souza LC, Santillo A, Waldö ML, Landin-Romero R, Piguet O, Kelson W, Eratne D, Velakoulis D, Ikeda M, Perry D, Pressman P, Boeve B, Vandenberghe R, Mendez M, Azuar C, Levy R, Le Ber I, Baez S, Lerner A, Ellajosyula R, Pasquier F, Galimberti D, Scarpini E, van Swieten J, Hornberger M, Rosen H, Hodges J, Diehl-Schmid J, Pijnenburg Y. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020;143(6):1632–1650. doi: [10.1093/brain/awaa018](https://doi.org/10.1093/brain/awaa018) Erratum in: *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):e62. PMID: 32129844; PMCID: PMC7849953.

Сведения об авторе

Яна Борисовна Фёдорова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии, группа по изучению когнитивных расстройств и деменции, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3150-6229>; Scopus AuthorID: 23469258500
yfedorova@yandex.ru

Information about the author

Yana B. Fedorova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Geriatric Psychiatry, Group of Cognitive Disorders and Dementia, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3150-6229>; Scopus AuthorID: 23469258500
yfedorova@yandex.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.
There is no conflict of interests.

Дата поступления 08.03.2023
Received 08.03.2023

Дата рецензирования 14.08.2023
Revised 14.08.2023

Дата принятия 25.09.2023
Accepted for publication 25.09.2023