

СИНДРОМ ПЕРВИЧНОЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ АФАЗИИ

Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Синдром первичной прогрессирующей афазии (ППА) – комплекс изолированных прогрессирующих речевых расстройств в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных нарушений. Ведется поиск надежных биомаркеров ППА – нейропсихологических, нейровизуализационных, позволяющих прижизненно точно диагностировать синдромальную и нозологическую принадлежность ППА, разработать симптоматическую и патогенетическую терапию.

Цель исследования: изучение клинических и нейропсихологических характеристик отдельных форм ППА, сопровождающих их неврологических нарушений, эффективности лечения.

Пациенты и методы. Обследованы 16 пациентов с ППА в возрасте от 38 до 78 лет (средний возраст $61,6 \pm 10,2$ года). Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое обследование. Нейропсихологическое исследование включало краткую шкалу оценки психического статуса, батарею тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов, тест вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные), Бостонский тест называния, тест «12 слов». У 13 пациентов с ППА выполнена диагностическая МРТ головного мозга в режимах T1, T2 и Flair. 8 пациентов с ППА получали лечение в течение $11,7 \pm 9,4$ мес. 7 пациентов получали мемантин, 1 пациент получал комбинированную терапию мемантином с ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭС). Статистическая обработка: статистический пакет SPSS, версия 17.0: методы непараметрической статистики Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты. Показано, что в основе речевых нарушений при аграмматической форме ППА лежит снижение речевой активности. Для семантической формы ППА характерны выраженные нарушения номинативной функции речи, слухо-речевой памяти, а также нарушения предметного гнозиса и пространственных функций. Для логопенической формы характерны нарушения номинативной функции речи и предметного гнозиса. Монотерапия мемантином или комбинированная терапия в сочетании с ингибитором АХЭС у большинства пациентов с ППА была неэффективна.

Заключение. В связи с гетерогенностью синдрома ППА требуется дифференцированный подход к терапии с учетом возможной нозологической принадлежности.

Ключевые слова: первичная прогрессирующая афазия.

PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA SYNDROME

Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N.

Neurological and neurosurgical department of I.M. Sechenov First Moscow State medical university; Scientific and research neurological department of scientific and research center of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow

Primary progressive aphasia (PPA) syndrome is a complex of isolative progressive speech disorders without or with minimal other cognitive disorders. The scientists are looking for reliable biomarkers of PPA- such as neuropsychological, neuroimaging markers that give opportunity of life-time syndromal and nosologic diagnosis of PPA and find symptomatic and pathogenic therapy.

Purpose: to study symptoms, neuropsychological parameters and treatment options of some independent forms of PPA.

Patients and methods: Sixteen (16) patients at age from 38 till 78 years old (mean age $61,6 \pm 10,2$) passed neurological and neuropsychological examination. We used the following neuropsychological tests: mini-mental state examination, Frontal assessment battery, clock drawing test, verbal fluency test (semantic and phonemic), Boston naming test, the Greber-Buschke memory test “12 words”. Thirteen patients with PPA had MRI (T1, T2 weighted images and Flair). Eight (8) patients with PPA have been treated for $11,7 \pm 9,4$ months (7 patients with memantine and one patient received combined therapy with memantine and anticholinesterase inhibitors). The results were statistically analyzed with SPSS 17.0 using non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Results: we revealed that patients with agrammatic form PPA had predominantly decreased speech fluency; the patients with semantic form had anomia, auditory and verbal memory disorder, spatial and object recognition memory loss. Patients with logopenic form of PPA had anomia and object recognition memory loss.

Monotherapy with memantine or combined therapy with AChE were ineffective.

Conclusion. Taking into account heterogeneity of PPA syndrome differential approach to the management in consideration with nosological entity is essential.

Key words: primary progressive aphasia.

Синдром первичной прогрессирующей афазии (ППА) характеризуется прогрессирующими речевыми расстройствами, которые возникают исподволь, без видимой причины, и имеют тенденцию к непрерывному прогрессированию в отсутствие или при минимальной клинической представленности других когнитивных нарушений; речевые наруше-

ния при ППА должны быть доминирующим клиническим синдромом в течение двух и более лет [1–7].

Первое клиническое описание и предложение термина “первичная прогрессирующая афазия” принадлежит М. Mesulam [8]. В соответствии с предложенными в настоящее время критериями выделяют 3 основные формы ППА: семантическая форма (СФ)

без снижения беглости речи (англ. – fluent aphasia, semantic dementia), аграмматическая форма (АФ) со снижением беглости речи (англ. – non-fluent aphasia) и логопеническая форма (ЛФ) [5, 9]. Выделяют также комбинированную форму ППА, которая имеет признаки, схожие с СФ и АФ ППА [10].

Ведущей характеристикой речевых нарушений при СФ ППА является отчуждение смысла слов: пациенты не полностью понимают значение существительных в обращенной к ним речи. Их собственная речь обедняется существительными, нарушается номинативная функция речи (способность называть внешние объекты, предметы, людей). Характерны замены одних существительных другими, близкими по значению (вербальные парафазии). Собственная речь сохраняет правильный грамматический строй. Повторение и чтение вслух не нарушаются, но при этом пациенты не полностью понимают те фразы, которые повторяют за исследователем, или текста, который читают. При СФ ППА могут возникать трудности узнавания предметов и знакомых лиц, связанные с нарушением семантической памяти (памяти о том, «что это такое?»). Нарушение семантической памяти приводит к тому, что пациенты не могут не только назвать тот или иной предмет, но и объяснить его предназначение. В отличие от семантической памяти, эпизодическая память на текущие и отдаленные события жизни при СФ ППА не страдает [3–5, 7, 9]. Методы структурной нейровизуализации обычно выявляют атрофию, а методы функциональной нейровизуализации (позитронная эмиссионная томография – ПЭТ и ОФЭКТ) – гипоперфузию или гипометаболизм в передних отделах височной доли, преимущественно левого полушария [5, 9].

При АФ ППА речь становится немногословной, прерывистой; нарушается грамматический строй: большой говорит не связанными между собой словами или словосочетаниями. Характерны паузы в речи, вербальные персеверации, напоминающие заикание, литеральные парафазии. Понимание обращенной к больному речи не нарушается [3–5, 7, 9]. Данный вид речевых расстройств напоминает клиническую картину эфферентной моторной афазии (афазии Брока). Однако для афазии Брока типичны более выражен-

ные речевые нарушения [11]. При нейровизуализации для АФ характерна дефектность левых лобных или лобно-височных отделов больших полушарий [7, 9].

Основными диагностическими критериями ЛФ ППА являются трудности в подборе слов в спонтанной речи и при назывании (логопения), нарушение повторения фраз и предложений. Отсутствуют дизартрия и грамматические нарушения речи, сохраняются рецептивный компонент речи, семантическая память [5, 9, 11, 12]. Эта форма ППА напоминает амнестическую афазию, которая нередко встречается при болезни Альцгеймера (БА) [13]. Методы структурной нейровизуализации при ЛФ обычно выявляют атрофию теменной и задних отделов левой височной доли [5, 9, 12]. Проведение ПЭТ с применением радиофармпрепарата, тропного к фрагменту амилоидного белка («питсбургская субстанция»), обнаруживает увеличение захвата препарата у пациентов с ЛФ и значительно реже при других формах. Предполагается, что эта форма ППА обусловлена БА [14].

Комбинированная форма ППА включает сочетание грамматических нарушений речи и нарушение понимания значения слов. Этот вид, по мнению М. Mesulam, может развиваться вследствие прогрессирования патологического процесса с любой формой ППА [10]. Так, при наблюдении за пациентами с разными формами ППА в течение 2 лет было показано, что распространение атрофии на дорсолатеральную лобную кору приводит к появлению аграмматизмов при СФ, а вовлечение передних отделов височных долей – к нарушению понимания обращенной речи при АФ и ЛФ ППА [15].

Нарушения речи в отсутствие иных нервно-психических расстройств могут проследиваться в течение нескольких лет. При прогрессировании заболевания к дисфазическим расстройствам могут присоединяться другие когнитивные нарушения, а также эмоциональные и поведенческие расстройства. У пациентов с АФ ППА в дальнейшем развивается клиническая картина заболеваний, относящихся к группе тау-патий, в которую входят лобно-височная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация, синдром бокового амиотрофического склероза – деменция лобного типа [16–19]. У пациентов с СФ ППА в дальнейшем присоединяются когнитивные и поведенческие нарушения лобного типа, и развивается клиническая картина поведенческого варианта лобно-височной дегенерации [4, 20]. Для ЛФ ППА характерна трансформация в БА [12, 21].

Семейный анамнез проследивается в 30–40% случаев ППА и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Семейные случаи АФ связаны с мутацией гена, кодирующего програнулин, а случаи СФ связаны с мутацией в гене, кодирующем микротубул-ассоциированный тау-протеин и (реже) програнулин. Описаны также другие мутации, которые составляют менее 5% случаев ППА [4, 13].

В настоящее время ведется активный поиск надежных биомаркеров ППА – нейропсихологиче-

Для корреспонденции: Степкина Динара Александровна; e-mail: dstepkina@mail.ru;

For correspondence: Stepkina Dinara Alexandrovna; e-mail: dstepkina@mail.ru.

Сведения об авторах:

Степкина Динара Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии, ст. научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: dstepkina@mail.ru; 119021 Москва, ул. Россолимо, 11;

Яхно Николай Николаевич – д-р мед. наук, акад. РАН, рук. Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: yahno@mma.ru;

Захаров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, вед. научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: zakharovenator@gmail.com.

Характеристика пациентов с разными формами ППА

Форма первичной прогрессирующей афазии	Число больных	Средний возраст, годы	Наследственный анамнез	Пол	Образование	Длительность болезни, мес
Семантическая	6	61,1 ± 7,5	3 (50%)	2 м, 4 ж	Высшее – 83,3%, среднее – 16,7%	36,0 ± 10,7
Аграмматическая	7	60,9 ± 14,0	1 (14,3%)	5 м, 2 ж	Высшее – 71,4%, неоконченное высшее – 14,3%, среднее – 14,3%	30,9 ± 19,1
Логопеническая	3	64,3 ± 6,0	0	2 м, 1 ж	Высшее – 66,7%, неоконченное высшее – 33,3%	28,0 ± 13,9

ских, нейровизуализационных, нейрохимических и нейрогенетических, позволяющих прижизненно точно диагностировать синдромальную и нозологическую принадлежность ППА, разработать симптоматическую и патогенетическую терапию [22].

Актуальным направлением исследований является изучение уровня специфических нейропептидов (бета-амилоида-42, общего тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при ППА. Однако полученные в различных исследованиях результаты определения бета-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ при ППА противоречивы. В одном исследовании у пациентов с ППА было обнаружено увеличение уровня тау-протеина в ЦСЖ, в других исследованиях было показано, что соотношение тау-протеин/бета-амилоид и д-42 не отличается у пациентов с ППА и БА [23, 24].

Патоморфологическая картина при ППА характеризуется значительным полиморфизмом. У половины больных с АФ ППА выявляются тау-позитивные включения, реже убиквитинпозитивные или дегенеративные изменения альцгеймеровского типа. У большинства больных с СФ ППА находят убиквитинпозитивные включения, реже тау-позитивные или альцгеймеровские изменения. У половины больных с ЛФ ППА выявляются альцгеймеровские изменения, реже убиквитинпозитивные или тау-позитивные включения [13, 20, 25].

Целью настоящего исследования явились изучение клинических и нейропсихологических характеристик отдельных форм ППА, сопровождающих их неврологических нарушений, эффективности лечения.

Пациенты и методы исследования

Обследованы 16 пациентов с ППА (7 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 38 до 78 лет (средний возраст 61,6 ± 10,2 года), обратившихся в лабораторию нарушений памяти клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Всем пациентам проводили клиническое неврологическое обследование. Нейропсихологическое исследование включало: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) [26], батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БЛД) [27], тест рисования часов, тест вербальных ассоциаций (ТВА) (литеральные [28] и категориальные) [29], бостон-

ский тест называния (БТН) [30], тест «12 слов» [31].

У 13 пациентов с ППА выполнена диагностическая МРТ головного мозга в режимах T1, T2 и Flair.

8 пациентов с ППА получали лечение в течение 11,7 ± 9,4 мес. 7 пациентов получали мемантин, 1 пациент получал комбинированную терапию мемантином с ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭС).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета SPSS, версия 17.0 с применением методов непараметрической статистики Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты

У 6 пациентов нарушения речи соответствовали критериям СФ, у 7 – АФ и у 3 пациентов – ЛФ ППА. У 12 больных было высшее образование, у 4 – среднее специальное или среднее. Средняя длительность заболевания составила 32,3 ± 14,8 мес (от 12 до 72 мес). Пациенты с разными формами ППА были сопоставимы по полу, возрасту, уровню образования и длительности заболевания. Наследственный анамнез отмечался у 4 (25%) пациентов (табл. 1).

В неврологическом статусе у 3 пациентов с СФ, 5 больных с АФ и 2 с ЛФ ППА были выявлены рефлексы орального автоматизма (хоботковый, ладонно-подбородочный), у 2 больных (с АФ и СФ ППА) – оживление глубоких рефлексов на нижних конечностях. У 1 пациентки с АФ ППА были выявлены феномен противоудержания, легкий асимметричный акинетико-ригидный синдром и лобная атаксия.

У больных с СФ и ЛФ ППА при анализе речевых нарушений были выявлены статистически значимые изменения номинативной функции речи. Об этом свидетельствует достоверное уменьшение числа фонематических подсказок по данным БТН. В группе пациентов с АФ существенных нарушений по сравнению с нормативными показателями выявлено не было (табл. 2).

При исследовании управляющих (регуляторных) функций в группе пациентов с СФ и АФ были получены достоверные отличия от нормальных значений по показателям речевой активности ТВА и динамического праксиса по данным БТЛД. Пациенты с АФ достоверно отличались по показателям «литеральные ассоциации» ТВА по сравнению с пациентами с ЛФ. Таким образом, нарушения управляющих функ-

Таблица 2

Нейропсихологические показатели у пациентов с разными формами ППА ($M \pm m$)

Нейропсихологический тест (суммарный балл)	Форма первичной прогрессирующей афазии			
	семантическая	аграмматическая	логопеническая	нормативные показатели
Пространственные функции:				
Тест рисования часов	6,0 ± 2,0	8,7 ± 1,4	10,0 ± 0,0	10,0 ± 0,0
Субтест рисунок (КШОПС)	0,8 ± 0,4	1,0 ± 1,0	1,0 ± 1,0	1,0 ± 1,0
Память:				
Субтест память (КШОПС)	1,7 ± 1,0	1,5 ± 1,4	1,3 ± 0,6	3,0 ± 0,0
Тест «12 слов»:				
Непосредственное воспроизведение:	6,5 ± 3,9*, **	10,8 ± 1,2	10,7 ± 2,3	10,0 ± 0,0
Отсроченное воспроизведение:	6,2 ± 4,1*, **	10,3 ± 1,1	10,0 ± 1,7	10,0 ± 0,0
Гнозис:				
Бостонский тест называния, число категориальных подсказок	34,3 ± 6,0**	38,6 ± 1,3	36,0 ± 3,6**	40,0 ± 0,0
Речь:				
Бостонский тест называния, число фонематических подсказок	21,3 ± 13,8**	32,6 ± 6,3	31,7 ± 3,2**	40,0 ± 0,0

Примечание. * – $p < 0,05$ – различия между семантической и аграмматической, логопенической формой ППА, ** – при сравнении с нормативными показателями.

Таблица 3

Показатели управляющих функций у пациентов с разными формами ППА (в баллах, $M \pm m$)

Нейропсихологический тест (суммарный балл)	Форма первичной прогрессирующей афазии			
	семантическая	аграмматическая	логопеническая	нормативные показатели
Динамический праксис (БТЛД)	1,7 ± 1,0**	1,5 ± 1,0**	2,3 ± 0,6	3,0 ± 0,0
литеральные ассоциации	8,0 ± 5,6	4,0 ± 3,2*, **	13,3 ± 6,1	11,0 ± 0,0
категориальные ассоциации	7,7 ± 4,4**	6,0 ± 4,9**	9,7 ± 2,3**	14,0 ± 0,0

Примечание. * – $p < 0,05$ – различия между аграмматической и логопенической формой ППА, ** – при сравнении с нормативными показателями.

Таблица 4

Интегральные показатели когнитивных функций у пациентов с разными формами ППА (в баллах, $M \pm m$)

Нейропсихологический тест (суммарный балл)	Форма первичной прогрессирующей афазии			
	семантическая	аграмматическая	логопеническая	нормативные показатели
КШОПС	24,2 ± 4,4**	23,3 ± 2,7*, **	27,0 ± 1,7	28,0 ± 0,0
БТЛД	13,3 ± 3,3**	12,5 ± 3,4*, **	16,7 ± 1,2	18,0 ± 0,0

Примечание. * – $p < 0,05$ – различия между аграмматической и логопенической формой ППА, ** – при сравнении с нормативными показателями.

ций были более выражены у пациентов с АФ ППА (табл. 3).

При анализе показателей выполнения тестов оценки памяти, у пациентов с СФ мнестические нарушения были более выраженными по сравнению с пациентами других форм ППА, о чем свидетельствуют достоверные различия по показателям как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения в тесте «12 слов». У пациентов с АФ и ЛФ достоверных отличий от нормальных значений выявлено не было (см. табл. 2).

Анализ показателей пространственных функций выявил тенденцию к более выраженным пространственным нарушениям у пациентов с СФ, на что указывают показатели тестов рисования часов и субтеста рисунок КШОПС (см. табл. 2).

При исследовании функций гнозиса в группах пациентов с СФ и ЛФ были получены достоверные различия с нормальными значениями по показателям предметного гнозиса. Об этом свидетельствует достоверное уменьшение числа категориальных подсказок по данным БТН. У пациентов с АФ нарушений гнозиса выявлено не было (см. табл. 2).

При анализе интегральных характеристик когнитивных функций выраженность когнитивных нарушений по суммарным показателям скрининговых шкал (КШОПС и БТЛД) достоверно преобладала в группе пациентов с АФ ППА (табл. 4).

При качественной визуальной оценке данных МРТ головного мозга у всех пациентов с СФ ППА выявлялась атрофия коры левой височной доли (рис. 1). У пациентов с АФ наблюдалась заинтересованность

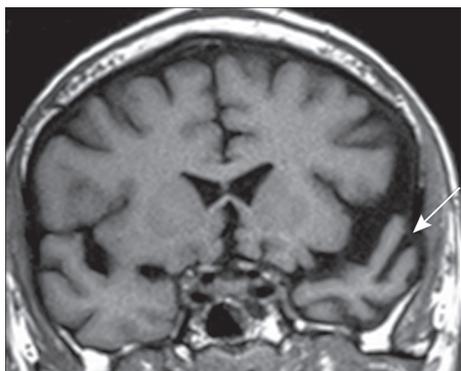


Рис. 1. МР-томограмма головного мозга во фронтальной проекции (Т1-взвешенное изображение) больной О., 72 лет, с СФ ППА. Атрофия передних отделов левой височной доли (указано стрелкой).

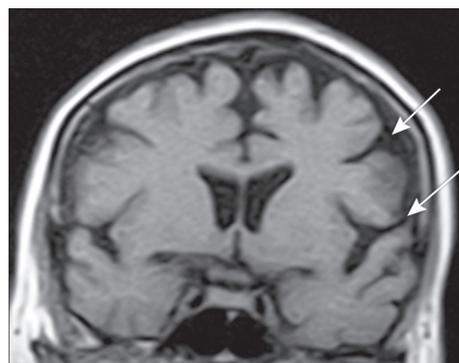


Рис. 2. МР-томограмма головного мозга во фронтальной проекции (Т1-взвешенное изображение) больной К., 66 лет, с АФ ППА. Атрофия левой лобной и верхних отделов левой височной доли (указано стрелками).

как лобных, так и височных долей головного мозга. У 3 (50%) больных с АФ преобладала атрофия справа, у 2 (33,3%) – слева, у 1 (16,7%) наблюдалось симметричное поражение головного мозга (рис. 2). При ЛФ была обнаружена атрофия коры левой теменной доли (рис. 3).

В нашей выборке 8 пациентов с СФ и АФ ППА получали лечение в течение $11,7 \pm 9,4$ мес. 3 пациента с СФ и 4 пациента с АФ получали мемантин, 1 пациент с АФ ППА получал комбинированную терапию мемантином с ингибитором АХЭС. У 3 (37,5%) пациентов (1 с СФ и 2 с АФ) была отмечена стабилизация состояния на протяжении 12 мес, у 5 (62,5%; 2 с СФ и 3 с АФ) – прогрессирование в виде нарастания выраженности речевых нарушений, присоединения расстройств управляющих функций, неврологических и поведенческих нарушений.

Обсуждение

У пациентов с АФ ППА отмечались наиболее выраженные когнитивные нарушения. Качественный анализ нейропсихологической симптоматики показал, что в основе когнитивных нарушений у этих пациентов лежит нарушение управляющих функций. Это подтверждалось достоверным отличием от других форм ППА показателей речевой активности (литеральные ассоциации) и достоверными отличиями от нормальных значений по показателям динамического праксиса БТЛД. При нейровизуализации пациентов с АФ была обнаружена заинтересованность лобных и височных долей как левого, так и правого полушария головного мозга. Результаты ряда исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи между снижением речевой активности и выраженностью атрофии задних отделов средней и нижней лобной извилины левой и правой гемисферы [32]. Нарушений памяти, предметного гнозиса, пространственных функций, номинативной функции речи при АФ ППА выявлено не было. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [13, 33]. В неврологическом статусе у одной пациентки с АФ ППА были выявлены феномен про-

тивоудержания, легкий асимметричный акинетико-ригидный синдром и лобная атаксия. Это может свидетельствовать о возможном дебюте заболевания, относящегося к группе тау-патий (поведенческий вариант лобно-височной дегенерации, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация). По данным литературы, наличие легкого синдрома паркинсонизма, клинических признаков лобной дисфункции (феномен противоудержания, оживление рефлексов орального автоматизма) не исключает диагноз ППА [5, 9].

У пациентов с СФ ППА мнестические нарушения были более выраженными по сравнению с пациентами с другими формами ППА. Эти нарушения памяти имеют модально-специфический характер и связаны с недостаточностью восприятия и распознавания информации слухо-речевой модальности, что согласуется с данными других исследователей [5, 9]. При анализе речевых нарушений у пациентов с СФ на первый план выходили выраженные нарушения номинативной функции речи. Это подтверждалось достоверным снижением числа фонематических подсказок по данным БТН. Трудности при назывании предметов в БТН у пациентов с СФ, вероятно, были

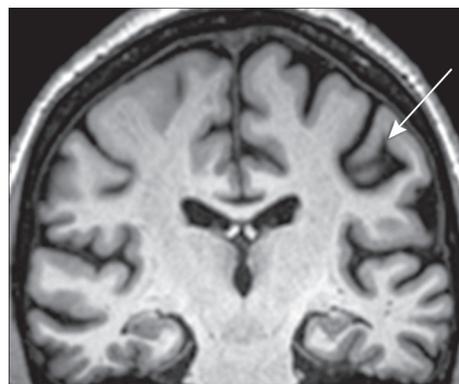


Рис. 3. МР-томограмма головного мозга во фронтальной проекции (Т1-взвешенное изображение) больной П., 70 лет, с ЛФ ППА. Атрофия левой теменной доли (указано стрелкой).

связаны с нарушением семантической памяти (т. е. памяти о самих явлениях и словах). Полученные нами результаты показали, что для пациентов с СФ также характерны нарушения предметного гнозиса и пространственных функций. Нарушения гнозиса уже на начальной стадии патологического процесса при СФ ППА отмечают и другие исследователи [5, 11, 13, 34]. Вероятно, в основе зрительно-пространственных нарушений при СФ ППА лежит нарушение семантической памяти, а не первичная дисфункция коры теменно-затылочных долей головного мозга. Это подтверждается данными о том, что у пациентов с СФ ППА даже на стадии выраженных речевых нарушений зрительно-предметная агнозия и прозопагнозия не вызывают выраженных нарушений в повседневной активности [35]. У всех пациентов с СФ ППА выявлялась атрофия левой височной доли. Наши данные соответствуют результатам других авторов, свидетельствующих о наличии взаимосвязи между нарушениями семантической памяти и выраженностью атрофии передних отделов левой височной доли [36].

У пациентов с ЛФ ППА были выявлены нарушения номинативной функции речи и предметного гнозиса. В основе этих нарушений может лежать дисфункция коры височных и затылочных долей головного мозга. Это согласуется с данными патоморфологических исследований, которые в 63% случаев при ЛФ ППА обнаруживают изменения, характерные для БА [21].

Монотерапия мемантином или комбинированная терапия в сочетании с ингибитором АХЭС у большинства пациентов с СФ и АФ ППА была неэффективна. Сходные данные приводят и другие исследователи [37, 38]. В настоящее время эффективного лечения ППА не существует. В исследовании галантамина при ППА была обнаружена тенденция к стабилизации речевых нарушений в группе с ППА по сравнению с плацебо [39]. По результатам пилотного исследования мемантина была получена тенденция к меньшей степени прогрессирования речевых нарушений в группе с ППА по сравнению с плацебо [37]. Однако следует отметить, что в этих исследованиях не проводился анализ в зависимости от формы ППА. Возможно, терапевтические мероприятия могут быть наиболее эффективны при ЛФ ППА, учитывая ее частую трансформацию в БА.

ЛИТЕРАТУРА

- Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Нервно-психические нарушения: диагностические тесты*. М.: Медпресс-информ; 2013.
- Кадыков А.С., Калашникова Л.А., Шапаронова Н.В., Кашина Е.М., Егорова А.В., Пильщикова И.К. Первичная прогрессирующая афазия. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 4: 33–6.
- Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Лобно-височная дегенерация (обзор литературы и собственные наблюдения). *Доктор. Ру*. 2013; 5 (83): 44–50.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. *Деменции: Руководство для врачей*. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2010.
- Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76:1006–14.
- Mesulam M.M., Wieneke C., Rogalski E. Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1545–51.
- Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51: 1546–54.
- Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann. Neurol.* 1982; 11: 592–8.
- Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P. et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurology*. 2004; 55: 335–46.
- Mesulam M.M., Wieneke C., Thompson C. et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*. 2012; 135: 1537–53.
- Bonner M.F., Ash S., Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr. Neurol. Neurosci.* 2010; 10: 484–90.
- Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V. et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008; 71: 1227–34.
- Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6: 88–97.
- Rabinovici G.D., Jagust W.J., Furst A.J. et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 388–401.
- Rogalski E.J., Cobia D., Harrison T.M. et al. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2011; 76: 1804–10.
- Дамулин И.В., Павлова А.И. Деменция лобного типа. *Неврологический журнал*. 1997; 1: 37–42.
- Яхно Н.Н., Головова М.С., Преображенская И.С., Захаров В.В. Синдром БАС-деменция лобного типа. *Неврологический журнал*. 2002; 7 (4): 12–7.
- Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., Елкин М.Н., Захаров В.В. Синдром бокового амиотрофического склероза – деменция лобного типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1995; 1: 20–3.
- Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 2: 30–4.
- Rogalski E.J., Mesulam M.M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia. *Curr. Alzheimer Res.* 2009; 6: 331–6.
- Mesulam M.M., Wicklund A., Johnson N. et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 709–19.
- Dickerson B.C. Quantitating severity and progression in primary progressive aphasia. *J. Mol. Neurosci.* 2011; 45: 618–28.
- Riemenschneider M., Wagenpfeil S., Diehl J. et al. Tau and Aβ42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology*. 2002; 58: 1622–8.
- Pijnenburg Y.A., Schoonenboom N.S., Rosso S.M. et al. CSF tau and Aβ42 are not useful in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2004; 62: 1649.
- Hodges J.R., Mitchell J., Dawson K. et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain*. 2010; 133: 300–6.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State; a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189–98.
- Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55: 621–1626.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 695–9.
- Lezak M.D., ed. *Neuropsychology Assessment*. New York: New York University Press; 1983.
- Kaplan J., Goodglass H., Weintraub S., eds. *The Boston Naming Test*. Boston; 1978.

31. Grober E., Bushke H., Crystal H. et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988; 38: 900–3.
32. Rogalski E.J., Cobia D., Harrison T.M. et al. Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. *J. Neurosci*. 2011; 31: 3344–50.
33. Hodges J.R., Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1996; 2: 511–24.
34. Snowden J.S., Thompson J.C., Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*. 2004; 127: 860–72.
35. Adlam A.L.R., Patterson K., Rogers T.T. et al. Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain*. 2006; 129: 3066–80.
36. Mummery C., Patterson K., Price C. et al. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann. Neurol*. 2000; 47: 36–45.
37. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S. et al. Pilot trail of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010; 24: 308.
38. Boxer A., Lipton A.M., Womack K. et al. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009; 23: 211–7.
39. Kertesz A., Morlog D., Light M. et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008; 25: 178–85.
- guage decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2011; 76: 1804–10.
16. Damulin I.V., Pavlova A.I. Dementia of the frontal type. *Neurologicheskii zhurnal*. 1997; 1: 37–42 (in Russian).
17. Yakhno N.N., Golovkova M.S., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V. ALS syndrome dementia of the frontal type. *Neurologicheskii zhurnal*. 2002; 7 (4): 12–7 (in Russian).
18. Yakhno N.N., Shtulman D.R., Elkin M.N., Zakharov V.V. Amyotrophic lateral sclerosis syndrome - dementia of the frontal type. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*. 1995; 1: 20–3 (in Russian).
19. Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., Stepkina D.A., Lokshina A.B. Mkhitarian E.A. et al. The prevalence of cognitive impairment in neurological diseases (analysis of specialized outpatient appointment). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012; 2: 30–4. (in Russian).
20. Rogalski E.J., Mesulam M.M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia. *Curr. Alzheimer Res*. 2009; 6: 331–6.
21. Mesulam M.M., Wicklund A., Johnson N. et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol*. 2008; 63: 709–19.
22. Dickerson B.C. Quantitating severity and progression in primary progressive aphasia. *J. Mol. Neurosci*. 2011; 45: 618–28.
23. Riemenschneider M., Wagenpfeil S., Diehl J. et al. Tau and A β 42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology*. 2002; 58: 1622–8.
24. Pijnenburg Y.A., Schoonenboom N.S., Rosso S.M. et al. CSF tau and A β 42 are not useful in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2004; 62: 1649.
25. Hodges J.R., Mitchell J., Dawson K. et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain*. 2010; 133: 300–6.
26. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State; a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res*. 1975; 12: 189–98.
27. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55: 621–1626.
28. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 695–9.
29. Lezak M.D., ed. *Neuropsychology Assessment*. New York: New York University Press; 1983.
30. Kaplan J., Goodglass H., Weintraub S., eds. *The Boston Naming Test*. Boston; 1978.
31. Grober E., Bushke H., Crystal H. et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988; 38: 900–3.
32. Rogalski E.J., Cobia D., Harrison T.M. et al. Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. *J. Neurosci*. 2011; 31: 3344–50.
33. Hodges J.R., Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1996; 2: 511–24.
34. Snowden J.S., Thompson J.C., Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*. 2004; 127: 860–72.
35. Adlam A.L.R., Patterson K., Rogers T.T. et al. Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain*. 2006; 129: 3066–80.
36. Mummery C., Patterson K., Price C. et al. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann. Neurol*. 2000; 47: 36–45.
37. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S. et al. Pilot trail of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010; 24: 308.
38. Boxer A., Lipton A.M., Womack K. et al. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009; 23: 211–7.
39. Kertesz A., Morlog D., Light M. et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008; 25: 178–85.

REFERENCES

- Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. Neuropsychiatric Disorders: Diagnostic Tests. [Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy]. Moscow: Medpress Inform; 2013 (in Russian).
- Kadykov A.S., Kalashnikova L.A., Shahparonova N.V., Kashina E.M., Egorova A.V., Pil'shchikova I.K. Primary progressive aphasia. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2005; 4: 33–6 (in Russian).
- Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Frontotemporal degeneration (review of the literature and our own observations). *Doktor. Ru*. 2013; 5 (83): 44–50 (in Russian).
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N. Mkhitarian E.A., eds. *Dementia. Guidance for Doctors. (Dementcii. Rukovodstvo dlya vrachey)*. 2nd ed. Moscow: Medpress Inform; 2010 (in Russian).
- Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76: 1006–14.
- Mesulam M.M., Wieneke C., Rogalski E. Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch. Neurol*. 2009; 66: 1545–51.
- Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51: 1546–54.
- Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann. Neurol*. 1982; 11: 592–8.
- Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P. et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurology*. 2004; 55: 335–46.
- Mesulam M.M., Wieneke C., Thompson C. et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*. 2012; 135: 1537–53.
- Bonner M.F., Ash S., Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or non-fluent/agrammatic variants. *Curr. Neurol. Neurosci*. 2010; 10: 484–90.
- Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008; 71: 1227–34.
- Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat. Rev. Neurol*. 2010; 6: 88–97.
- Rabinovici G.D., Jagust W.J., Furst A.J. et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol*. 2008; 64: 388–401.
- Rogalski E.J., Cobia D., Harrison T.M. et al. Progression of lan-