

Михайлов В.А., Коцюбинская Ю.В., Сафонова Н.Ю., Ананьева Н.И., Стулов И.К.  
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»  
 Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
 193019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

## Первичная прогрессирующая афазия

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) — гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, относящихся к фокальным дегенерациям головного мозга и преимущественно проявляющихся постепенной утратой речевых функций. Для данного симптома характерны специфические речевые нарушения. Представлены этиопатогенические особенности ППА, систематизированы клинические критерии ее диагностики, описаны современные нейровизуализационные характеристики разных видов ППА. Предлагаемая балльная шкала тяжести симптомов ППА позволяет фиксировать уже начальные проявления афазии. Важное значение имеют также модифицированные шкалы для уточнения формы ППА, такие как Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) и Clinical Dementia Rating (CDR).

**Ключевые слова:** синдром первичной прогрессирующей афазии; деменция; тау-протеин; бета-амилоид; магнитно-резонансная томография с морфометрией.

**Контакты:** Юлия Вадимовна Коцюбинская; [juliak66@rambler.ru](mailto:juliak66@rambler.ru)

**Для ссылки:** Михайлов ВА, Коцюбинская ЮВ, Сафонова НЮ и др. Первичная прогрессирующая афазия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):4–11.

### Primary progressive aphasia

Mikhailov V.A., Kotsiubinskaya Yu.V., Safonova N.Yu., Ananieva N.I., Stulov I.K.

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia  
 3, Bekhterev St., Saint Petersburg 193019

Primary progressive aphasia (PPA) is a heterogeneous group of neurodegenerative diseases related to focal degenerations of the brain and mainly manifested by a gradual loss of speech functions. This symptom is characterized by specific speech disorders. The article presents the etiopathogenic features of PPA, systematizes the clinical criteria for its diagnosis, and describes the modern neuroimaging characteristics of different types of PPA. The proposed PPA severity point scale allows clinicians to record the very early manifestations of aphasia. Modified scales, such as the Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) and the Clinical Dementia Rating (CDR), are also important for specifying the type of PPA.

**Keywords:** primary progressive aphasia; dementia; tau protein; beta amyloid; magnetic resonance imaging with morphometry.

**Contact:** Julia Vadimovna Kotsiubinskaya; [juliak66@rambler.ru](mailto:juliak66@rambler.ru)

**For reference:** Mikhailov VA, Kotsiubinskaya YuV, Safonova NYu, et al. Primary progressive aphasia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):4–11.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-1-4-11

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) — гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, относящихся к фокальным дегенерациям головного мозга и преимущественно проявляющихся постепенной утратой речевых функций. Отмечаются исподволь, но лавинообразно нарастающие дефицит «поиска слов», понимания слов, расстройство фразообразования [1], которые не сопровождаются когнитивными нарушениями и неврологическими симптомами. Языковые функции страдают изолированно в течение по крайней мере 2 лет без ухудшения других когнитивных функций, кроме праксиса [2].

Термин «первичная прогрессирующая афазия» введен относительно недавно. Отдельные статьи и сообщения о заболевании, протекающем в виде афазии без развития деменции и других симптомов, появились в англоязычных медицинских изданиях в начале 1980-х гг. В 1982 г. М.М. Mesulam [3] первым описал ППА и дал ее определение в статье «Медленно прогрессирующая афазия без генерализованной деменции», опубликованной в журнале «Анналы неврологии»: у 6 пациентов в течение 5–11 лет наблюдения отмечалось преобладание речевых нарушений. В последующем случаи ППА были описаны авторами в разных странах. Так, в 1990 г. S. Weintraub и соавт. [4] сообщили о 4 больных ППА со снижением беглости речи, а в 1991 г. В. Croisile и соавт. [5] опубликовали еще 3 подобных случая.

В отечественной литературе интерес к ППА также возник достаточно давно. В 1996 г. А.С. Кадыков и соавт. [6] в статье «Прогрессирующая афазия без деменции — дебют атрофического процесса головного мозга» описали пациентов с ППА. В.А. Степкина и соавт. [7] представили обзор 16 клинических случаев ППА с анализом данных нейропсихологических тестов, показателей магнитно-резонансной томографии (МРТ) при разных типах ППА, а также особенностей оптимального подбора терапии у таких пациентов.

Согласно современным представлениям о дегенеративных заболеваниях головного мозга, ППА относят к группам

пе лобно-височных дегенераций (ЛВД). Как известно, ЛВД морфологически многовариантны: а) наиболее часто при них имеет место таупатия (изменение строения тау-белка, формирование внутринейрональных цитоплазмических включений и дегенерация структур преимущественно передних отделов головного мозга) в сочетании со спонгиозными изменениями (так называемый вариант ЛВД с неспецифической морфологией); б) реже вместо этой типичной морфологической картины выявляется нейрональная дегенерация вследствие изменения убиквитина с формированием убиквитин-содержащих внутринейрональных включений (более характерная для паркинсонизма и ассоциированных с ним состояний).

В 2004 г. M.L. Gorno-Tempini и соавт. [8] была предложена классификация ППА, основанная на различиях в клинических особенностях речевого дефекта, данных нейровизуализации и патоморфологии, включающая три основные формы ППА:

- семантическую форму без снижения беглости речи (англ. Semantic, fluent, или semantic dementia);
- аграмматическую форму со снижением беглости речи (англ. non-fluent, agrammatic, или nonfluent progressive aphasia);
- логопеническую форму (англ. logopenic progressive aphasia).

В настоящее время описаны случаи смешанной формы ППА — комбинированная форма, имеющая признаки семантической и аграмматической форм ППА [9].

По мнению P. Hoffman и соавт. [10], существующая классификация требует доработки, а современные методы исследования позволяют выделить дополнительные формы ППА. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность лобно-височной атрофии составляет 2,7–15,0 на 100 тыс., из них 20–40% случаев — это ППА.

Средний возраст начала ППА — 50 лет (от 20 до 82 лет). Продолжительность заболевания составляет в среднем 7 лет независимо от пола и возраста. У 77% пациентов со временем развивается глобальная афазия и появляются другие когнитивные и некогнитивные симптомы поражения головного мозга [11].

### Этиология

В настоящее время ведутся поиск и разработка надежных биомаркеров ППА, в частности специфических нейропептидов, выявляемых в цереброспинальной жидкости (общий и фосфорилированный тау-протеин, бета-амилоид) [12]. Проводятся генетический анализ и выявление генов, ответственных за развитие ППА.

Синдром ППА гистологически неоднороден и, как правило, связан с одним из трех классов патологии ЦНС.

*Семантическая форма ППА без снижения беглости речи* чаще связана с внутриклеточным накоплением ДНК-ассоциированного белка TDP-43, от-

ветственного за транскрипцию ДНК нейронов в лобных и височных долях. TDP-43-патия возникает при избыточном накоплении белка-транскриптора в ядре нейрона, когда клетка не может справиться с выведением его агрегатов в цитоплазму, а их накопление в ядре приводит к нейродегенерации. Более чем в 90% наблюдений характерным клиническим фенотипом является ЛВД (TDP-43-патия, тип С) с длинными нейрофибрилярными клубочками (выявлены гистологическим методом в корковых отделах лобной и височной долей) [13].

Подобные изменения также встречаются и при некоторых аграмматических формах. По наблюдениям S.J. Makaretz и соавт. [14], данный клинический синдром редко возникает вследствие первичной тау-патии или болезни Альцгеймера (БА). J.A. Knibb и соавт. [15] большинство случаев аграмматической и семантической форм ППА относят к речевому варианту ЛВД.

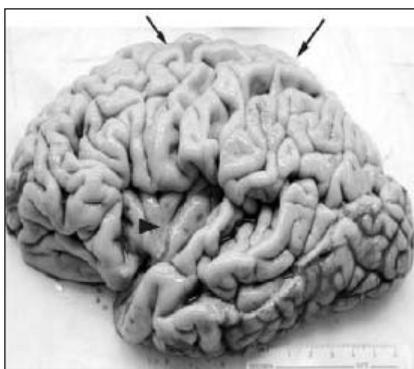
Специфический метод исследования тау-патий (the presumptive tau ПЭТ-КТ<sup>1</sup> ligand flortaucipir) выявил повышение сигнала в ростральном направлении от области полосатого тела (вентромедиальное ядро, прилежащее ядро) с выраженной асимметрией (левый > правый) [16–18].

*Аграмматическая форма ППА со снижением беглости речи* чаще обусловлена накоплением в нейронах и глии тау-протеина, однако патология, лежащая в основе данного клинического синдрома, гетерогенна. По данным D.C. Tippett и соавт. [19], не-тау-патология, регистрируемая при аграмматической форме ППА, также включает в себя ЛВД с убиквитин-положительными включениями и БА (отложение бета-амилоида). Аграмматическая форма встречается при таких тау-патиях, как прогрессирующий надъядерный паралич и кортико-базальная дегенерация.

Патологические изменения при аграмматической ППА обнаруживаются в задних отделах левой лобной доли, в области островка (lobus insularis) [8, 20]. В некоторых наблюдениях атрофия изолированно поражает премоторную и дополнительную моторную области [21].

По мере прогрессирования заболевания атрофия захватывает дорсолатеральные отделы префронтальной коры головного мозга, верхние отделы височной доли и медиально распространяется в орбитальные отделы префронтальной коры и передние отделы передней поясной коры (цингулярной извилины), теменную долю и область водопровода мозга (рис. 1) [22]. В случаях, когда тау-патия была подтверждена, на вскрытии наблюдались участки истощения коры головного мозга в лобных и височных долях [23].

*Логопеническая форма ППА* — у 30% пациентов выявляется TDP-43-патия, вследствие включений белка TDP-43 в вещество головного мозга, но в большинстве случаев в веществе мозга определяются бета-амилоид и тау-протеин (в виде нейрофибрилярных клубочков), что позволяет отне-



**Рис. 1.** Препарат левого полушария. ППА, семантический вариант с преимущественным поражением височной доли (стрелками указана локальная атрофия участков коры головного мозга) [22]

<sup>1</sup>ПЭТ КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография.

сти логопенический вариант ППА к атипичной форме БА. Наиболее распространенной патологией в настоящее время считают БА [14]. Эти же авторы наблюдали локальные атрофические изменения в области височной и теменной долей (задневисочные области, супрамаргинальная извилина, угловая извилина) [14].

## Клинические особенности

Для ППА характерны: а) незаметное начало, когда наблюдается изолированное страдание языковых функций в течение по крайней мере 2 лет без ухудшения других когнитивных параметров, кроме праксиса [2]; б) специфичность речевых нарушений в форме дефицита «поиска слов», их понимания, а также расстройств фразообразования [1]; в) последующая (после 2 лет) лавинообразно нарастающая скорость формирования речевых нарушений.

## Диагностические критерии

Появившиеся у пациента речевые расстройства можно отнести к ППА на основании следующих признаков.

1. Внезапно возникшая и прогрессирующая афазия. Для установления диагноза требуется нейропсихологическое подтверждение патологических изменений в одной или нескольких когнитивных сферах: построение предложений, поиск слов в свободной речи, наименование объектов, понимание слов и предложений, правописание, чтение, повторение. При этом необходимо исключить изолированные расстройства артикуляции (дизартрии). В начале заболевания афазия выступает основным симптомом и приводит к нарушению нормального социального функционирования прежде всего в тех сферах, которые связаны с языком (например, при использовании телефона).

2. Относительная сохранность когнитивных функций (кратковременная память, конструктивный праксис, зрительно-пространственная ориентация). При этом некоторые когнитивные функции могут быть снижены, однако речевые нарушения остаются ведущим клиническим симптомом на протяжении всего заболевания [24].

3. Нейровизуализационное подтверждение нейродегенеративного характера заболевания [2].

Впервые выявленные пациенты, удовлетворяющие перечисленным критериям, нуждаются в длительном наблюдении и комплексном обследовании.

Диагноз ППА устанавливают в соответствии с «правилом 2 лет». Если у пациента по истечении 2 лет в клинической картине заболевания сохраняется относительно изолированная и функционально выраженная афазия, можно предположить наличие у него ППА. Такой подход позволяет дифференцировать пациентов с быстро прогрессирующими афазиями, например при болезни Крейтцфельда–Якоба [2]. «Правило 2 лет», возможно, будет способствовать нозологической однородности пациентов с синдромом ППА.

Однако, по мнению М.М. Mesulam и соавт. [2], подобный подход однократно и отвлекает клиницистов от поиска ранних, продромальных симптомов заболевания, направляя клинический и исследовательский поиск на изучение уже установленных форм заболевания и «продвинутых» его стадий. Данные о ранних симптомах заболевания скудны и неоднозначны [4, 25–28].

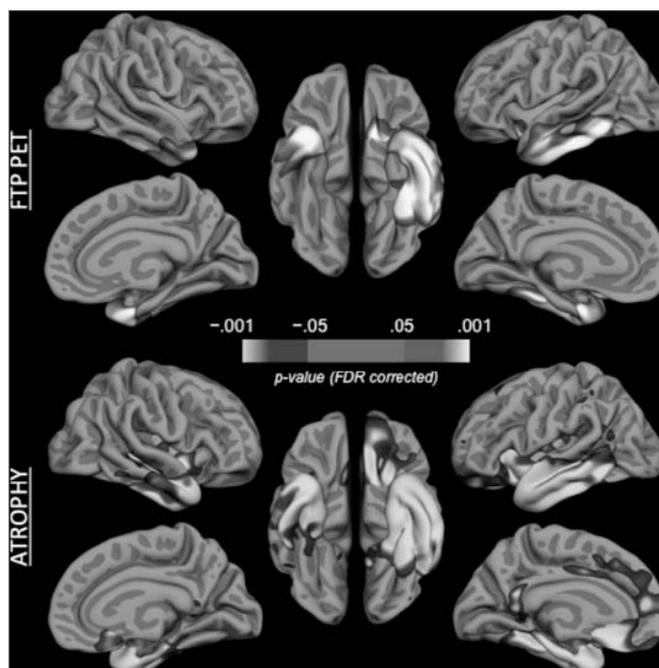
До настоящего времени исследователи уделяли внимание в основном ранним стадиям деменций альцгеймеровского типа, что позволило разработать чувствительные диагностические критерии, вычленив продромальные симптомы и объяснить патофизиологические механизмы заболевания [29, 30]. Безусловно, прогресс в этой области объясняется высокой распространенностью БА и пониманием того, что с возрастом риск ее развития увеличивается. Таким образом, в поле зрения исследователей попали здоровые люди с высоким уровнем риска (пожилые лица, родственники пациентов с БА), что позволило выявить клинически значимые продромальные признаки заболевания. Генетические исследования ряда заболеваний с аутосомно-доминантной передачей (БА, болезнь Гентингтона и ЛВД) оказались перспективны [31–33]. Подобный подход недоступен при ППА, прежде всего из-за того, что основной фактор риска ее пока не установлен, а также из-за низкой распространенности данного заболевания в популяции. За исключением отдельных отчетов о случаях аутосомно-доминантного наследования ППА [34] в целом доминирует представление о том, что члены семей, в которых определены генетические мутации с развитием ППА, остаются интактными [1, 33, 35].

Для корректной диагностики ППА необходимо проведение дифференциально-диагностических исследований (клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных). Следует исключить случаи эпизодического и не связанного с расстройством речевой продукции нарушения речи, расстройства зрительно-пространственной ориентации, психопатологические нарушения [14].

## Семантическая форма ППА без снижения беглости речи

Это расстройство речи с относительно стереотипными нарушениями. Первоначально диагностируется изолированная афазия с выраженной потерей семантической памяти и относительной сохранностью других речевых сфер [36]. Характерным симптомом семантической формы ППА является вербальная парафазия, когда пациент заменяет одно слово другим. Плохое понимание отдельных слов – единственный симптом на ранних стадиях заболевания. Узнавание однословных, особенно низкочастотных, слов нарушено. Например, редкое слово «зебра» не будет узнано, в то время как часто используемое слово «кошка» узнаваемо. Определяются серьезные нарушения в распознавании объектов и людей, даже когда они предъявляются различными способами, помимо вербальных, например в виде картинки или реального объекта, тактильно, в виде запаха или вкуса. Формальные процессы письма и чтения как функция не страдают, но при этом пациенты могут не понимать смысла прочитанного.

Семантический дефицит обычно касается множества категорий (например, животные, люди, инструменты). У некоторых пациентов отмечается больший категориальный охват или выборочный дефицит категорий, касающихся людей и животных. Н.А. Уи и соавт. [37] наблюдали расстройством предметных понятий с сохранением абстрактных. У таких больных были подтверждены признаки атрофии височной доли справа (рис. 2) и наблюдались признаки психопатологических нарушений в виде расстройства поведения и снижения эмпатии.



**Рис. 2.** Сравнение стандартизированного коэффициента поглощения flortaucipir (верхние изображения) и атрофии коры (нижние изображения) у пациентов с ППА и в контрольной группе. Светлые участки на карте поверхности коры указывают на области, которые различаются у пациентов с семантической формой ППА и испытуемых контрольной группы [17]

**Аграмматическая форма ППА со снижением беглости речи**

Основным клиническим признаком данной клинической формы является аграмматизм в письменной и устной речи, которая состоит из коротких и простых фраз с упущением грамматических форм, морфем, функциональных слов. Производство речи – наиболее сложная функция головного мозга. Именно она повреждается при аграмматической форме, при которой возникает «дефицит планирования артикуляции» [8, 38] в виде апраксии речи, относящейся к начальным признакам заболевания.

У пациентов наблюдаются несогласованные звуковые ошибки в виде искажений, персевераций, литеральных парафазий, аграмматизма. При этом сохраняется контроль – пациенты слышат и видят свои ошибки в речи и письме. Понимание отдельных слов не нарушено. Повторение устной речи не страдает даже в поздних периодах заболевания. Если у пациентов присутствует оральная апраксия, страдают как самостоятельная речь, так и повторение слов и фраз. Появляются признаки непонимания, изначально только сложных синтаксических конструкций (таких как «автомобиль, за которым ехал грузовик, зеленого цвета») [39]. Просодия речи нарушена, «уровень» речи заметно снижен [8, 40]. Таким образом, речевые ошибки в употреблении (функционировании) языковых средств могут быть первыми симптомами данной формы заболевания, которые можно выявить еще до появления апраксии речи и явных аграмматических ошибок.

M.L. Gorno-Tempini и соавт. [16] предложили использовать письменный тест или синтаксические задачи для выявления ранних признаков расстройства грамматики. Дисклек-

сия и дисграфия при семантическом и аграмматическом варианте ППА приводят к нарушениям чтения и письма в виде нетипичных ошибок орфографии и произношения. Например, пациенты редуцируют слова – «шить» читают как «су». Расстройство номинации речи больше затрагивает действия, чем объекты [41, 42]. M.L. Gorno-Tempini и соавт. [8] замечают, что уже на ранних стадиях заболевания пациенты с аграмматической формой ППА могут «стать немыми».

**Логопеническая форма ППА**

Этот вариант ППА был описан последним [43]. Симптом включает в себя следующие расстройства речи: поиск слов в спонтанной речи, нарушение номинации слов, повторения предложений. Речь характеризуется замедленностью, связанной с поиском слов. Аграмматизм отсутствует, просодия сохранена, ошибки в речи в основном фонологические [8]. Диагностические критерии форм ППА представлены в табл. 1.

**Методы дополнительного клинического обследования**

Отдельные исследования посвящены разработке и валидации шкал, позволяющих более точно диагностировать форму ППА. D.C. Tippett и соавт. и A. Kertesz и соавт.

Таблица 1. Диагностические критерии форм ППА

Диагностические критерии
<p><b>Семантическая форма ППА без снижения беглости речи</b></p> <p>А. Обязательно наличие 2 основных признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Нарушение наименования объектов</li> <li>2. Снижение понимания слов</li> </ol> <p>Б. Обязательно наличие 3 вспомогательных признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Осведомленность о знании объектов, которые нечасто используются в практике</li> <li>2. Дислексия или дисграфия</li> <li>3. Повторение сохранено</li> <li>4. Двигательные аспекты речи и грамматика сохранены</li> </ol>
<p><b>Аграмматическая форма ППА со снижением беглости речи</b></p> <p>А. Наличие одного из следующих основных критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Аграмматизм в речи</li> <li>2. Усиленная, запинаясь речь с непоследовательными фонетическими ошибками и искажениями (апраксия речи). Просодические расстройства</li> </ol> <p>Б. Наличие 2 из 3 вспомогательных критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Нарушение понимания синтаксически сложных (неканонических) предложений</li> <li>2. Узкое понимание слов</li> <li>3. Упрощенное знание об объектах</li> </ol>
<p><b>Логопеническая форма ППА</b></p> <p>А. Должны присутствовать 2 следующих основных признака:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Нарушение поиска слов в спонтанной речи и наименовании</li> <li>2. Нарушение повторения фраз и предложений</li> </ol> <p>Б. Должны определяться 3 из следующих вспомогательных критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фонетические ошибки (фонетические парафазии) в спонтанной речи или наименовании</li> <li>2. Свободное понимание слов и знание объектов</li> <li>3. Просодия сохранена</li> <li>4. Отсутствие истинного аграмматизма</li> </ol>
<p><b>Комбинированная форма ППА</b></p> <p>А. Обязательно наличие 2 критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Аграмматизм в языке</li> <li>2. Нарушение понимания слов</li> </ol>

Таблица 2. Шкала тяжести симптомов ППА

Оцениваемый параметр	Норма (0)	Сомнительные/очень мягкие нарушения (0,5)	Вероятные нарушения (1)	Нарушения средней степени (2)	Тяжелые нарушения (3)
Свободный темп речи, без прерываний и колебаний; длина фраз	Нормальная беглость речи	Речь содержит случайные пустые паузы или используются заполнители (ам-м-м-м); уменьшенная длина фраз	Речь представлена короткими фразами, прерывается паузами или поиском слов, но бывают случайные пробежки беглой речи	Нарушение дистрибуции в большинстве высказываний; длина фразы редко превышает три слова	Тяжелая дисфункция речи; длина фразы редко превышает одно слово; возможно, пациент не говорит
Синтаксическое и грамматическое употребление форм слов ( <i>бежать, побежал</i> ), порядок слов при построении фраз и предложений в устной или письменной форме	Нет затруднений в использовании грамматики и синтаксиса	Случайные аграмматизмы или смехотворность (т. е. нечеткая структура предложения, например: «Я свой автомобиль водить в вашем доме»); пациент может легко объединять слова в фразы или предложения	Частый аграмматизм; простые структуры предложений; частые грамматические или морфологические ошибки	В высказывании присутствуют главным образом «содержательные» слова, смысловые паттерны с редким использованием синтаксических конструкций, функциональных слов или морфологических маркеров	Отсутствие речи/письма или пациент говорит одно слово
Понимание слов: способность понимать отдельные разговорные или письменные слова	Понимание слов, как одиночных, так и в предложении, не нарушено	Случайные трудности с пониманием редко встречающихся слов (например, <i>пробка</i> ); пациент может поставить под сомнение значение слов (например: «Что такое ____?»)	Отсутствие понимания слова (несколько раз) в короткой беседе, но сохранена способность вести достаточно содержательный разговор	Понимание нескольких часто встречающихся и употребительных слов	Минимальное понимание отдельных слов

[19, 44] использовали Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) для изучения психопатологических особенностей пациентов с различными формами ППА. В качестве информантов выступали родственники пациентов или ухаживающие лица. Так, для пациентов с семантической формой ППА характерны беспокойство, агитация, а для пациентов с аграмматической формой ППА – синдромы депрессии [5]. E. Gomez-Tortosa и соавт. [45] не обнаружили различий между группами в наличии/отсутствии тревоги, раздражительности, апатии, гиперактивности, аномальной двигательной активности.

Понимание психопатологических проявлений ППА, их диагностика и медикаментозная коррекция необходимы для определения перспективы заболевания, именно этого ждут от клинициста ухаживающие лица (семья, опекуны) [46]. Им важно понимать, каковы перспективы заболевания, и необходима консультативная помощь.

В настоящее время отсутствуют критерии балльной оценки симптомов ППА. Оригинальная шкала Clinical Dementia Rating (CDR), используемая для клинической оценки тяжести деменции, не ориентирована на специфические расстройства речи [27]. D. Saposky и соавт. [27] разработали дополнительно к тесту CDR шкалу балльной оценки беглости речи, расстройства синтаксиса и грамматики и узнавания слов при ППА – шкалу тяжести симптомов ППА (Progressive Aphasia Severity Scale; табл. 2), которая является новым структурированным клиническим инструментом, дополняющим используемую шкалу CDR [27, 47].

Предлагаемая к использованию шкала позволяет клиницисту фиксировать изменения на всех стадиях заболева-

ния. Оценку проводят от нормального (0) до сомнительного/очень мягкого (0,5), умеренного (1,0), умеренного (2,0) или тяжелого (3,0) нарушений.

### Нейровизуализация

Появление новых методов лучевой диагностики значительно расширило представления о структуре и функции головного мозга, дало возможность не только выявить, но и количественно оценить такие параметры, как тонкие структурные изменения толщины коры различных областей мозга, объема подкорковых структур, ликворной системы [48–50].

Функциональные и структурные нарушения в головном мозге происходят задолго до очевидных клинических проявлений когнитивных расстройств. К структурным биомаркерам нейровизуализации, отражающим степень нейронального повреждения и, соответственно, атрофического процесса, относят визуальную шкальную оценку степени атрофии при МРТ, а также воксельную (или воксель-базированную) морфометрию.

Не менее важно дополнить клинические данные четкой количественной визуализацией атрофических изменений той или иной локализации. Это дает возможность провести дифференциальную диагностику патологических процессов, сопровождающихся деменцией. Кроме того, использование ПЭТ позволяет выявить характерные изменения метаболизма глюкозы и специфических радиолитандов (амилоид, тау-протеин) [51]. Это относится и к ППА. Для диагностики ППА применяются такие исследования головного мозга, как МРТ с морфометрией, ПЭТ с

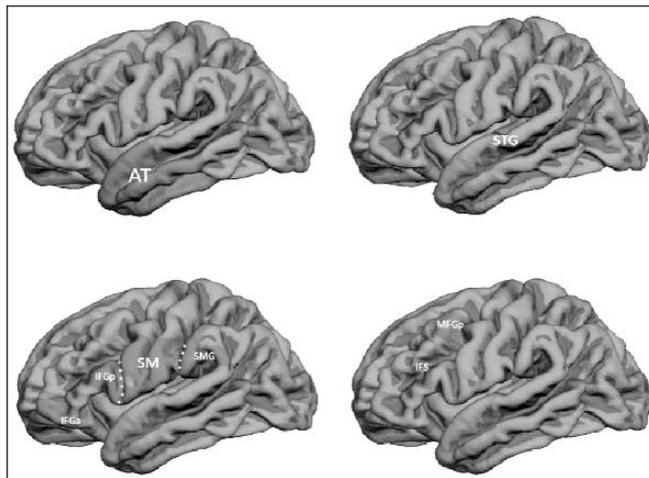
<sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), ПЭТ с Pittsburgh Compound B ([<sup>11</sup>C] PIB).

*МРТ с морфометрией* у пациентов с ППА применяется для выявления атрофических изменений головного мозга. С помощью МР-морфометрии выявлены определенные закономерности между атрофией вещества мозга и нарушениями речевой функции [28]. Так, снижение беглости речи наиболее тесно связано с гибелью нейронов в областях, расположенных позади традиционных границ зоны Брока (область нижней лобной борозды и задней части средней лобной извилины). Таким образом, симптом вызван первичным поражением первичных и вторичных ассоциативных зон коры головного мозга, отвечающих за артикуляцию и «моторные образы». Снижение способности к повторению связано с атрофией коры задней части верхней височной извилины. Нарушение семантической обработки обусловлено атрофией передних отделов левой височной доли. Причиной нарушения грамматической обработки является более распространенная атрофия коры, включающая нижнюю лобную извилину, супрамаргинальную извилину, сенсорную и моторную кору, нижнюю теменную дольку (см. рис. 1).

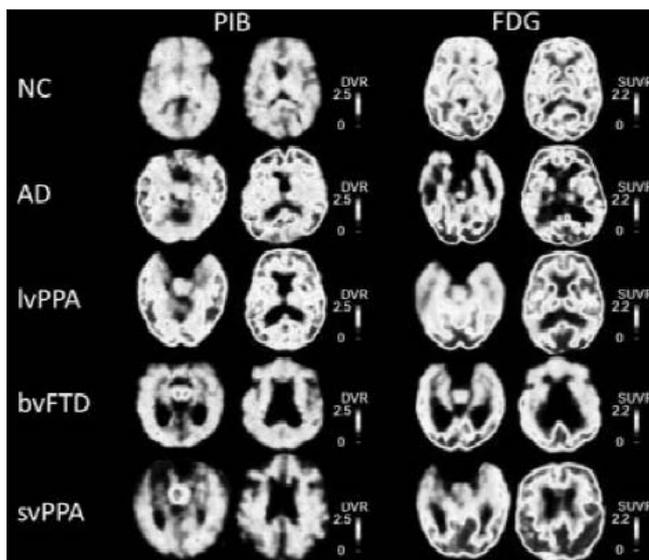
*ПЭТ с ФДГ* служит для оценки локального снижения метаболизма глюкозы вследствие нарушения активности нейронов коры головного мозга, что может свидетельствовать о выраженной дегенерации нервных структур с последующим развитием атрофических изменений. При ПЭТ с ФДГ определяются зоны гипометаболизма в веществе головного мозга, соответствующие атрофическим изменениям по данным МРТ.

У пациентов с семантической формой ППА без снижения беглости речи обычно выявляют атрофию и гипометаболизм передних отделов височных долей, преимущественно левого (доминантного) полушария головного мозга [52]. Нарушения метаболизма при аграмматической форме ППА со снижением беглости речи регистрируются в задних отделах лобной доли (в том числе в нижней лобной извилине) и островковой коры, преимущественно доминантного полушария. При логопенической форме изменения определяются в задних отделах левой височной доли, а также в нижних отделах теменной доли (в области надкраевой и угловой извилин) при относительной сохранности лобных долей (рис. 3). Отдельные исследования указывают на возможность дифференциации с помощью МР-морфометрии и ПЭТ с ФДГ логопенической формы ППА, с одной стороны, и БА – с другой [53]. Для логопенической формы ППА более характерны атрофия и гипометаболизм латеральных отделов левой височной доли, включая верхнюю, среднюю и нижнюю височные извилины. При БА, наоборот, наблюдаются изменения в медиальных отделах правой височной доли, включая гиппокамп, а также в задних отделах поясной извилины и орбитофронтальной коре.

*ПЭТ с [<sup>11</sup>C] PIB* (радиоактивно-меченный аналог флюоресцентной краски тиофлавина Т, который может использоваться для ПЭТ-детекции бета-амилоидных бляшек в тканях нервной системы [54]) помогает дифференцировать пациентов с логопенической формой ППА и БА от пациентов с другими видами ППА, при которых отложение β-амилоида встречается довольно редко. При этом отмечается диффузное симметричное распределение соединения PIB в



**Рис. 3.** Участки коры головного мозга, выполняющие речевую функцию. *Semantic processing* – семантическая обработка; *Sentence repetition* – повторение предложений; *Grammatical processing* – грамматическая обработка; *Fluency* – беглость речи [28]



**Рис. 4.** Типичное связывание с амилоидным лигандом PIB и паттерны гипометаболизма <sup>18</sup>F-ФДГ (FDG): в контрольной группе (здоровые добровольцы, NC); при БА (AD); при логопенической форме ППА (lvPPA); при поведенческом варианте ЛВД (bvFTD); при семантической форме ППА (svPPA) [56]

веществе головного мозга как при логопенической форме, так и при БА без корреляции с атрофическими изменениями (рис. 4) [55].

Таким образом, диагностика форм ППА осуществляется последовательно – от клинической к инструментальной и, возможно, патологоанатомической. На каждом этапе устанавливается диагноз – клинический, нейровизуализационный, нейропсихологический, психопатологический и после проведения аутопсии – патологоанатомический. Предложенный клинический подход рекомендован неврологам, психиатрам и специалистам смежных специальностей [57]. Он способствует междисциплинарному взаимодействию.

1. Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the language network: The 2013 H. Houston Merritt Lecture. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):456-62. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d87df.
2. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1537-53. doi: 10.1093/brain/aws080. Epub 2012 Apr 23.
3. Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a language-based dementia. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1535-42.
4. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Arch Neurol*. 1990 Dec;47(12):1329-35.
5. Croisile B, Laurent B, Michel D, et al. Different clinical types of degenerative aphasia. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(3):192-9.
6. Кадьков АС, Калашникова ЛА, Шахпаронова НВ. Прогрессирующая афазия без деменции – дебют атрофического процесса головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1996;96(1):42-4. [Kadykov AS, Kalashnikova LA, Shakhparonova NV. Progressive aphasia without dementia—the debut of the brain atrophic process. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1996;96(1):42-4. (In Russ.)].
7. Степкина ВА, Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром прогрессирующей первичной афазии. Неврологический журнал. 2014;(5):22-8. [Stepkina VA, Zakharov VV, Yakhno NN. The syndrome of primary progressive aphasia. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(5):22-8. (In Russ.)].
8. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):335-46.
9. Mesulam MM, Rogalski E, Wieneke C, et al. Neurology of anomia in the semantic subtype of primary progressive aphasia. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2553-65. doi: 10.1093/brain/awp138. Epub 2009 Jun 8.
10. Hoffman P, Sajjadi SA, Patterson K, Nestor PJ. Data-driven classification of patients with primary progressive aphasia. *Brain Lang*. 2017 Nov;174:86-93. doi: 10.1016/j.bandl.2017.08.001. Epub 2017 Aug 10.
11. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*. 2006 Jun;129(Pt 6):1385-98. Epub 2006 Apr 13.
12. Dickerson BC. Quantitating Severity and Progression in Primary Progressive Aphasia. *J Mol Neurosci*. 2011 Nov;45(3):618-28. doi: 10.1007/s12031-011-9534-2. Epub 2011 May 15.
13. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2009 Jan;117(1):15-8. doi: 10.1007/s00401-008-0460-5. Epub 2008 Nov 18.
14. Makaretz SJ, Quimby M, Collins J, et al. Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct;89(10):1024-1031. doi: 10.1136/jnnp-2017-316409. Epub 2017 Oct 6.
15. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):156-65.
16. Gorno-Tempini ML, Hillis A, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.
17. Halabi C, Halabi A, Dean DL, et al. Patterns of striatal degeneration in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013 Jan-Mar;27(1):74-83. doi: 10.1097/WAD.0b013e31824a7df4.
18. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016 May;139(Pt 5):1551-67. doi: 10.1093/brain/aww027. Epub 2016 Mar 8.
19. Tippett DC, Thompson CB, Demsky C, et al. Differentiating between subtypes of primary progressive aphasia and mild cognitive impairment on a modified version of the Frontal Behavioral Inventory. *PLoS One*. 2017 Aug 16;12(8):e0183212. doi: 10.1371/journal.pone.0183212. eCollection 2017.
20. Wilson SM, Galantucci S, Tartaglia MC, et al. Syntactic processing depends on dorsal language tract. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):397-403. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.014.
21. Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLD pathology. *Neurology*. 2008 Jan 1;70(1):25-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000287073.12737.35.
22. Grossman M. Primary progressive aphasia: Clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):88-97. doi: 10.1038/nrneurol.2009.216.
23. Rohrer JD, Warren JD, Modat M, et al. Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1562-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a4124e.
24. Libon DJ, Xie SX, Wang X, et al. Neuropsychological decline in frontotemporal lobar degeneration: a longitudinal analysis. *Neuropsychology*. 2009 May;23(3):337-46. doi: 10.1037/a0014995.
25. LeRhuon E, Richard F, Pasquier F. Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):887-91.
26. Knopman DS, Jack CR Jr, Kramer JH, et al. Brain and ventricular volumetric changes in frontotemporal lobar degeneration over 1 year. *Neurology*. 2009 May 26;72(21):1843-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71236.
27. Sapolsky D, Bakkour A, Negreira A, et al. Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. *Neurology*. 2010 Jul 27;75(4):358-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea15e8.
28. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, et al. Anatomy of Language Impairments in Primary Progressive Aphasia. *J Neurosci*. 2011 Mar 2;31(9):3344-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5544-10.2011.
29. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
30. Jack CR, Slomkowski M, Gracon S, et al. MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology*. 2003 Jan 28;60(2):253-60.
31. Geschwind DH, Robidoux J, Alarcon M, et al. Dementia and neurodevelopmental predisposition: cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2001 Dec;50(6):741-6.
32. Marshall JC, White K, Weaver M, et al. Specific psychiatric manifestations among pre-clinical Huntington disease mutation carriers. *Arch Neurol*. 2007 Jan;64(1):116-21.
33. Borroni B, Alberici A, Premi E, et al. Brain magnetic resonance imaging structural changes in a pedigree of asymptomatic progranulin carriers. *Rejuvenation Res*. 2008 Jun;11(3):585-95. doi: 10.1089/rej.2007.0623.
34. Cruchaga C, Fernandez-Seara MA, Seijo-Martinez M, et al. Cortical atrophy and language network reorganization associated with a novel Progranulin mutation. *Cereb Cortex*. 2009 Aug;19(8):1751-60. doi: 10.1093/cercor/bhn202. Epub 2008 Nov 19.
35. Beck JA, Rohrer JD, Campbell T, et al. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):706-20. doi: 10.1093/brain/awm320. Epub 2008 Jan 29.
36. Collins JA, Montal V, Hochberg D, et al. Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. *Brain*. 2017 Feb;140(2):457-471. doi: 10.1093/brain/aww313. Epub 2016 Dec 31.
37. Yi HA, Moore P, Grossman M. Reversal of the concreteness effect for verbs in patients with semantic dementia. *Neuropsychology*. 2007 Jan;21(1):9-19.
38. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1227-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da. Epub 2008 Jul 16.
39. Peelle JE, Troiani V, Gee J, et al. Sentence comprehension and voxel-based morphometry in progressive nonfluent aphasia, semantic dementia, and nonaphasic frontotemporal

- dementia. *J Neurolinguistics*. 2008 Sep;21(5): 418-432.
40. Ogar JM, Dronkers NF, Brambati SM, et al. Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Oct-Dec;21(4):S23-30.
41. Hillis AE, Tuffiash E, Caramazza A. Modality-specific deterioration in naming verbs in nonfluent primary progressive aphasia. *J Cogn Neurosci*. 2002 Oct 1;14(7):1099-108.
42. Hillis AE, Heidler-Gary J, Newhart M, et al. Naming and comprehension in primary progressive aphasia: The influence of grammatical word class. *Aphasiology*. 2006;20:246-56.
43. Gorno-Tempini ML, Ogar JM, Brambati SM, et al. Anatomical correlates of early mutism in progressive nonfluent aphasia. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1849-51. Epub 2006 Aug 23.
44. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997 Feb;24(1):29-36.
45. Gomez-Tortosa E, Rigual R, Prieto-Jurczynska C, et al. Behavioral Evolution of Progressive Semantic Aphasia in Comparison with Nonfluent Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(1-2):1-8. doi: 10.1159/000439521. Epub 2015 Oct 2.
46. Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, et al. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1384-90.
47. Amici S, Ogar J, Brambati SM, et al. Performance in specific language tasks correlates with regional volume changes in progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol*. 2007 Dec; 20(4):203-11.
48. Ананьева НИ, Залуцкая НМ, Круглов ЛС и др. Комплексная диагностика сосудистых деменций: пособие для врачей. Санкт-Петербург; 2007. 47 с. [Anan'eva NI, Zalutskaya NM, Kruglov LS, et al. *Kompleksnaya diagnostika sosudistykh dementsii. Posobie dlya vrachei* [Complex diagnosis of vascular dementia. Manual for doctors]. Saint-Petersburg; 2007. 47 p.]
49. Незнанов НГ, Залуцкая НМ, Дубинина ЕЕ и др. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство). Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2013;(4):31-8. [Neznanov NG, Zalutskaya NM, Dubinina EE, et al. Study of parameters of oxidative stress in mental disorders at a later age (Alzheimer's disease, vascular dementia, depressive disorder). *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2013;(4):31-8. (In Russ.)].
50. Незнанов НГ, Ананьева НИ, Залуцкая НМ и др. Визуальная шкальная МРТ-оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1 этап исследования). Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016;(4):61-6. [Neznanov NG, Anan'eva NI, Zalutskaya NM, et al. Visual scale MRI assessment of brain atrophic changes in the diagnosis of early stage of Alzheimer's disease (1 stage of the study). *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2016;(4):61-6. (In Russ.)].
51. Богданов АВ, Гушанский ДЕ, Дегтярев АВ и др. Гибридные подходы и моделирование активности человеческого мозга. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017;(1):19-25. [Bogdanov AV, Gushchanskii DE, Degtyarev AV, et al. Hybrid approaches and modeling of human brain activity. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017;(1):19-25. (In Russ.)].
52. Sajjadi SA, Sheikh-Bahaei N, Cross J, et al. Can MRI Visual Assessment Differentiate the Variants of Primary-Progressive Aphasia? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 May;38(5):954-960. doi: 10.3174/ajnr.A5126. Epub 2017 Mar 24.
53. Madhavan A, Whitwell JL, Weigand SD, et al. FDG PET and MRI in logopenic primary progressive aphasia versus dementia of the Alzheimer's type. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4): e62471. doi: 10.1371/journal.pone.0062471. Print 2013.
54. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306-19.
55. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, et al. Aβ-amyloid & glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008 Oct;64(4):388-401. doi: 10.1002/ana.21451.
56. Laforce R, Rabinovici GD. Amyloid imaging in the differential diagnosis of dementia: review and potential clinical applications. *Alzheimers Res Ther*. 2011 Nov 10;3(6):31. doi: 10.1186/alzrt93.
57. Михайлов ВА, Коцюбинская ЮВ, Сафонова НЮ, Дорофеева СА. Катамнестическое наблюдение первичной прогрессирующей афазии (клинический случай). Всероссийский конгресс с международным участием «Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания». Санкт-Петербург; 2016. С. 316-8. [Mikhailov VA, Kotsyubinskaya YuV, Safonova NYu, Dorofeeva SA. Follow-up of primary progressive aphasia (clinical case). All-Russian Congress with international participation "Modern concepts of rehabilitation in Psychoneurology: denial of denial". Saint-Petersburg; 2016. P. 316-8.]

Поступила 19.09.2018

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.