

# Сложности дифференциальной диагностики первичной прогрессирующей афазии. Клиническое наблюдение

Е.Р. Баранцевич, Ю.П. Ковальчук, Е.В. Мельник, В.С. Эмануэль, Ю.В. Эмануэль

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

*Первичная прогрессирующая афазия – синдром, проявляющийся постепенным нарушением речевой функции. Выделяют три формы первичной прогрессирующей афазии. Первая форма характерна для лобно-височной деменции и проявляется нарастанием речевых нарушений при отсутствии другой неврологической симптоматики в течение нескольких лет. Вторая форма – семантическая афазия, когда пациент не может вспомнить функциональную принадлежность предмета, а также развивается неузнавание лиц или голосов. Третья форма – логопеническая, атипичный вариант болезни Альцгеймера, при котором нарушения речи преобладают над мнестическими проявлениями заболевания.*

*В статье представлено клиническое наблюдение за пациенткой 50 лет с диагнозом первичной прогрессирующей афазии, которая может иметь место и при лобно-височной деменции, и при болезни Альцгеймера. На основании клинической картины трудно проводить дифференцированный диагноз без специфического позитронно-эмиссионного исследования или специфического анализа ликвора. На фоне проводимой терапии улучшения были невелики, но состояние пациентки стабилизировалось.*

**Ключевые слова:** лобно-височная деменция, первичная прогрессирующая афазия, логопенический тип болезни Альцгеймера, батарея лобных тестов, минимальная шкала оценки психического статуса.

**Адрес для корреспонденции:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: ejvcons@mail.ru. Эмануэль Ю.В.

**Для цитирования:** Баранцевич Е.Р., Ковальчук Ю.П., Мельник Е.В., Эмануэль В.С., Эмануэль Ю.В. Сложности дифференциальной диагностики первичной прогрессирующей афазии. Клиническое наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 78–83.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.9

## Difficulties of clinical diagnosis in primary progressive aphasia. Clinical observation

Yevgeniy R. Barantsevich, Yuri P. Koval'chuk, Yekaterina V. Mel'nik, Vladimir S. Emanuel', Yulia V. Emanuel'

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

*Primary progressive aphasia is a syndrome characterized by progressive speech dysfunction. There are three types of this condition. The first — agrammatic — type of primary progressive aphasia is typical for frontotemporal dementia and characterized by progressive worsening of speech during several years without other neurological symptoms. For this type, alexia is typical (can be present before the onset of other clinical symptoms) along with agraphia and oral apraxia.*

*Second type of primary progressive aphasia, semantic aphasia, may also be present in frontotemporal dementia.*

*The third type of primary progressive aphasia is a logopenic variant which is a manifestation of the atypical variant of Alzheimer's disease. In this type, the speech disorders are prevailing over the mnemonic manifestations. Differential diagnosis in that case is difficult given lack of specific markers in patients with Alzheimer's disease.*

*As a clinical illustration, we present a case of a 50-year-old patient. She has been considering herself ill from the age of 45 years, when her speech impairment emerged and started to progress; she also started to experience difficulties in recalling and correct pronunciation of the words. No significant pathologies in internal organs were identified. Her neurological examination showed pyramidal insufficiency more on the right, slight muscle rigidity in the limbs, acheirokinesia, and mild ataxia.*

*Examination of patient's higher cerebral functions showed mixed aphasia (amnestic and motor), frequent agrammatisms, paraphasias, anomias, apraxia more in the left arm, simultaneous agnosia, partial hemispatial neglect of the left side, alexia, agraphia, acalculia, and finger agnosia. Frontal Assessment Battery test score was 8 and Mini Mental State Examination score was 16. Vascular, infectious, metabolic, autoimmune, tumorous, and iatrogenic causes of dementia have been ruled out.*

*Speech disturbances were typical for agrammatic variant of primary progressive aphasia, but didn't contradict with logopenic type of Alzheimer's disease. The PET scan showed no hemispheric asymmetry. We suggested that the most probable diagnosis could be primary progressive aphasia, which can be a manifestation of both frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Moreover, the differential diagnosis based on clinical manifestations only, without specific PET investigation or specific CSF study is rather difficult.*

**Keywords:** frontotemporal dementia, primary progressive aphasia, logopenic type of Alzheimer's disease, Frontal Assessment Battery test, Mini Mental State Examination score.

**For correspondence:** 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8., I.P. Pavlov SPbSMU MOH. E-mail: ejvcons@mail.ru. Emanuel' Yu.V.

**For citation:** Barancevich Ye.R., Koval'chuk Yu.P., Mel'nikova Ye.V., Emanuel' V.S., Emanuel' Yu.V. Difficulties of clinical diagnosis in primary progressive aphasia. Clinical observation. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 78–83. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.9

**П**ервичная прогрессирующая афазия (ППА) – синдром, проявляющийся постепенным нарушением речевой функции. Выделяют три формы первичной прогрессирующей афазии [1]. Первая форма характерна для лобно-височной деменции (ЛВД) и проявляется нарастанием речевых нарушений при отсутствии другой неврологической симптоматики в течение нескольких лет. В этом случае имеет место аграмматический вариант, для которого характерны алексия (может быть до начала других клинических проявлений заболевания), аграфия и оральная апраксия [2]. Вторая форма ППА – семантическая афазия, тоже присуща ЛВД. При данной патологии пациент не может вспомнить функциональную принадлежность предмета, как его использовать, развивается неузнавание лиц или голосов [3]. Третья форма ППА – логопенический вариант, проявление атипичного варианта болезни Альцгеймера (БА), при котором нарушения речи преобладают над мнестическими проявлениями заболевания. Дифференциальная диагностика в этом случае затруднительна, учитывая невозможность в настоящее время определять специфические маркеры для БА (снижение уровня  $\beta$ -амилоида при повышении уровня  $\tau$ -протеина в ликворе) [4].

Аграмматический и семантический варианты ППА связаны с  $\tau$ -патиями [5] или с внутриклеточным накоплением ДНК-ассоциированного белка – TDP43 при лобно-височной дегенерации в сочетании с болезнью двигательного нейрона [4, 6]. При логопеническом варианте ППА в большинстве случаев развивается типичная для БА морфологическая картина: накопление  $\beta$ -амилоида и  $\tau$ -протеина (в виде нейрофибриллярных клубочков) [7].

### Клинический случай

Пациентка А. с 2012 г. (с 45 лет) стала замечать нарушения речи – трудно вспомнить и правильно произнести нужное слово. С 2014 г. беспокоят внезапные падения без потери сознания. С 2016 г. пациентка отмечает замедленность и неловкость в деятельности («всё стала делать медленно», «салат получается некрасивый – кубики неровные»), невозможность чтения более 2 строк («болят глаза»), невозможность счета, что привело к затруднениям с покупками. Летом 2017 г. появились, со слов родственников, эпизоды замиранья без реагирования на окружающих.

С 40 до 48 лет принимала антигипертензивную терапию и контрацептивы по назначению гинеколога, отменила самопроизвольно. Артериальное давление в пределах 130/80 мм рт. ст.

Неоднократно обследовалась в разных стационарах и на консультационных приемах. В 2013 г. возникло предположение о нейродегенерации, назначен мемантин 20 мг; принимала его 12 мес. На консультации в 2014 г. поставлен диагноз: **соматоформное расстройство, псевдодеменция**. Назначены антидепрессанты, транквилизаторы и психотерапия. Все выполняла, но без видимой динамики. В 2015 г.

диагноз подтвержден, больше ничего не принимала и никуда не обращалась. С работы уволилась в 2016 г. из-за нарастающих дефектов речи, алексии и акалькулии. Живет в семье с мужем, мамой, сыном, невесткой и внучкой. До 2017 г. забирала внучку из садика самостоятельно, в настоящее время остается с девочкой дома.

Со стороны внутренних органов существенной патологии не выявлено. *В неврологическом статусе:* парез зрачка вверх, пирамидная недостаточность больше справа (оживление глубоких рефлексов, рефлексы Россолимо–Вендеровича справа, Бабинского и Оппенгейма справа), мышечный тонус в конечностях несильно повышен по пластическому типу, ахейрокинез, легкая атаксия. При обследовании высших мозговых функций выявлены следующие синдромы: смешанная афазия (амнестическая, моторная), частые аграмматизмы, парафазии, аномии, апраксия больше в левой руке, симультанная агнозия, частичное игнорирование левой половины тела, алексия, аграфия, акалькулия, агнозия пальцев. Батарея лобных тестов – 8 баллов (признаки лобной деменции). Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 16 баллов: с трудом повторила 3 слова, при последующем их вспоминании одно вспомнила сама и еще 2 после подсказки (деменция умеренной степени выраженности).

*МРТ головного мозга, трактография* (2015 г.): умеренная гидроцефалия, минимальное обеднение проводников задней трети ствола мозолистого тела.

*МРТ головного мозга* (2017 г.): тонкая зона перивентрикулярного глиоза вдоль стенок боковых желудочков, боковые желудочки умеренно расширены, симметричны, субарахноидальное ликворное пространство неравномерно, умеренно расширено по конвексимальной поверхности, в области боковых щелей; базальные цистерны мозга умеренно увеличены. Заключение: диффузные атрофические изменения головного мозга.

*Триплексное сканирование брахиоцефальных и транскраниальных сосудов* (2016 г.): патологии в бассейне подключичных и сонных артерий не выявлено, признаки венозной дисциркуляции в бассейне яремных вен, малая левая позвоночная артерия, вертеброгенные влияния на обе позвоночные артерии в устьях с компенсацией кровотока дистально с обеих сторон, патологии в интракраниальных артериях не выявлено, резерв вазомоторной реактивности снижен, виллизиев круг не замкнут за счет левой задней соединительной артерии.

*Электроэнцефалографическое обследование* (2016 г.): умеренные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с косвенными признаками повышения вегетативной лабильности, снижением и неустойчивостью общего функционального состояния головного мозга. Безусловная эпилептическая активность в настоящий момент не регистрируется.

*Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией* (2017 г.): признаки гипометабо-

лизма с глюкозой ( $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой) в проекции теменных, височных и затылочных долей, в меньшей степени – лобных долей.

**Биохимический анализ крови:** углеводный обмен – глюкоза крови, гликированный гемоглобин в пределах референтных интервалов; липидный обмен (пациентка низкого сердечно-сосудистого риска) – холестерин 5,2 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,3 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,2 ммоль, триглицериды 0,9 ммоль/л. Возможна корректировка образа жизни, назначение статинов нецелесообразно.

**Общий анализ ликвора:** прозрачный, бесцветный, белок 339 мг/л (150–450), цитоз 2/3 лимфоцитов.

**Исследование ликвора и крови методом ПЦР:** вирус клещевого энцефалита, вирус простого герпеса 1, 2, вирус герпеса 6-го типа, токсоплазма гондии, вирус варицелла зостер, боррелии (*Borrelia burgorferi* + *garinii*), цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр – отрицательный результат. Анти тела к *Treponema pallidum* (IgM и IgG) в ликворе и крови – отрицательный результат.

**Электролиты крови:** натрий крови, калий, кальций общий, магний, фосфор неорганический – в пределах референтных интервалов.

**Функциональное состояние щитовидной железы, паращитовидных желез:** тиреотропный гормон, паратгормон, антитела к тиреопероксидазе – в пределах референтных интервалов. Уровень витамина  $\text{B}_{12}$ , фолиевой кислоты – в пределах референтных интервалов, витамина D (25-ОН) – 9 нг/мл, дефицит.

**Функциональное состояние мочевыделительной системы:** креатинин крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации, мочевины крови – в пределах референтных интервалов, общий анализ мочи без особенностей.

**Функциональное состояние печени:** аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, альбумин, протромбиновый индекс – в пределах референтных интервалов.

**Исследование микроэлементов в волосах:** превышения токсичных и условно токсичных элементов (бериллий, алюминий, никель, мышьяк, рубидий, серебро, кадмий, цезий, барий, ртуть, олово, таллий, свинец) не зарегистрировано.

**Лактат сыворотки крови** – в пределах референтных интервалов.

**Диагностика васкулитов:** антитела к миелопероксидазе, экстрагируемому нуклеарному антигену, протеиназе-3, цитоплазме нейтрофилов с определением типа свечения – не обнаружены. Антиядерный фактор на клеточной линии HEp-2 с определением 6 типов свечения, антитела к эндотелиальным клеткам – в пределах референтных интервалов.

**Диагностика первичного антифосфолипидного синдрома:** антитела к кардиолипину класса IgM и IgG, антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 классов иммуноглобулинов G, A, M не обнаружены. Клинический анализ крови без особенностей.

С-реактивный белок – в пределах референтных интервалов.

**Определение концентрации метаболитов:** лизоглоботриазилсфингозин, лизосфингомиелин, лизосфингомиелин-509, лизогексаилсфингозин, хитотриозаидаза – в пределах референтных интервалов.

Известно, что 5% всех деменций обратимы [8]. У пациентки отсутствуют характерные для сосудистой деменции изменения на МРТ головного мозга (постишемические кисты или очаговые изменения серого и белого вещества), свидетельствующие об инфарктах мозга (в том числе в таламусе и/или мозолистом теле). Лейкоареоз, артериовенозные мальформации, гиперинтенсивные очаги – в режиме T2 [9, 10]. Нет и факторов риска для развития цереброваскулярного заболевания. Артериальное давление в пределах нормы. Отсутствуют значимые изменения в углеводном, липидном обмене, пациентка не курит, не злоупотребляет алкоголем, не страдает ожирением. Не были получены данные за наличие нейроинфекции, хотя мнение о роли вируса герпеса 6а и 7 типов в развитии БА существует [11]. Доступными методами исключены токсико-метаболические изменения: электролитные, эндокринные, дефицит витамина  $\text{B}_{12}$ , уремиическая, печеночная энцефалопатия, металлотоксичность, митохондриальные нарушения. Не получено данных за стероидреагирующую энцефалопатию, связанную с аутоиммунным тиреоидитом, за васкулиты и антифосфолипидный синдром, хотя подобные случаи описаны [12]. Наличие опухолевого процесса тоже маловероятно, т.к. со стороны внутренних органов патологии не выявлено, длительность заболевания на момент курации составила 6 лет, лабораторные данные не изменены, в том числе клинический анализ крови без особенностей, СОЭ 10 мм/ч.

Дифференциальный диагноз проведён нами между ЛВД, тип прогрессирующая афазия, логопеническим вариантом БА и болезнью Неймана–Пика типа С (БНПС). Понятно, что потенциально курабельным заболеванием в данном случае выступает БНПС. Подобные случаи описаны в литературе [13]. Пациентка протестирована по диагностической шкале [14]. Набран 71 балл. Такой результат предусматривал немедленное тестирование на БНПС. Следует учесть, что, по данным магнитно-резонансной трактографии, выявлялось минимальное обеднение проводников задней трети ствола мозолистого тела. Именно это, по мнению некоторых авторов, служит признаком БНПС [15]. Однако этот диагноз не был подтвержден.

Прогрессирующая афазия при ЛВД характеризуется длительностью заболевания в среднем 8–10 лет. Проведена оценка симптомов пациентки по критериям диагностики аграмматического варианта прогрессирующей афазии (критерии в тексте выделены курсивом) [16].

**К ключевым признакам относятся:**

- *позднее начало и постепенное прогрессирование* (дебют в 45 лет);
- *снижение речевой активности в сочетании хотя бы с одним из следующих симптомов: аграмматизмы, фонемические парафазии, аномия.* Пациентка неправильно употребляет предлоги, формы глаголов, не согласовывает окончания слов («сказка три медведя не рассказать», «я не могу читать внучка»). Периодически заменяет созвучные слова («мошка – плошка»), переставляет слоги («бандкет-

ка» – банкетка, «октятерь» – октябрь, «мухором» – мухомор). Если она не может вспомнить название предмета, но знает об его назначении, то дает описательную характеристику («это то, чем смотреть», «это для супа», «это то, чем уборку»). Появилась «телеграфная речь»: «Я плохо говорю. Речь».

*К подтверждающим признакам относятся:*

- *заикание, запинки и/или оральная апраксия* (у пациентки нет оральной апраксии);
- *нарушение повторения слов* (отдельные слова повторяет уверенно);
- *алексия, аграфия* (данные симптомы и акалькулия ярко выражены).

*На ранней стадии имеет место понимание значения слов* (понимает обращенную речь и через 6 лет заболевания); *на поздней стадии развивается мутизм* (отсутствует).

*На ранней стадии сохраняются все социальные навыки.* Пациентка длительное время сохраняла социальные навыки, до сих пор не испытывает трудностей в распознавании лиц. При этом пациентка осознает свой дефект, расстраивается и испытывает смущение, всегда узнает врача, помнит и свой анамнез, и какие обследования проходила накануне, активно интересуется их результатами, четко следит за приемом назначенной терапии. Всегда опрятно одета, ухожена. Эпизодическая память сохранена.

*На поздней стадии начинается проявление поведенческой формы ЛВД.* Задания дефектолога пациентка дома выполнять не стала, безынициативна и несколько безразлична к близким. По госпитальной шкале тревоги и депрессии патологии не выявлено. Сложилось впечатление о снижении критики к своему заболеванию.

*На поздней стадии выявляются:*

- *при неврологическом осмотре – лобные симптомы, гипокинезия, ригидность, тремор* (имеется слабо выраженная ригидность, ахейрокинез);
- *при нейропсихологическом тестировании – снижение беглости речи, выраженное снижение речевой активности;*
- *сохранность мнестических и зрительно-пространственных функций* (имеется нарушение и зрительно-пространственных функций);
- *при инструментальной диагностике на ЭЭГ выявляется или норма, или асимметричная медленноволновая активность* (изменения на ЭЭГ не выявлены, но клинически наблюдались простые парциальные припадки);
- *по данным МРТ, характерны атрофия задних отделов лобной доли и височной доли преимущественно левого полушария* (нет межполушарной асимметрии, атрофия всех долей головного мозга).

Для пациентов с прогрессирующей афазией при ЛВД которым облегчением может стать пение. В этом случае значительно сокращается время поиска слова, улучшается грамотность произношения [17]. Через месяц после начала терапии пациентка с восторгом сказала: «Я снова пою! У меня получается!».

В данном случае наличие апраксии и частичного левостороннего неглекта нами оценивается как кортикобазальный синдром, что согласуется с данными литературы [18, 19]. У пациентки отсутствуют оральная апраксия, феномен «чужой» руки, дистония конечностей, миоклонусы, асим-

метричный паркинсонизм. Поэтому маловероятно, что это кортикобазальная дегенерация.

Следует учитывать, что невыполнение заданий по оценке памяти в нейропсихологических тестах может быть обусловлено афазией. Поэтому при повторном обследовании мы использовали в том числе тесты на зрительную память (запоминание картинок). Пациентке удалось запомнить четыре слова.

Отсутствие четкой критериальной аналогии и специфических маркеров для прижизненной постановки диагноза ЛВД предусматривает проведение дифференциального диагноза с логопенической формой БА [4]. Подобные случаи описаны в литературе [17, 18, 20–22]. Проведена оценка симптомов пациентки по критериям диагностики логопенического варианта прогрессирующей афазии (критерии в тексте выделены курсивом) [21].

*К ключевым признакам относятся:*

- *трудности поиска слов как в спонтанной речи, так и при назывании предметов* (ярко выражено у пациентки);
- *затруднения при повторении слов и предложений* (отдельные слова повторяет хорошо).

*Основные признаки:*

- *фонетические ошибки в спонтанной речи и назывании предметов* (имеется);
- *сохранность понимания отдельных слов и значений предметов* (хорошо понимает обращенную речь);
- *относительная сохранность речевой продукции* (речь затруднена из-за проблем в подборе и произнесении конкретного слова);
- *отсутствие аграмматизмов* (имеется);
- *атрофия задних отделов лобной и теменной доли преимущественно левого полушария по данным МРТ головного мозга* (нет межполушарной асимметрии, атрофия всех долей головного мозга);
- *гипоперфузия в задних отделах лобной и теменной долей левого полушария по данным однофотонной эмиссионной или позитронно-эмиссионной томографии* (нет межполушарной асимметрии, гипоперфузия всех долей головного мозга, в меньшей степени – лобной).

Таким образом, не вызывает сомнения наличие нейродегенеративного заболевания с развитием деменции с преимущественным проявлением речевых нарушений, однако формулировка точного диагноза затруднительна. Мы склоняемся к диагнозу первичной прогрессирующей афазии, которая может иметь место и при ЛВД, и при БА [2]. Тем более что на основании клинических проявлений трудно проводить дифференциальный диагноз без специфического позитронно-эмиссионного томографического исследования или специфического анализа ликвора.

В заключение несколько слов о проводимой терапии. Нами назначены ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Видимый эффект наступил уже через 4 дня. Пациентка отметила, что смогла выговаривать слова, которые давно не могла произносить. В литературе приводятся противоречивые мнения об эффективности препаратов этой группы при лечении ЛВД [23, 24]. Вторым препаратом, назначенным для длительного применения, стал мемантин. Известно, что мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы не имеют фармакокинетических взаимодействий и не потенцируют побочные эффекты друг друга [25].

На фоне применения мемантина в дозе 20 мг/сут у пациента произошли некоторые улучшения когнитивных функций, что соответствует данным литературы [26–28]. Вместе с тем улучшения были невелики, однако стабилизация состояния не вызывает сомнений. Это также соотносится с данными литературы [29]. Проводится коррекция уровня витамина D<sub>3</sub>. Пациентке назначен водорастворимый препарат в дозе 20 000 МЕ в неделю на 2 мес с дальнейшим контролем и коррекцией дозировки. Существуют данные, что дефицит витамина D не только ассоциирован с риском развития остеопороза и переломов, но и является фактором риска онкологических [30, 31], сердечно-сосудистых [31], аутоиммунных заболеваний [32], деменции [33].

## Список литературы

1. Смоленцева И.Г., Созинова Е.В., Васенина Е.Е., Левин О.С. Особенности когнитивных и поведенческих нарушений у больных семантической деменцией при преобладании право- и левосторонней церебральной атрофии. *Журнал неврологии и психиатрии* 2012; (10): 25–32.
2. Mesulam M.M., Wieneke C., Thompson C. et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012; 135 (Pt 5): 1537–1553. DOI: 10.1093/brain/aww080. PMID: 22525158.
3. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал* 2014; (5): 22–28.
4. Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Ageing* 2012; 33: 744–752. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.020. PMID: 20580129.
5. Rogalski E.J., Mesulam M.M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA). *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 331–336. DOI: 10.2174/156720509788929264. PMID: 19689231.
6. Snowden J., Neary D., Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 31–38. DOI: 10.1007/s00401-007-0236-3. PMID: 17569065.
7. Gefen T., Gasho K., Rademaker A. et al. Clinically concordant variations of Alzheimer pathology in aphasic versus amnesic dementia. *Brain* 2012; 135(Pt 5): 1554–1565. DOI: 10.1093/brain/aww076. PMID: 22522938.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
9. Захаров В.В. Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия* 2016; 3: 8–17.
10. O'Brien J.T., Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015; 386:1698–1706. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8. PMID: 26595643.
11. Интернет-ресурсы: <https://www.fiercebiotech.com/research/big-data-analysis-links-herpes-virus-to-alzheimer-s-development> (дата обращения 26.07.2018).
12. McKeon A. Autoimmune encephalopathies and dementias. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016 (2 Dementia): 538–558. DOI: 10.1212/CON.000000000000299. PMID: 27042907.
13. Rosenbaum A.L., Maxfield F.R. Niemann–Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem* 2011; 116: 789–795. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06976.x. PMID: 20807315.
14. Ключников С.А. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика типа C. *Нервные болезни* 2012; (4): 16–20.
15. Huang J.Y., Peng S.F., Yang C.C. et al. Neuroimaging findings in a brain with Niemann–Pick type C disease. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 537–542. DOI: 10.1016/s0929-6646(11)60080-6. PMID: 21783023.
16. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–1554. DOI: 10.1212/wnl.51.6.1546. PMID: 9855500.
17. Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии. *Журнал неврологии и психиатрии* 2014; (2): 3–12.
18. Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L. et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133(Pt 7): 2045–57. DOI: 10.1093/brain/awq123. PMID: 20584946.
19. Oeckl P., Steinacker P., Feneberg E., Otto M. Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update. *J Neurochem* 2016; 138 (Suppl 1): 184–192. DOI: 10.1111/jnc.13669. PMID: 27186717.
20. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V. et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008; 71: 1227–1234. DOI: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da. PMID: 18633132.
21. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318211036e. PMID: 21325651.
22. Bonner M.F., Ash S., Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants.

## Выводы

Нейродегенеративные заболевания, которые дебютируют в относительно молодом возрасте с когнитивных симптомов, достаточно редко встречаются в клинической практике. Однако у клинициста должна быть настороженность при выставлении диагноза соматоформного расстройства, тем более при неэффективности назначенной терапии. Будет гораздо надежнее, если в повседневной практике появится возможность лабораторно-инструментальной диагностики на ранних этапах выявления когнитивных нарушений.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## References

1. Smolentseva I.G., Sozinova E.V., Vasenina E.E., Levin O.S. [Characteristics of cognitive and behavioral disturbances in patients with semantic dementia with a prevalent atrophy of the right or left hemisphere]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* 2012; (10): 25–32. (In Russ.)
2. Mesulam M.M., Wieneke C., Thompson C. et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012; 135 (Pt 5): 1537–1553. DOI: 10.1093/brain/aww080. PMID: 22525158.
3. Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. [Primary progressive aphasia syndrome]. *Neurologicheskii zhurnal* 2014; (5): 22–28. (In Russ.)
4. Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Ageing* 2012; 33: 744–752. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.020. PMID: 20580129.
5. Rogalski E.J., Mesulam M.M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA). *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 331–336. DOI: 10.2174/156720509788929264. PMID: 19689231.
6. Snowden J., Neary D., Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 31–38. DOI: 10.1007/s00401-007-0236-3. PMID: 17569065.
7. Gefen T., Gasho K., Rademaker A. et al. Clinically concordant variations of Alzheimer pathology in aphasic versus amnesic dementia. *Brain* 2012; 135(Pt 5): 1554–1565. DOI: 10.1093/brain/aww076. PMID: 22522938.
8. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., et al. [Dementia: a guide for practioners]. Moscow: MEDpress-inform, 2011. (In Russ.)
9. Zakharov V.V. [Differential diagnosis of cognitive impairment]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya* 2016; 3: 8–17. (In Russ.)
10. O'Brien J.T., Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015; 386:1698–1706. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8. PMID: 26595643.
11. URL: <https://www.fiercebiotech.com/research/big-data-analysis-links-herpes-virus-to-alzheimer-s-development> (data of access 26.07.2018). (In Russ.)
12. McKeon A. Autoimmune encephalopathies and dementias. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016 (2 Dementia): 538–558. DOI: 10.1212/CON.000000000000299. PMID: 27042907.
13. Rosenbaum A.L., Maxfield F.R. Niemann–Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem* 2011; 116: 789–795. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06976.x. PMID: 20807315.
14. Klyushnikov S.A. [Algorithm for diagnosing Niemann–Pick disease, type C]. *Nervnye bolezni* 2012; (4): 16–20. (In Russ.)
15. Huang J.Y., Peng S.F., Yang C.C. et al. Neuroimaging findings in a brain with Niemann–Pick type C disease. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 537–542. DOI: 10.1016/s0929-6646(11)60080-6. PMID: 21783023.
16. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–1554. DOI: 10.1212/wnl.51.6.1546. PMID: 9855500.
17. Vasenina E.E., Levin O.S. [Primary progressive aphasias]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* 2014; (2): 3–12. (In Russ.)
18. Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L. et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133(Pt 7): 2045–57. DOI: 10.1093/brain/awq123. PMID: 20584946.
19. Oeckl P., Steinacker P., Feneberg E., Otto M. Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update. *J Neurochem* 2016; 138 (Suppl 1): 184–192. DOI: 10.1111/jnc.13669. PMID: 27186717.
20. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V. et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008; 71: 1227–1234. DOI: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da. PMID: 18633132.
21. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318211036e. PMID: 21325651.
22. Bonner M.F., Ash S., Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants.

*Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 484–490. DOI: 10.1007/s11910-010-0140-4. PMID: 20809401.

23. Liepelt I., Gaenslen A., Godau J. et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: Clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 70–74. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.04.1231. PMID: 20129321.
24. Kertesz A., Morlog D., Light M. et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 178–185. DOI: 10.1159/000113034. PMID: 18196898.
25. Chen R., Chan P.T., Chu H. et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0183586. DOI: 10.1371/journal.pone.0183586. PMID: 28827830.
26. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1909–1928. DOI: 10.2147/NDT.S142839. PMID: 28790827.
27. Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 164–166. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318047df5d. PMID: 17545743.
28. Boxer A.L., 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: 211–217. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318197852f. PMID: 19812461.
29. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S. et al. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 24: 308. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d. PMID: 20798612.
30. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S. et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 342–357. DOI: 10.1038/nrc3691. PMID: 24705652.
31. Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M. et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 159–171. DOI: 10.1016/j.cct.2011.09.009. PMID: 21986389.
32. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol* 2017; 7: 697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697. PMID: 28163705.
33. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83: 920–928. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000755. PMID: 25098535.

Поступила 20.09.2018

Принята в печать 13.12.2018

*Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 484–490. DOI: 10.1007/s11910-010-0140-4. PMID: 20809401.

23. Liepelt I., Gaenslen A., Godau J. et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: Clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 70–74. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.04.1231. PMID: 20129321.
24. Kertesz A., Morlog D., Light M. et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 178–185. DOI: 10.1159/000113034. PMID: 18196898.
25. Chen R., Chan P.T., Chu H. et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0183586. DOI: 10.1371/journal.pone.0183586. PMID: 28827830.
26. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1909–1928. DOI: 10.2147/NDT.S142839. PMID: 28790827.
27. Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 164–166. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318047df5d. PMID: 17545743.
28. Boxer A.L., 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: 211–217. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318197852f. PMID: 19812461.
29. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S. et al. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 24: 308. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d. PMID: 20798612.
30. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S. et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 342–357. DOI: 10.1038/nrc3691. PMID: 24705652.
31. Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M. et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 159–171. DOI: 10.1016/j.cct.2011.09.009. PMID: 21986389.
32. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol* 2017; 7: 697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697. PMID: 28163705.
33. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83: 920–928. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000755. PMID: 25098535.

Received 20.09.2018

Accepted 13.12.2018

**Информация об авторах:** Баранцевич Евгений Робертович – д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и мануальной медицины факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
Ковальчук Юрий Павлович – к.м.н., зам. главного врача клиники по лабораторной диагностике ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
Мельник Екатерина Валерьевна – член студенческого научного общества ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
Эмануэль Владимир Сергеевич – член студенческого научного общества ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
Эмануэль Юлия Владимировна – к.м.н., доц. каф. неврологии и мануальной медицины факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Information about the authors:** Yevgeniy R. Barantsevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Neurology and manual medicine department, Faculty of post-graduate education, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia;  
Yuri P. Koval'chuk, PhD (Med.), Deputy Chief Doctor, Laboratory diagnostics clinic, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia;  
Yekaterina V. Mel'nik, member of students' scientific society, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia;  
Vladimir S. Emanuel', member of students' scientific society, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia;  
Yulia V. Emanuel', PhD (Med.), Assistant Professor, Neurology and manual medicine department, Faculty of post-graduate education, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia