

ВАСЕНИНА Елена Евгеньевна

**НАРУШЕНИЕ РЕЧИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: МЕТОДОЛОГИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ,
СИНДРОМАЛЬНАЯ СТРУКТУРА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2021

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Левин Олег Семенович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Захаров Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, профессор

Камчатнов Павел Рудольфович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ЛФ, профессор

Лобзин Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра нервных болезней, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Защита состоится «27» мая 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38, и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В связи с общемировыми тенденциями к постарению населения, отмечается резкий рост распространенности нейродегенеративных заболеваний, подавляющее большинство которых ассоциировано с возрастом (Lane C. A., Hardy J., Schott J. M., 2018). К настоящему моменту качество выявления и дифференциальной диагностики нейродегенеративной патологии в нашей стране остается на крайне низком уровне. Так, выявление болезни Альцгеймера (БА) составляет только 1–2% случаев от прогнозируемого количества. Диагноз лобно-височных деменций (ЛВД) практически не выставляется врачами клинических специальностей, при том, что это 2-я по частоте нейродегенеративная деменция пресенильного возраста (Lancet, 2015).

Нарушение речи различных модальностей патогномонично для всех форм нейродегенеративных заболеваний. Так, афазия встречается при БА, ЛВД, КБС, в ряде случаев ДТЛ, описана при БП и ПНП (Peterson K. A., Patterson K., Rowe J. B., 2019). Дизартрия характерна для БП, ДТЛ, ПНП, ЛВД и др. (Whitwell J. L., Stevens C. A., Duffy J. R., 2019). А апраксию речи можно выявить при КБС, ПНП и ЛВД (Dodich A., Cerami C., Inguscio E., 2019). Различные нарушения речи могут комбинироваться при одной и той же нозологической форме, создавая (формируя) широкую вариативность клинических проявлений.

Наиболее часто применяемые в настоящее время классификации ориентированы на выделение какого-то одного типа речевых нарушений (например афазии или дизартрии) с последующим разделением их на отдельные формы. Так, для афазии в России чаще всего используют классификацию А. Р. Лурии, а в мировой практике – классификацию Лихтгейма – Вернике или Бостонскую классификацию афазии (Fraser K. C., Meltzer J. A., Rudzicz F., 2016). Выделение отдельных форм базируется на особенностях клинического проявления речевых расстройств с определением наиболее типичной пораженной «речевой» зоны. В рамках острого очагового повреждения (инсульт, черепно-мозговая травма и.

т.д.) данный подход вполне применим, учитывая ограниченность и локальность поражения. В случае же нейродегенеративной патологии может отмечаться диффузное вовлечение различных структур, необходимых для реализации речи, и их связей, комбинация афазии с другими речевыми нарушениями, такими как дизартрия и апраксия, а также с другими когнитивными и аффективными нарушениями, что обуславливает своеобразие речевого дефекта и редко приводит к появлению «чистых» форм. Даже в рамках фокальных дегенераций, которые проявляются первично прогрессирующей афазией, создана отдельная классификация, позволяющая выделять аграмматический и логопенический варианты, а также семантическую деменцию с предложенными критериями диагностики в каждом конкретном случае (Marshall C. R., Hardy C. J. D., Volkmer A., 2018).

В тех же ситуациях, когда речевой дефект в рамках нейродегенеративной патологии является вторичным и возникает в общем симптомокомплексе заболевания, методология оценки речи и подходы к классификации в принципе не разработаны, что приводит к тому, что чаще всего речевые расстройства неправильно диагностируются, не оценивается их клиническая и прогностическая значимость, не учитывается влияние на качество жизни больных.

Создание отдельной классификации, адаптированной для нейродегенеративных заболеваний, поможет выделению наиболее типичных нарушений речи для каждой конкретной нозологической формы и приведет к улучшению качества дифференциальной диагностики дегенеративной патологии в целом. Комплексная оценка с учетом всего спектра речевых особенностей позволит уточнить влияние нарушений речи на течение заболевания и, возможно, будет способствовать использованию их как прогностического маркера, что важно для подбора оптимальной как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии этой категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Как в отечественной, так и в зарубежной клинической практике отсутствует классификация, адаптированная для различных вариантов нарушений

речи и их комбинаций при нейродегенеративной патологии. В России не существует единой методологии оценки с учетом всего спектра речевых расстройств, а применение зарубежных аналогов невозможно, учитывая, что тесты на нарушение речи требуют адаптации под языковые особенности каждой конкретной страны. Чаще всего используется вариабельный набор отдельных тестов и задач, которые были разработаны для логопедической оценки речи у детей, а также для пациентов с приобретенными афазиями в рамках ограниченного очагового поражения (инсульт, травма), которые подходят исключительно для качественной характеристики речевых расстройств и ограничиваются исключительно афазиями (Murray L., Salis C., Martin N., 2018). В настоящий момент в России отсутствуют специализированные валидизированные шкалы для оценки нарушений речи, что затрудняет диагностику речевого дефекта, а также резко ограничивает дальнейшие научные исследования и разработки в этом направлении. В отечественной литературе не представлено ни одного систематизированного исследования по пациентам с первично прогрессирующими афазиями (ППА) – данные ограничены исключительно теоретическими литературными обзорами, а также небольшими сериями случаев с описанием отдельных больных или небольших серий пациентов, при том, что основная причина ППА, лобно-височные деменции, являются второй по частоте деменцией пресенильного возраста. Отсутствие данных свидетельствует о крайней низкой выявляемости и недооценки данной патологии в спектре нейродегенеративных заболеваний. В тех же случаях, когда нарушения речи развиваются вторично в рамках сложной структуры клинических симптомов и часто комбинируются как между собой (афазия, дизартрия, апраксия и т. д.), так и с другими проявлениями (например, когнитивными или двигательными), в связи с отсутствием рекомендаций и подходов, речевые расстройства чаще всего игнорируются, при том, что они могут быть важны как диагностический, так и как прогностический маркеры. В отечественных и в зарубежных источниках отсутствуют систематизированные обзоры, включающие нарушение речи при различных вариантах нейродегенеративных заболеваний с

их оценкой и последующим сопоставлением. В международной практике данные ограничены отдельными нозологическими формами с небольшим количеством включенных пациентов, в которых дизартрия, афазия, апраксия изучаются отдельно. Не изучены нарушения речи при деменции с тельцами Леви и других формах синуклеинопатий, при том, что по более ранним нашим исследованиям снижение речевой активности и нарушение в других речевых доменах отмечается у 72% пациентов с данным диагнозом (Чимагомедова А.Ш, 2018 г.).

Цель исследования: усовершенствовать диагностику и подходы к терапии нейродегенеративных заболеваний на основании комплексного анализа речевой дисфункции и определения ее прогностической значимости.

Задачи исследования

1. Разработать подход и методику синдромальной диагностики нарушений речи для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.
2. Определить частоту встречаемости и особенности речевых нарушений при синуклеинопатиях: болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви.
3. Определить особенности речевой дисфункции при болезни Альцгеймера и других формах таупатий.
4. Оценить частоту встречаемости и клинические особенности синдрома первичной прогрессирующей афазии при лобно-височной деменции и других нейродегенеративных заболеваниях.
5. Сопоставить особенности речевых нарушений с данными нейровизуализации при различных нейродегенеративных заболеваниях.
6. Путем изучения особенностей нарушений речи и их динамики определить их влияние на течение и прогноз заболевания.
7. Оценить роль речевых нарушений как предиктора эффективности средств симптоматической терапии нейродегенеративных заболеваний.
8. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний на основании особенностей речевых нарушений и нейровизуализационных данных.

Научная новизна исследования.

Сформулирована новая концепция формирования речевых нарушений при нейродегенеративных заболеваниях с учетом диффузности и многоуровневости поражения при дегенеративной патологии. Выдвинута научная идея, обогащающая научную концепцию: для обозначения синдромальной структуры речевой дисфункции при нейродегенеративных заболеваниях целесообразно введение понятия дисфазия, что позволит учесть речевые расстройства различных уровней и их возможные комбинации между собой. Методом кластерного анализа было выделено 9 подтипов дисфазии: аграмматическая, аномическая, диспросодическая, семантическая, дизрегуляторная, адинамическая, апрактическая, логопеническая, деконструктивная с обозначением характерных особенностей речевой дисфункции для каждого из вариантов. Выявленные клинико-нейровизуализационные корреляции для разных подтипов дисфазии позволили подтвердить адекватность предложенной синдромальной классификации, а также предложить принципиально новую научную гипотезу иерархической структуры формирования нарушений речи при нейродегенеративной патологии с учетом речевых расстройств различного порядка (афазия, дизартрия, апраксия) и возможных их сочетаний. Доказано, что подтип дисфазии у пациентов с нейродегенеративной патологией может предопределять особенности течения и дальнейшего прогрессирования заболевания, что позволит использовать нарушение речи как важный прогностический маркер. Выявленная связь варианта нарушения речи с особым клиническим фенотипом заболевания, а также обоснованность предложенной синдромальной структуры подтверждена современными данными магнитно-резонансной томографии, которые позволили выделить специфические паттерны корковой атрофии для каждого из подтипов дисфазии, а также подтвердить конгруэнтность клинических и нейровизуализационных данных. Разработанная методология выявления нарушений речи при нейродегенеративной патологии значительно расширила представления о частоте встречаемости речевой дисфункции и доказала высокую ее распространенность даже при тех нозологических

формах, при которых ранее нарушение речи высшего порядка не рассматривались как характерный клинический синдром (например, БП и ДТЛ). Впервые в России было дано развернутое описание группы пациентов с синдромом первичной прогрессирующей афазии (ППА), показана клинико-нейровизуализационная гетерогенность ее отдельных подтипов и высокая частота встречаемости смешанных, неклассифицируемых форм.

На основании концепции иерархической структуры речевых нарушений и комплексного анализа отдельных нозологических форм создан алгоритм дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний с выделением основного (облигатного) и дополнительных (встречаемых) подтипов дисфазии, что позволяет отнести пациента к тому или иному нейродегенеративному заболеванию, а также учесть возможные комбинации различных дегенеративных процессов между собой. Доказано, что наличие апрактической дисфазии с высокой долей вероятности позволяет диагностировать прогрессирующий надъядерный паралич и типично только для таупатий, а деконструктивная дисфазия является облигатным речевым расстройством различных форм синуклеинопатий.

В ходе проспективного анализа и динамической оценки в течение 12 месяцев были выявлены наиболее прогностически неблагоприятные типы дисфазии для каждой нозологической формы и оценено их влияние на эффективность симптоматической терапии. Деконструктивная и логопеническая дисфазии определены как наиболее неблагоприятные подтипы речевых расстройств. Доказано, что эффективность базисной противодементной терапии, а также других средств симптоматического ряда варьирует в зависимости от типа дисфазии: при деконструктивной и логопенической дисфазии наиболее эффективны препараты холинергического ряда, при адинамическом и диспросодическом подтипе – серотонинергическая терапия, а эффект дофаминергических препаратов определялся не только подтипом, но и длительностью приема, что позволяет использовать нарушение речи как один из маркеров, определяющих тактику ведения пациента.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость определяется разработкой принципиально новой концепции нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях, которая основана на иерархической структуре речевых расстройств различного порядка (дизартрия, апраксия, афазия) и их возможных комбинаций. На основании комплексного анализа клинических и нейровизуализационных данных была предложена и обоснована отдельная синдромальная классификация нарушений речи, которая позволяет учесть диффузность и многоуровневость поражения, а также сложную комбинацию когнитивных, двигательных, аффективных и поведенческих расстройств, каждый из которых может влиять на особенности речевого дефекта при нейродегенеративной патологии. С целью унификации подходов к определению нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях соискателем ученой степени введено понятие «дисфазия» и путем кластерного анализа выделено 9 ее подтипов: аграмматическая, аномическая, диспросодическая, семантическая, дизрегуляторная, адинамическая, апрактическая, логопеническая, деконструктивная. Доказано, что предложенный алгоритм выявления подтипа дисфазии позволяет оценивать нарушение речи как в случае их первичного возникновения (первичная прогрессирующая афазия), так и в тех случаях, где речевая дисфункция вторична и развивается в рамках широкого клинического симптомокомплекса. Разработанные подходы и методология оценки нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях позволили изучить частоту и выделить структуру речевых расстройств в рамках различной дегенеративной патологии ЦНС, в том числе и там, где речевая дисфункция ранее системно не изучалась (например, при деменции с тельцами Леви и при болезни Паркинсона), и доказать ее высокую распространенность и гетерогенность. Клинико-нейровизуализационные корреляции, полученные для каждого из подтипов дисфазии, позволяют использовать нарушение речи как один из прогностических маркеров, определяющих особенности течения заболевания и его клинический фенотип, что расширяет представление об отдельных нозологических формах

нейродегенеративной патологии. Так, наличие аномической дисфагии при ДТЛ может указывать на возможную комбинацию с БА, а выявление деконструктивной дисфагии при БП говорит о более высоком риске когнитивных и психотических нарушений. В ходе проспективного наблюдения в период 12 месяцев был впервые проведен анализ эффективности различных средств симптоматической терапии нейродегенеративной патологии с учетом особенностей речевых нарушений, что позволило показать вариабельность клинического ответа в зависимости от выявленного подтипа дисфагии. Зависимость эффективности холинергической, дофаминергической, серотонинергической терапии от варианта речевой дисфункции позволило предположить не только структурную, но и нейромедиаторную гетерогенность нарушений речи и предложить индивидуализированный подход к их коррекции.

Практическая значимость полученных соискателем результатов заключается в создании методологии оценки нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях (как скрининговой, так и основной части) с разработкой пошагового алгоритма выявления различных подтипов дисфагии, который позволяет учесть все возможные варианты речевой дисфункции и максимально рано и точно выявить нарушение речи у пациентов с различными нозологическими формами нейродегенеративной патологии. Дифференцированный подход к определению речевой дисфункции при отдельных нозологических формах позволит выявлять особенности течения заболевания, его возможный клинический фенотип и может использоваться как важный прогностический маркер, определяющий дальнейшую тактику ведения пациента. Разработанные подходы к выделению основного (облигатного) и дополнительных (встречаемых) подтипов дисфагии для отдельных нейродегенеративных заболеваний будут способствовать улучшению качества дифференциальной диагностики отдельных нозологических форм, а также позволят учитывать различных комбинации патологических процессов между собой. Вариабельность темпа прогрессирования различных подтипов дисфагии, показанная при динамической оценке в течение года,

позволит оптимизировать выбор как медикаментозной, так и немедикаментозной стратегии ведения пациента с учетом его отдаленного прогноза. Различия в эффективности средств симптоматического ряда в зависимости от особенностей речевой дисфункции, доказанное в ходе проспективной оценки, будет способствовать более дифференцированному подходу к выбору терапии с применением пациент-ориентированного подхода в лечении этой категории больных, что может быть транслировано в реальную клиническую практику в помощь практическому врачу-неврологу и врачам других клинических специальностей.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Нарушение речи встречается при большинстве нейродегенеративных заболеваний, являясь одним из наиболее значимых и чувствительных маркеров для оценки прогноза, особенностей течения болезни, а также клинического ответа на проводимую терапию.

2. Конгруэнтность нейропсихологических и нейровизуализационных данных позволяет с большой точностью определить структуру речевых расстройств при нейродегенеративной патологии.

3. Оценка структуры речевых нарушений с выделением ключевого и дополнительных подтипов дисфазии существенно расширяет возможности дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний.

Внедрение результатов исследования в практику.

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты внедрены в практику работы неврологических отделений и клинико-диагностического отделения ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; используются в рамках специализированного приема пациентов с нейродегенеративной патологией Центра экстрапирамидных заболеваний при ФГБОУ ДПО РМАНПО. Основные положения диссертации внедрены в педагогический процесс и используются в лекциях, семинарах и практических занятиях в курсе подготовки ординаторов и аспирантов кафедры, в сертификационных циклах неврологов, а также в тематических специализированных циклах повышения квалификации по

экстрапирамидным, когнитивным нарушениям и нейродегенеративной патологии как для неврологов, так и для врачей других клинических специальностей.

Внедрение результатов подтверждено актом внедрения в практику ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ и актом внедрения учебный процесс кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от июня 2020 года.

Степень достоверности и апробация диссертации.

Степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена применением комплексного подхода к решению поставленных задач с использованием клинического, инструментального, аналитического и статистических методов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 22 от 16.10.2020. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 21 ноября 2017 г., протокол № 8. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол № 6 от 16 мая 2017 г.

По теме диссертации опубликовано 71 научная работа, из них 24 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для размещения научных публикаций.

Результаты диссертационной работы были представлены в докладах на ежегодной научно-практической конференции «Неврологический больной в терапевтической практике» в 2016, 2017, 2018, 2019 гг.; на ежегодной научно-практической конференции «Неврология в клинических примерах. Штульмановские чтения» в 2017, 2018, 2019 гг.; на ежегодной конференции, посвящённой памяти академика А.М. Вейна, «Вейновские чтения» в 2017, 2018, 2019 гг., на IV

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Бехтеревские чтения- 2018", на XI Всероссийском съезде неврологов в городе Санкт-Петербург в 2019 году; международном конгрессе «Нейрореабилитация-2019» (г. Москва, 2019 г.), мультидисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Гериатрия-инвестиции в будущее» (г. Москва, 2020 г.). Были представлены доклады на международных конференциях: 13-ой Всемирной конференции «Деменция и болезнь Альцгеймера» (Париж, 2019 г.), 4-ой Международной конференции «Паркинсонизм и другие двигательные расстройства» (г. Вашингтон, 2020 г., онлайн-формат), Международная конференция по болезни Альцгеймера (г. Амстердам, 2020 г., онлайн-формат), 6-й Европейский неврологический конгресс (г. Париж, 2020 г., онлайн-формат).

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы диссертационной работы и степени разработанности проблемы, разработка идеи работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения; непосредственное участие соискателя в получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы – разработана методология выявления нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях, что позволило провести скрининг на наличие речевой дисфункции у 1016 пациентов с различными формами нейродегенеративных заболеваний. У 528 пациентов, вошедших в основную и контрольную группы, автором была проведена комплексная оценка речевых расстройств, нейропсихологическое тестирование и клиническо-неврологическое обследование, а также детальный анализ нейровизуализационных данных с применением 8 различных рейтинговых шкал с количественной оценкой выявленных изменений. Дана проспективная оценка клинических и нейровизуализационных данных исследования через 6 и 12 месяцев, которую завершили 386 пациентов. Проведены анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на

защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает изучение особенностей нарушений речи и их влияние на течение заболеваний, что позволяет усовершенствовать качество диагностики. Выявление влияния речевой дисфункции и типа дисфазии как одного из предикторов терапевтического ответа на препараты симптоматического ряда позволяет рассматривать оптимизацию терапии как одну из задач данной диссертационной работы. Работа соответствует паспорту специальности 14.01.11 – нервные болезни и включает области исследования: п. 1: нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы; п. 18: нейрогериатрия и п. 20: лечение неврологических больных и нейрореабилитация.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 297 страницах компьютерного текста и состоит из введения; обзора литературы; главы, посвященной объекту и методам исследования; глав с результатами собственных данных; заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 410 источников, из них 50 отечественных и 360 – зарубежных авторов. Работа содержит 36 таблиц и 81 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, дизайн и методы исследования

Всего в исследование были включены 1016 пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, которые составили общую группу.

Всем пациентам проводилась клиническая оценка основных синдромов, а также скрининговая часть разработанной нами шкалы оценки речевых расстройств, которая включала оценку речевой активности (фонетической и семантической), название 12 картинок (из теста SKT), а также произвольный диалог

длительностью 3 минуты с оценкой количества слов, использование дополнительных слов, длительности пауз, наличия парафазий, аграмматизмов и т.д.

Из общей группы было отобрано 428 пациентов с речевыми нарушениями, выходящими за пределы изолированной дизартрии, таким образом, по общей выборке частота встречаемости нарушений речи высшего порядка среди пациентов с нейродегенеративной патологией составила 42,1%. Эти пациенты составили основную группу и были включены в дальнейшее более развернутое обследование и наблюдение.

Из оставшихся 588 пациентов общей группы без речевых нарушений было отобрано 100 человек, сопоставимых по возрасту, полу и длительности заболевания с пациентами основной группы, которые в итоге составили группу контроля. Контрольная группа формировалась отдельно для каждой нозологической формы, которая была представлена у пациентов основной группы.

Пациентам основной и контрольной группы проводилось развернутое клинико-неврологическое и нейропсихологическое исследования, анализ нейровизуализационных данных, учет анамнеза и лекарственной терапии.

Оценка речевых нарушений проводилась при помощи адаптированной и переработанной Бостонской шкалы оценки афазии (Goodglass H., 2001), и Бостонского теста называния, короткой версия (Kaplan E., 2001).

Когнитивные нарушения оценивались при помощи Краткой шкалы Исследования Психического Статуса (Mini-Mental State Examination MMSE, Folstein et al, 1975); Адденбрукской когнитивной шкалы (ACE-R) (E. Mioshi, 2006); Шкалы ЗКТ (Левин О.С., 2010 г.)

Для оценки аффективных и поведенческих нарушений применялась Шкала Нейропсихиатрического исследования (Neuropsychiatric Inventory (NPI)) (Cummingsetal,1994); Шкала Гамильтона для оценки депрессии (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS, М. Гамильтон, 1960); Шкала Гамильтона для оценки тревоги (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS, М. Гамильтон, 1960);

Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений проводилось при помощи унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона MDS-UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (Christopher G.Goetz, Barbara C. et al., 2008).

Для количественной оценки нейровизуализационных изменений использовалось 6 рейтинговых шкал локальной корковой атрофии (Scheltens P. С соавт., 1995 г.; Kirpps с соавт., 2006 г.; Davies с соавт., 2009 г.; Hornberger с соавт., 2010 г.; Koedam с соавт., 2011 г.; Ambikairajah с соавт., 2014 г.), шкала глобальной кортикальной атрофии (Florence Pasquier, 1997 г.), оценка степени поражения белого вещества по шкале Fazekas (1998 г.); проводился подсчет корковых и подкорковых микрокровоизлияний, выявляемых в специальных режимах T2* и SWI; вычислялся индекс межполушарной и передне-задней асимметрии на основании разницы размеров правого и левого переднего рога, а также переднего и заднего рогов боковых желудочков головного мозга.

Оценка всем пациентам основной и контрольной группы проводилась в момент включения в исследование и через 6 и 12 месяцев.

Статистический анализ и обработка материала проводились с использованием программного пакета «Statistica 8.0» и «R» версия 3.6.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка нарушений речи по основной группе нейродегенеративных заболеваний.

По результатам развернутой оценки нарушений речи нами был проведен кластерный анализ для выявления возможных подтипов речевых расстройств у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

По результатам кластерного анализа нами было выделено 8 крупных кластеров и более 15 мелких, что не позволило окончательно определиться со структурой речевых нарушений при нейродегенеративных заболеваниях.

Для уточнения мы провели многофакторный анализ, последовательно перебирая количество факторов, которые позволили бы с высокой вероятностью

распределить нашу выборку на различные подтипы. При включении 9 факторов число степеней свободы (SS) составило 13, Хи-квадрат=5,88, p value=0,951, что позволило сделать вывод, что с вероятностью 95,1% наша выборка из 428 пациентов может быть распределена по 9 основным факторам.

Несмотря на то, что уникальностью обладали только несколько речевых доменов, различные комбинации тестов позволяли с высокой специфичностью распределить нарушения речи на 9 основных подтипов по степени нагрузки каждого фактора (l - loading) (таблица 1)

Таблица 1 - Распределение нагрузки каждого фактора в формировании подтипов дисфазии (l-loading, нагрузка фактора)

	1 (l)	2 (l)	3 (l)	4 (l)	5 (l)	6 (l)	7 (l)	8 (l)	9 (l)
Грамматика, письмо	0,571								
модуляция			0,987						
Называние глаголы		0,667		0,467		0,214			
Называние существит.	-0,164	0,547		0,362			-0,138	0,229	
описание						0,357		0,357	
палилалия			0,991						
Повторение 1								0,691	
Повторение 2	0,331					0,102	0,254	0,159	
Понимание				0,561				-0,212	
праксис							0,539		
Синтаксис 1							-0,157		0,551
Синтаксис 2	0,600								
Синтаксис-грамматика	0,377			-0,101					
Скорость				-0,239					
Эхолалия					0,981				

На основании кластерного и многофакторного анализа нам удалось выделить 9 типов нарушений речи по нашей основной группе. Для объединения их в единую группу мы использовали термин **дисфазия**, учитывая, что афазия в большей части случаев не являлась изолированной и комбинировалась с проявлениями дизартрии, апраксии, а также с когнитивными, аффективными и двигательными нарушениями, которые оказывали влияние на структуру речевого дефекта.

Таким образом по результатам работы выделено 9 вариантов дисфазии, каждый из которых получил название с учетом основного речевого дефицита:

Аграмматическая; Аномическая; Диспросодическая; Семантическая; Дизрегуляторная; Адинамическая; Апрактическая; Логопеническая; Деконструктивная.

В ходе как количественной, так и качественной оценки нами были сформулированы основные компоненты каждого из этих подтипов:

Аграмматическая дисфазия характеризуется наличием аграмматизмов, неправильным употреблением фонем и морфем, при сохранности понимания и относительной сохранности называния. Отмечается снижение скорости речи, запинки в произношении (чаще всего при переходе одной морфемы в другую – то есть в середине слова), парафазии, обеднение структуры фраз и предложений.

Аномическая дисфазия – наиболее значимый дефект: нарушение называния и подбора слов, без нарушений по другим доменам. Не отмечается аграмматизмов, нарушения понимания и построения синтаксических конструкций. Речь достаточно беглая, хорошо модулированная с использованием описательных характеристик предметов вместо непосредственных названий.

Диспросодическая дисфазия характеризуется практически изолированным нарушением интонации и речевой модуляции, в отсутствие нарушений в тестах на оролингвальную апраксию (пациенты могли поцокать, посвистеть и т.д.). Нет аграмматизмов, не нарушено понимание и построение синтаксических конструкций. В назывании отмечается дефект произношения, однако, без нарушения подбора слова. Главная особенность: разделение слов на отдельные слоги с акцентом на гласные, их «растягивание» и появление дополнительных звуков, но не между словами и фразами (что бывает при других подтипах), а между отдельными слогами – в середине слова.

Семантическая дисфазия связана с доминирующим нарушением понимания, что проявляется отклонениями в тестах на выбор слов в соответствии с категорией, трудностями поиска обобщающего слова и понимания разницы схожих между собой понятий. Но при демонстрации написанного синтаксического материала с ошибками пациенты могут их идентифицировать. Речь беглая, с большим количеством парафазий с заменой слов близких по значению.

Дизрегуляторная дисфазия проявлялась наличием эхолалии, в меньшей степени палилалии. Отмечались запинки в речи, но без связи со структурой слова и морфемами (в отличие от аграмматической), чаще в начале слова. Не нарушено называние, нет аграмматизмов, сохранно восприятие синтаксически сложных конструкций. Скорость речи снижена за счет нарушения переключения между этапами, может быть нарушена модуляция, могут отмечаться длинные паузы.

Адинамическая дисфазия характеризуется трудностями инициации речевой деятельности, снижением речевой активности, без нарушения в каких-то других речевых доменах. Темп речи замедлен, однако в этом случае наибольшее количество пауз отмечается в начале фразы и предложения. В целом речь становится ограниченной, с использованием коротких и простых фраз. В тесте на грамматическую речевую активность и в тесте описания картинки отмечаются трудности в подборе глаголов.

Апрактическая дисфазия – наиболее значимый дефект отмечается в нарушении контроля произвольных движений оральной мускулатуры, за счет чего пациент демонстрирует сложности «выговаривания», усилия в произношении сложных слов и конструкций, запинки, которые могут отмечаться в любой части слова или фразы. Для изолированной речевой апраксии не характерно наличие аграмматизмов, сохранно понимание лексических и синтаксических компонентов языка. Письмо не страдает.

Логопеническая дисфазия проявляется трудностями подбора и поиска слов, за счет чего в речи формируются паузы, она несколько замедляется. В отличие от аномической дисфазии при данной форме пациент не делает попыток объяснить «утраченное» слово действием или характеристиками, как бы просто теряя его. Паузы возникают между словами, а не в начале фразы и предложения, как бывает при адинамической дисфазии. Пациенты испытывают трудности повторения, причем не только длинных фраз и сложных слов, а даже при повторении предъявляемых последовательностей букв, предлогов и цифр, что отличает их от аномической дисфазии, при которой трудностей повторения не отмечено.

Нет явной аномии. Речь модулирована, аграмматизмы отсутствуют, не нарушено понимания.

Деконструктивная дисфазия формируется за счет практически изолированного нарушения понимания сложных синтаксических конструкций. Пациенты не могут составить и адекватно воспринимать первичную общую структуру речевого высказывания – у них нарушается понимание взаимодействия различных частей этой структуры между собой, относительно самого человека и относительно пространства. Особые сложности отмечены в использовании предлогов и правильных окончаний, без значимых ошибок и аграмматизмов по другим морфемам.

Вторым этапом на основании данных многофакторного анализа был проведен дискриминантный анализ, который позволил создать дискриминантную модель. В дальнейшем методом линейного дискриминантного анализа (LDA) эта модель использовалась для выделения типа дисфазий в каждой из изучаемых подгрупп.

MPT паттерны у пациентов с различными вариантами дисфазий

Для выявления нейроанатомических корреляций различных подтипов дисфазий пациентам основной группы проводилась MPT головного мозга. Из 428 человек данные нейровизуализации предоставили 375 пациентов, у остальных проведение исследования было невозможно из-за имеющихся противопоказаний.

Оценка проводилась по 6 «зонам интереса» локальной корковой атрофии с использованием рейтинговых визуально-аналоговых шкал с количественной оценкой изменений. Кроме того, оценивалась глобальная кортикальная атрофия также с применением соответствующей шкалы и степень диффузных изменений белого вещества по шкале Fazekas.

В ходе многофакторного анализа с определением χ^2 -теста была оценена значимость различных паттернов кортикальной атрофии в развитии каждого из подтипов дисфазии. Большинство подтипов были связаны с несколькими зонами

локального атрофического процесса, что было ожидаемо, учитывая их функциональную близость и диффузный дегенеративный процесс в рамках включенных нозологий. Однако, даже при «дублировании» зон среди разных подтипов дисфазии, они достоверно отличались по локализации дополнительной атрофии, а также сохранным зонам, которые в таблице представлены отрицательным коэффициентом.

Таблица 2 - Определение значимости нейровизуализационных изменений для χ^2 -теста, представлены результаты при $p < 0,05$)

	Задняя	Медиально-височная	Орбитомедиальная	Островковая	Передне-височная	Передне-поясная	Глобальная	Fasekas
Адинамическая	-5,6	-2,9	5,4	-6,6	-7,7	-5,7	-5,2	9,1
Диспросодическая		-3,3		-6,5	-4,0	3,1	-3,4	
Апрактическая	3,8	-2,7			-2,9	-2,5		
Дизрегуляторная	-4,5	-2,1	8,0		-2,6	2,6		2,1
Логопеническая	6,3	4,7					4,0	-3,8
Деконструктивная	5,0	-7,7	-6,2	3,4	5,2	-5,1		-3,8
Аномическая		12,5	-2,7	6,0	4,4	3,9	3,2	
Семантическая			3,2		7,3	3,2		-5,8
Аграмматическая	-3,7		5,6			4,2		

Так, преимущественно «задние» варианты дисфазии: апрактическая, логопеническая и деконструктивная, несмотря на общую для всех, преимущественно теменную атрофию характеризовались разными паттернами (рисунок 1А). Для логопенической афазии была характерна более диффузная атрофия с вовлечением как задних, так и медиально-височных отделов, что нашло отражение и в высоком индексе глобальной кортикальной атрофии. А вот апрактический подтип изолированно был связан со значительными атрофическими изменениями в теменной доле без какой-либо значимой атрофии по другим зонам. При деконструктивной дисфазии отмечалась связь атрофии теменно-затылочного стыка, передних отделов височной доли и островковой доли, что было ожидаемо, учитывая задний сенсорный дефицит, который при данном подтипе выявлялся клинически.

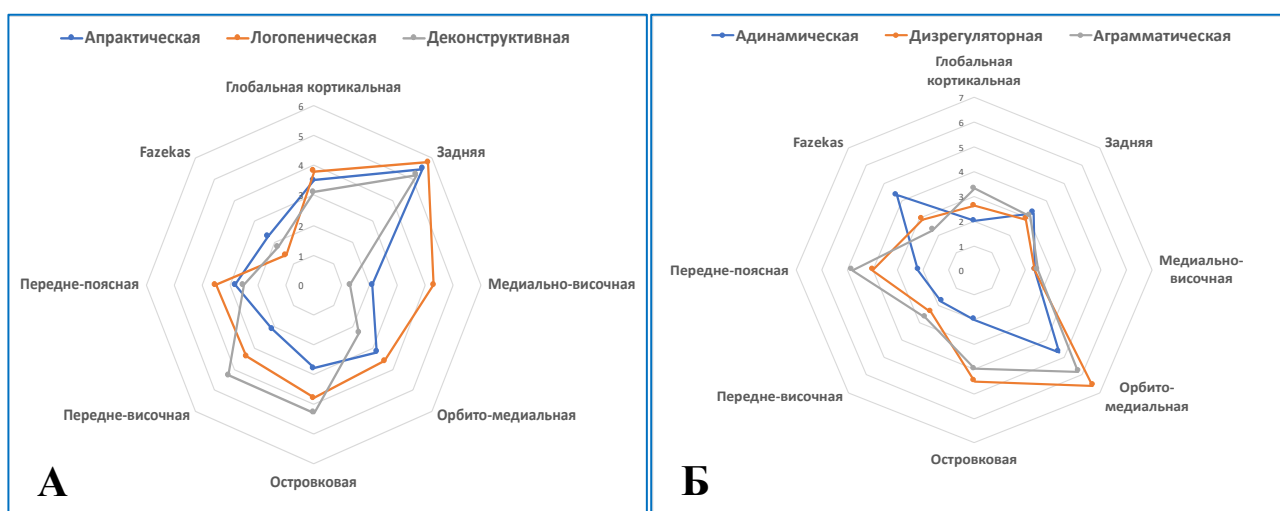


Рисунок 1 - Паттерны кортикальной атрофии при преимущественно «задних» (А) и преимущественно «передних» (Б) подтипах дисфазии

При сравнении подтипов афазии со значимым вовлечением в дегенеративный процесс передних отделов (лобной коры) было выявлено, что в развитии адинамической дисфазии атрофия орбитомедиальной части префронтальной коры практически изолированно определяет весь паттерн атрофии при данном расстройстве (рисунок 1Б). Дополнительно вносит вклад сосудистое поражение глубинных отделов с более высокой оценкой по шкале Fazekas, что закономерно, учитывая, что формируемый феномен разобщения нарушает функциональные связи лобной коры и подкорковых структур. Следует отметить, что именно при адинамической дисфазии значимость атрофических изменений оказалось минимальной по сравнению с другими подтипами, что по всей видимости связано с другим механизмом формирования вербальной адинамии. Паттерн атрофии при дизрегуляторной и аграмматической дисфазии оказался достаточно схож, несмотря на то, что мы выделили их как отдельные формы, что по всей видимости было связано с ограниченным набором визуально-аналоговых шкал для оценки различных отделов префронтальной коры.

Сопоставив дисфазии с преимущественно височной атрофией (логопеническая, аномическая, семантическая) также был выявлен различный паттерн дегенерации. Логопеническая дисфазия характеризовалась достаточно диффузной атрофией с доминирующими изменениями по теменной доле. Семантическая

дисфазия изолировано вовлекала передне-височные корковые отделы при относительной интактности других корковых зон. А для аномической дисфазии была характерна атрофия практически по всем отделам височной доли (медиальные, островковые, передние) с меньшим акцентом по задним отделам, что отличало ее от логопенического подтипа, несмотря на схожую «диффузность» поражения.

В развитии диспросодический дисфазии основным нагрузочным фактором (l-loading, нагрузка) явилась атрофия передне-поясной коры, при наибольшем количестве интактных зон с отрицательным коэффициентом нагрузки (таблица 2). Учитывая, что поясная кора тесно связана с эмоциональным восприятием, по всей видимости нарушение голосовой модуляции, монотонность голоса формируется вследствие первичного нарушения восприятия и оценки эмоций и осуществление их обратного контроля.

Нами проводился также подсчет микрокровоизлияний (корковых и подкорковых) как у пациентов основной, так и контрольной групп. Никакой связи между количеством микрокровоизлияний и наличием дисфазии выявлено не было.

Нарушение речи при синуклеинопатиях

Нарушение речи при болезни Паркинсона

Из 312 пациентов общей группы с установленным диагнозом БП согласно критериям Международного Общества Расстройств Движений (MDS, 2015 г.) после скринингового теста было отобрано 77 пациентов с нарушениями речи, выходящими за пределы изолированной дизартрии. Таким образом распространенность речевых расстройств высшего порядка у пациентов с БП составила 24,7%. Эти пациенты составили основную группу БП: средний возраст по группе $71,2 \pm 8,7$ лет, возраст дебюта $65,9 \pm 6,2$ лет, продолжительность заболевания $6,1 \pm 3,4$ лет. Из оставшихся пациентов общей группы было отобрано 30 человек, сопоставимых по возрасту, полу и длительности заболевания с пациентами основной группы, они были включены в дальнейшее исследование как группа контроля.

На основании модели, созданной по общей группе нейродегенеративных заболеваний, методом линейного дискриминантного анализа (LDA) пациенты были распределены по подтипам дисфагии.

Большинство пациентов были отнесены к 4 группам: адинамическая (42%), диспросодическая (16%), деконструктивная (25%) и логопеническая (14%), на остальные формы пришлось менее 3%.

Несмотря на то, что однофакторным дисперсионным анализом не удалось получить достоверной связи между двигательными нарушениями (3 раздела шкалы UPDRS) и наличием и подтипом дисфагии, при включении только оценки аксиальных симптомов была выявлена достоверная разница между исследуемыми группами ($Df=4$, $\text{Sum Sq}=39.82$, $\text{Mean Sq}=9.954$, $F \text{ value}=3.279$, $p<0,05$). Результаты представлены на рисунок 2.

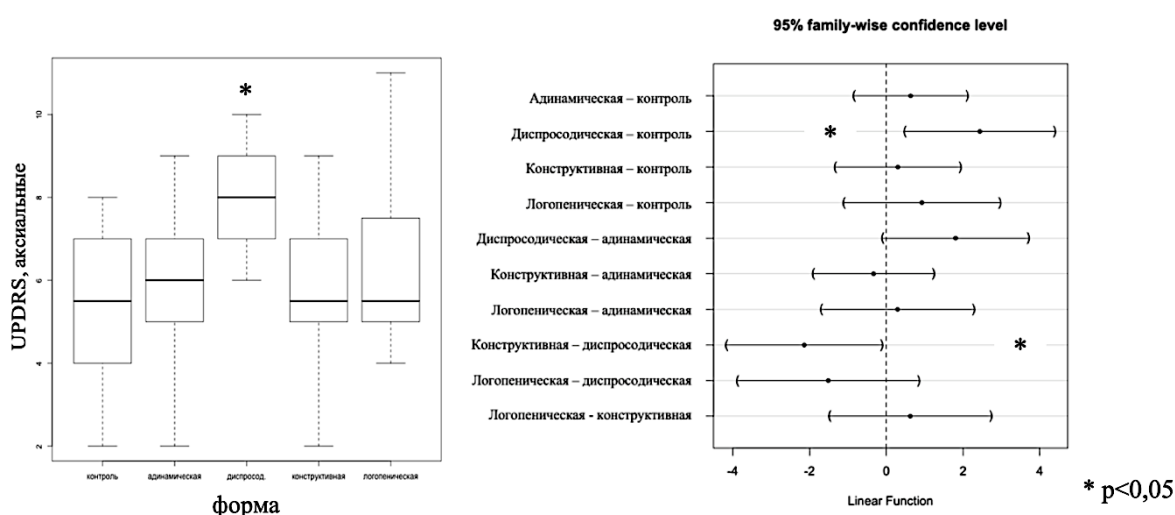


Рисунок 2 - Связь подтипов дисфагии с двигательными нарушениями при БП.

При попарном сравнении наиболее значимая разница отмечена между диспросодической дисфагией и контрольной ($p<0,01$), деконструктивной ($p<0,05$) и адинамической дисфагиями ($p=0,06$). Результаты представлены на рисунке 4.

Таким образом, выявлялась прямая связь диспросодической дисфагии с выраженностью аксиальных симптомов при БП, что отличало данный тип дисфагии от других подтипов и контрольной группы.

При анализе связи речевых нарушений при БП с другими когнитивными симптомами была получены достоверные отличия между группами по общему

баллу MMSE и Адденбрукской шкалы ($Df=4$, $\text{Sum Sq}=341,7$, $\text{Mean Sq}=85.44$, $F \text{ value}=3.333$, $p<0,05$). Наиболее значимый когнитивный дефицит был отмечен при деконструктивной ($p<0,05$) и логопенической дисфазии ($p=0,056$) в сравнении с контрольной группой.

При анализе отдельных когнитивных доменов (по разделам шкалы ACE-R) были получены достоверные отличия между подтипами дисфазии и контрольной группой по субтестам «Речевая активность» ($Df=4$, $\text{Sum Sq}=128,54$, $\text{Mean Sq}=32,14$, $F \text{ value}=28.8$, $p<0,0001$), «Речь» ($Df=4$, $\text{Sum Sq}=39,83$, $\text{Mean Sq}=9,96$, $F \text{ value}=3,43$, $p<0,05$) и «Внимание» ($Df=4$, $\text{Sum Sq}=34,24$, $\text{Mean Sq}=8,56$, $F \text{ value}=3,01$, $p<0,05$).

Наиболее значимо различные подтипы дисфазии между собой по степени выраженности зрительно-пространственные нарушений ($Df=4$, $\text{Sum Sq}=143,95$, $\text{Mean Sq}=35,99$, $F \text{ value}=29,93$, $p<0,0001$) (рисунок 3).

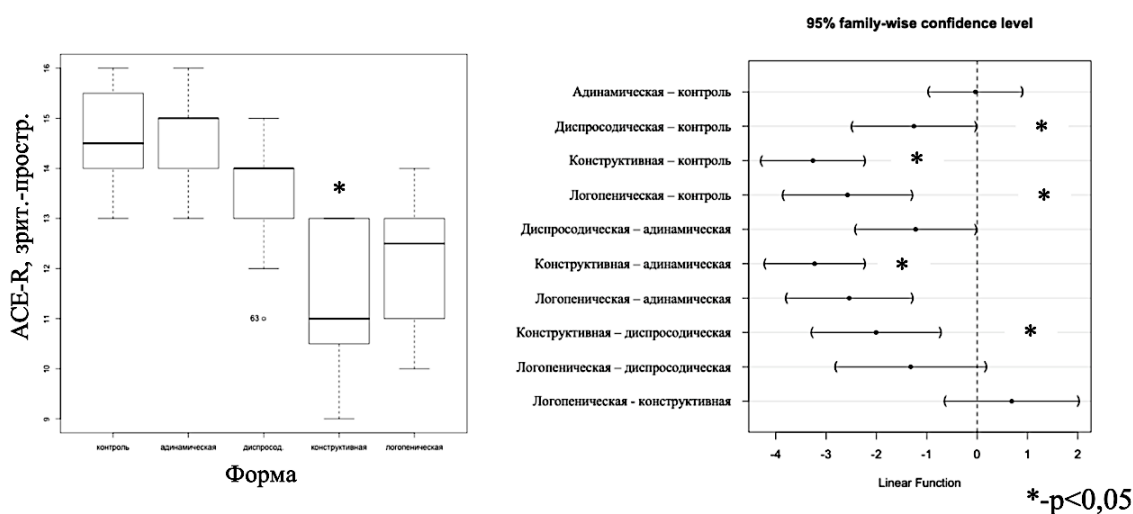


Рисунок 3 - Сравнение различных вариантов дисфазий по степени зрительно-пространственных нарушений

Наименьший балл по субшкале «Зрительно-пространственные нарушения» был отмечен у пациентов с деконструктивной и логопенической дисфазиями, что отличало их как от группы контроля, так и от других подтипов дисфазий ($p<0,001$). Таким образом, зрительно-пространственный дефицит является ассоциированным когнитивным симптомом преимущественно деконструктивной дисфазии ($p<0,001$), в меньшей степени логопенической ($p<0,05$).

Учитывая, что появление зрительно-пространственных нарушений отражает вовлечение корковых отделов в патологический процесс, наличие деконструктивной дисфазии может свидетельствовать о более диффузном «кортикальном» течении болезни и являться неблагоприятным предиктором дальнейшего когнитивного снижения и риском ассоциированных психотических эпизодов.

При анализе связи между подтипом дисфазии и аффективными нарушениями статистически значимые отличия по подгруппам были достигнуты только по уровню апатии ($Df=4$, $\text{Sum Sq}=164,0$, $\text{Mean Sq}=41,01$, $F \text{ value}=4,2$, $p<0,01$) (рисунок 4).

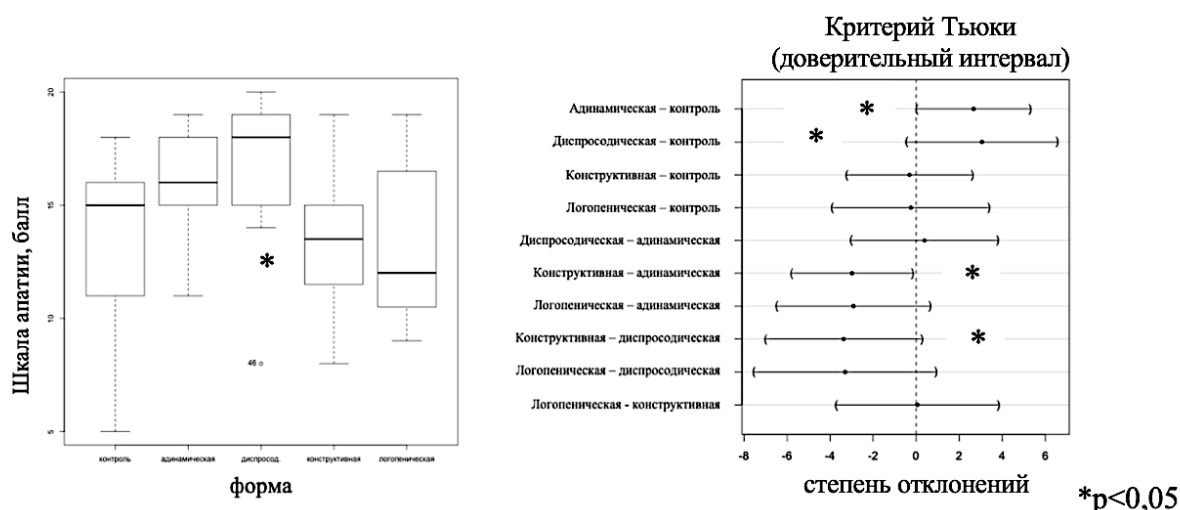


Рисунок 4 - Сравнение контрольной и основной групп по степени выраженности апатии

При попарном сравнении достоверная связь отмечена при адинамической и диспросодической дисфазии по сравнению с группой контроля, что, по всей видимости, свидетельствует о роли гиподофаминергического состояния в генезе их возникновения, а также значимой связи именно этих подтипов с эмоциональным компонентом речи.

Из 116 пациентов с диагнозом ДТЛ, который устанавливался по критериям McKeith с соавт. (пересмотр 2017 года) в ходе скрининговой оценки у 84 человек были выявлены значимые речевые нарушения, что составило 72,4% по общей выборке. Эти пациенты были включены в основную группу, а из оставшихся

были отобраны 20 пациентов, достоверно не отличавшихся по возрасту и полу. Отмечалась тенденция к большей длительности заболевания у пациентов основной группы, что позволяет предположить, что речевые расстройства высшего порядка при ДТЛ ассоциированы с более тяжелым течением заболевания, однако, это не достигало статистической достоверности ($4,5 \pm 2,7$ vs $3,4 \pm 1,8$ лет соответственно, $p=0,07$).

По результатам дисперсионного анализа не было получено достоверной связи подтипа дисфазии с двигательными нарушениями. Ни по общему баллу шкалы UPDRS ($Df=3$, $\text{Sum Sq}=171,7$, $\text{Mean Sq}=56,9$, $F \text{ value}=1,3$), ни по показателем конечностных ($Df=3$, $\text{Sum Sq}=29,9$, $\text{Mean Sq}=10,0$, $F \text{ value}=0,9$) и аксиальных симптомов ($Df=3$, $\text{Sum Sq}=4,8$, $\text{Mean Sq}=1,6$, $F \text{ value}=0,8$)

При сравнении оценок когнитивных шкал по результатам дисперсионного анализа была выявлена достоверная разница между нейропсихологической оценкой и подтипом дисфазии.

Таблица 3 - Взаимосвязь между когнитивными и речевыми нарушениями при деменции с тельцами Леви

	Число степеней свободы (Df)	Сумма квадратов отклонений (Sum of Sq)	Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)	F- критерий
MMSE, балл	3	58,7	9,9	1,4
ACE-R, общий балл	3	817,3	272,4	16,2***
ACE-R, внимание, балл	3	173,2	57,7	17,1***
ACE-R, память, балл	3	114,8	86,6	8,1*
ACE-R, зрительн.-простр., балл	3	43,3	14,5	3,0*
ACE-R, речь, балл	3	39,4	13,1	2,1
ACE-R, реч.активность, балл	3	31,8	10,6	2,1

*** $p<0,001$, * $p<0,05$

При попарном сравнении различных подтипов дисфазий показано, что амнестический дефект наиболее характерен для аномической дисфазии при которой по сравнению с остальными подтипами были отмечены худшие показатели выполнения задачи (аномическая-адинамическая $t\text{-value} = -3,623$ при $p=0,003$, аномическая-деконструктивная $t\text{-value} = -3,855$ при $p=0,001$). Более низкие оценки субтестов на зрительно-пространственные функции ассоциировались с

деконструктивной дисfazией, а логопенический подтип характеризовался более низким уровнем внимания, оцениваемого соответствующим субтестом (адинамическая-логопеническая $t\text{-value} = -2,734$, $p < 0,05$).

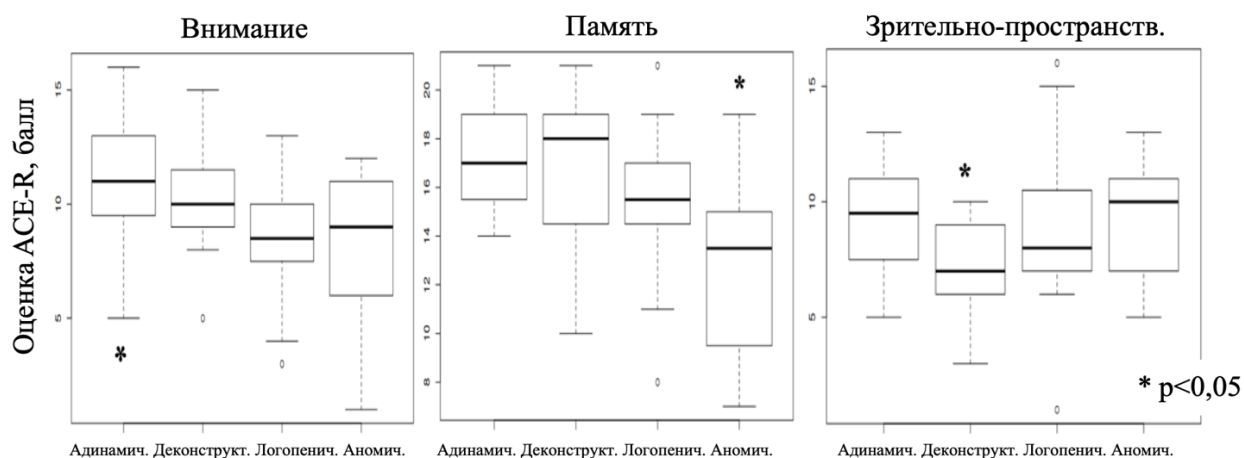


Рисунок 5 - Сравнение по субтестам шкалы ACE-R у пациентов с различными подтипами дисfazии при ДТЛ.

По общей оценке нейропсихологических шкал пациенты с аномической дисfazией демонстрировали достоверно худшие показатели оценочных шкал, в сравнении с другими подтипами и контрольной группой ($t\text{-value} = -2,711$ при $p = 0,04$).

Подгруппа с аномической дисfazией отличалась и особым паттерном МРТ с более значимой атрофией медиальных отделов височной доли ($Df=3$, $\text{Sum Sq}=22,8$, $\text{Mean Sq} 7,6$, $F\text{ value} 11,3$, $p < 0,0001$).

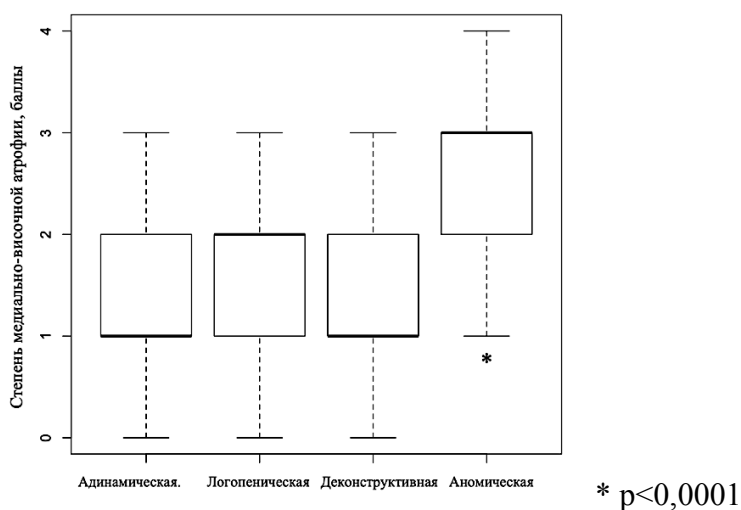


Рисунок 6 - Сравнение выраженности медиально-височной атрофии у пациентов с различными подтипами дисfazии.

Учитывая значимое вовлечение медиобазальных отделов височной доли по данным МРТ, более грубые мнестические и, в целом, когнитивные нарушения у пациентов с аномической дисфазией, можно предположить, что формирование данного подтипа речевых расстройств при ДТЛ обусловлено комбинацией синуклеинопатии с другим нейродегенеративным заболеванием - болезнью Альцгеймера.

Каких-либо других характерных нейровизуализационных паттернов по оставшимся подтипам дисфазии при ДТЛ нами получено не было. Наименьшая степень кортикальной атрофии была отмечена при адинамическом варианте (Df=3, Sum Sq=13,01, Mean Sq 4,3, F value 7,8, $p<0,0001$), что, по всей видимости, может свидетельствовать о возможном «не-корковом» субкортикальном механизме ее возникновения.

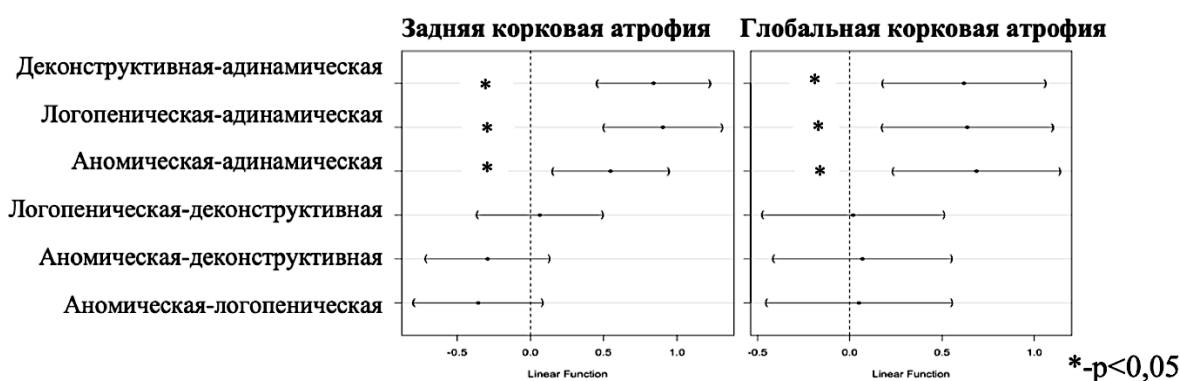


Рисунок 7 - Особенности атрофических изменений при различных подтипах дисфазии при ДТЛ

Нарушение речи при болезни Альцгеймера.

Всего в исследование было включено 208 пациентов с болезнью Альцгеймера. В ходе первичной скрининговой оценки общей группы значимые нарушения речи были выявлены у 184 из них, что составило 88%. Эти пациенты были включены в основную группу, остальные 24 вошли в группу контроля.

Учитывая характерность нарушений речи для БА мы предполагали, что пациенты контрольной группы будут более молодого возраста и с меньшей продолжительностью заболевания. Однако, при сравнении 2-х групп по критерию Стьюдента (t-критерий) не было получено достоверных различий по полу,

возрасту и длительности заболеваний. Отсутствие связи речевых нарушений с тяжестью заболевания подтверждают и сопоставимые оценки между различными подтипами дисфазии и контрольной группой по общей выраженности когнитивных нарушений (шкала ACE-R) ((Df=4, Sum Sq=403,0, Mean Sq 100,8, F value 1,559, p=0,187). Таким образом, речевая дисфункция при БА скорее отражает особенности развития патологического процесса, чем его стадию и степень тяжести.

Значимость формирования дисфазии как возможного маркера специфики течения дегенеративного процесса подтверждает и разница по отдельным субшкалам шкалы ACE-R, которая отмечена как между разными речевыми подтипами, так и контрольной группой. Так, подгруппы достоверно отличались по субшкале «Память» (Df=4, Sum Sq=502,5, Mean Sq 125,62, F value 9,026, p<0,0001), причем наиболее грубые мнестические нарушения отличали пациентов с аномическим вариантом дисфазии как от группы контроля, так и других вариантов дисфазии. А более значимый зрительно-пространственный дефицит был характерен для деконструктивного и логопенического подтипа при относительной интактности данного речевого домена у пациентов с аномической дисфазией (Df=4, Sum Sq=717,2, Mean Sq 179,31, F value 21,65, p<0,0001) (рисунок 8).

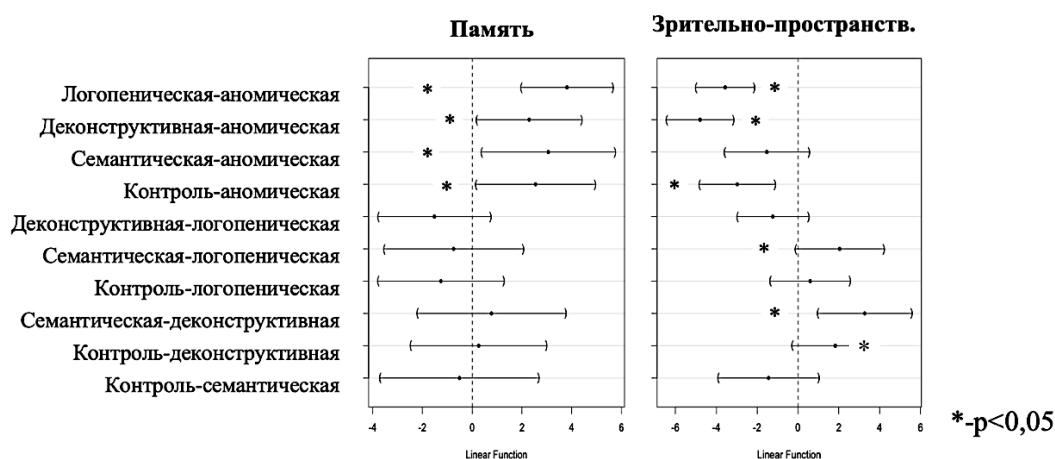


Рисунок 8 - Сравнение различных подтипов дисфазии по оценкам разделов «Память» и «Зрительно-пространственные функции» шкалы ACE-R

Также были выявлены достоверные отличия между подгруппами по субшкалам «Речевая активность» (Df=4, Sum Sq=661,0, Mean Sq 165,26, F value

32,52, $p < 0,0001$) и «Речь» ($Df=4$, Sum Sq=475,2, Mean Sq 118,81, F value 9,964, $p < 0,0001$).

Для подтверждения возможности использования различных подтипов дисфазии в качестве маркера особенностей течения заболевания мы провели оценку значимости каждого клинического признака в развитии того или иного подтипа дисфазии, используя метод многофакторного анализа с определением v -теста. Кроме того, мы оценили v -тестом значимость различных вариантов локальной и глобальной атрофии в развития подтипа дисфазии.

Каждая из подгрупп дисфазии характеризовалась своим «специфичным» паттерном нарушений когнитивных доменов: аномическая - нарушением памяти, логопеническая – внимания, деконструктивная характеризовалась зрительно-пространственным дефицитом и только семантическая дисфазия оказалась напрямую связана непосредственно с самим речевым доменом. В группе контроля какой-то определенных особенностей выявлено не было (рисунок 9А).

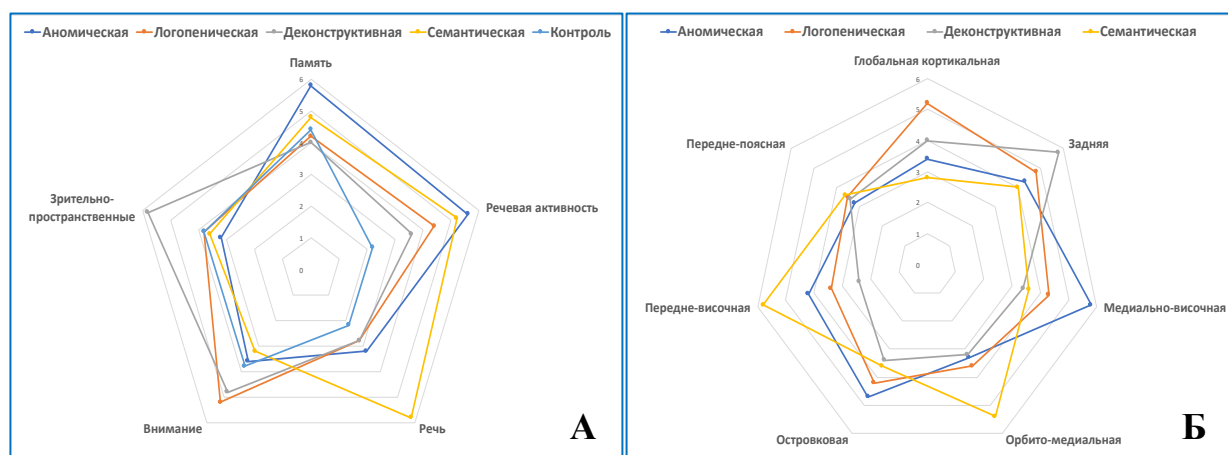


Рисунок 9 - Особенность когнитивных нарушений (А) и кортикальной атрофии (Б) у пациентов с различными подтипами дисфазии при болезни Альцгеймера

Многофакторный анализом с включением различных «зон интереса» корковой атрофии по результатам МРТ удалось выделить и отдельные нейровизуализационные паттерны различных подтипов речевых нарушений (рисунок 9Б). Так, аномическая дисфазия была связана с атрофией медиально-височных, деконструктивная - задних отделов, формирование семантической дисфазии было связано с ранним и значительным вовлечением передних отделов височной доли

и орбитомедиальной части лобных долей, а логопеническая характеризовалась диффузным процессом с более выраженной общей кортикальной атрофией.

Таким образом, выделение подтипа дисфазии может быть важным маркером, позволяющим определить особенности распространения патологического процесса и, как следствие, быть важным предиктором прогрессирования и определения дальнейшего прогноза течения.

Оценка группы фокальных дегенераций с синдромом первично-прогрессирующей афазии.

В исследование было включено 53 пациента с синдромом первичной прогрессирующей афазии (ППА). Для диагностики форм ППА использовались критерии M.L. Gorno-Tempini с соавт. 2009 года.

По форме ППА пациенты распределились следующим образом: 38% - логопеническая ППА, 23% аграмматическая ППА, 9% семантическая деменция. 1/3 пациентов (30%) не удалось классифицировать ни в одну из 3-х форм за счет смешанного характера афатических нарушений и неполного соответствия существующим критериям.

Учитывая небольшое количество пациентов с ППА, вариативность показателей нейропсихологических шкал и ненормальность распределения для сравнения 3-х групп использовали непараметрический тест Крускала-Уоллиса.

Таблица 4 - Сравнение форм ППА по анамнестическим и клиническим данным

Признак	Хи-квадрат (chi-squared)	Число степеней свободы (df)	P-value
Возраст, лет	14,201*	2	0,0008
Длительность болезни, лет	4,779	2	0,09
ACE-R общая оценка, баллы	5,01	2	0,08
Внимание и ориентация, баллы	12,836*	2	0,002
Память, баллы	12,335*	2	0,002
Речевая активность, баллы	5,257	2	0,07
Речь, баллы	11,137*	2	0,004
Зрительно-пространств., баллы	3,679	2	0,159
HADS, тревога, баллы	25,95*	2	0,000002
HADS, депрессия, баллы	6,399*	2	0,04
Шкала апатии, баллы	17,259*	2	0,0002
NPI-12, баллы	14,822*	2	0,0006

Достоверно 3 формы ППА различались между собой по возрасту, отдельным когнитивным субтестам (внимание и ориентация, память и речь) и выраженности аффективных, поведенческих и психотических симптомов.

Для уточнения какие именно группы отличались между собой мы провели анализ с помощью критерия Уилкоксона. Логопенической ППА чаще развивалась у людей более старшего возраста в сравнении с другими подтипами ППА ($W = 39$, $p\text{-value} = 0.001671$ и $W = 9.5$, $p\text{-value} = 0.006413$ соответственно). Пациенты с семантической деменцией и логопенической ППА достоверно хуже справлялись с тестами на внимание и ориентацию по сравнению с аграмматической формой ($W = 198.5$, $p\text{-value} = 0.002272$ и $W = 56.5$, $p\text{-value} = 0.005702$ соответственно). А общий показатель субтеста «Речь» был более сохранным у пациентов с логопенической ППА в сравнении с аграмматической ППА и семантической деменцией ($W = 49.5$, $p\text{-value} = 0.006338$ для агрППА и $W = 13$, $p\text{-value} = 0.01299$ для СД).

Были выявлены достоверные отличия различных форм ППА по степени выраженности аффективных нарушений. Так, наиболее выраженный тревожный аффект отмечен у пациентов с логопенической ППА ($W = 10$, $p\text{-value} = 0.006405$), а аграмматический вариант был связан с более выраженной апатией ($W = 221.5$, $p\text{-value} = 0.00008$ от логопенической ППА и $W = 56$, $p\text{-value} = 0.0067$ для семантической деменции).

Наиболее грубые нейропсихиатрические симптомы (шкала NPI-12), были выявлены у пациентов с семантической деменцией, со статистически значимым отличием как от аграмматической ($W = 1$, $p\text{-value} = 0.002521$), так и логопенической ППА ($W = 100$, $p\text{-value} = 0.0006747$).

МРТ корреляции при различных формах ППА

Учитывая, что синдром ППА вызывается фокальной левосторонней асимметрией в анализе данных МРТ мы использовали не только визуальные рейтинговые шкалы корковой атрофии, но также и индекс асимметрии. При определении удельного веса атрофии различных корковых зон, а также поражения белого

вещества в формировании различных форм ППА были получены следующие показатели v-теста

Таблица 5 - Сравнение различных форм ППА по значимости различной локализации корковой атрофии (v-тест, показаны только значения при $p < 0,05$)

	Аграмматическая ППА	Логопеническая ППА	Семантическая деменция
Медиально-височная	-2.706	3,007	N/A
Передне-лобная	2,065	-1,987	N/A
Островковая			N/A
Орбито-медиальная	2,024	-3.241	N/A
Передне-височная			N/A
Задняя		2,234	N/A
Глобальная кортикальная			N/A
Fazekas			N/A

В связи с небольшим количеством наблюдений (5 человек) не удалось включить в анализ пациентов с семантической деменцией. Однако у всех 5 человек отмечалась преимущественная атрофия передне-височных и орбито-медиальных отделах (медиана 2 и квантили 25% и 75% [2-3] и в том и в другом случае).

Пациенты с аграмматической ППА характеризовались достаточно большой гетерогенностью с вариабельной локализацией атрофических изменений. Путем кластерного анализа нам удалось показать, что пациенты по нашей выборке могут быть распределены на 2 кластера (рисунок 10 А).

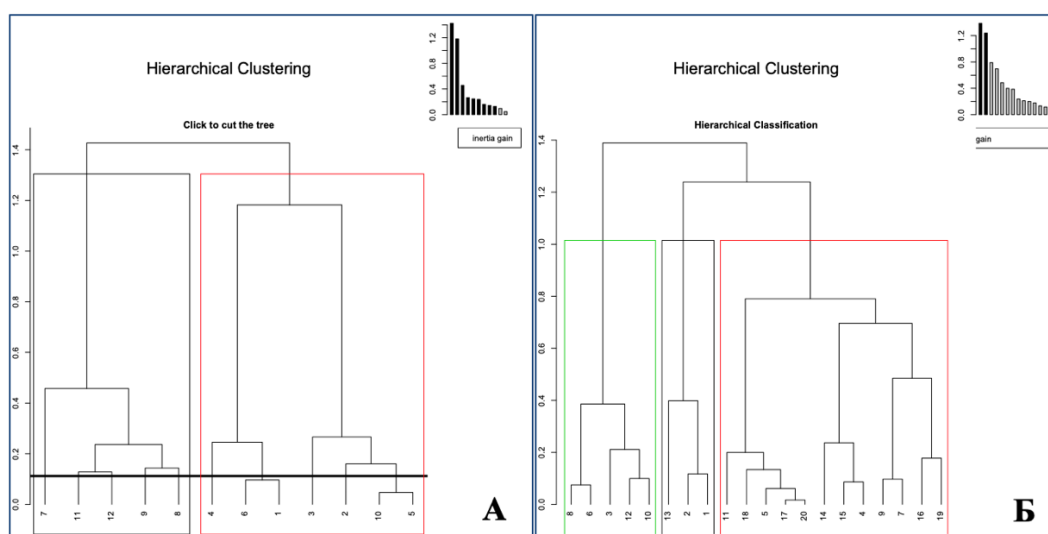


Рисунок 10 - Результаты кластерного анализа у пациентов с аграмматической (А) и логопенической (Б) формами ППА.

Сравнив 2 полученные группы между собой с использованием t-критерия неравных дисперсий Велча оказалось, что основное отличие этих групп заключается в степени задней кортикальной атрофии ($t = -4,26$, $df = 9,7935$, $p\text{-value} = 0,001743$) и степени выраженности межполушарной асимметрии ($t = -2,66$, $df = 6,4812$, $p\text{-value} = 0,02156$). Клинически распределение пациентов по 2-м кластерам осуществлялось в соответствии с наличием и степенью выраженности оролингвальной апраксии ($t = -3,16$, $df = 8,3146$, $p\text{-value} = 0,00954$). Кроме того, у 2-х пациентов из 2-ой подгруппы (аграмматическая ППА «+» апраксия) был выявлен синдром паркинсонизма с гипокинезией и асимметричной представленностью симптомов, при этом в подгруппе без речевой апраксии (аграмматическая ППА «-») двигательных нарушений выявить не удалось.

Таким образом, можно предположить, что аграмматическая ППА представляет собой не единую форму, а может быть разделена на подтипы в зависимости от наличия или отсутствия оролингвальной апраксии. При выявлении нарушений речевого праксиса у пациентов с агрППА можно ожидать более диффузное кортикальное поражение с вовлечением задних отделов, а также сочетание с экстрапирамидными симптомами. Возможно, это связано с тем, что в этом случае агрППА развивается в рамках кортикобазальной дегенерации, а не ЛВД, однако, это требует подтверждения на большей выборке с использованием не только нейровизуализационного, но и патоморфологического подтверждения, что в рамках данной работы не проводилось.

Анализ особенностей пациентов с логопенической ППА.

У пациентов с логопенической ППА согласно анализу особенностей МРТ в целом по группе было выделено 2 наиболее облигатные корковые зоны: задняя корковая атрофия и медиально-височная атрофия, причем чаще всего у 1 пациента доминировал какой-то 1 вариант атрофических изменений. В связи с гетерогенностью группы также был проведен кластерный анализ с последующим анализом главных компонент (РСА) для выявления особенностей распределения признаков.

По выборке с учетом особенностей корковой атрофии удалось получить 3 кластера (рисунок 19 Б). Для 1 кластера основной «зоной интереса» являлись медиальные отделы височной доли, для второго задние корковые отделы, а третий тип характеризовался более диффузной корковой атрофией, с высокой оценкой по шкале глобальной кортикальной атрофии, и значимой атрофией островковой и передне-височной корковых зон (рисунок 11).

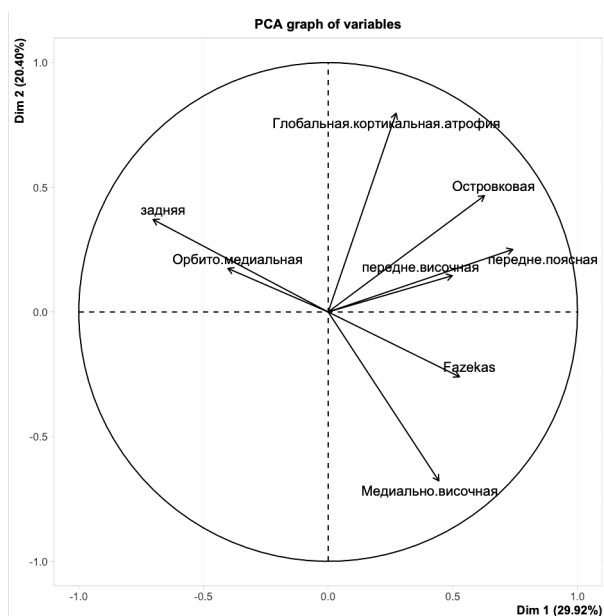


Рисунок 11 - Особенности корковой атрофии пациентов с логопенической ППА в соответствии с кластерным распределением

При сравнении 3-х групп соответствующих выделенным кластерам по клиническим особенностям речевых, других когнитивных и аффективных симптомов критерием Крускала-Уоллиса достоверные различия были получены по субтесту Бостонской шкалы Афазии «Называние». Однако статистической значимости по критерию Уилкоксона это достигало только между 1 и 2 кластером ($W = 46$, $p\text{-value} = 0,0012$). Действительно, разделение пациентов на 2 группы по наличию и отсутствию аномии (логопеническая ППА+ и логопеническая ППА-) подтвердило различный паттерн атрофии и его связь с нарушением называния. Была получена достоверная разница между 2 группами по степени задней корковой атрофии ($W = 72$, $p\text{-value} = 0,04159$) и медиально-височной атрофии ($W = 86$, $p\text{-value} = 0,002233$).

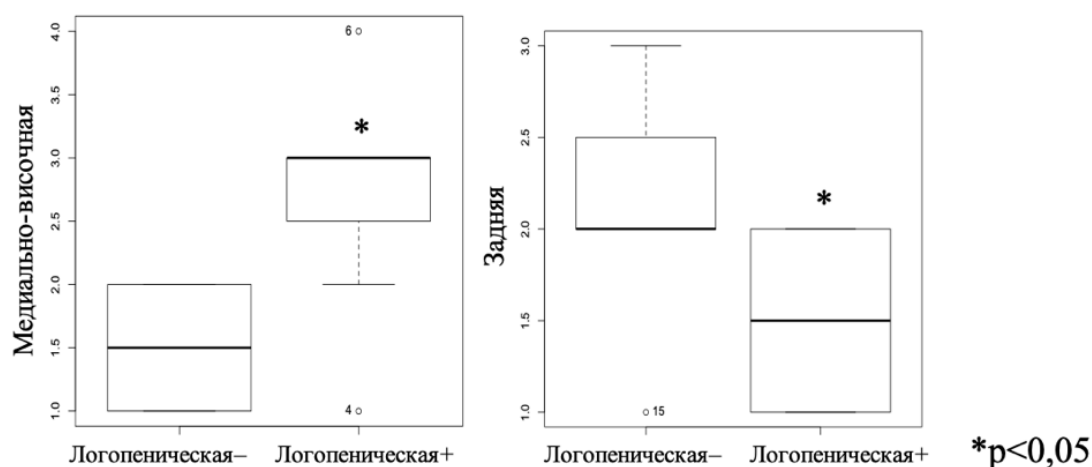


Рисунок 12 - Сравнение подгрупп логопенической ППА с наличием и отсутствием аномии по особенностям корковой атрофии

При этом наиболее значимая межполушарная асимметрия выявлялась у пациентов подгруппы логопеническая ППА+. У тех пациентов у которых был отмечено только грубое нарушение повторения (ключевой симптом логопенической ППА) индекс асимметрии был достоверно ниже ($W = 24$, $p\text{-value} = 0.016$).

Вероятно, различные формы логопенической ППА связаны с разными этиологическими причинами. В случае логопенической ППА+, учитывая аномию и атрофию медиально-височных отделов, в качестве нозологической формы можно предполагать болезнь Альцгеймера с первичным фокальным распространением патологического процесса. А в тех случаях, когда аномии не выявляется, по всей вероятности можно предполагать другие формы нейродегенеративной патологии (например, ДТЛ или ЛВД) в качестве ключевой причины формирования синдрома ППА, что подтверждается широкой вариабельностью выявленной корковой атрофии в этой подгруппе с формированием различных кластеров. Однако, окончательный вывод можно будет сделать только при изучении большей выборки пациентов с обязательным определением биомаркеров.

Таким образом, полученные нами данные говорят о недостаточной чувствительности и специфичности существующих критериев ППА. 1/3 пациентов не удастся классифицировать ни в одну из существующих форм (чаще всего смешанные варианты), что требует расширения существующей классификации. Кроме того, отмечается значительная гетерогенность пациентов внутри групп.

Так, нам удалось выделить как минимум 2 подтипа аграмматической ППА по наличию и отсутствию оролингвальной апраксии и 2 подтипа логопенической ППА по представленности аномии. Для каждого из подтипов определён характерный паттерн корковой атрофии, что указывает не только на клинические, но и патоморфологические особенности и адекватность их разделения. Предложенная нами концепция дисфазии более широко учитывает особенности речевого дефекта и может применяться не только в рамках вторичных, но и первичных речевых расстройств.

Оценка эффективности терапии нейродегенеративных заболеваний в зависимости от особенностей нарушений речи.

Динамическая оценка основной и контрольной группы проводилась через 6 и 12 месяцев. Скорость прогрессирования при проспективном наблюдении достоверно отличалась в зависимости от выявленного подтипа дисфазии, что подтверждалось результатами дисперсионного анализа с повторными измерениями ($\text{Sum Sq}=126$, $\text{Sq}=4$, $\text{SS}=305,80$, $F\text{-value}=7,4082$, $p=0,000047$). Причем даже при включении различной терапии в качестве ко-факторов тенденции оставались статистически значимыми.

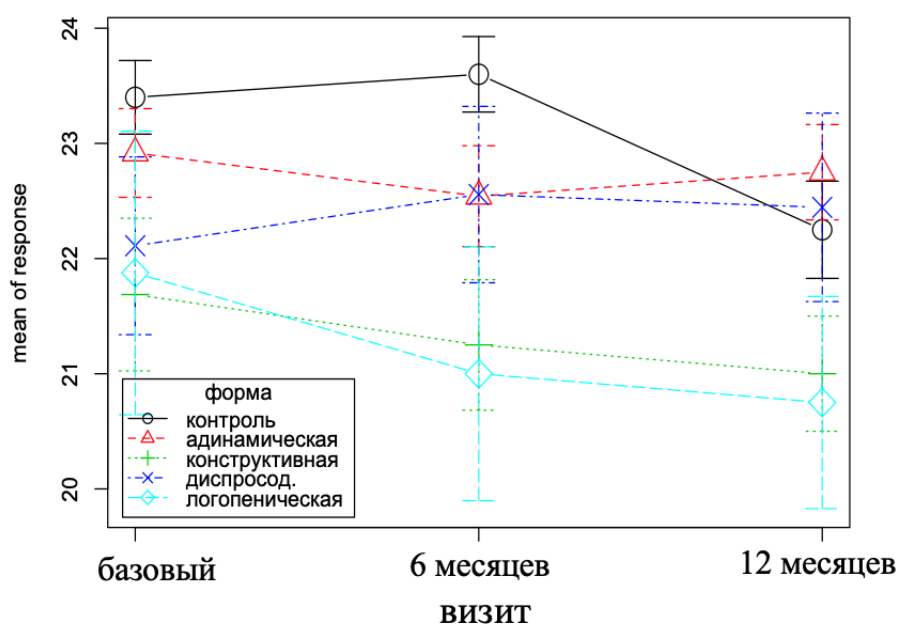


Рисунок 13 - Особенность прогрессирования речевых нарушений в зависимости от подтипа дисфазии (оценка через 6 и 12 месяцев)

В целом, логопеническая и деконструктивная дисфазии характеризуются наиболее негативным течением с достаточно быстрым прогрессированием и ухудшением показателей как в период 6, так и 12 месяцев. Относительно стабильными по течению остаются адинамический и диспросодической подтипы.

Для оценки эффективности симптоматической терапии был проведен дисперсионный анализ с повторными измерениями с учетом назначения препаратов леводопы - дофаминергическая терапия, ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) - холинергическая и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – серотонинергическая (таблица 7).

Таблица 7 - Значимость выявления дисфазии для оценки эффективности симптоматической терапии (* обозначены значения при $p < 0,05$)

Вид терапии	Число степеней свободы (Df)	Сумма квадратов отклонений (Sum of Sq)	Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)	F- критерий
Дофаминергическая	4	312,2	72,0	7,3*
Холинергическая	4	286,3	64,8	4,4*
Серотонинергическая	4	56,8	4,6	1,8

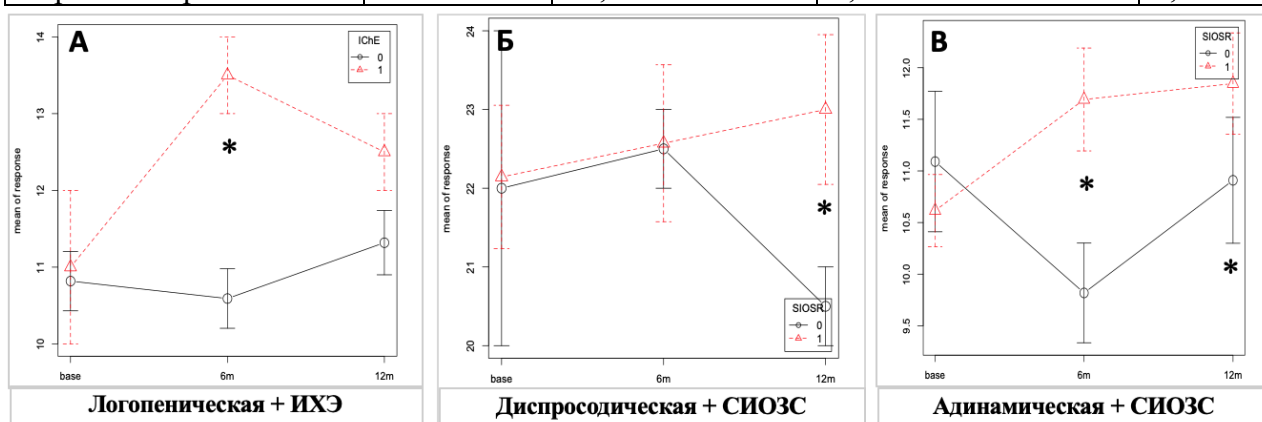


Рисунок 14 - Вариабельность клинического ответа на симптоматическую терапию в зависимости от подтипа дисфазии. А: холинергическая терапия у пациентов с логопенической дисфазией; Б-В – серотонинергическая терапия у пациентов с диспросодической (Б) и адинамической (В) дисфазиями (* - $p < 0,05$)

Холинергическая терапия оказалась наиболее эффективна при логопенической дисфазии, где была получена достоверная разница по речевой оценке через 6 месяцев в зависимости от приема ИХЭ (рис. 24А). Кроме того, была

отмечена положительная динамика и у пациентов с деконструктивной дисфазией, однако не достигавшая степени достоверности.

Серотонинергическая терапия в целом оказалась достаточно эффективна для улучшения показателей речевой активности, особенно у пациентов с адинамической и диспросодической дисфазиями (рисунок 24 Б,В), что, по всей видимости, связано со значительной ролью эмоциональных нарушений в генезе развития этих вариантов нарушения речи. Причем эффект сохранялся даже в отдаленный период, что требует более длительного приема.

Дофаминергическая терапия оказывала неоднозначное влияние на речь, что не позволило сделать окончательных выводов об ее эффективности.

Значение подтипа дисфазии в дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний

Для того, чтобы оценить связь между типом дисфазии и нозологической формой заболевания мы провели оценку сопряженности дисфазии и заболеваниями с использованием хи-квадрата. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Специфичность каждого типа дисфазии для определенных нозологических форм, хи-квадрат

	БП	БА	ДТЛ	ПНП	Пов ЛВД	Агр ППА	СД	Лог ППА	КБС	Не- уточн
Аграмматическая	7,38	5,51	4,09	0,59	1,36	282,1	1,02	0,79	4,09	4,88
Аномическая	4,77	37,76	3,48	5,49	3,88	2,91	2,91	2,26	2,75	0,04
Диспросодическая	0,29	9,74	7,23	71,13	2,41	1,81	1,81	1,41	0,05	12,7
Семантическая	10,79	17,75	5,97	2,82	1,99	1,49	182,4	1,16	1,41	2,82
Дизрегуляторная	0,48	6,78	5,03	1,11	222,7	1,26	1,26	0,98	1,19	2,38
Адинамическая	81,78	17,79	2,05	1,68	0,45	3,3	3,3	2,57	3,12	2,88
Апрактическая	9,08	6,78	5,03	2,90	1,68	1,26	1,26	0,98	160,6	38,99
Логопеническая	9,43	20,11	0,91	4,31	3,04	2,28	2,28	83,32	2,15	4,31
Деконструктивная	1,68	2,03	50,83	5,05	3,56	2,67	2,67	2,08	2,52	5,05

Для каждой нозологической формы удалось выявить один или несколько подтипов дисфазии, которые имели наибольший вес (хи-квадрат) и могли быть расценены как «специфические» для данного нейродегенеративного заболевания. Так, типичной для БП была выявлена адинамическая дисфазия, для ДТЛ деконструктивная, а для ПНП диспросодическая. Для БА было характерно

несколько вариантов дисфазий, которые по удельному весу были относительно сопоставимы (аномическая, логопеническая и семантическая). На основании анализа сопряженности с количественной оценкой удельной значимости каждого подтипа, мы выделили наиболее облигатный для заболевания тип дисфазии, а также дополнительные варианты, которые могут отмечаться при этой же нозологической форме (рисунок 15)

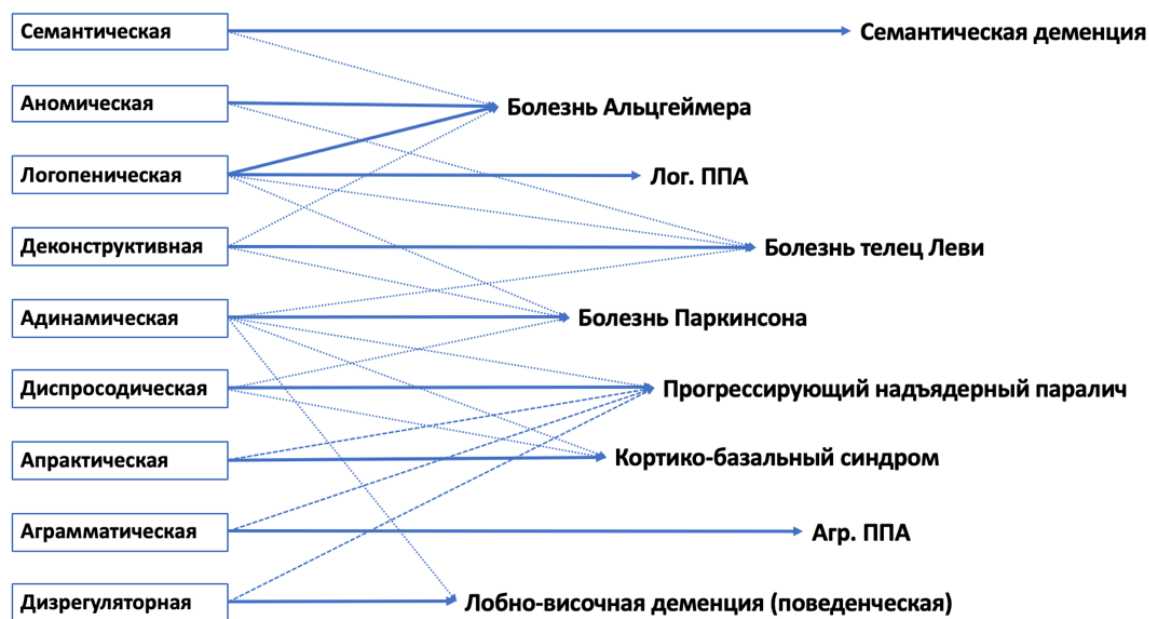


Рисунок 15 - Соотношение основной и дополнительных подтипов дисфазии для разных нозологических форм нейродегенеративных заболеваний (сплошной стрелкой обозначены специфическая связь между подтипом дисфазии и нозологической формой, а пунктиром выделены дополнительные «не-специфические» связи дисфазии и заболевания).

Выявление специфического (ключевого) типа речевого расстройства может быть использовано в дифференциальной диагностике различных нейродегенеративных заболеваний между собой. Можно предположить, что в тех случаях, когда у пациента выявляется «не-специфическая» для данной нозологии дисфазия это может быть обусловлено либо комбинацией различной нейродегенеративной патологии между собой (в этом случае выявленный подтип дисфазии может указывать на возможную комбинацию с тем заболеванием, для которого он специфичен), либо формированием особого фенотипа заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Нарушение речи при нейродегенеративных заболеваниях является распространенным клиническим симптомом, который встречается у 24,7% пациентов с болезнью Паркинсона, 72,4% пациентов с деменцией с тельцами Леви, 88% пациентов с болезнью Альцгеймера и у всех пациентов с речевыми формами лобно-височной деменции.
2. Концепция дисфазий позволяет учесть особенности сложной структуры речи при нейродегенеративных заболеваниях, связанные с вовлечением как корковых, так и подкорковых структур.
3. Для синуклеинопатий наиболее характерны адинамическая (БП) и деконструктивная (ДТЛ) дисфазии. При этом выявление при БП деконструктивного подтипа свидетельствует о более высоком риске когнитивных и психотических нарушений, а в случае наличия у пациентов с ДТЛ аномической дисфазии можно предполагать сочетание синуклеинопатии с болезнью Альцгеймера.
4. Различные подтипы дисфазии при болезни Альцгеймера ассоциируются с особыми клинико-нейровизуализационными паттернами, которые позволяют судить о степени поражения и дальнейшем прогрессировании заболевания.
5. Существующие критерии различных форм ППА не позволяют учесть смешанные варианты, на долю которых приходится более 1/3 всех случаев ППА. Пациенты с аграмматической и логопенической ППА могут быть разделены на 2 группы каждая: аграмматическая ППА по наличию или отсутствию оролингвальной апраксии, а логопеническая ППА по выраженности аномии, которые по клинико-нейровизуализационным особенностям могут быть расценены как отдельные самостоятельные формы.
6. Определение ключевого или дополнительного варианта дисфазии из 9 выделенных подтипов (аграмматической, аномической, диспросодической, семантической, дизрегуляторной, адинамической, апрактической, логопенической, деконструктивной) может быть использовано в дифференциальной диагностике

нейродегенеративных заболеваний и позволяет учесть их гетерогенность и частую сочетаемость между собой.

7. Выявление деконструктивной и логопенической дисфазии может быть неблагоприятным предиктором более быстрого дальнейшего прогрессирования речевых нарушений, а адинамическая и диспросодическая дисфазии характеризуются более стабильным течением.

8. Средства симптоматической терапии нейродегенеративных заболеваний могут быть эффективны не только в коррекции двигательных и когнитивных расстройств, но и речевых нарушений, однако их эффективность будет определяться выявляемым типом дисфазии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление и определение структуры нарушений речи должна быть обязательным этапом оценки пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, учитывая их высокую распространенность, клиническую и прогностическую значимость, а также возможное влияние на выбор симптоматической терапии.

2. Для обозначения структуры речевых нарушений в рамках нейродегенеративной патологии целесообразно использовать термин дисфазия, который позволяет комплексно учитывать нарушения речи различного порядка и их сочетание, а также ту речевую дисфункцию, которая формируется вследствие комбинации с другими когнитивными и двигательными симптомами.

3. При подтверждении деконструктивного подтипа дисфазии при болезни Паркинсона следует учитывать возможное диффузное корковое распространение патологического процесса с более высоким риском галлюцинаций и когнитивных нарушений и своевременно корректировать терапию с заменой противопаркинсонических средств высокого риска на препараты леводопы.

4. При выявлении аномической дисфазии при деменции с тельцами Леви следует учитывать возможную комбинацию 2-х патологических процессов (ДТЛ и БА) с более тяжелым течением и быстрым темпом прогрессирования,

что может определять потребность в более ранней комбинированной противодементной терапии.

5. Аграмматический и логопенический вариант ППА следует разделять на 2 подгруппы каждый: агрППА по наличию/отсутствию речевой апраксии, а логППА по наличию/отсутствию аномии, что позволяет оценить возможную этиологическую структуру ППА и использовать выявленный речевой дефицит как прогностический маркер дальнейшего течения заболевания.

6. При выявлении адинамической и диспросодической дисфазий целесообразно назначение СИОЗС, а при выявлении логопенической ППА из средств симптоматического ряда следует отдавать предпочтение холинергической терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Васенина Е.Е.** Ривастигмин как препарат для базисной терапии деменций/ М.А. Аникина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Русский медицинский журнал. -2011г. -№9. -С.549-552.
2. **Васенина Е.Е.** Когнитивные и нейропсихиатрические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях/ О.С. Левин, М.А. Аникина, Е.Е. Васенина// Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. -2012г.- №2. -С.22-29.
3. **Васенина Е.Е.** Долгосрочная эффективность галантамина у больных деменцией с тельцами Леви/ Е.Е. Васенина// Материалы X Всероссийского съезда неврологов. г. Москва - 2012г. - С.356.
4. **Vasenina E.E.** Asymmetry in parkinsonian symptoms and orthostatic hypotension as predictors of psychotic disturbances in PDD and DLB patients/ М. А. Anikina, O.S. Levin, E.E. Vasenina// European Journal of Neurology. -2012. -suppl.1. -Vol.19. P.543
5. **Васенина Е.Е.** Депрессия и деменция у пожилых: диагностические и терапевтические аспекты/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина// Фарматека. -2012г. -№19 (252). -С.76-80.
6. **Васенина Е.Е.** Особенности применения трансдермальной формы ривастигмина при болезни Альцгеймера/ Е.Е. Васенина// Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. -2012г. - №3. -С.96-99.
7. **Vasenina E.E.** Cerebral microbleeds as a marker severity cerebrovascular and neurodegenerative diseases with cognitive impairment/ Т.А. Makotrova, E.E. Vasenina, O.S. Levin, A.V. Arablinskii// European Journal of Natural History. -2012. -Vol.6. PP.23-25
8. **Васенина Е.Е.** Деменция с тельцами Леви/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина, М.А. Аникина, Т.А. Макотрова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2012г. -Т.112. - №10-2. -С.3-12. ИФ 0,811.
9. **Васенина Е.Е.** Особенности когнитивных и поведенческих нарушений у больных с семантической деменцией при преобладании право- и левосторонней церебральной атрофии/ И.Г. Смоленцева, Е.В. Созинова, Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2012г. -Т.112. -№ 10-2. -С.25-32. 8/2. ИФ 0,811.
10. **Васенина Е.Е.** Мемантин в терапии деменции/ М.А. Аникина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Consilium Medicum. -2013г. -Т.15. -№ 2. -С.95-100.

- 11.Васенина Е.Е. Ингибиторы холинэстеразы в лечении смешанной деменции/ Е.Е. Васенина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2013г. -Т.113. -№7-2. -С.98-103. 6/6. ИФ 0,811.**
- 12.Васенина Е.Е. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера/ Е.Е. Васенина, Н.А. Трусова, О.А. Ганькина, О.С. Левин// Современная терапия в психиатрии и неврологии. -2013г. -№2. -С.10-15.**
- 13.Васенина Е.Е. Первичные прогрессирующие афазии/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2014г. -Т.114. -№6-2. -С.3-12. 10/5. ИФ 0,811.**
- 14.Васенина Е.Е. Нейропсихологическая и нейровизуализационная характеристика смешанной деменции/ Н.А. Трусова, О.С. Левин, А.В. Араблинский, Т.А. Макотрова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2014г. -Т.114. -№6-2. -С.30-35.**
- 15.Васенина Е.Е. Психотические нарушения при болезни Паркинсона/ М.А. Аникина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин// В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. г. Москва -2014г. -С95-96.**
- 16.Васенина Е.Е. Диагностика и лечение умеренного когнитивного расстройства/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина// Современная терапия в психиатрии и неврологии. -2014г. -№4. -С4-9.**
- 17.Vasenina E.E. Characteristics of cognitive and behavioral impairments in patients with semantic dementia with predominantly right- and left-sided cerebral atrophy/ I.G. Smolentseva, E.V. Sozinova, E.E. Vasenina, O.S. Levin// Neuroscience and behavioral physiology. -2014. -Vol.44. -№ 1. PP.69-75**
- 18.Васенина Е.Е. Особенности клинической картины и лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2015г. -Т.115. -№ 6-2. -С.17-25. 9/5. ИФ 0,811.**
- 19.Васенина Е.Е. Валидизация русскоязычной версии модифицированной Адденбрукской когнитивной шкалы для диагностики болезни Альцгеймера/ О.С. Левин, А.Ю. Лавров, Е.А. Ляшенко, Е.Е. Васенина, Н.А. Трусова, В.К. Датиева, Т.А. Макотрова, А.Ю. Пилипенко// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2015г. -Т.115. -№6-2. -С.36-39. 4/0,5. ИФ 0,811.**
- 20.Васенина Е.Е. Применение акатинола мемантина в клинической практике/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина// Современная терапия в психиатрии и неврологии. -2015г. -№1. -С.24-33.**
- 21.Васенина Е.Е. Когнитивные нарушения у пациентов госпиталей участников войн/ Е.Д. Васенина, М.Г. Жестикова, Д.А. Гуторова, Е.Е. Васенина, О.С. Левин, С.Д. Комиссарова// Медицина в Кузбассе. -2015г. -спецвыпуск 2 -С.19-22.**
- 22.Васенина Е.Е. Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции/ Е.Е. Васенина, Н.И. Верюгина, О.С. Левин// Современная терапия в психиатрии и неврологии. -2015г. -№ 3. -С.26-34.**
- 23.Васенина Е.Е. Скрининг когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ/ Д.А. Гуторова, Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2016г. -Т. 116. -№6-2. -С.35-40. 6/2. ИФ 0,811.**
- 24.Васенина Е.Е. Феномен усиления креативности при нейродегенеративных заболеваниях/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина// Пожилой пациент. -2016г. -№1. -С.42-46.**
- 25.Васенина Е.Е. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2016г. -Т.116. -№6-2. -С.3-9.**
- 26.Васенина Е.Е. Пластырь с ривастигнином (экселон) 15 см2-новые возможности терапии болезни Альцгеймера/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина// Пожилой пациент. -2016г. -№1. -С.26-31.**

27. **Васенина Е.Е.** От болезни Пика к лобно-височной деменции/ Е.Е. Васенина, Н.И. Верюгина, О.С. Левин// Пожилой пациент. -2016г. -№1. -С.11-17.
28. **Vasenina E.E.** Cerebral microbleeds in early Alzheimer's disease/ T.A. Polyakova, O.S. Levin, E.E. Vasenina, A.V. Arablinskii, I. Zerr// Journal of neurology. -2016. -Vol.256. -№10.PP.1961-1968
29. **Васенина Е.Е.** Дифференцированный подход к диагностике и терапии деменции/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Consilium Medicum. -2016г. -№ 2. -С.71-75.
30. **Васенина Е.Е.** Влияние эмоционально-личностных нарушений на внутреннюю картину болезни и качество жизни при болезни Паркинсона/ Е.А. Ляшенко Е.А., О.С. Левин, Е.Е. Васенина// Научная перспектива. -2016г. -№1. -С.88-90.
31. **Васенина Е.Е.** Приверженность к терапии у больных с деменцией/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Современная терапия в психиатрии и неврологии. -2016г. -№4. -С.4-8.
32. **Васенина Е.Е.** Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений/ О.С. Левин О.С., Е.Е. Васенина, Н.А. Трусова, А.Ш. Чимагомедова// Пожилой пациент. -2016г. -№1(5). -С.3-10.
33. **Vasenina E.E.** Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: influence of concomitant cerebrovascular disease/ A.Sh. Chimagomedova, E.E. Vasenina, O.S. Levin// Movement Disorders.-International Congress. Germany (Berlin) -2016.- Suppl.2 -P. 31
34. **Васенина Е.Е.** Возможности применения мемантина в ранней терапии постинсультной деменции/ А.Ш. Чимагомедова, О.С. Левин, Н.А. Скрипкина, Д.А. Гуторова, Е.Е. Васенина// Российский медицинский журнал. -2017г. -Т.25. -№21. С.1512-1517.
35. **Васенина Е.Е.** Социальные когнитивные функции при нейродегенеративных заболеваниях/ А.Ш. Чимагомедова, Е.А. Ляшенко, О.В. Бабкина, О.В. Яковлева, Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2017г. -Т.117. -№ 11. -С.168-173. 6/1. ИФ 0,811.
36. **Васенина Е.Е.** Диагностика деменции с тельцами Леви на продромальной стадии/ А.Ш. Чимагомедова, Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2017г. -Т.117. -№6-2. -С.23-32. 10/3. ИФ 0,811.
37. **Васенина Е.Е.** Нейропсихиатрические нарушения при деменции: механизмы развития и подходы к коррекции/ Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2017г. -Т.117. -№6-2. -С.58-65. 8/4. ИФ 0,811.
38. **Васенина Е.Е.** Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин, А.Г. Сонин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2017г. -Т.117. -№6-2. -С.87-95. 9/3. ИФ 0,811.
39. **Васенина Е.Е.** Холинергическая дисфункция при болезни Паркинсона/ Е.Е. Васенина// Пожилой пациент. -2017г. -№1. -С.16-22.
40. **Васенина Е.Е.** Отставленное прогрессирование когнитивных нарушений после ишемического инсульта: причины и подходы к коррекции/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина, М.А. Дударова, А.Ш. Чимагомедова// Современная терапия в психиатрии и неврологии. -2017г. -№4. С.14-19.
41. **Vasenina E.E.** 25 years of the amyloid hypothesis of the origin of Alzheimer's disease: advances, failures, and new perspectives/ O.S. Levin, E.E. Vasenina// Neuroscience and behavioral physiology -2017. -PP.1065-1070
42. **Vasenina E.E.** Does coexistent cerebrovascular disease influence the cognitive performance in dementia with Lewy bodies?/ A.Sh. Chimagomedova, O.S. Levin, E.E. Vasenina// Neurodegenerative disease -2017. -Suppl.1. -P.1509
43. **Vasenina E.E.** Therapy efficacy predictors for dementia with Lewy bodies/ O.S. Levin, E.E. Vasenina// Neurodegenerative disease -2017. -Suppl.1. -P. 1485
44. **Vasenina E.E.** Peripheral vessel reactivity in dementia with Lewy bodies/ A.Sh. Chimagomedova, E.E. Vasenina, O.S. Levin// Journal of the Neurological Sciences -2017. -Vol. 381. -PP.321-322

45. **Васенина Е.Е.** Возможности использования шкалы быстрой оценки деменции в клинической практике: результаты многоцентрового проспективного исследования/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.Г. Сонин, Г.Н. Таюпова, О.Е. Зацепина, Т.Н. Остапенко// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2018г. -Т.118 -№10. -С.40-47.
46. **Васенина Е.Е.** Добавление мемантина к галантамину повышает эффективность лечения у пациентов с умеренной степенью тяжести деменции с тельцами Леви/ Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2018г. -Т.118. -№6-2. -С.32-36. 4/2. ИФ 0,811.
47. **Васенина Е.Е.** Темп прогрессирования болезни Паркинсона при раннем и отсроченном назначении препаратов леводопы/ А.В. Росинская, Е.Е. Васенина, О.С. Левин, Т.Н. Хайбуллин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2018г. -Т.118. -№6-2. -С.77-81. 5/1. ИФ 0,811.
48. **Васенина Е.Е.** Фармакотерапия постинсультной афазии/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Современная терапия в психиатрии и неврологии. -2018г. -№2. -С.29-37.
49. **Васенина Е.Е.** Додементные когнитивные расстройства: современные подходы к терминологии, диагностике и лечению/ Е.Е. Васенина, Д.А. Гуторова, И.М. Смирнова, О.С. Левин// Фарматека. -2018г. -№14(367). -С.8-17. 10/3. ИФ 0,811.
50. **Васенина Е.Е.** Деменция с тельцами Леви/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.Ш. Чимагомедова, Н.Г. Дудченко// Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. -2018г. -№2. -С.11-21. 11/3. ИФ 0,811.
51. **Vasenina E.E.** Current trends in the epidemiology of dementia and the management of patients with cognitive impairments/ E.E. Vasenina, O.S. Levin, A.G. Sonin// Neuroscience and behavioral physiology. -2019. -Vol. 49. -№4.PP.456-462
52. **Vasenina E.E.** Neuropsychiatric disorders in dementia: mechanisms of development and approaches to correction/ E.E. Vasenina, O.A. Gankina// Neuroscience and behavioral physiology. -2019. -Vol.49. -№ 4.PP.434-440
53. **Vasenina E.E.** Clinical and neuroimaging heterogeneity of dementia with Lewy bodies/ A.Sh. Chimagomedova, O.S. Levin, E.E. Vasenina// Movement Disorders.-International Congress. France (Nice)- 2019. -Vol. 34
54. **Васенина Е.Е.** Депрессия и когнитивное снижение у пожилых: причины и следствия/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2019г. -Т.119. -№7. -С.87-94. 8/4. ИФ 0,811.
55. **Vasenina E.E.** Diagnosis of Lewy body dementia at the prodromal stage/ A.Sh. Chimagomedova, O.S. Levin, E.E. Vasenina// Neuroscience and behavioral physiology. -2019. -Vol.49. -№ 4.PP.413-421
56. **Vasenina E.E.** Rate of progression of Parkinson's disease in early and late prescription of levodopa/ A.V. Rosinskaya, E.E. Vasenina, O.S. Levin, T.N. Khaybullin// Neuroscience and behavioral physiology. -2019. -№7.P.937-941. 5/2. ИФ 0,123.
57. **Vasenina E.E.** Clinical and neuroimaging heterogeneity of dementia with Lewy bodies/ A.Sh. Chimagomedova, O.S. Levin, E.E. Vasenina// Journal of the Neurological Sciences. -2019. -Vol. 405 -P.20-21
58. **Васенина Е.Е.** Нарушение речи при болезни Паркинсона/ А.П. Арефьева, Н.А. Скрипкина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2019г. -Т.119. -№9-2. -С.32-36. 5/1. ИФ 0,811.
59. **Васенина Е.Е.** Быстро прогрессирующие деменции/ Н.Г. Дудченко, Е.Е. Васенина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2019г. -Т.119. -№ 9-2. -С.78-84. 8/4. ИФ 0,811.
60. **Васенина Е.Е.** «Опасные связи»: деменция и дрожательный гиперкинез/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина// Современная терапия в психиатрии и неврологии. -2019г. -№1. -С.15-21.

61. **Vasenina E.E.** Dysphasia as a novel approach for classification of speech disorders in Parkinson's disease and other forms of neurodegeneration/ E.E. Vasenina, O.S. Levin// *Movement Disorders.-MDS Virtual Congress 2020.* - Vol. 35. Suppl. S1
62. **Vasenina E.E.** Clinical characteristics and prognostic value of various Psychotic features in DLB patients/ E.E. Vasenina, A.Sh. Chimagomedova, M.A. Anikina, O.S. Levin// *Journal of clinical psychiatry and cognitive psychology.* -2020. -Vol. 03. -P.17
63. **Vasenina E.E.** Features of Parkinson's disease associated with mutation in the glucocerebrosidase A (GBA) gene in Russian population/ O.A. Gankina , O.S. Levin , E.U. Fedotova , S.N. Illarionov, E.E. Vasenina// *European Journal of Neurology.* -2020. -Vol 27. -Suppl. 1. -P.879
64. **Vasenina E.E.** Asymmetry index as a simple clinical predictor of efficacy and complications of Levodopa therapy of Parkinson's disease/ A.V. Rosinskaya, I.D. Coloman, O.S. Levin, E.E. Vasenina// *European Journal of Neurology.* -2020. -Vol. 27. -Suppl. 1. -P.1125
65. **Vasenina E.E.** Speech and language disorders as core diagnostic tools for differentiation of neurodegenerative diseases/ E.E. Vasenina, O.S. Levin// *Alzheimer's & Dementia.* -Vol. 16
66. **Васенина Е.Е.** Нарушение речи и тревога: механизмы взаимодействия и возможности терапии/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* -2020г. -Т.120. -№ 4. -С.136-144. 9/5. ИФ 0,811.
67. **Васенина Е.Е.** Нарушение речи при нейродегенеративных заболеваниях как проявление дисфагии/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* -2020г. -Т.120. -№ 5. -С.50-59. 10/6. ИФ 0,811.
68. **Васенина Е.Е.** Нарушение речи при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях: возможности медикаментозной и немедикаментозной терапии/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// *Фарматека.* -2020г. -Т.27. -№3. -С.38-49. 12/7. ИФ 0,811.
69. **Васенина Е.Е.** Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// *Медицинский совет.* -2020г. -№27. -С.55-66. 12/7. ИФ 0,811.
70. **Васенина Е.Е.** Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением тау-протеина/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* -2020г. -Т.120. -№ 10-2. -С.22-30. 9/5. ИФ 0,811.
71. **Васенина Е.Е.** Флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Леви/ Н.Г. Дудченко, Е.Е. Васенина// *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* -2020г.-Т.120. -№ 10-2. -С.89-95. 7/4. ИФ 0,811.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

агрППА – аграмматическая первичная прогрессирующая афазия
 БА – болезнь Альцгеймера
 БП – болезнь Паркинсона
 ДТЛ – деменция с тельцами Леви
 ИХЭ – ингибиторы холинэстеразы
 КБС – кортико-базальный синдром
 ЛВД – лобно-височная деменция
 логППА – логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич
 повЛВД – поведенческая форма лобно-височной деменции
 ППА – первичная прогрессирующая афазия
 СД – семантическая деменция
 СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
 ACE-R – Адденбрукская когнитивная шкала
 MMSE – Mini mental state examination (краткая шкала оценки психического статуса)