

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ВАСЕНИНА Елена Евгеньевна

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

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Левин Олег Семенович

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Введение	20
1.2. Значимость нарушений речи и нерешенные вопросы методологии выявления афатического синдрома	22
1.3. Международные и отечественные шкалы для выявления афазии.....	28
1.4. Дуальная модель организации речи: анатомо-нейровизуализационные корреляции	32
1.5. Оценка нарушений речи в рамках стандартных нейропсихологических шкал	45
1.6. Нерешенные вопросы классификации речевых нарушений.....	48
1.7. Общие международные подходы к классификации афазии, их применимость для нейродегенеративных заболеваний	51
1.8. Международные подходы к классификации афазии у пациентов с нейродегенеративной патологией.....	56
1.9. Трудности классификации и диагностики первично-прогрессирующих афазий	57
1.10. Первичная прогрессирующая апраксия речи как отдельная модель нарушений речи при нейродегенеративной патологии.....	61
1.11. Нарушение речи при болезни Альцгеймера	68
1.12. Особенности речевых расстройств при болезни Паркинсона	78
1.13. Речевые нарушения при деменции с тельцами Леви как недооцененная проблема.....	85
1.14. Нарушение речи при нейродегенеративных заболеваниях тау-спектра	89
1.15. Выводы	95
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	97
2.1. Общая характеристика обследованных больных	97
2.2. Клинико-неврологическое исследование.....	99
2.2.1. Оценка когнитивных нарушений	107
2.2.2. Оценка двигательных нарушений	112
2.2.3. Оценка нейропсихиатрических нарушений	113
Глава 3. КОНЦЕПЦИЯ ДИСФАЗИЙ	116
Глава 4. РОЛЬ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	122
Глава 5. СООТНОШЕНИЕ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ И ДАННЫХ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	139
5.1. Нарушения речи при болезни Паркинсона.....	139

5.2. Нарушение речи при деменции с тельцами Леви.....	150
5.3. Нарушение речи при болезни Альцгеймера	155
5.4. Фокальные дегенерации с синдромом первично-прогрессирующей афазии..	169
Глава 6. ИЕРАРХИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ НАРУШЕНИЙ РЕЧИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ.....	179
Глава 7. АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ НАРУШЕНИЙ РЕЧИ	184
Глава 8. РОЛЬ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ КАК ПРЕДИКТОРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ	190
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	211
ОБСУЖДЕНИЕ.....	211
ВЫВОДЫ	226
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	228
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	230
ПРИЛОЖЕНИЯ	257
Приложение А (рекомендуемое). Речевые задания, рекомендуемые для диагностического обследования в остром периоде.....	257
Приложение Б. Языковые задания для более углубленного изучения функции речи	259
Приложение В. Карта обследования больного с афазией.....	262
Приложение Г. Адденбрукская когнитивная шкала	276
Приложение Д. Критерии болезни Паркинсона.....	286
Приложение Е. Критерии ПНП (MDS-PSP)	291
Приложение Ж. Международные консенсусные критерии пвЛВД	294

ВВЕДЕНИЕ

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) [238; 123]. 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 [11; 193]. 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) [61; 128].

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) [302]. Дизартрия характерна для БП, ДТЛ, МСА, ПНП, ЛВД и др. (Whitwell J. L., Stevens C. A., Duffy J. R., 2019) [400; 213; 122]. Апраксию речи можно выявить при КБС, ПНП и ЛВД (Dodich A., Cerami C., Inguscio E., 2019) [117; 73; 241]. 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 [28], а в мировой практике – классификацию Лихтгейма – Вернике или Бостонскую классификацию афазии (Fraser K. C., Meltzer J. A., Rudzicz F., 2016) [28; 137; 229; 138]. 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 [68; 198]. 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 [6; 9]. 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) [265; 208].

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) [290; 335; 336]. 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 (Bouvet C., Borel V., Furcieri E., 2019) [82].

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.

Методология и методы исследования

Предмет исследования – методология оценки нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях, оценка различных вариантов речевых

расстройств и выявление их прогностической значимости на течение заболевания, а также выбор препаратов для симптоматической терапии.

Объект исследования – пациенты с нейродегенеративными заболеваниями и нарушениями речи.

Методы исследования – клиничко-неврологические и нейропсихологические методики, количественная оценка нейровизуализационных изменений, статистическая обработка полученных результатов с помощью параметрических и непараметрических методов.

Научная новизна

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 клиничко-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 спешанных, 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. Диспросодическая и апрактическая 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: грамматическая, 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 дисфазии при ДТЛ может указывать на возможную комбинацию с БА, а выявление деконструктивной дисфазии 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 дисфазии. Зависимость эффективности холинергической, дофаминергической, сеортонинергической 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 дисфазии, 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 определить особенности течения заболевания, его возможный клинический фенотип и может использоваться как важный прогностический маркер, определяющий прогноз и дальнейшую тактику ведения пациента. Разработанные подходы к выделению основного (облигатного) и дополнительных (встречаемых) подтипов дисфазии 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 дисфазии, 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.

Степень достоверности и обоснованности результатов

Исследование проведено на репрезентативной выборке пациентов: 1016 пациентов с нейродегенеративными заболеваниями было включено в общую группу скрининговой оценки на клинически-значимые нарушения речи. В дальнейшем 428 пациентов с выявленными первично нарушениями речи были включены в основную группу, еще 100 человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы, были отобраны из оставшихся 588 пациентов и составили группу контроля. Таким образом 528 пациентов прошли комплексную оценку нарушений речи, нейропсихологическое тестирование, клинико-неврологическое исследование, а также магнитно-резонансную томографию с последующей количественной

оценкой изменений. Пациенты основной и контрольной группы в дальнейшем были включены в этап проспективного наблюдения, который составил 12 месяцев с повторной комплексной клинической и нейровизуализационной оценкой.

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных: методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального и статистического методов. Клинический метод включал использование 12 различных шкал и опросников (Goodglass H., 2001 г., Nasreddine Z., 2003 г., Mioshi E. с соавт., 2006 г. с валидизацией на русский язык 2015 г. и др.) с возможностью количественной оценки данных и учитывал основной спектр клинических симптомов нейродегенеративных заболеваний: когнитивные, аффективные, поведенческие, психотические, а также двигательные расстройства. Методология оценки речевых нарушений разработана на основании основной международной шкалы оценки нарушений речи (Бостонской шкалы афазии, Goodglass H., 2001 г.) путем ее переработки и адаптации под особенности русского языка.

Инструментальный метод включал оценку нейровизуализационных данных с использованием результатов магнитно-резонансной томографии, проведенной на аппаратах, обладающих разрешающей способностью не менее 1 Тесла (Magnetic Resonance Imaging system Multiva 1,5T Philips, 2014 г; SIGNA 1,5 Magnetic Resonance Imaging system, GE, 2015 г.). Для количественной оценки использовались 6 рейтинговых шкал локальной корковой атрофии (Scheltens P. С соавт., 1995 г.; Kipps 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 Fazekas; проводился подсчет корковых и подкорковых микрокровоизлияний, выявляемых в специальных режимах T2* и SWI; вычислялся индекс межполушарной и переднезадней асимметрии на основании разницы размеров правого и левого переднего рога, а также переднего и заднего рогов боковых желудочков головного мозга.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 8 для Windows (StatSoft, USA), а также пакета R (R

Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для описания данных с нормальным распределением использовались средние значения, стандартное отклонение. Для описания данных с асимметричным типом распределения использовались процентиля (25-й и 75-й). Для создания классификации и выявления отдельных подтипов речевых расстройств использовался кластерный и многофакторный анализ с определением нагрузки каждого из речевых тестов в формировании фактора (хи-квадрат и l-loading). Для последующего выявления подтипа дисфазии при отдельных нозологических формах проведен дискриминантный анализ и создана дискриминантная модель. По подтипам дисфазии пациенты распределялись методом линейного дискриминантного анализа. Для оценки чувствительности и специфичности созданной дискриминантной модели применялся логлинейный анализ с построением ROC-кривых. Для определения различий между 3 и более группами использовались: при условии нормального распределения - однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с множественным и попарным сравнением; при небольшом количестве включенных пациентов и асимметричном распределении - непараметрический метод Крускала-Уоллиса с последующим применением критерия Уилкоксона для попарного сравнения групп; для проспективного наблюдения и оценки динамики показателей основной и контрольной групп - дисперсионный анализ с повторными измерениями (ANOVA) с дополнительным применением ко-факторного анализа. Для определения различий между 2-мя группами с нормальным распределением вычислялся t-критерий: Стьюдента - при сопоставимости выборок; Велча - при несоответствии размера выборок. Для оценки значимости различной локализации корковой атрофии в формировании каждого из подтипов дисфазии использовался многофакторный анализ с определением χ^2 -теста. Учитывалась статистическая значимость полученных результатов и степень достоверности при $p < 0,05$, $p < 0,001$ и $p < 0,0001$.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 16 мая 2017 г. (протокол № 6). Достоверность полученных данных подтверждается актом

проверки первичной документации материалов диссертационной работы (от 15.06.2020 г.).

Внедрение результатов работы в практику

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты внедрены в практику работы неврологических отделений ГКБ им. С.П.Боткина ДЗМ. Подходы к дифференциальной диагностике дегенеративной патологии ЦНС на основании выявления ключевого и дополнительных подтипов дисфазии активно используются в работе клинико-диагностического отделения на базе которого проводится специализированный прием пациентов с различными формами нейродегенеративных заболеваний. Предложенные алгоритмы для выявления синдромальной структуры речевых нарушений при нейродегенеративной патологии внедрены в практику работы Центра экстрапирамидных заболеваний при ФГБОУ ДПО РМАНПО и используются как для диагностических целей, так и для подбора оптимальной стратегии ведения. 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 ГКБ 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.

Апробация работы

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.

Публикации и участие в научных конференциях

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.

Основные положения диссертации в виде научных докладов доложены на: международная школа по когнитивным нарушениям PACIFIC NEURO SCHOOL (г. Владивосток, 2014 г.), научно-практическая конференция «Когнитивные нарушения и деменция в клинической практике» (г. Москва, 2014 г.), III Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движения (с международным участием) (г. Москва, 2014), научно-практическая конференция «Экстрапирамидные расстройства: алгоритмы диагностики и лечения» (г. Москва, 2015 г.), 1-й Европейский неврологический конгресс (г. Берлин, 2015), ежегодная научно-практическая конференция «Неврология в терапевтической практике» (г. Москва, 2016 г.), ежегодная научно-практическая конференция «Неврология в клинических примерах. Функциональные маски органических расстройств» (г. Москва, 2016 г.), ежегодная научно-практическая конференция «Неврологический больной в терапевтической практике. Ранняя диагностика, формулирование диагноза, прогноз, ведение» (г. Москва, 2017 г.), научно-практическая конференция: «Подходы к лечению неврологических заболеваний в практике невролога и терапевта» (г. Петропавловск-Камчатский, 2017 г.), межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения психических, неврологических и внутренних болезней в геронтологической практике» (г. Тамбов, 2017 г.), ежегодная научно-практическая конференция «Неврология в клинических примерах. 1-е Штульмановские чтения» (г. Москва, 2017 г.), IV Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движения (с международным участием) (г. Москва, 2017 г.), 14-я ежегодная конференция, посвящённая памяти академика А.М. Вейна, «Вейновские

чтения» (г. Москва, 2018 г.), ежегодная научно-практическая конференция «Неврологический больной в терапевтической практике. Ранняя диагностика, формулирование диагноза, прогноз, ведение» (г. Москва, 2018 г.), XVII ежегодная научно-практическая конференция "Московская неврология" (г. Москва, 2018 г.), юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Нейродегенеративные заболевания- скрытая эпидемия XXI века» (г. Москва, г. Иркутск, 2018 г.), ежегодная научно-практическая конференция «Неврология в клинических примерах: пограничные вопросы неврологии. 2-е Штульмановские чтения» (г. Москва, 2018 г.), IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Бехтеревские чтения- 2018" (г. Казань, 2018 г.), Международный конгресс «Нейрореабилитация-2018» (г. Москва, 2018), 15-я ежегодная междисциплинарная конференция, посвящённая памяти академика А.М. Вейна, «Вейновские чтения» (г. Москва, 2019 г.), ежегодная научно-практическая конференция «Неврологический больной в терапевтической практике» (г. Москва, 2019 г.), научно-практическая конференция «Психиатрия и психоневрология» (г. Москва, 2019 г.), всероссийская научно-практическая конференция «Современные проблемы нейропсихиатрии» (г. Москва, 2019 г.), XI Всероссийский съезд неврологов, дата проведения (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), 13-я Всемирная конференция «Деменция и болезнь Альцгеймера» (г. Париж, 2019 г.), ежегодная научно-практическая конференция: «3-и Штульмановские чтения. Неврология в клинических примерах. От истории одной личности к целой эпохе» (г. Москва, 2019 г.), Международный конгресс «Нейрореабилитация-2019» (г. Москва, 2019), мультидисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Гериатрия-инвестиции в будущее» (г. Москва, 2020 г.), 4-ая Международная конференция «Паркинсонизм и другие двигательные расстройства» (г. Вашингтон, 2020 г., проведена в онлайн-формате), Международная конференция по болезни Альцгеймера (г. Амстердам, 2020 г., проведена в онлайн-формате), 6-й Европейский неврологический конгресс (г. Париж, 2020 г., проведена в онлайн-формате).

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 работы, 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 клиничко-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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

В связи с общемировыми тенденциями к постарению населения, отмечается резкий рост распространенности нейродегенеративных заболеваний, подавляющее большинство которых ассоциировано с возрастом [33; 231].

К настоящему моменту качество выявления и дифференциальной диагностики нейродегенеративной патологии остается на крайне низком уровне. Так, выявление болезни Альцгеймера (БА) составляет только 1–2% случаев от ожидаемого количества [262; 359]. Диагноз лобно-височных деменций (ЛВД) практически не выставляется врачами клинических специальностей, при том, что это 2-я по частоте нейродегенеративная деменция пресенильного возраста [14; 31]. Существуют проблемы диагностики нейродегенеративных заболеваний с синдромом паркинсонизма: самая частая форма, болезнь Паркинсона (БП), устанавливается в среднем через 2–3 года от появления первых симптомов, кроме того, возникают сложности в дифференциальной диагностике БП от других форм паркинсонизма в рамках мультисистемных дегенераций [228; 314].

Последние данные все чаще говорят о различных комбинациях нейродегенеративных заболеваний между собой. Так, до 50% больных с БП имеют повышенный уровень амилоида и тау-белка (биомаркера болезни Альцгеймера) [233; 129], а 40% пациентов с БА по мере развития заболевания могут приобретать клинический фенотип деменции с тельцами Леви (ДТЛ) [96; 158; 203].

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), кортикобазальный синдром (КБС), лобно-височные деменции в основе своего развития имеют общий патогенетический триггер – отложение тау-белка, что способствует частому «перекрытию» этих форм между собой с образованием различных «нетипичных» клинических фенотипов [240; 74].

Таким образом, в рамках одной и той же нозологической формы нейродегенеративного заболевания отмечается очень вариабельный тип течения: пациенты отличаются по темпу прогрессирования, особенностям клинической картины, а

также по клиническому ответу на проводимую терапию, что может быть обусловлено как особенностями развития специфической нейродегенерации, так и комбинацией различных патогенетических процессов у одного и того же пациента.

Нарушение речи различных модальностей патогномично для все форм нейродегенеративных заболеваний. Так, афазия встречается при БА, ЛВД, КБС, в ряде случаев ДТЛ, описана при БП и ПНП; дизартрия при БП, ДТЛ, МСА, ПНП, ЛВД и др.; апраксия речи характерна для КБС, ПНП и ЛВД [285; 361; 111; 398; 330].

Различные нарушения речи могут комбинироваться при одной и той же нозологической форме, меняя клинические проявления друг друга. Так, например, в рамках ЛВД можно увидеть и дизартрию, и афазию, и апраксию, что определяет сложности корректной оценки каждого из речевых расстройств [12; 261].

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 [28], а в мировой практике – Лихтгейма – Вернике или Бостонскую классификацию афазии [28; 137].

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 поражение различных структур, вовлеченных в реализацию речи, и их связей, комбинация афазии с другими речевыми нарушениями, такими как дизартрия и апраксия, а также с когнитивными и аффективными нарушениями, что обуславливает своеобразие речевого дефекта и редко приводит к появлению «чистых» форм [10; 207].

Даже в рамках фокальных дегенераций, которые проявляются первично прогрессирующей афазией, предложена отдельная классификация, позволяющая выделять аграмматический и логопенический варианты, а также семантическую

деменцию с предложенными критериями диагностики в каждом конкретном случае, что отличает подходы к «дегенеративной» афазии, однако позволяет охватить лишь малый её раздел. [343; 269].

В тех же случаях, когда речевой дефект в рамках нейродегенеративной патологии является вторичным, и возникает в общем симптомокомплексе нейродегенеративного заболевания, методология оценки речи и подходы к классификации в принципе не разработаны, что приводит к тому, что чаще всего речевые расстройства не диагностируются, не оценивается их клиническая и прогностическая значимость [9]. Отсутствие клинической настороженности и общепринятых подходов диагностики приводит в целом к недооценке значимости речевых расстройств, отсутствию каких-либо дифференцированных подходов к их коррекции, при том, что возможность коммуникации является абсолютно неотъемлемой и крайне необходимой потребностью любого современного человека, которая в значительной степени определяет его активность и качество жизни.

1.2. Значимость нарушений речи и нерешенные вопросы методологии выявления афатического синдрома

Афазия – это приобретенное расстройство уже сформированной речи вследствие органического поражения головного мозга. Афазия может затрагивать разные речевые аспекты, связанные с речевой продукцией или пониманием речевой информации, что позволяет разделять ее на отдельные подтипы [140; 71; 280].

По степени выраженности афатический дефект тоже может быть различным: от достаточно фокального, ограниченного нарушением какой-то определенной речевой функции до тотального с полным распадом речевой деятельности.

Фокальный дефект затрагивает только какой-то определенный речевой домен, например, понимания, или произношения, нарушения представлений о структуре слова с появлением аграмматизмов и т.д. К фокальным дефектам можно отнести аномию (утрату названий), акалькулию (нарушение счета), алексию (нарушение чтения), аграфию (нарушение письма) и другие ассоциированные с речевой функцией синдромы [326; 159; 272].

Чаще всего нарушения отдельных речевых функций комбинируются между собой, учитывая тесное расположение речевых центров и их множественные анатомические связи, но при фокальных поражениях это, как правило, не приводит к полному распаду речевой деятельности. При тотальном дефекте происходит поражение основных речевых центров (Брока или Вернике), что в итоге за счет абсолютной невозможности понимания речевой продукции или невозможности речевой экспрессии приводит к тотальному распаду и утрате возможности вербального коммуникации [136; 72; 322].

Наиболее изучен афатический дефект в рамках острого очагового поражения, которое вовлекает в патологический процесс различные речевые центры. Так, при острых нарушениях мозгового кровообращения или травматическом повреждении при поражении основных центров речи, афатический дефект развивается закономерно как отражение нарушения их функции и чаще всего тесно «соседствует» с другими неврологическими проявлениями повреждения ЦНС: гемипарез, нарушение чувствительности и т. д. [387; 408; 326].

Афазия после инсульта отмечается у 20–38% пациентов и является одним из основных и наиболее инвалидизирующих симптомов инсульта, который, как показывают последние исследования, независимо от двигательного дефицита определяет плохой прогноз на реабилитацию пациента [125; 59]. Так, по данным Charlotte Rosso с соавт. (2018 г) сохранность речевых центров является благоприятным фактором, который наиболее значимо влияет на общее функциональное восстановление пациента после инсульта: улучшение двигательных, когнитивных функций, восстановление его повседневной активности, улучшение качества жизни и других параметров [329; 341]. С одной стороны, данную зависимость достаточно легко объяснить важностью адекватного общения между пациентом, медицинским персоналом и ухаживающими лицами: понимание инструкций, возможность коммуникации, вербального взаимодействия являются важными составляющими для обеспечения процессов постинсультной реабилитации. Кроме того, нарушение речевого общения приводит к социальной изоляции, значительному увеличению риска формирования отсроченных когнитивных и аффективных нарушений, что

также несомненно влияет на дальнейший прогноз и реабилитационный потенциал [10; 15]. Однако, значимость речи как прогностического маркера вряд ли можно объяснить только исключительно этими причинами и сохранением возможности общения. По всей видимости, существуют физиологические механизмы, а также структурные «пересечения» двигательных, речевых и других когнитивных расстройств, которые позволяют более фундаментально обосновать, почему речевая дисфункция, да и в целом нейропсихиатрические симптомы в настоящий момент обсуждаются как наиболее значимые неблагоприятные предикторы плохого восстановления после острых нарушений мозгового кровообращения.

Возможно, прогностическая значимость афазии и других нарушений речи при инсульте обусловлена тем, что именно для реализации возможностей вербального общения человек задействует огромное количество различных зон, расположенных отдаленно друг от друга. Поэтому сохранность речи, глобально, может отражать «ограниченность» очага и относительную интактность больших функциональных сетей и связей головного мозга, что и способствует более хорошему общему восстановлению [10]. Кроме того, надо отметить, что все больше работ последние годы сходятся на выводах о том, что исход инсульта предопределяется не столько непосредственно размером очага и скоростью восстановления в нем кровотока в острейший период, сколько выраженностью и объемом вторичных воспалительных и дегенеративных изменений, которые запускаются острым повреждением и в дальнейшем персистируют не менее 12 месяцев. Учитывая, что основной «мишенью» окислительного стресса, провоспалительной активации и запрограммированного апоптоза является непосредственно нейрон, именно степень сохранности или повреждения серого вещества и ассоциированных с ним функций в отсоченный период и будет отражать выраженность «вторичных» изменений, причем как пораженного, так и контрлатерального полушария [151]. Можно предположить, что чем активнее будет происходить вторичный по отношению к острому повреждению воспалительно-дегенеративный процесс, тем медленнее и безуспешнее будет процесс реабилитации. Клинически, состояние серого вещества лучше всего отражает именно состояние когнитивных функций и речи, в частности. Речь

как функция, присущая только человеку, наиболее тесно связана с эволюционно более современной левой гемисферой, которая доминирует у 90% людей и является основной для реализации вербального общения. По всей видимости именно поэтому нарушение речи и является столь чувствительным маркером: она более «уязвима» за счет «локальности» и асимметричности расположения речевых центров и ограничения обеспечения нейропластичности за счет контрлатерального очагу полушария (в отличие от других когнитивных доменов), поэтому в отсутствие спонтанного восстановления в острый период дальнейшее ее восстановление в значительной степени ограничивается запуском вторичных изменений [10]. Действительно, в работе Lynne V. Gauthier с соавт. (2012 г.) истончение серого вещества являлось основным предиктором низкого эффекта реабилитационных мероприятий, причем наиболее тесная корреляционная связь была выявлена именно с состоянием корковых отделов левого полушария, независимо от локализации инсульта [148].

Актуальность речи для реабилитации и важность ее как прогностического маркера способствовали тому, что афазия и другие речевые нарушения при острых очаговых поражениях уже давно находятся под пристальным вниманием специалистов с разработанной системой оценки и большим набором реабилитационных методик, которые постоянно развиваются и обновляются [179; 362]. Помимо логопедов, которые специализируются как на врожденных, так и приобретенных нарушениях речи, в клиническую практику активно вошла субспециальность Афазнолог: это специалист с исходным высшим медицинским образованием, как правило, невролог, который преимущественно специализируется на диагностике и восстановлении афатического дефекта после острого очагового повреждения [18; 394].

Логопед или афазнолог является неотъемлемой частью мультидисциплинарной команды, которая занимается реабилитацией пациентов после инсульта или черепно-мозговой травмы. Выделение отдельной специализации в этом направлении связано со сложной организацией функции речи, гетерогенностью афатических и других расстройств и необходимостью понимания всех нюансов и навыков диагностики у пациентов с развившимися речевыми нарушениями [1; 27].

Но даже при таком акценте на постинсультную афазию в клинической практике сохраняется большое количество проблем: большинство существующих классификаций адаптированы для логопедов, которые диагностируют афатический дефект на основании нюансов речевой продукции и понимания без учета особенностей поражения [50; 62; 40]. Этого может быть вполне достаточно для подбора стратегии восстановления и основных упражнений, направленных на реабилитацию утраченной функции, но мало подходит для определения уровня и степени поражения головного мозга, оценки прогноза пациента и его общего реабилитационного потенциала [329; 86; 239]. Последнее время мы все чаще «отходим» от принципов отдельных центров и говорим о сложной иерархической структуре организации речи, необходимой для реализации вербального общения. Однако, несмотря на это, современные методики до сих пор подразумевают оценку «изолированных» речевых доменов, ограничиваются проверкой работы отдельных «речевых» зон, не позволяя комплексно оценить общее состояние речевой функции и тяжесть поражения [9].

Еще более сложная ситуация возникает в случае, когда нарушение речи ассоциировано не с локальным поражением, вовлекающим ключевые речевые зоны, а с нейродегенеративным процессом, который достаточно диффузно может затрагивать прилежащие к речевым центрам корковые отделы, с переменным вовлечением речевых центров и связывающих их проводящих путей. В этом случае, как правило, не удастся выявить какой-то определенный «очаговый» тип афатического расстройства, а нарушение речи здесь носят множественный и атипичный характер [143; 297]. Кроме того, в случае диффузного нейродегенеративного процесса афатический дефект часто комбинируется с нарушением других когнитивных доменов, например апраксией, которые могут опосредовать еще более атипичные варианты афатического синдрома. Вовлечение структур, опосредующих не-афатические речевые расстройства [81; 339; 342]: в частности, структур ствола, базальных ганглиев, которые могут проявляться различными формами дизартрии, дисфонии также может видоизменять проявления афатического дефекта, что требует их учета и изменение подходов к оценке [295; 110].

Таким образом, методология оценки нарушений речи, которая в данный момент применяется в неврологической практике для пациентов с острыми очаговыми поражениями абсолютно неприменима для пациентов с прогрессирующими нейродегенеративными заболеваниями. Отсутствие непосредственной связи речевых нарушений с поражением какой-то определенной зоны, частая комбинация нарушений речи различного уровня, а также влияние других когнитивных и двигательных расстройств не позволяет их уложить в существующие классические «чистые» формы. [349].

Кроме того, нарушение речи часто выступает одним из ключевых клинических синдромов нейродегенеративного заболевания и в этом случае понимание нюансов речевой дисфункции и определения связанного с ней уровня поражения может быть важным дифференциально-диагностическим инструментом в арсенале специалиста, что, однако, требует полного пересмотра подходов к классификации и методологии оценки нарушений речи, которые были бы адаптированы для дегенеративной патологии [57; 367; 166]. При этом от специалиста требуется знание топической диагностики, представление об уровнях взаимодействия различных компартментов ЦНС в реализации речевой функции, адекватная оценка влияния других клинических симптомов и синдромов, а также лекарственных препаратов, которые часто используются для симптоматической терапии и могут по-своему влиять на речевую продукцию. Естественно, что учет всех этих нюансов и те цели, которые должна решать речевая оценка при нейродегенеративной патологии определяет необходимость интеграции диагностики речевой дисфункции с последующей ее интерпретацией во врачебную неврологическую практику, а не в практику логопедов и клинических нейропсихологов [389]. Поэтому методология должна быть максимально простой, доступной и информативной с созданием алгоритмов диагностического поиска и выбора оптимальной стратегии ведения, которые были бы адаптированы под реальную клиническую практику [104].

1.3. Международные и отечественные шкалы для выявления афазии

В отечественной клинической практике не существует ни одной валидизированной шкалы для комплексной оценки речи. Основные подходы, которые используются для оценки афазии, дизартрии и других речевых нарушений, сводятся к заданиям, позволяющим оценивать отдельные речевые функции (понимания, динамического компонента, чтения, письма, повторения и т. д.) [44; 301].

Даже при наиболее изученной причине афатических нарушений – инсульте, согласно утвержденным к настоящему моменту рекомендациям, этот принцип сохраняется [29; 332].

Наиболее часто специалисты используют «методику оценки речи при афазии» Цветковой, Ахутиной, Пылаевой 1981 года и ее более сокращенную версию, где предполагается оценка различных аспектов речи на простом и усложненном уровнях (приложение А).

Так, понимание речи предлагается оценивать путем предъявления простых («зажмурьтесь», «улыбнитесь») или более сложных команд («дотроньтесь правым указательным пальцем до мочки левого уха» и т. д.); спонтанная речь пациента оценивается путем перечисления месяцев года, описания действий на предложенном изображении, либо путем ведения диалога о профессиональной деятельности, семейного положения (то есть от простого к сложному) [47]. Отдельно исследователь изучает возможность счета путем предоставления арифметических заданий, чтения любого текста, письма (как самостоятельного, спонтанного, так и под диктовку), а также других, ассоциированных с речью функций. По всем пунктам осмотра оценивается способность к выполнению той или иной задачи (или не-выполнению), поэтому степень нарушений практически не ранжирована по баллам, что, естественно, вызывает сложности в определении тяжести и выраженности дефекта [2].

В ряде источников для каждого задания предлагается единая система оценки от 0 до 3 баллов (где 0 баллов – не может выполнить по тяжести нарушений, 3 балла – может выполнить самостоятельно), однако, учитывая сопутствующие неврологические и возможные другие когнитивные нарушения, подобная градация не всегда отражает тяжесть непосредственно самих речевых расстройств. Необходимо

отметить, что так как набор заданий для оценки того или иного речевого домена достаточно изменчив и широко варьирует в разных источниках, не существует и общепринятого единого протокола, только общие принципы методологии [3].

По завершению оценки (по клиническим рекомендациям) предлагается оформить итоговое логопедическое заключение, которое формируется по отдельным речевым доменам: понимание, спонтанная речь, пересказ текста, оценка различных двигательных заданий для проверки артикуляционного аппарата, проверка праксиса и т. д. [22]. Согласно имеющемуся протоколу каждая отдельная функция оценивается по критериям: «выполняет», «частично выполняет», «не выполняет» (см. приложение В). С 1970–80-х годов эта методология оценки остается неизменной и используется практически в том варианте, в котором она исходно и создавалась [46]. Видимо, это связано с тем, что такой подход соответствует основной цели проведения логопедической диагностики и вполне позволяет подбирать необходимую методику логопедической гимнастики и упражнений для восстановления нарушенных функций [45; 340].

По желанию стандартный протокол логопедического обследования предлагается расширить дополнительным набором тестов, позволяющим более детально оценить речевую функцию по 4 основным модальностям: импрессивная, экспрессивная речь, чтение и письмо [395]. Более углубленный анализ, как предполагается экспертами, позволяет оценивать нарушения не по каким-то отдельным речевым доменам, а подразумевает выявление общего «уровня» нарушения речи: фонетический, лексический, морфологический, семантический, синтаксический, дискурсивный [305; 101; 347]. Проблема состоит в том, что развернутый протокол создавался с учетом результатов международных работ (Chapey, 2008; Whitworth, Webster, Howard, 2014) и ориентирован на подходы, применяемые зарубежом, которые в значительной степени отличны от наших. «Уровень нарушения» значительно ближе к пониманию общей структуры организации речи, принципам иерархического построения и в большей степени позволяет судить о степени и объеме поражения, а также структурах, вовлеченных в патологический процесс [118; 156; 146]. Однако, в нашей стране он предлагается как дополнение, включает достаточно

большой набор тестов (см. приложение Б) и не очень адаптирован под реальную клиническую практику: не предложено никакого алгоритма и перехода от отдельных заданий к пониманию уровня, не оценена их прогностическая значимость, не предложены корреляции с локализацией и объемом поражения ЦНС [150]. Соответственно и основная задача, и идея данной оценки, которая могла бы стать неким связующим звеном между логопедами и врачами-неврологами, для которых понимание топики, уровня и объема поражения является принципиальным как для диагноза, так и для оценки прогноза, пока на практике далека от реализации.

Таким образом, даже у пациентов с острым очаговым поражением (инсульт, ЧМТ, опухолевый процесс) существующий подходы к диагностике не удовлетворяют всем тем задачам, которые ставит перед собой корректная оценка речевых нарушений, оставляя открытым вопрос интеграции логопедической практики в неврологическую службу [119; 149; 368].

В случае нейродегенеративных заболеваний вообще не существует каких-то отдельных подходов логопедической оценки несмотря на то, что, как уже упоминалось выше, в этом случае есть своя специфика и особенность речевых нарушений. Многоуровневость речевых расстройств [307; 57; 204], общий когнитивный дефицит, который патогномоничен для нейродегенеративной патологии [280; 270], сочетание с экстрапирамидной симптоматикой может вносить свои коррективы в конечный исход выполнения задания, влиять на возможность выполнения речевых задач, и обуславливать необходимость разделения участия тех или иных функций в выполнении теста [330; 52]. Однако никаких «особых» рекомендаций и адаптированного протокола для пациентов с дегенеративной патологией в отечественной литературе мы не нашли.

В международной практике существуют отдельные шкалы для оценки афатических расстройств, валидность которых проверена как на пациентах с инсультом, так и у пациентов с различными формами нейродегенеративной патологии: это Бостонская шкала Афазии, Западная батарея Афазии, Комплексный Тест Афазии и другие [155; 92; 171].

В полной версии их выполнение занимает от 60 до 120 минут, они учитывают различные аспекты речи, ранжированы по баллам и позволяют комплексно оценить все возможные нарушенные речевые домены и общую степень тяжести [29].

В некоторых отечественных работах используется часть тестов из международных шкал: например, называние картинок из Бостонского Теста Называния (длинная и короткая формы), описание действия, которое происходит на изображении, но утвержденного перевода и валидизации эти шкалы не проходили [29; 385].

Кроме того, даже в случае использования изображения, возникают некоторые сложности «переноса» на нашу популяцию: так, например, там представлен дверной молоток, который для русского человека является достаточно малознакомым предметом и не очень соответствует условиям задания [49; 391].

И вообще, тесты на нарушение речи требуют учета особенностей языка, словообразования, грамматического построения, поэтому просто экстраполировать зарубежный опыт в нашу практику путем перевода шкалы не получается [8].

Так, например, много англоязычных тестов подразумевает аудирование и написание близких по построению слов: boot (ботинок) и boat (лодка), в части тестов используются правила словообразования, контекстный выбор слов, выявление грамматических и синтаксических ошибок – все это требует учета правил, которые существуют для каждого языка, и в каждой стране эти тесты будут значительно отличаться между собой [10; 405].

В качестве примера можно привести языки с иероглифической письменностью или семитскую группу языков, где не просто другое словообразование, но и речевые центры будут явно отличаться, учитывая значительное вовлечение зрительно-пространственных функций в реализацию как письма, так и чтения, и понимания [8].

Таким образом, любая шкала для оценки речи индивидуальна не просто для страны, но даже для различных диалектов и, в отличие от шкал, которые применяются для оценки когнитивных нарушений, не может быть универсальной и интегрированной в клиническую практику путем перевода и проверки ее валидности [9].

Нам видится, что разработка универсального инструмента для оценки афазии в нашей стране актуальна, особенно для врачей клинической специальности, ориентированных на постановку диагноза, потому что это может использоваться не только в оценочных, но и в диагностических целях.

1.4. Дуальная модель организации речи: анатомо-нейровизуализационные корреляции

Дуальная модель реализации речевой функции: история изучения проблемы

Исследования последних лет еще больше нарушили представления о строгой структуре речевых центров и возможности оценки нарушений речи на основании выявления отклонений в каком-то определенном домене. Так, достаточно революционной и поворотной явилась предложенная Нискок и Роерре в 2004 году дуальная модель речевой организации, которая была модернизирована в 2007 году и по настоящее время находится под пристальным вниманием ученых всего мира [227; 95].

Согласно этой концепции можно выделить 2 основных пути реализации речи: передний и задний [299; 188; 163].

Согласно дуальным представлениям каждый путь представлен не определенными центрами, а большой функциональной сетью, которая включает как традиционно принятые речевые центры, так и те зоны, которые ранее напрямую не ассоциировались с реализацией речи [321; 292].

Первично предложенная в 2004 году дуальная модель предполагала, что передний путь включает латеральные отделы височных долей, распространяется до задне-нижних лобных извилин и орбитальной части лобной коры через крючковидный пучок [97; 187; 140]. Посредством крючковидного пучка предполагалось, что передний речевой путь образует множественные связи со структурами лимбической системы, которая, являясь зоной эмоций и ассоциированных когнитивных процессов, до этого редко рассматривалась в аспекте речевой функции. Следует отметить, что несмотря на то, что структуры, образующие дуальную модель в

последующим были несколько пересмотрены, идея обязательного включения «эмоциональных» зон в общую функциональную сеть реализации речевой функции, предложенная в 2004 году, остается актуальной и сейчас. Действительно, связь речи и эмоций не вызывает никаких сомнений: в состоянии волнения нам труднее подбирать слова, появляются какие-то ошибки и заикания, мы модулируем интонации и громкость в зависимости от эмоциональной ситуации, при выраженном стрессе можем испытывать трудности с «пониманием того, что говорят» [251; 64; 267].

Таким образом, по исходной концепции передний речевой путь преимущественно связывался с процессами понимания речи и смысловых категорий и процессом обработки речевой информации от первичного восприятия до смыслового осознания объекта, его эмоциональной интерпретации и оценки [97; 245].

В состав заднего (дорсального) речевого пути исходно Нискок и Роеппел в 2004 включали лобные речевые зоны, а также область височно-теменного стыка [321; 189]. Таким образом, ключевой функцией дорсального потока предполагалась обработка информации, в первую очередь направленная на формирование итогового речевого ответа и артикуляции. С момента зарождения идеи дуальной концепции речи было понятно, что два пути существуют не изолированно друг от друга, а тесно связаны между собой, что и формирует единую функциональную сеть, участвующую в реализации сложной системы вербального общения. Однако структуры, обеспечивающие согласованность работы вентрального и дорсального потока, тогда оставались не до конца понятны и были уточнены значительно позднее, также, как и компоненты самих речевых путей [321; 403].

Одна из первых работ, направленная на картирование заинтересованных регионов при помощи современной МРТ была проведена Rauschecker и Scott в 2009 году. В отличие от «первичной» модели и передний и задний путь по результатам этих работ начинался не в разных зонах, а в единой для обоих речевых потоков: это левая верхняя височная извилина. Вентральный путь в дальнейшем распространялся на левую нижнюю лобную извилину, включая покрывчатую и треугольную ее части, а дорсальный путь доходил до внутрипариетальной доли и премоторной

коры [313; 343]. Общностью «исходной» зоны для обоих путей авторы объясняли согласованность работы и взаимодействие различных центров как единого механизма.

Проблема состояла в том, что, по всей видимости, использование структурной МРТ позволило достаточно грубо выбрать наиболее стратегически-значимые речевые зоны, не учитывая всей функциональной сети, что привело к «сокращению» этой модели даже по сравнению с первично предложенной в 2004 году. Кроме того, не было дано описания механизмов обратной связи, которая должна обеспечивать корректировку речевой программы и быструю ее модификацию в зависимости от условий, эмоционального состояния и т.д., которая играет критическую роль в обеспечении артикуляции, модуляции и беглости речи [246]. Однако, несмотря на ошибочность и некорректность ряда суждений эта работа была отмечена и рядом новаторских, важных для дальнейшего изучения проблемы идей и заключений. Так, впервые с момента предложения дуальной модели обеспечения речевой деятельности, авторам удалось связать воедино речевую деятельность и зрительно-пространственные функции. Действительно, звук и его восприятие неразрывно связан с объектом, от которого он исходит. Абсолютно невозможно модулировать громкость голоса без представления о дистанции до человека и его перемещении «относительно тебя». Кроме того, понимание объекта, формирование представлений о нем требует представлений не только о его «словесной» характеристике, но и «зрительной», что естественно объединяет речевые и зрительно-пространственные функции в единую функциональную сеть.

Восприятие зрительной информации также подчинено дуальному принципу организации и включает дорсальный (задний) и вентральный (передний) пути. Для формирования категориальных представлений об объектах (ответ на вопрос "что?") служит вентральный зрительный путь (затылочно-височный). Вентральный путь проецируется рострально через нижний продольный пучок от вентральной затылочной коры к нижней височной коре. Эта система кодирует непространственные характеристики предметов, например, их цвет и форму и позволяет анализировать окружающую обстановку, понимать какие предметы нас окружают. Нижняя

височная кора связана как с контрлатеральным, так и с ипсилатеральным пространством, поскольку она получает ипсилатеральную зрительную импульсацию от затылочной коры через мозолистое тело. Таким образом, оба полушария обеспечивают адекватное функционирование данного пути.

Для формирования координатных представлений служит дорсальный зрительный путь (затылочно-теменной). Дорсальный путь прилежит к моторной системе и кодирует локализацию объектов и их движение, оценивая какие из них могут потребоваться, чтобы совершить их передвижение в пространстве. Несмотря на то, что задняя теменная кора в каждом из полушарий преимущественно связана с противоположной половиной пространства, дорсальный путь правого полушария играет доминирующую роль в реализации этих функций. Таким образом, дорсальный путь несколько «асимметричен» и требует наиболее активной работы правой гемисферы в его реализации.

Дорсальный зрительный путь состоит из 2-х частей: дорсолатеральный путь и дорсомедиальный. Дорсолатеральный зрительный путь реализует восприятие предмета в пространстве: его расположение, стабильность или движение, с его помощью происходит оценка расстояния до предмета, а также оценка собственного расположения относительно этого предмета (вопрос "где?"). Дорсомедиальный путь преимущественно отвечает за визуальную информацию о движении и его скорости в пространстве, позволяя динамично его оценивать с учетом его перемещения в динамически меняющихся условиях среды (ответ на вопрос "как?").

Таким образом, «дуальность» в обеспечении как речевого процесса, так и зрительно-пространственного восприятия позволила связать восприятие и генерацию звука с объектом, который выступал и как первичный «источник» речевой информации, и как конечная точка «речевого ответа». По всей видимости, именно попытка связать в единую систему 2 функции и привела к ошибкам в «картировании» ответственных зон в 2009 году. По имеющимся современным представлениям структуры, исходно обозначенные авторами как «речевые» скорее обеспечивали зрительное восприятие и относились к зрительно-пространственным путям, однако до сих пор, актуальность идеи связи этих 2-х процессов не вызывает сомнений.

В последующих работах по нейроанатомии речевой функции Нискок и Роерреп с соавт. представления о структурной организации 2-х потоков были дополнены и уточнены [251]. Удалось четко показать, что для своей адекватной работы вентральный поток требует участия как правого, так и левого полушария и представлен двусторонними связями задней средней и нижней височной извилины с передней средней височной извилиной. Основной функцией переднего речевого пути, как исходно и предполагалось, является понимание речевой информации и ее адекватное слуховое восприятие. Дорсальный же поток оказался более латерализован, ассоциирован преимущественно с доминантным (левым) полушарием и образован связями верхней височной извилины с глубинными отделами силвиевой борозды на границе теменной и височной долей, распространяясь на заднюю нижнюю лобную извилину (включая *pars opercularis* и *pars triangularis*) и латеральную премоторную кору [140; 100]. Как и в первичной концепции задний речевой поток соотносился с речевой продукцией и обеспечивал преобразование языковой и речевой программы непосредственно в артикуляцию [97]. Наиболее значимым открытием этой работы, помимо уточнения анатомических структур, явилось открытие симметричности переднего пути и асимметричности заднего потока: это обозначило новые перспективы в понимании особенностей нарушения различных речевых функций как при очаговых поражениях, так и при более диффузных процессах, ставя под сомнения четкую ассоциированность всех речевых доменов исключительно с доминантным полушарием. Кроме того, авторами в дуальную модель впервые было интегрировано представление об обратной связи, которая является неотъемлемой частью реализации речевой функции и позволяет своевременно менять программу речевого высказывания, интонации и содержания в зависимости от изменяющихся условий окружающей среды [313; 282]. На тот момент впервые основная роль в обеспечении обратной «речевой петли» была отдана дорсальному пути, что в дальнейшем было подтверждено целыми сериями работ [320; 323; 88].

Таким образом, дуальная модель организации речевой функции значительно расширила наши представления о структурной основе речевой деятельности человека, направив нас от отдельных зон к сложной сетевой организации процесса.

Кроме того, именно благодаря новой концепции удалось не только предположить, но и анатомически обосновать связь речи с огромным количеством других когнитивных функций, в частности, зрительно-пространственных, а также системой адекватного эмоционального реагирования, еще больше «усложнив» и без того непростую структуру. Кроме того, линейные представления были дополнены обязательной обратной связью по типу речевой петли с уточнением важной роли дорсального пути в ее реализации, что позволяет быстро корректировать сформированную речевую программу, подгонять ее под меняющиеся условия, обстановку, перемещение объектов, «эмоциональный фон» беседы, без чего вербальное общение человека просто невозможно.

Все эти концептуальные изменения естественно требуют пересмотра наших представлений о возможностях инструментального изучения особенностей речевых нарушений. Кроме того, сложная структура и иерархия организации речевой функции определяет необходимость изменения подходов к нейропсихологической и логопедической оценке с переходом от зонального принципа к сетевому.

Недостатки современных инструментальных методов в изучении анатомии языка и речи.

Из всех методов нейровизуализации, которые применяются в современном научном мире, когда необходимо оценивать какую-либо функцию чаще всего используется функциональная МРТ, которая позволяет оценивать активацию различных зон в ответ на выполнение той или иной задачи. Можно предположить, что речевая деятельность, как отдельная «задача», проблематична для оценки: любая инструкция, необходимость коммуникации, речевой ответ испытуемого будут вносить свои коррективы в активизацию зон, если исследуется непосредственно речевая деятельность. То есть «вычленив» узкую задачу в процессе остального вербального общения представляет немалые трудности. Еще больше усложняет оценку принцип «сетевой» модели организации речи: так для выполнения какой-то речевой задачи может оказаться существенным участие не какой-то определенной зоны, а целого ряда областей и их взаимодействие между собой [106; 192], что опять же требует особых протоколов и расширения методологии оценки.

Определенные коррективы вносит и связь дорсального пути преимущественно с доминантным полушарием, а вентрального с обоими, что обозначает существенные индивидуальные различия, которые могут отмечаться у разных людей, что несомненно будет вносить свои коррективы в результаты фМРТ. В этом аспекте особенно актуальным становится тот факт, что большинство протоколов инструментальных исследований подразумевает исследования на здоровых добровольцах, где может отмечаться большая вариативность данных. Поэтому наиболее правильным видятся те исследования, которые подразумевают изучение особенностей речи у тех людей, у которых клинически и нейропсихологически уже подтвержден речевой дефицит определенного порядка, что позволит выделить наиболее стратегически-важную зону для обеспечения и реализации этой функции [172; 277]. Только в условиях уже сформировавшихся речевых ограничений можно понять: какая из зон мозга наиболее важна в развитии дефицита, что в последующем позволит корректно оценивать уровень и степень поражения, разработать правильные подходы к выявлению, а также определиться с прогнозом и тактикой восстановления этих нарушений. Кроме того, помимо фМРТ, которая активируется только на выполнении определенной задачи, для оценки заинтересованной зоны обязательно необходимы проведение и анализ данных структурной нейровизуализации [284]. Это связано с тем, что активация в условиях выполнения речевого задания зависит от огромного количества составляющих: сохранности других зон, участвующих в реализации той или иной функции (нейропластичности); индивидуальных особенностей; возможностей функциональной перестройки и адаптации. Именно структурная нейровизуализация в сопоставлении с клиническими данными позволит определиться с «критичной» для формирования того или иного дефицита зоной, поэтому для научных целей обычная МРТ обязательно должна дополнять протокол фМРТ [234; 14].

Чаще всего, когда протокол подразумевает исследование на пациентах с нарушенной речевой функцией оно проводится на пациентах с постинсультными афазиями [170; 354]. Наличие четкого очага поражения и ассоциированность клинического дефицита с ним часто приводит к тому, что непосредственно сам очаг инсульта расценивается как стратегическая зона для данного речевого дефекта. И

естественно, что те зоны, которые непосредственно очагом инсульта не поражаются, часто остаются «за пределами» изучения, при том, что нарушение их функции возможно в следствие отека, дишиза, пластичности и перестройки работы головного мозга, то есть из-за тех изменений которые сопутствуют и спровоцированы инсультом, но не относятся непосредственно к самому очагу [236]. С учетом важной роли диффузного функционального взаимодействия различных отделов ЦНС в обеспечении речи эта «центрированность» только на сам очаг инсульта может приводить к некорректным заключениям и явной недооценке значимости других зон в обеспечении того или иного речевого процесса.

Так, эту «ошибку» в полной мере можно проследить на примере прекунеуса – той зоны мозга, которая является абсолютно критичной для обработки языковой информации, но при этом практически не поражается непосредственно инсультом. При том, что на здоровых добровольцах значимая роль прекунеуса в обеспечении речи подтверждается практически в каждой работе, в тех исследованиях, которые включают популяцию пациентов с афазией и инсультом эта зона остается «за пределами» изучения и практически не обсуждается [385].

Итоговая дуальная модель речевой организации.

Работа Julius Fridriksson с соавт. 2016 года была одной из немногих работ, где учитывались вышеописанные сложности и нюансы, именно поэтому мы взяли ее за основу итоговой современной дуальной модели речевой организации [141]. Исследование проводилась на пациентах с инсультом доминантного полушария, причем включались как пациенты с афазиями, так и пациенты без четких клинических признаков речевых нарушений [141]. Это позволило им изучить все зоны, которые могут быть вовлечены в формирование различных вариантов речевых нарушений и оценить критические зоны для развития афазии. Кроме того, подобный дизайн выявил и тех пациентов у которых нарушения речи были определены при тестировании, но при этом не были клинически выраженными и не выявлялись в ходе простой беседы, что позволило объективизировать нарушения разного порядка и более широко оценить особенности работы функциональной сети и взаимодействия различных компарментов ЦНС для реализации речевой функции в целом. Пациенты

включались в исследования в отсроченный период, чтобы минимизировать влияние отека, дишиза и преходящих когнитивных нарушений острого периода на выполнение речевых задач и работу различных центров.

Для объективизации авторы применяли как структурную, так и функциональную магнитно-резонансную томографию с использованием широкого набора различных заданий, которые не разделялись на определенные речевые домены и не соотносились с каким-то определенным речевым путем. Это позволило убрать «навязанность» оценки согласно ранее предложенным теоретическим моделям и более объективно «картировать» все вовлеченные регионы и их связи [103].

На примере 138 пациентов, выживших после перенесенного левостороннего инсульта, авторам удалось подтвердить предложенную ранее дуальную модель обработки речевой информации с выделением 2-х ключевых компонентов, однако хорошо проработанный дизайн привел к значительным корректировкам тех зон, которые являются наиболее значимыми для выполнения и реализации той или иной речевой задачи [103].

Основу переднего потока как и в более ранних работах составляла верхняя височная извилина и нижняя часть левой лобной извилины, однако, в отличие от данных Нискок и Роеррел покрывающая и треугольная часть оставались за его пределами и не были включены в исходную структуру вентрального пути [356; 327]. В дальнейшем он продолжался к средней височной извилине и через задние отделы верхней височной доли до задней нижней теменной доли, откуда через крючковидный пучок простирался до орбитальной части нижней лобной извилины (это формировало 2-й компонент активации по результатам исследования) [141; 318].

Дорсальный же путь включал зоны глубинных отделов сильвиевой борозды (вместе с прилежащими отделами теменной и височных долей), распространяясь на левую нижнюю лобную извилину и латеральные премоторные зоны, захватывая покрывающую и треугольную части, которые как раз ранее традиционно относились к вентральному речевому пути [253; 176].

Основная функциональная роль 2-х потоков осталась практически неизменной от предыдущих предположений: задний поток был обозначен как моторно-фонологический, а передний как лексико-семантический [141].

Интересно, что несколько зон были выделены как критические для обеспечения интеграции деятельности двух потоков между собой: это те же *pars opercularis* и *pars triangularis* (покрышечная и треугольная зоны), а также сильвиева борозда с прилежащими к ней корковыми зонами [186; 164]. По сути, эти центральные регионы могут быть отнесены к ключевым узлам речевой сети, на уровне которых заканчиваются, начинаются или преимущественно взаимодействуют речевые потоки и в целом вся языковая сеть, поэтому их сохранность и нормальное функционирование и определяют речевую функцию в целом [410; 348; 102]. Это было подтверждено как результатами многофакторного, так и коннектомного анализа [406; 152; 66].

Таким образом, нарушение функции этих зон не просто может привести к нарушению определенной речевой функции, а будет способствовать нарушению интеграции и реализации функций обоих путей в целом, способствуя практически полному распаду речевой деятельности, несмотря на достаточно умеренный объем поражения [406; 192; 308]. Именно ключевые «речевые узлы» являются теми зонами, повреждение которых позволит предопределять долгосрочный прогноз по афазиям, что особенно важно в аспекте последующей речевой реабилитации [333; 310].

Особенности выполнения речевых задач с учетом дуальной модели организации речи.

Выделение 2-х речевых путей и связующих их зон потребовало и пересмотра подходов к стратегически-важным центрам для выполнения отдельных речевых задач. Действительно, любое задание, проверяющее речевую функцию, требует участия обоих путей, так как предъявления задачи требует, первое, обязательного ее понимания и осознания (передний путь) и, второе, выполнения, что активизирует задний речевой путь; кроме того, очевидно, что эти 2 функциональные различные системы должны согласованно работать между собой и обеспечивать обратную

связь [115]. Действительно, пациенты с разными типами и формами речевых нарушений одинаково плохо выполняли одни и те же речевые задачи, что, однако, было связано с нарушением на различных уровнях [140]. Например, аномия (нарушение называния), может быть связано как с трудностями подбора соответствующего слова, так и с трудностями его произношения, при этом и в том, и в другом случае оценка по данному субтесту будет низкой. Естественно, появлением «сетевой речевой модели» была продиктована необходимость пересмотра стратегически-важных зон для реализации различных речевых процессов с определением новых анатомо-функциональных корреляций согласно новой концепции дуальных потоков [246].

В 2018 году Julius Fridriksson с соавт. продолжили исследование пациентов с речевой дисфункцией основной целью которого было определение связи между различными анатомическими областями и отдельными речевыми расстройствами, а также выявление наиболее значимых тестов для оценки уровня и особенностей поражения у пациентов с афазиями [140].

Используя фМРТ и структурную нейровизуализацию у пациентов с афазиями, авторы не просто картировали все возможные заинтересованные и ассоциированные с определенной функцией регионы (кора, серое вещество), а оценивали еще и проводящие пути, соединяющие эти центры, и вовлеченность белого вещества [140]. Использовалось 2 ключевых анализа: картирование речевых симптомов по регионам, в который были включены все ключевые корковые центры речи, а также картирование симптомов по коннектомам – исследование, которое подразумевало оценку как корковых, так и субкортикальных зон, то есть оценивало общую структуру и взаимодействие речевых центров между собой [186]. Именно в коннектомном анализе учитывалось состояние проводящих путей, что особенно важно при инсульте, где именно белое вещество является наиболее частой мишенью острого повреждения. Действительно, один и тот же речевой дефект может сформироваться как следствие непосредственного повреждения зоны, ответственной за эту функцию, так и за счет ее «разобщения» и отделения от остальной функциональной сети, при этом

нарушения, сформировавшиеся и в том и в другом случае, ожидаемо не будут иметь каких-то принципиальных отличий [333].

При этом классические нейровизуализационные технологии, позволяющие оценивать активность корковой зоны, не позволяют разделять, вследствие чего отмечаются нарушения – непосредственного повреждения или нарушения связи этого участка с остальными отделами, поэтому данная работа имеет колоссальное клиническое значение и открывает абсолютно новые пути для клинической оценки и интерпретации полученных анатомо-нейровизуализационных данных.

Fridriksson с соавт. показали, что практически ни по одному из тестов не отмечается какой-то специфичности в плане «ответственных» зон, и причин, которые могут приводить к нарушению выполнения одного и того же речевого задания, может быть множество [140].

Причем если картирование заинтересованных регионов предполагает более тесную связь с определенной зоной, то картирование коннектома значительно расширяет представление о причинах [406]. Так, картирование регионов, ответственных за формирование аномии, подтвердило ранее известную четкую связь данного нарушения с повреждением задних отделов: верхней теменной доли и угловой извилины [144]. Однако при анализе связей и проводящих путей удалось показать, что появление трудностей в назывании может быть связано с нарушением работы как дорсального, так и вентрального потока с дополнительным включение в «регионы-интереса» аномии и прецентральной извилины. А общий коннектомный анализ показал ассоциацию с общей дисфункцией всей речевой сети, что и объясняет, почему нарушение называния может быть связано с различными уровнями речевого процесса: фонологическим, лексическим, семантическим или моторным, и встречается почти при всех формах афазии [333].

Картирование коннектома и анализ связей различных центров позволил по-другому взглянуть и на реализацию грамматического компонента речи. Традиционно, аграмматизмы связывают с моторными речевыми центрами и передними корковыми отделами, выделяя даже отдельную форму нарушения речи: «передний аграмматизм» [4]. При этом в исследовании Julius Fridriksson нарушение

грамматического построения оказалось ассоциировано не только с активностью зоны Брока, но и с функцией задних отделов верхней височной коры. Причем, вовлечение лобной доли приводило к ошибкам и трудностям в формировании исключительно синтаксически-сложных конструкций, не способствуя развитию «простых» аграмматизмов, но даже в этом случае причиной дисфункции являлось не непосредственное повреждение моторных речевых центров, а разрушением связей между лобными и височными отделами [292; 135; 54]. Таким образом, дисфункция грамматического компонента речи может развиваться вследствие вовлечения более широкого круга анатомических структур и по всей видимости связана с нарушением взаимодействия между вентральным и дорсальным речевыми путями, что не позволяет отнести ее к какой-то строго определенной зоне.

Были определены и более характерные уровни повреждения для различных речевых доменнов, но их оказалось не очень много. Наиболее «специфическими» речевыми функциями были выявлены: семантическая обработка речи, которая оказалась четко связана исключительно с передними отделами височных долей, а также понимание отдельных слов, которое коррелировало только с 1 регионом, а именно с нижней височной извилиной [194; 407].

В работе Fridriksson с соавт. также была подчеркнута важность не только длинных дистальных соединительных волокон (к которым чаще всего относят дугообразный пучок, верхний продольный пучок и нижний лобно-затылочный пучок), но и коротких проводящих путей [340; 91]. Как оказалось, эти связи не менее важны и могут опосредовать даже более грубый речевой дефицит по сравнению с повреждением тех соединительных путей, которые обеспечивают координацию отдаленно расположенных центров [309; 51]. Несмотря на то, что в работе авторами не обсуждается значимость данного вывода для классификации и терминологии различных подтипов афазии, нам кажется, что данные результаты принципиально важны для корректировки некоторых понятий [140]. Так, выделяемая и по классификации Лихтгейма – Вернике, и по модифицированной Бостонской классификации афазии «проводниковая афазия», а также различные варианты «транскортикальных афазий» явно не учитывают всех возможных проводниковых нарушений и включают

только дугообразный пучок, что требует пересмотра и коррекции этих терминов с более широким взглядом на проблему [219].

Таким образом, выполнение одной и той же задачи коммуникации может нарушаться вследствие повреждения различных подкомпонентов большой сети, при этом клинически «звучать» одинаково [140]. Существовавший ранее центр-ориентированный подход и методика оценки речи, направленная на оценку зоны повреждения, согласно современным взглядам, кажется не совсем корректным. Подбор, трактовка тестов для оценки речевой дисфункции, выстраивание параллелей с вовлеченными регионами должна проводиться очень осторожно, с учетом не только отдельных зон, но и их связей (как длинных, так и коротких) и нарушений работы единой общей сети.

Давно назрела необходимость доработки и пересмотра диагностики нарушений речи с поиском наиболее специфичных, но при этом максимально простых тестов: ведь любое усложнение задания, что часто делается с целью повышения чувствительности, может привести к активации более обширного количества центров и их связей, резко снижая специфичность оценки [326]. Поэтому разработка новой методологии видится несомненно актуальной задачей.

1.5. Оценка нарушений речи в рамках стандартных нейропсихологических шкал

Афатический дефект, каких бы аспектов речевой функции он не касался (произношения, понимания, объектной идентификации), неизбежно влияет на выполнение любой когнитивной задачи [264].

По сути, речь представляет собой когнитивную функцию, сохранность которой является обязательным условием для проведения тестирования либо требует коррекции подходов в случае, когда она нарушена: без адекватного понимания задания человек не сможет даже начать его выполнение; кроме того, большинство результатов и итоговых ответов на тест реализуется посредством вербального ответа (человек выполняет, например, команду устного счета, или озвучивает материал, запомненный ранее и т. д.) [386; 293].

Таким образом, оценка афатического дефекта и других нейропсихологических функций должны проводиться совместно с поправкой на нарушение речи в случае, когда это необходимо. Любое исследование подразумевает выявление корреляций между афатическим расстройством, нарушением в других когнитивных сферах, поведенческими и аффективными нарушениями [247; 409].

Чаще всего в международной практике это достигается использованием широкого круга шкал и опросников, с обязательным применением шкал и программ, адаптированных для пациентов с речевыми нарушениями, например Шкала Когнитивной оценки для пациентов с афазиями (Kylie Janine Wall с соавт., США, 2016 г.), Батарея тестов для оценки афазии и ассоциированных когнитивных расстройств (Kalbe E. с соавт. Германия, 2006 г.) и т. д. [394; 337].

Те валидизированные нейропсихологические шкалы, которые традиционно используются для оценки когнитивных функций в Российской Федерации, такие как Монреальская шкала когнитивной оценки, Краткая шкала оценки психического статуса, батарея лобных тестов и т. д., не просто не адаптированы для пациентов с афазиями, а практически не содержат тестов, позволяющих оценить степень выраженности речевого дефекта [9].

Кроме того, в нашей стране даже специалисты, которые занимаются афатическими и когнитивными расстройствами, в целом различны: логопеды и нейропсихологи, соответственно [8; 375].

Особенно остро эта проблема встает у пациентов с инсультом, для которого типичны и те и другие расстройства. Одним из вариантов решения было создание мультидисциплинарной команды, в которую включен как нейропсихолог, так и специалист по речевым расстройствам. Однако, на практике, каждый специалист занимается исключительно своим «узким» направлением, редко учитывая сопутствующие проблемы, при том, что это один пациент, ведение которого должно быть направлено на восстановление его функций в целом [98; 15]. Отсутствие в России валидизированного инструмента для оценки афазии, а также адаптированных нейропсихологических шкал еще больше усложняет эту задачу [9].

Из тех международных шкал, которые прошли валидизацию в России, можно выделить Адденбрукскую когнитивную шкалу (приложение Г). Тесты на речь в ней представлены называнием 12 изображений (проверка аномии); вопросами на соотношение изображения с определенной категорией, например, что относится к животным? что связано с монархией? (проверка семантических аспектов); тесты на повторение – как простых, так и сложных слов, речевых оборотов и предложений; тесты на понимание грамматической структуры слова с пропущенными буквами (аграмматизмы); восприятие букв (проверка зрительно-пространственного гнозиса); выполнение 3-этапной команды (понимание инструкций); тест с написанием произвольного предложения (письмо); тесты на речевую активность [196; 281].

Несмотря на то, что для выявления особенностей афатического дефекта этих тестов явно недостаточно, особенность структуры этой шкалы позволяет охватить почти все аспекты речи и может использоваться в качестве скринингового инструмента, хотя никаких подобных работ мы в отечественной литературе не нашли [281].

Другая сложность с Адденбрукской когнитивной шкалой состоит в том, что, несмотря на широкое включение тестов на нарушение речи по субтестам для оценки остальных когнитивных доменов, она не адаптирована для пациентов с афазией [350; 196].

Так, оценку памяти предлагается проводить посредством вербального задания с запоминанием ФИО и адреса, соответственно, и воспроизведение заученной и предъявленной ранее информации будет происходить посредством речи. У пациентов с афазией выполнение этого теста явно будет нарушено, но это не будет достоверно отражать нарушение памяти, что требует аккуратность в проведении, и, самое главное, в интерпретации результатов нейропсихологической оценки [281].

Проблема создания адаптированного нейропсихологического протокола для пациентов с нарушением речи очень актуальна, потому что изолированная речевая дисфункция вне других когнитивных расстройств встречается достаточно редко, что требует комплексной оценки. Еще больше это актуально прицельно для нейродегенеративной патологии, где сохранность или нарушение в других когнитивных

доменах (по отношению к функции речи) включено в критерии диагностики. Так, для диагностики синдрома первичной прогрессирующей афазии в рамках ЛВД или болезни Альцгеймера необходимо доказать «изолированность» и «первичность» афазии – то есть отсутствие каких-то расстройств по другим когнитивным сферам, что без валидизированной шкалы, которая бы учитывала особенности выполнения нейропсихологических заданий в условиях ограничения вербальной коммуникации сделать затруднительно [9]. Теоретически, это может достигаться максимальным упрощением команд, использованием лаконичных письменных инструкций (в части случаев чтение у пациента страдает меньше понимания или речевой продукции), а также использования тестов на зрительную память вместо слухо-речевой, что позволит избежать ошибочных суждений и псевдо-нарушений, однако пока такого инструмента у нас нет [10].

Одним из вариантов решения данной проблемы могло бы стать расширение тех речевых тестов, которые присутствуют в Адденбрукской шкале, теми тестами, которые входят в структуру теста 3-КТ, валидизация которого также была проведена (Гуторова Д. А., Васенина Е. Е., Левин О. С., 2017) [20; 365]. Так, можно дополнительно использовать называние изображений из теста на зрительную память (SKT), более развернутые тесты на речевую активность (дополнительно к животным называние растения и глаголов), однако, это требует разработки и интеграции в клиническую практику.

1.6. Нерешенные вопросы классификации речевых нарушений

Отечественные классификации афазии, трудности интеграции их в клиническую практику

Существует множество подходов к классификации афатического дефекта, которые в первую очередь ориентированы на особенности нарушений речи [25].

Согласно традиционной концепции А. Р. Лурии, реализацию любых высших психических функций, в том числе и речь, можно разделить на 3 ключевых функциональных системы (блока): афферентный, «центральный» и эфферентный [36].

С позиции современной нейропсихологии в головном мозге существует целая иерархия строго дифференцированных разделенных между собой речевых центров, которые, действуя интегративно, и реализуют функцию речи в целом. С середины XX века была сформирована отдельная наука нейролингвистика, которая выделила 2 ключевых группы речевой организации: синтагматический и парадигматический и, соответственно 2 группы речевых расстройств в зависимости от нарушенной организации [37].

Согласно концепции Р. Якобсона, первая, которая ассоциировалась с передними отделами доминантного (чаще левого) полушария, преимущественно проявлялась нарушением динамического высказывания, трудностями соединения и образования речевой формы, нарушением комбинирования [202].

Вторая (парадигматическая), которая традиционно связывалась с нарушением задних отделов левой гемисферы, клинически характеризовалась трудностями выбора речевой формы, нарушением «речевых кодов» [34].

Подобное разделение представляется слишком общим, не учитывающим многообразные связи передних и задних отделов доминантного полушария, а также вариабельность речевых зон и выполняемых ими функций в пределах одной речевой организации [37].

Аналогичный принцип был заложен в наиболее часто применяемую в отечественной практике классификацию А. Р. Лурии, согласно которой все нарушения речи были разделены на 2 ключевые группы: моторные (передние) и сенсорные (больше задние) [35]. Однако в этой классификации, с учетом сложной архитектуры речевых центров и их связей, были выделены отдельные подгруппы (формы) афатических расстройств [37]:

Сенсорные афазии:

- 1) сенсорная,
- 2) акустико-мнестическая,
- 3) оптико-мнестическая,
- 4) афферентно-моторная,
- 5) семантическая.

Моторные афазии:

- 1) эфферентно-моторная,
- 2) динамическая.

Разделять формы афазии предлагается по качественной оценке речевой функции. То есть в классификации представлены описательные характеристики тех нарушений речи, которые ожидаются при той или иной форме, что позволяет выделить наиболее подходящий вариант [36].

Диагностика основывается на выполнении отдельных заданий: описание картинки, сюжета, качественная оценка возможности вести диалог, называние предметов и объектов с оценкой понимания их категориальной принадлежности (обсуждение используемых тестов было приведено в главах 1.2 и 1.3). Характер и особенности реализации той или иной речевой задачи позволяет соотнести те речевые нарушения, которые выявляются у испытуемого с определенным типом нарушения речи. Например, для эфферентно-моторной афазии в качестве центрального симптома предлагается выделять наличие речевых персевераций [38]. К другим клиническим проявлениям этой формы по А. Р. Лурии относятся: нарушение экспрессивной речи с затруднением инициации, стереотипиями, формированием «речевых эмболов»; нарушение плавности речи, речевой просодики; появление аграмматизмов и вторичное нарушение чтения и письма; при этом сохраняется понимание, то есть сенсорные нарушения не выявляются [37]. В дальнейшем оцениваются дополнительные проявления (естественно тогда, когда это применимо). Так, в качестве дополнения к речевым симптомам могут выступать нарушения праксиса (как оролингвального, так и конечностного), двигательной сферы, нарушение (или сохранность) других когнитивных доменов (памяти, внимания, зрительно-пространственных функций, счета и т. д.) [36]. Детальное описание клинико-психологической характеристики пациентов позволяет в ходе логопедической диагностики отнести пациента к тому или иному типу афазии.

Еще раз следует подчеркнуть, что создание этой классификации относится к 60-м годам прошлого столетия, и те предполагаемые для каждого типа афазии области и

поля поражения головного мозга, включенные в эту же классификацию, были выделены согласно существующим в то время представлениям [35].

В дальнейшем работами Т. В. Ахутиной, Ж. М. Глозман, Л. С. Цветковой в данную классификацию отдельно была введена форма «передний аграмматизм», критерии диагностики которой также основаны на особенностях клинических проявлений и «ответственных» речевых центров, которая, по сути, была вычленена из эфферентно-моторной афазии с детальным ее описанием, однако и эти работы датируются 70-и годами прошлого столетия [4].

Колоссальный технический прогресс с развитием новых современных методов нейровизуализации, которые позволяют не просто оценивать структуру, но и функцию головного мозга (функциональная МРТ, ПЭТ) значительно изменил наше представление не только об анатомической, но и о функциональной организации работы центральной нервной системы (подробнее в главе 1.4) [83]. Появилось понимание того, как взаимодействуют различные центры между собой при выполнении определенного задания, что может влиять на их активность. Ученые стали лучше понимать индивидуальные особенности выполнения той или иной как когнитивной, так и двигательной задачи. Благодаря возможности визуализации проводящих путей, связей, их плотности, последовательности включения, уже давно был сделан шаг от «представлений об основных центрах» в сторону функций и организации процесса в целом, что однако пока никак не сказалось на существующих классификациях [346].

Да и представление о самих «речевых зонах» поменялось. Более четко были изучены те структуры, которые не относятся к классическим «центрам речи», но являются неотъемлемой частью речевой организации: базальные ганглии, мозжечок, лимбическая система и др. [300; 355], что опять же пока не нашло отражение в пересмотре принципов структуры и градации нарушений.

1.7. Общие международные подходы к классификации афазии, их применимость для нейродегенеративных заболеваний

В международной практике также существует нейролингвистический подход к классификации афатических нарушений, который, в первую очередь, ориентирован на выделение особенностей клинической манифестации нарушений речи. Наиболее популярной с этих позиций является классификация по Х. Хэда, согласно которой выделяют 5 основных типов афазии [28]:

- 1) вербальная,
- 2) номинативная,
- 3) синтаксическая,
- 4) семантическая,
- 5) акустико-мнестическая.

Ключевым моментом разделения форм является порядок и уровень нарушений организации речи. Однако, чаще всего, у одного и того же пациента могут отмечаться нарушения по нескольким уровням организации. Кроме того, при таком подходе очень сложно выделять какой-то центр или зону поражения, потому что тот или иной уровень предполагает комплексное участие различных звеньев: как афферентного (входящая информация), центрального (анализ, обработка), так и исполнительного, эфферентного звена; соответственно, и вовлекаемых структур здесь будет очень много [56].

Для нейролингвистов, которые изучают особенности формирования речи, саму ее структуру, возможно, этот подход приемлем, но для врачебной практики эта классификация явно недостаточна [9].

Помимо нейролингвистических подходов в зарубежной клинической практике длительное время использовалась (а в ряде школ применяется и в настоящее время) классификация Лихтгейма –Вернике, которая в большей степени ориентирована на особенности поражения и топической локализации [344]. В ней также выделяют 2 ключевые формы: моторную и сенсорную, которые подразделяются на 3 ключевых варианта в зависимости от того, страдает ли непосредственно корковый центр, реализующий эту функцию, или близлежащие как транс-, так и субкортикальные отделы [58]. Кроме того, в эту форму включена проводниковая афазия,

которая, надо отметить, часто и в отечественной клинической практике добавляется к имеющейся классификации А. Р. Лурии [375]:

- 1) моторная:
 - 1.1) транскортикальная,
 - 1.2) корковая,
 - 1.3) субкортикальная;
- 2) сенсорная:
 - 2.1) транскортикальная,
 - 2.2) корковая,
 - 2.3) субкортикальная,
- 3) проводниковая.

Основы разделения афазии по К. Вернике и Л. Лихтгейму были заложены еще 1895 году и базировались не просто на выделении различных речевых центров, но и на определении уровней организации речевого процесса, а также на взаимодействии ключевых зон между собой [344].

Данная классификация более универсальна с позиции ее клинического применимости и может использоваться как у пациентов с острым очаговым поражением, так и при нейродегенеративной патологии, учитывая, что при постепенном развитии дегенеративного процесса как раз чаще страдают транскортикальные и субкортикальные зоны, а не только корковый центр, что делает ее более предпочтительной для неврологической практики [145].

Однако клинические проявления афатического дефекта (см. Рисунок 1.1), представленные в этой классификации, опять же не позволяют «перекрывать» все многообразие речевых нарушений, возможное сочетание с дизартриями, дисфониями, оролингвальной апраксией и двигательным дефицитом [180].



Рисунок 1.1 – Взаимодействие речевых центров между собой с возможными уровнями поражения и формирование различных типов афазии (по Л. Лихтгейму и К. Вернике. 1895 г.)

Кроме того, диффузность процесса в рамках нейродегенеративных заболеваний редко приводит к формированию «чистых» форм, поэтому, несмотря на более неврологический и топический подход, классификация Лихтгейма – Вернике также не удовлетворяет клиническим задачам, которые ставит перед собой правильная диагностика речевых нарушений [9].

На основании этой классификации в 2006 году была создана Бостонская классификация афазии, в которой часть типов афазии осталось без изменений, часть вариантов исключена и добавлено 3 новых [217]:

- 1) афазия Брока (кортикальная моторная),
- 2) афазия Вернике (кортикальная сенсорная),
- 3) проводниковая,

- 4) смешанная транскортикальная (афазия разобщения),
- 5) транскортикальная моторная,
- 6) транскортикальная сенсорная,
- 7) глобальная,
- 8) амнестическая.

Мы попытались интегрировать Бостонскую классификацию в современные представления о различных уровнях речевой организации и определить уровень поражения для различных типов афазии (Рисунок 1.2).

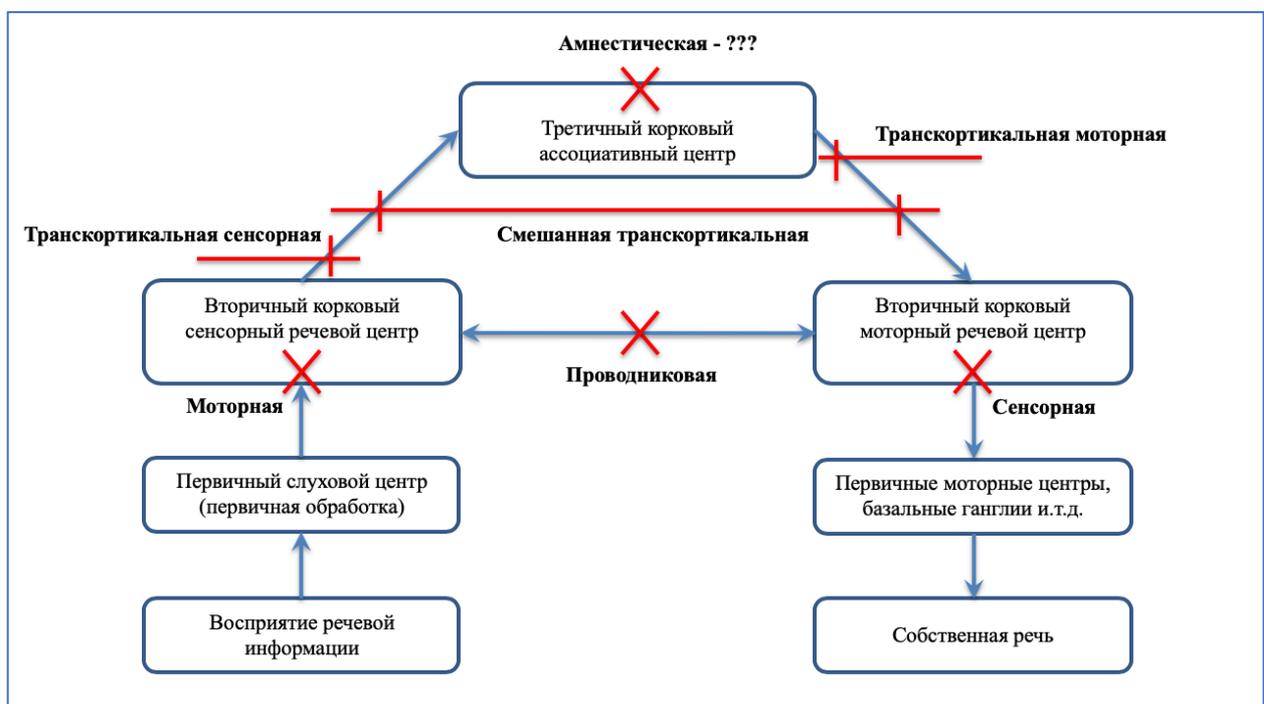


Рисунок 1.2 – Схема взаимодействия различных зон организации речевого процесса и возможные уровни поражения для каждого типа афазии

Интересно, что третичный корковый центр, представляющий собой большую зону взаимодействия различных отделов коры (лобной, теменной, височных долей), в Бостонской классификации афазии «ответственен» за формирование исключительно амнестической афазии. Можно предположить, что с учетом многофункциональности третичных ассоциативных центров, неотъемлемой их роли в реализации не только речи, но и всех других когнитивных процессов, мышления, регуляции, те нарушения речи, которые могут происходить при его поражении будут значительно шире и вариабельнее. Кроме того, по всей видимости, они

«соседствуют» с нарушением других когнитивных доменов и будут иметь свою специфику, что явно требует расширения данной классификации хотя бы в этом аспекте [345; 360].

Еще одним недостатком Бостонской классификации Афазии, даже в сравнении с подходом по Лихтгейму – Вернике, является практически полное отсутствие субкортикального уровня поражения как причины речевых нарушений. Что странно, учитывая, что активация субкортикальных структур является общим начальным и завершающим этапом любого речевого процесса и, безусловно, поражение на этом уровне будет сопровождаться грубейшим нарушением функции речи [217; 294]. Для нейродегенеративной патологии это особенно актуально: частое поражение базальных ганглиев, разноуровневость поражения и возможность вовлечения как корковых, так и нижележащих отделов позволяет предположить, что речевые нарушения субкортикального уровня в этом случае будут формироваться достаточно часто [389].

1.8. Международные подходы к классификации афазии у пациентов с нейродегенеративной патологией

Несмотря на большое количество классификаций, предложенных для систематизации различных вариантов афатических расстройств, все они преимущественно ориентированы на острое или подострое очаговое поражение с вовлечением речевых центров (инсульт, черепно-мозговая травма, объемные процессы и т. д.) [319; 86; 232].

В отечественной литературе мы не нашли ни единой попытки систематизировать афатический дефект при нейродегенеративных заболеваниях по принятым классификациям афазии [9].

Единственным исключением является болезнь Альцгеймера, для которой наиболее облигатна акустико-мнестическая афазия, при том, что речевые нарушения типичны и для лобно-височных деменций, кортико-базальной дегенерации, могут отмечаться при деменции с тельцами Леви, при прогрессирующем надъядерном параличе и даже при болезни Паркинсона [353; 145; 139; 200; 248].

При большинстве этих заболеваний речевые нарушения не ограничиваются только афазией и чаще представлены различными вариантами дизартрии. Однако, несмотря на разный уровень поражения при афатических и дизартрических расстройствах, в рамках диффузного поражения речевые нарушения различных модальностей могут соседствовать между собой, видоизменять течение друг друга и иметь свое клиническое своеобразие, что вызывает сложности в четком их разделении [88; 287].

Кроме того, присоединение нарушений праксиса и гнозиса, внимания и памяти также видоизменяет течение речевых нарушений, их клинические проявления, требует особой нейропсихологической оценки, что подразумевает необходимость создания для них адаптированной классификации и методологии оценки с учетом всех возможных влияющих факторов [9].

Необходимо отметить, что есть ряд заболеваний, где речевой дефект является дебютным и первичным симптомом - *первично-прогрессирующая афазия*, в этом случае, корректная оценка особенно важна для постановки диагноза [274; 324].

При других формах нарушение речи входит в общий симптомокомплекс болезни, но и здесь выявление афазии или дизартрии обладает огромной клинической значимостью. Во-первых, это может дать информацию об особенностях течения заболевания, его распространении и прогрессировании; во-вторых, само по себе ограничение возможности вербального общения представляет крайне инвалидизирующий симптом, значительно ухудшающий качество жизни пациента; в-третьих, это может потребовать дополнительной терапевтической коррекции, которая должна подбираться дифференцированно в зависимости от типа и формы речевого расстройства [268].

1.9. Трудности классификации и диагностики первично-прогрессирующих афазий

Первично-прогрессирующие афазии (далее – ППА) описаны как клинический синдром, который проявляется постепенно нарастающим нарушением речи в течение 1–2 года, без нарушения других когнитивных функций и с ограничением

привычного функционирования вследствие афатического дефекта [12]. Естественно, определиться с дегенеративной природой речевых нарушений можно только при исключении других возможных причин: последствие инсульта, опухоли, травмы, побочных эффектов психотропных препаратов и т. д.

Условно, ППА относится к фокальным дегенерациям ЦНС, так как для развития афазии достаточно поражения только доминантного полушария и атрофического процесса, ограниченного речевыми зонами [371; 307]. Изолированность речевых расстройств в этом случае объясняется тем, что большинство когнитивных функций для своей реализации требует участия обеих гемисфер, то есть как правого, так и левого полушария, поэтому в том случае, когда дегенеративный процесс преимущественно развивается только с левой стороны, других нейропсихологических нарушений у пациента не отмечается [181].

Традиционно выделяют 3 основные формы ППА: аграмматическую форму (далее – агрППА), семантическую деменцию (далее – семД) и логопенический вариант (далее – логППА) [376; 225].

АгрППА и семД чаще всего рассматриваются в рамках лобно-височной лобарной дегенерации и ее клинического эквивалента лобно-височной деменции (далее – ЛВД), а логППА считается одной из атипичных форм болезни Альцгеймера (далее – БА) в связи с единством патогенетических механизмов [268; 41].

АгрППА характеризуется замедленностью речи, трудностями формирования слов, запинками, периодическими заиканиями, наличием фонемических парафазий (когда пациенты заменяют в произвольной речи или письме слова, близкие по звучанию) [283; 393].

Речь становится скудной, почти лишенной уточняющих и определяющих слов (прилагательных, причастий и деепричастий), с резким обеднением словесной продукции, больше напоминающей «телеграфный стиль». Теряются интонации, эмоциональная окраска, модуляция речи. Одним из наиболее облигатных проявлений являются аграмматизмы, которые более четко выявляются в письме, хотя слышны и в рамках экспрессивной речи [109; 89].

Пациенты могут переставлять буквы в словах, неправильно употребляют предлоги и окончания, некорректно используют образование временных форм, нарушается согласование слов в предложении. Нарушено название предметов и объектов (аномия), чтение и письмо. При этом понимание речи, семантических категорий и смысла слов остается интактным [12; 105].

В критерии Gorno-Tempini с соавт. (2011 г) помимо речевых особенностей агрППА внесены дополнительные подтверждающие критерии:

- наличие оролингвальной апраксии (невозможность произвольного контроля за выполнением двигательных актов: пациент не может посвистеть, поцокать, не понимает, как облизать губы языком и т. д.);
- значительное нарушение беглости речи, резкое снижение речевой активности;
- частое сочетание с паркинсонизмом;
- на поздней стадии присоединение поведенческих нарушений;
- атрофия задних отделов лобной и височной доли левого (доминантного) полушария – по данным нейровизуализации.

По имеющимся на настоящий момент классификациям афазии агрППА может соответствовать «переднему аграмматизму», эфферентно-моторной афазии или транскортикальной моторной афазии [283; 160]. Однако нарушение повторения; дефект, выходящий за пределы только нарушения грамматической конструкции, сочетание с апраксией и дизартрией не дают полного соответствия этой формы ни одному из предложенных вариантов [183; 361].

Для диагностики аграмматической формы предлагается использовать тесты с применением диалога, описанием картинки, которые позволяли бы оценить скорость и инициацию речевой деятельности, наличие аграмматизмов и парафазий, оценку письменной речи, которые лучше позволяют выявлять нарушение грамматических конструкций [252; 390].

Нарушение повторения выявляется как путем предъявления простых слов, так и более сложных вербальных конструкций. При сохранности понимания отдельных слов и их принадлежности к определенным категориям, пациенты с

агрППА могут демонстрировать нарушения понимания более сложно-сочиненных предложений за счет нарушения синтаксического восприятия [260; 393].

Учитывая вовлечение лобных отделов, у пациентов могут отмечаться «лобные знаки»: нарушение тормозного контроля при выполнении задания, нарушение инициации, а также дизрегуляторный когнитивный дефицит, что важно учитывать при предъявлении заданий, так как аспонтанность (или, наоборот, импульсивность) могут сами по себе опосредовать трудности выполнения любого нейропсихологического теста [87; 258].

В качестве дополнительного подтверждающего критерия, при подозрении на агрППА обязательно должна быть проведена оценка оролингвальной апраксии: попросить пациента поцокать языком, послать «воздушный поцелуй», посвистеть и т. д., которая часто сопутствует афатическому дефекту и является достаточно характерным проявлением агрППА [173; 249].

Трудности диагностики первичной афазии в рамках нейродегенеративной патологии состоят в том, что при данных формах отмечается медленное, постепенное развитие дефицита, отсутствует острый эпизод, который бы «наводил» на диагноз, в связи с чем на начальном этапе, когда дефект достаточно легкий, эти формы сложны для выявления и требуют прицельного поиска характерных речевых изменений. Можно предположить, что стандартный логопедический протокол в этом случае будет недостаточно информативен и часть пациентов останутся не диагностированы [182]. В зарубежной практике активно используются специфические тесты с исходно грамматически искаженной структурой слова, заменой слов близких по написанию с необходимостью выявления грамматических ошибок и «несогласованности» слов, которые позволяют максимально рано выявлять подобного рода нарушения, однако, подобные тесты «индивидуальны» для каждого языка, поэтому для русскоязычной популяции они требуют отдельной разработки и внедрения в единый протокол оценки [12; 263].

Двигательные симптомы (паркинсонизм, иногда кортико-базальный синдром и другие варианты паркинсонизм+ синдромов) требуют обязательной неврологической оценки и недоступно для логопедической практики [165].

Таким образом корректная диагностика агрППА с учетом особенностей речевой дисфункции и сопутствующих клинических симптомов является исключительно клинической врачебной задачей, что обуславливает необходимость поиска оптимальных простых алгоритмов и диагностических инструментов

Кроме того, все больше международных исследований на настоящий момент посвящено гетерогенности агрППА, второе название которой – «не-беглая» – не очень прижилось в нашей стране [169].

Так, помимо агрППА к «не-беглым» формам предлагается относить первичную прогрессирующую апраксию речи (ППапр), прогрессирующую динамическую афазию и некоторые варианты смешанных форм ППА. При том, что канонически только агрППА включена в современную классификацию, на практике часто возникают ситуации «несоответствия» клинического профиля пациента существующим критериям диагностики. Расширение классификации видится обоснованным и необходимым шагом в изучении различных форм ППА, однако в нашей стране не проведено ни одного систематического исследования пациентов с первичными афазиями дегенеративной природы [259].

1.10. Первичная прогрессирующая апраксия речи как отдельная модель нарушений речи при нейродегенеративной патологии

В более ранних работах апраксия речи обсуждалась исключительно как клиническое проявление агрППА и как один из облигатных критериев диагностики [79]. Однако, более широкий охват пациентов, длительное проспективное наблюдение и тщательный анализ различных аспектов речевой функции позволили выделить группу пациентов, у которых апраксия речи являлась первичным изолированным клиническим проявлением, без нарушения грамматической составляющей речевой продукции и формирования парафазий [94]. Кроме того, современные нейровизуализационные исследования, сопоставление клинических и патоморфологических данных показали различия анатомической структуры агрППА и ППапр, что и привело к обсуждению прогрессирующей апраксии как отдельной нозологической формы «не-беглых» афазий [363].

Апраксия речи рассматривается как корковое нарушение планирования и программирования моторных аспектов произвольной речи, что приводит к нарушению речевой продукции, произношения и артикуляции. После первого клинического описания в 1960-х годах, представления об апраксии речи значительно расширились, и к настоящему моменту она рассматривается как очень частое клиническое проявление нейродегенеративной патологии [81].

Кроме того, стало понятно, что апраксия, которая, в первую очередь, затрагивает не конечности, а оролингвальную мускулатуру, может быть первичным и изолированным клиническим симптомом дегенеративного процесса, что и привело к формированию термина *первичная прогрессирующая апраксия речи* [382].

Трудности классификации и разграничения между афазией и другими неафатическими нарушениями речи состоят в том, что клинический спектр нарушений речевой продукции часто «перекрывается» между афазией, апраксией и дизартрией, вызывая ряд сложностей в дифференциальной диагностике этих различных синдромов [209].

Так, ключевые проявления апраксии речи включают:

- 1) **снижение скорости, замедление общего темпа речи;**
- 2) **увеличение промежутка между отдельными компонентами фраз (буквами, слогами, словами и т. д., часто с формированием пауз, заполненных незначащим звуком («э-э-э-э-э», «м-мм-м-м» и т. д.);**
- 3) **произношением по слогам в словах, где больше одного слога (мо-о-о-о-ло-о-о-ко-о);**
- 4) **искажение звуков;**
- 5) **распад фраз и предложений на отдельные слоги (мы-по-о-о-шл-и-и-по-о-гу-у-ля-ять);**
- 6) **удлинение гласных и согласных (ппп-о-дуу-шшш-ка);**
- 7) *слышимые или видимые артикуляционные сложности, попытки «нащупать» нужное слово и произношение; трудности инициации речи; псевдо-старт;*

8) *искажение звука и частое «усложнение» произносимого звука с его удлинением и нарушением артикуляции (растянутый или чрезмерно-произнесенный звук);*

9) *более значимое замедление и упорядочивание (включая искаженные замены) при монотонном последовательном рассказе, по сравнению с коротко-фразовым диалогом;*

10) *общее звуковое удлинение;*

11) *неадекватные чередования скорости речи (например очень быстрое произношение пух-пух-пух при общей замедленности речи);*

12) *замены звуков (кресло = крусло);*

13) *нарастание нарушения при попытках увеличить скорость произвольной речи;*

14) *добавление ненужных звуков (исключая наполненные звуком паузы) (по-до-у-щёл, те-ле-а-фо-у-н);*

15) *повторение звуков или слогов (по-ми-д-д-ор, или бу-ма-ма-ма-га);*

16) *подстраивание количества произносимых слов под дыхательное движение за счет продления гласных.*

Примечание: жирным выделены общие проявления со спастической дизартрией; курсивом – общие проявления с афазией.

Анализ представленных клинических проявлений прогрессирующей апраксии речи наглядно демонстрирует, что больше половины облигатных проявлений этого состояния «пересекаются» с клиническими симптомами, типичными для афазии и дизартрии, что обозначает трудности диагностики и необходимость поиска наиболее оптимального алгоритма разделения различных вариантов речевых нарушений между собой [12; 147].

Кроме того, до сих пор нет единого мнения: выделять ли прогрессирующую апраксию речи как отдельный синдром или рассматривать ее в спектре аграмматического варианта ППА, в рамках которой апраксия включена в ключевые критерии диагностики [211].

Как отдельный синдром ППапр пока оставляет больше вопросов, чем ответов. Нет точных данных по эпидемиологии, факторам риска, хотя примерные цифры говорят о достаточно высокой частоте встречаемости, примерно 4,4 на 100000 [132].

Возраст манифестации так же не до конца определен: по некоторым данным ППапр чаще развивается в пресенильном возрасте (до 65 лет), а другие авторы утверждают, что 2/3 случаев приходится на возраст старше 65 лет. Если суммировать все данные, то возрастной диапазон дебюта ППапр колеблется от 45 до 85 лет, с наиболее частой клинической манифестацией в промежутке от 60 до 70 лет [78].

Каких-то четких гендерных особенностей ППапр ни в отечественной, ни в зарубежной литературе не найдено. Генетические формы при апраксии речи встречаются значительно реже, чем при ППА и других формах лобно-височной деменции, семейная отягощенность по родственникам первой линии родства описана не более чем у 5% больных, причем выявленные мутации не обладают какой-то специфичностью [383].

Основными жалобами пациентов с ППапр являются замедленность и трудности произношения слов, что можно выразить фразой «Я знаю, что сказать, но не могу это правильно произнести». Аналогичные жалобы могут быть у пациентов почти со всеми вариантами афазии, а также с дизартрией, что не делает их какими-то специфичными для ППапр [80].

Наиболее значимо в плане дифференциальной диагностики апраксии и афазии будет сохранность письма (печати): при достаточно грубых нарушениях произвольной речи, вербального общения, возможность контакта посредством письма или набора текста сохраняется вплоть до поздних стадий [374].

Кроме того, при апраксии речи за счет изменения и пролонгации звуков, их замены могут формироваться псевдо-аграмматизмы и псевдо-парафазии, которые важно различать от истинного нарушения грамматической структуры речи, характерного для агрППА [121]. В этом случае опять же может помочь проверка письма, при которой никаких ошибок выявляться не будет. От дизартрии апраксия будет отличаться нарушением контроля и регуляции произвольных движений,

вовлекающих оролингвальную мускулатуру. Дефект будет динамично меняться в зависимости от выполняемой задачи (меняющаяся или монотонная последовательность слогов, изменение выраженности дефекта при изменении скорости речевой продукции) [120].

Кроме того, апраксия четко ассоциирована с гласными звуками, которые чаще всего и акцентируются в речи, появляются дополнительно или становятся незначимыми «связующими» между слов. При этом для дизартрии наиболее характерно нарушение произношения согласных звуков, то есть меняется только произношение, без изменения общей структуры и формирования речевого высказывания [210].

Дополнительно при дизартрии не будет значительно нарушено выполнение команд на какое-то сложное произвольное действие (подуть, причмокнуть губами, поцокать, посвистеть), нарушение которых всегда отмечается при апраксии речи. Видится целесообразным поиск предикторов именно «коркового» нарушения речи (афазии, апраксии в отличие от субкортикальной дизартрии [122]).

Можно предположить, что изменение выполнения одной и той же задачи при переключении активности корковых центров может быть полезно в разделении этих синдромов. Например, значительное улучшение при пропевании этих же фраз, сохранность пения при нарушении произвольной речи может указывать на «избирательность» поражения, что характерно для афазии, меньше для апраксии и совсем не должно быть характерно для дизартрии [206].

Однако музыкальные тесты для проведения дифференциальной диагностики в настоящий момент ни в одну комплексную шкалу не включены.

Предложенные в 2019 году примерные критерии ППапр также не очень внесли ясность в дифференциальную диагностику различных нарушений произвольной речи. Согласно предложению Botha Н. и Josephs, К. А. (2019) ППапр следует предположить в случае, когда [81]:

- отмечается постепенное начало и прогрессирование нарушений речи
- апраксия является изолированным (вне нарушения других когнитивных доменов) и наиболее инвалидизирующим симптомом,

- данные о наличии афазии сомнительны,
- степень выраженности дизартрии (даже если она присутствует) значительно – уступает проявлениям апраксии.

ППапр сомнительно:

- при нарушении других когнитивных функций (нарушении памяти, зрительно-пространственных нарушениях, агнозии и т. д.);
- при ранних и выраженных нарушениях поведения;
- когда пациент больше удовлетворяет критериям ППА;
- в случаях, когда дизартрии более выражены, чем апраксия;
- при ранних начальных двигательных нарушениях (паркинсонизм, дистония, признаки поражения мотонейронов);
- при начальной апраксии в конечностях.

Вторая часть критериев направлена на то, чтобы разграничить первичный дефект, который необходим для ППапр речи, от вторичной апраксии в рамках мультисистемных дегенераций (прогрессирующего надъядерного паралича, кортико-базальной дегенерации, болезни двигательных нейронов, лобно-височной деменции) [372]. Проблемой предложенных критериев является то, что они не подразумевают алгоритма, согласно которому ППапр необходимо отграничивать от других нарушений речи и языка, что делает их малоприменимыми в клинической практике [12].

Патоморфологическая структура ППапр речи также до сих пор не установлена; чаще всего у этих пациентов отмечается отложение тау-белка (3R), аналогичное таковому при кортико-базальной дегенерации, поэтому, несмотря на прописанные «критерии исключения» для ППапр, она вполне может «перекрываться» с другими клиническими формами нейродегенеративной патологии, в основе которых тоже лежит отложение тау-белка, и быть их первичным начальным проявлением, что еще больше вызывает сложности в дифференциальной диагностике и определении нозологической формы [384].

Анатомическая структура ППапр тоже пока до конца непонятна, учитывая, что нет окончательно сформулированных критериев и подходов к дифференциальной диагностике апраксии речи от других форм речевых нарушений [12].

Согласно современным нейровизуализационным данным ППапр развивается вследствие поражения достаточно широко набора как корковых, так и подкорковых регионов, вовлеченных в планирование, производство и контроль за речевой продукцией, при относительной сохранности центров, вовлеченных в семантические и языковые аспекты речи, такие как нижняя лобная извилина и латеральные части височной доли. Чаще всего развитие апраксии речи связывают с атрофией серого и белого вещества моторной, премоторной и прилежащих областей [373]. Как правило, эти изменения выявляются с двух сторон, хотя степень асимметричности по разным данным варьирует в достаточно широких пределах [12].

Второй наиболее типичной зоной поражения при ППапр являются подкорковые структуры с более грубыми изменениями в области стриатума и среднего мозга, что подтверждается как результатами структурной МРТ, так и данными позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [77].

Отмечено, что атрофия среднего мозга, которая в большом проценте случаев отмечается по мере прогрессирования ППапр, является достаточно специфичным маркером дифференциальной диагностики с агрППА, при которой подобных нейровизуализационных изменений не выявлено [210].

Правда, учитывая часто сочетание агрППА и прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), а также возможного развития схожей с ПНП симптоматики на развернутых стадиях ППапр, значимость данного биомаркера в плане диагностики остается непонятной и требует дальнейших уточнений [12].

1.11. Нарушение речи при болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера является самой частой причиной деменции и самым распространенным нейродегенеративным заболеванием ЦНС. По данным современных эпидемиологических исследований на долю БА приходится от 60 до 80% всех случаев деменции, что составляет примерно 36 миллионов пациентов по всему миру [75].

В России практически отсутствуют данные о реальной распространенности данного состояния. Ориентировочные цифры, рассчитанные по поло-возрастной структуре нашей популяции, позволяют предположить, что на 2018 год у нас должно было проживать около 1,3 миллионов пациентов с БА [31].

Критерии диагностики, в первую очередь, базируются на выявлении клинических особенностей, специфичных для БА, и выявлении патогенетических маркеров данного заболевания. Наиболее типичным симптомом для БА является нарушение памяти. Амнестический синдром при данном заболевании первичен, связан с поражением гиппокампа и проявляется невозможностью консолидировать новую информацию, формировать «следы памяти» [201].

Человек теряет возможность запоминать что-то новое, то есть страдает память исключительно на текущие события, при этом воспоминания на события прошлого длительное время могут оставаться сохранными и даже компенсаторно «гипертрофироваться» [126].

По мере распространения патологического процесса и более диффузного вовлечения височной доли у пациентов формируются нарушения речи, которые, по сути, являются вторым наиболее облигатным симптомом заболевания [396].

Интерпретация и классификация афазии при БА до сих пор неоднозначна. В отечественной литературе наиболее часто встречаются упоминания о том, что афатический дефект при данной нозологии наиболее вероятно связан с распадом семантических аспектов языка и проявляется грубой аномией и нарушением понимания с формированием множественных семантических парафазий [12].

Данное расстройство чаще всего классифицируется термином *акустико-мнестическая афазия*. Однако, согласно той же классификации А. Р. Лурии, не

менее подходящим можно считать термин *оптико-мнестическая афазия* [36], ведь аномия при БА проявляется не только нарушением вербального названия, но и трудностями идентификации зрительных образов [221].

По нашему мнению, это 2 единых процесса, вовлекающих сходные структуры головного мозга, что ставит под сомнение целесообразность разделения данных форм, потому что по опыту акустико-мнестическая афазия изолировано вне оптико-мнестического компонента не встречается [12].

Кроме того, наиболее часто используемая в отечественной практике классификация содержит и отдельную форму – семантическая афазия, которая, по описанию, тоже может отражать тот речевой дефект, который развивается в рамках болезни Альцгеймера, однако интерпретации афазии в этом ключе мы не нашли.

В работах ведущих отечественных нейропсихологов, которые специализируются на нарушении речи, в частности Цветковой Л. С., на начальной стадии заболевания речевые расстройства при БА описываются как «нарушение моторной схемы фразы» [46]. То есть в начале заболевания дефект трактуется как эфферентная моторная афазия, которая в дальнейшем переходит в смешанную амнестико-сенсорную афазию [3]. Действительно, в дебюте заболевания у пациентов может отмечаться обеднение речи, трудности формулирования фраз, однако встает вопрос: насколько правомерно рассматривать эти нарушения в рамках одного из моторных компонентов речевой функции [12]. Сомнение возникает в связи с тем, что лобная кора, преимущественно ответственная за формирование речевой продукции, при классической БА длительно время остается интактной и не вовлекается в патологический процесс. Таким образом, сомнительно, что именно эфферентная моторная афазия можно объяснить начальные проявления речевых нарушений при БА, что требует поиска более «подходящих» структурных эквивалентов речевых нарушений при данной нозологии.

В целом, афазия при БА по мере прогрессирования заболевания затрагивает абсолютно все аспекты языка: понимание, речевую продукцию, письмо, чтение и т. д.. Поэтому выраженного речевого дефицита, его специфика в первую очередь определяются стадией болезни [220].

Последние несколько лет были ознаменованы целыми сериями работ, посвященных специфике афатического дефекта при БА. Аномия, которая ранее рассматривалась в целом как ранний и патогномичный симптом для этого заболевания, сейчас обсуждается как гетерогенное состояние с разными механизмами ее формирования [93; 230; 325].

Действительно, трудности называния могут быть обусловлены моторными нарушениями, невозможностью семантической интерпретации или просто нарушениям кодирования текстовой информации. Понимание причин позволит лучше понимать зону поражения, особенности распространения патологического процесса и, как следствие, может быть полезно в определении прогноза и подбора терапии. В 2015 году было показано, что на разных стадиях течения БА аномия связана с совершенно различными уровнями поражения, хотя клинически может проявляться абсолютно идентичным речевым дефектом [226].

На примере изучения пациентов с легкой и умеренно-тяжелой БА выявлено, что трудности называния на начальном этапе связаны с затруднениями на фонологическом уровне – то есть, по сути, исключительно с невозможностью словесно закодировать хорошо распознаваемый и осознаваемый объект (то есть, пациент знает – что это, для чего это, но не может подобрать имя и название) [366]. На более тяжелых стадиях ошибки называния уже связаны с нарушением семантических представлений об объекте – пациент не всегда реально может понять – что это, поэтому чаще вообще «теряет» название и не пытается назвать это каким-то близким по значению словом [397]. То есть семантические парафазии (замена слов близких по категории) являются более облигатным для ранних стадий, а «чистая аномия» без использования замещающих слов более типична для поздних стадий [157].

Кроме того, по мере прогрессирования добавляются ошибки зрительного восприятия – пациент не может адекватно воспринять картинку (то есть теряется возможность зрительного распознавания), что служит еще одной причиной трудностей называния [364]. Естественно, что в последнем примере большую роль будут играть не столько нарушение речи, сколько нарушение зрительно-

пространственных функций и зрительного гнозиса, а это уже совершенно иной уровень и степень поражения.

Интересно, что трудности называния объектов – более «чувствительный» и ранний тест; по некоторым данным его появление может даже опережать нарушение памяти, однако появляется он не всегда и не у всех пациентов [351]. Поэтому несомненный интерес представляет его более детальное изучение с последующей оценкой прогностической значимости в плане развития и течения БА.

Помимо классического амнестического варианта БА существуют и атипичные формы БА. «Атипичность» в этих случаях проявляется «не-амнестическим» первичным дефектом. Так, наиболее значимым в дебюте заболевания может быть речевой дефект (логопенический вариант ППА), нарушение зрительного гнозиса (задняя корковая атрофия) или поведенческие нарушения (поведенческий вариант атипичной БА) [76; 271].

В основе формирования атипичного развития заболевания лежит несколько иная последовательность развития дегенеративного процесса, что и приводит к развитию атипичной клинической картины [291].

Так, логППА развивается вследствие фокальной преимущественно односторонней атрофии доминантного полушария [42].

Учитывая, что большинство когнитивных функций, в том числе и память, в головном мозге имеют двустороннюю представленность, для развития клинически значимого дефекта необходимо поражение стратегически значимых для этой функции зон как в левом, так и правом полушарии. Соответственно, при одностороннем поражении чаще всего дефект не формируется за счет компенсаторных возможностей неповлеченного полушария [278; 70]. Речевую функцию, отличает то, что она достаточно четко латерализована, и большинство речевых центров находится в доминантном полушарии. Поэтому при ограниченной атрофии, развивающейся в левой гемисфере, речевой дефект длительное время может оставаться изолированным симптомом до тех пор, пока дегенеративный процесс не распространится диффузно на оба полушария [184; 338]. Именно эта особенность и связана с тем,

что чаще всего фокально-расположенные дегенеративные процессы проявляют себя именно речевой дисфункцией.

ЛогППА преимущественно характеризуется прогрессирующими трудностями поиска и подбора слов, и, как следствие, паузами в речи, а также нарушением повторения. Как и для остальных форм ППА (агрППА и СемД) для логППА не характерно нарушение других когнитивных функций, и речевые нарушения остаются изолированным симптомом как минимум на протяжении двух лет [161].

Отличительной особенностью логППА является то, что более чем в 75% случаев при этой форме выявляются Альцгеймеровские изменения, а не проявления ЛВД, что и позволяет рассматривать данный вариант ППА скорее как атипичную форму БА. Наиболее облигатной зоной поражения для логопенической формы является область височно-теменного стыка, с преимущественной атрофией в левом полушарии [401; 154].

Критерии логопенической ППА были сформулированы в 2009 году M. L. Gorno-Tempini с соавт. и представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Существующие критерии диагностики логопенической первичной прогрессирующей афазии [174]

«Клинически вероятный» диагноз логопенической формы ППА (2 ключевых + 3 основных признака)	
Ключевые признаки	
1	Нарушение в виде поиска слов как в спонтанной речи так и в назывании предметов
2	Нарушение повторения слов и предложений
Основные признаки клинического диагноза	
1	Речевые (фонематические) ошибки в спонтанной речи и назывании
2	Сохранность понимания отдельных слов и значений предметов
3	Сохранность речевой продукции
4	Отсутствие значимых аграмматизмов
Нейровизуализационные критерии для подтверждения диагноза (1 из 2)	
1	Атрофия задних отделов лобной и теменной доли преимущественно левого полушария по данным МРТ головного мозга
2	Гипоперфузия по данным SPECT или ПЭТ в задних отделах лобной и теменной доли левого полушария

Ключевыми симптомами логППА являются нарушения в виде поиска слов, названий и повторений [402].

Следует отметить, что трудности подбора слов характерны почти для всех видов афазии, так же, как и трудности названия (аномия), что не позволяет рассматривать их как какой-то специфичный для логППА симптом [19].

Вообще, несмотря на существующие критерии, диагноз логопенической формы базируется, скорее, на исключении других более «специфичных» вариантов ППА: отсутствие аграмматизмов и нарушений беглости речи (что типично для агрППА) и сохранность понимания (что позволяет исключить семД), чем на наличии каких-то характерных особенностей [43].

Самым необычным и специфичным симптомом логППА является нарушение повторения: пациенты испытывают сложности воспроизвести только что им предъявленную речевую информацию, причём, это касается как фраз, так и последовательностей слов и цифр, отдельных слогов и даже букв [26; 275].

Одной из ключевых теорий формирования логППА является нарушение «фонологической петли» – механизма, который участвует в краткосрочном восприятии и запоминании вербальной информации. Работа «фонологической петли» в норме подчиняется нескольким ключевым законам: последовательности из разных букв и слогов запоминаются и повторяются лучше, чем одинаковые [162; 276].

То есть механизм «обновления» слуховой информации, которые происходит в течение нескольких секунд, работает значительно лучше при запоминании последовательности разных по звучанию букв (например, Д – М – К), в отличие от близких по звучанию (например, Б – Д – П и т. д.). А в случае со словами существует другой принцип: короткие слова повторяются лучше, чем длинные, потому что при повторении сложных слов время хранения информации превышает 2–3 секунды, что и вызывает некоторые сложности в их воспроизведении [12]. То есть, по сути, «фонологическая петля» не связана непосредственно с функцией речи, а представляет собой рабочую память, которая является неотъемлемой частью любого когнитивного, в том числе и речевого процесса [224; 99].

Можно ли расценивать логППА как вариант афазии, и правомерно ли рассматривать «дефект фонологической петли» как вариант первично-речевого расстройства – вопрос, на который пока нет ответа [256; 133].

Согласно большому обзору речевых нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, которых вышел в 2018 году, логопеническая ППА характеризовалась нарушением в большом количестве тестов, выходящих за пределы нарушенного повторения. По сути, это очевидный и ожидаемый итог, если допускать, что рабочая память – это начальный этап любого когнитивного процесса [168; 124].

По всей видимости, первичный дефект внимания при логППА находит отражение в наиболее «ослабленных» функциях. Атрофия в области височно-теменного стыка делает «уязвимым» именно речевую функцию на первичный дефицит внимания, что и проявляется трудностями поиска и подбора слов, построения предложений и, как следствие, большими паузами в произвольной речи пациента [67]. То есть, по сути, нарушается автоматизированный контроль за высказыванием: фраза «в голове» формируется правильно, но в процессе проговаривания теряется контроль за построением, что и приводит к трудностям подбора следующего и необходимого слова, возникают запинки и паузы. Закономерно возникает вопрос – можно ли считать подобный логопенический дефект специфичным только для того типа ППА, которая описана как атипичная форма БА. Скорей всего, нет [177].

По всей видимости, и при других нейродегенеративных заболеваниях, проявляющихся грубым дефектом внимания / рабочей памяти, может отмечаться утрата этого автоматизированного контроля за построением фразы в процессе высказывания, что будет вызывать сложности подбора слов [17].

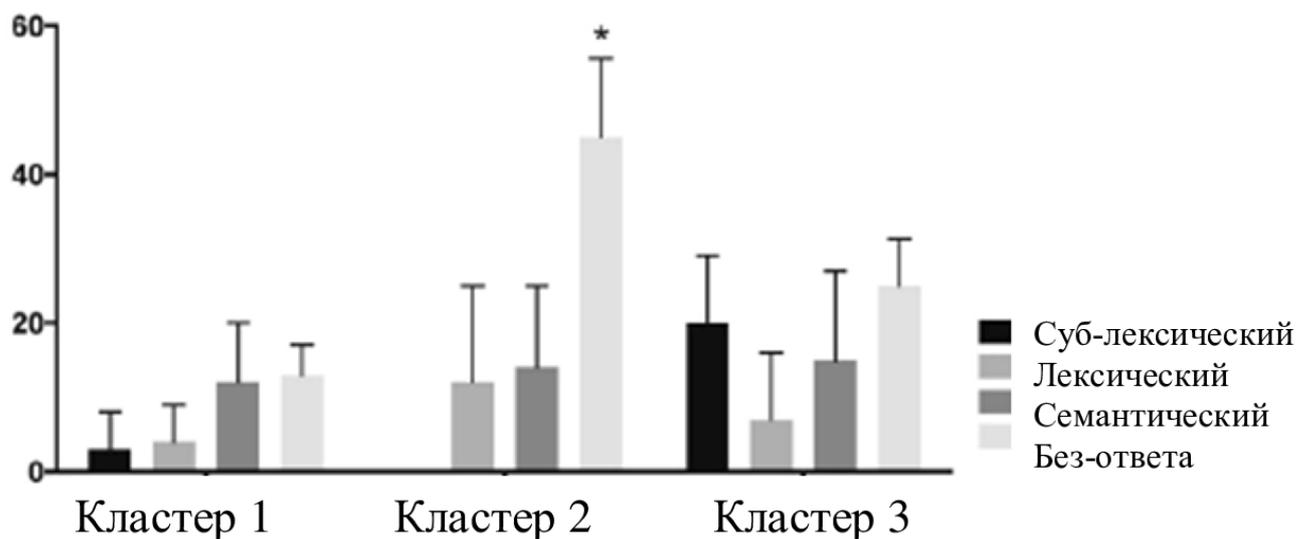
Таким образом, можно предположить, что логопенический дефект – это более широкое и общее проявление, выходящее за пределы логППА [65].

Эту мысль подтверждает и тот факт, что, несмотря на то, что наиболее патогномным патологическим изменением для логППА является альцгеймеровская патология, аналогичный дефект описан и у пациентов с патоморфологически подтвержденной ДТЛ и ЛВД [114]. Соответственно, наиболее оправдано здесь будет вынесение логопенической афазии (или дисфазии) как отдельного клинического

синдрома с изучением ее проявлений в рамках различных вариантов нейродегенеративной патологии (БА, ДТЛ, БП, ЛВД) и различных вариантов таупатии, однако таких работ ни в отечественной, ни в зарубежной литературе к настоящему моменту нет [12].

В 2015 году группой австралийских ученых было выдвинуто предположение, что то, что логППА представляет собой гетерогенную группу состояний с различным клиническим профилем нарушений, а также с вариабельными анатомическими зонами [243]. На примере 21 больного с установленным диагнозом логППА они выделили 3 разные группы. Первая группа характеризовалась «чистой аноимией», во второй группе помимо аноимии был выявлен распад семантических связей, а в 3-й группе доминировали сложности повторения, которые значительно опережали нарушение остальных речевых функций [90].

Интересно, что по данным этого исследования пациенты с трудностями повторения испытывали сложности в подборе слов на всех уровнях: семантическом, лексическом и т. д. [242].



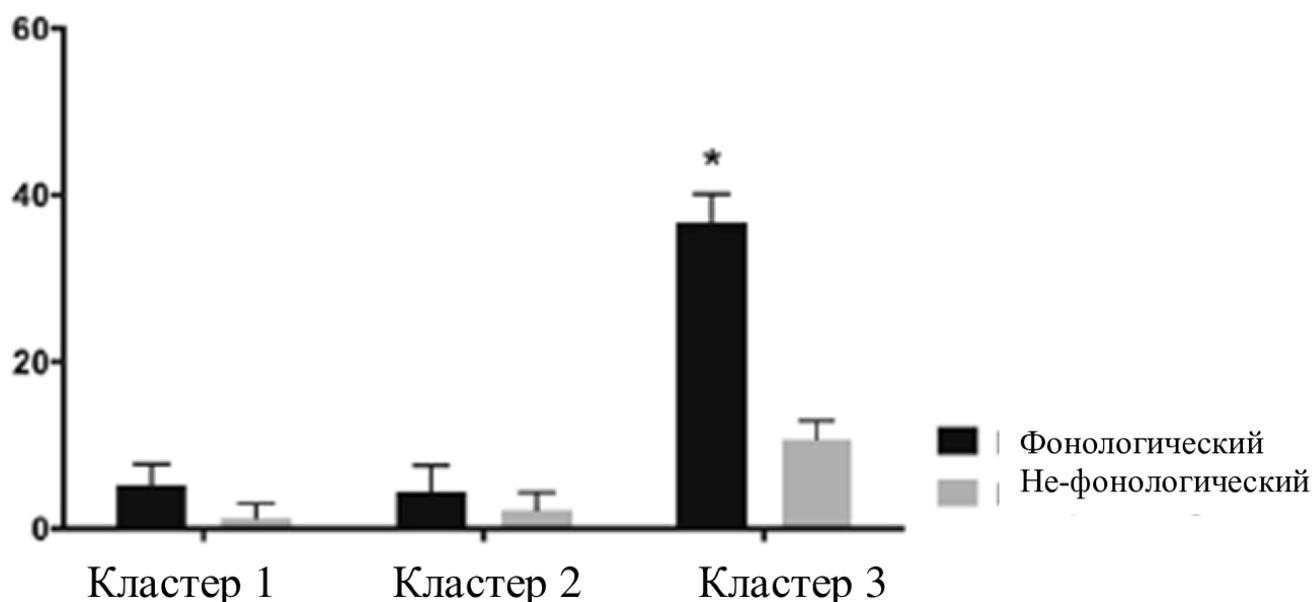


Рисунок 1.3 – Гетерогенность логопенической первичной прогрессирующей афазии с выделением различных кластеров и форм

Учитывая, что регионы, которые реализуют эти аспекты языка в головном мозге различные, подобная диффузность позволяет предположить, что развитие 3-го кластера связано не с поражением какой-то определенной зоны, а с вовлечением общих неспецифических механизмов, которые необходимы на разных этапах [244]. Например, с функцией целенаправленного внимания, которое позволяет обеспечивать связь между реализацией речи и той программой, которая была заложена для построения языка [273]. То есть, по сути, возможно, структура языкового высказывания ответственными центрами была сформирована правильно, но в процессе исполнения, когда каждый этап должен идти в четкой согласованности с программой, пострадала именно эта обратная связь, что и привело к этому общему, более широкому дефекту [178].

Соответственно для первого кластера, аномического, в качестве ведущей причины, по всей видимости, является нарушение подбора слов под первично сформированную идею высказывания. То есть в этом случае страдает само языковое программирование, и это истинный аномический дефект [388].

Структура и причины формирования второго кластера не до конца понятны; по всей видимости, здесь нарушена генерация самой идеи, ее смыслового содержания и, уже как следствие, при первичном нарушении идеи высказывания человек

испытывает сложности при подборе слов, соответствующих «первичному замыслу», но опять же, это абсолютно другой уровень поражения [399].

Наше предположение косвенно подтверждает тот факт, что в работе австралийских коллег была отмечена разница биомаркеров по выделенным кластерам. Так, у пациентов с «чистым аномическим» кластером (№ 1) у 9 из 10 была выявлена альцгеймеровская патология, при втором (семантическом подтипе) у 50% пациентов, а при третьем отмечена комбинация с паркинсонизмом, а позитивные на β -амилоид результаты ПЭТ отмечались только у 40% [235].

Несмотря на то, что в этой работе есть явные недостатки, в первую очередь, связанные с очень маленькой выборкой пациентов, – эти результаты вполне согласуются с представленным нами теоретическим обоснованием возможной разницы этих 3 подгрупп [12].

В 2017 году была опубликована еще одна работа, посвященная гетерогенности логППА и недостаточной чувствительности и специфичности существующих критериев диагностики [167]. На примере 34 пациентов с подтвержденной ППА авторы пытались сопоставить клинический фенотип первичной афазии с патоморфологическими данными. 22 пациента, которые были выделены в группу логППА по итогам нейропсихологической оценки были разделены на 3 группы: непосредственно логППА, которая соответствовала существующим критериям, логППА+, для которой были также характерны семантические нарушения и логППА-, при которой не выявлялось грубого нарушения повторения, что не позволяло отнести ее к имеющимся критериям [254].

Было показано, что четкая ассоциация с альцгеймеровскими изменениями отмечается только при 1-м типе, при этом в отсутствие нарушения повторения (3-й тип) выявлялась достаточно гетерогенная патоморфологическая картина. У пациентов с 3-м подтипом выявлялись изменения, типичные для ДТЛ, а также отложения ДНК-связывающего протеина (TDP-43), причем неальцгеймеровские изменения при данном варианте лежали в основе развития симптомов у 50% включенных пациентов [334].

Интересно, что изменения, характерные для ДТЛ, при двух других подтипах выявлены не были, что делает 3-й вариант достаточно специфичным для этой нозологической формы, а вот случаи с отложением белка TDP-43 зафиксированы во всех 3 группах логППА, которые были выделены авторами [113].

Таким образом, и по результатам этой работы логППА нельзя расценивать исключительно как атипичную форму БА; кроме того, существуют различные клинические варианты данного состояния [298].

В любом случае то, что к настоящему моменту принято рассматривать с позиции логопенической ППА, действительно требует более четких диагностических критериев. Нам видится важным выделение форм с учетом уровня и особенностей поражения, потому что это может более предметно указывать на нозологическую форму, а также на ту основную причину, которая привела к формированию речевых нарушений (истинное нарушение речи или, например, нарушение внимания), что должно быть основанием для дифференцированного подхода к терапии. Кроме того, термин «логопеническая» сейчас применяется только для обозначения одного из вариантов ППА, при том, что очень схожий речевой дефект отмечается и у пациентов с мультисистемными дегенерациями, при которых афатический дефект возможен, но не является первичным [289]. Эту мысль подтверждают выявленные как в работе 2015 года, так и в работе 2017 года изменения, характерные для ДТЛ [215]. Да и изолированные аномические нарушения также не являются специфичными для логППА и могут развиваться в рамках другой дегенеративной патологии, которая затрагивает аналогичные центры, однако никаких попыток «перенести» те подходы и классификации, которые используются при первичных афазиях, на те речевые нарушения, которые, в целом, отмечаются при нейродегенеративных заболеваниях, в литературе мы не встретили [12].

1.12. Особенности речевых расстройств при болезни Паркинсона

Нарушение речи при болезни Паркинсона представляют очень важный клиническим симптом, который, по сути, находится на некоторой «грани» моторных и

немоторных проявлений. Частота речевых расстройств при БП, по некоторым данным, достигает 89% [358; 111].

Речевые расстройства могут возникать на самых ранних стадиях течения заболевания со значительным увеличением распространенности по мере прогрессирования болезни.

В качестве классического нарушения речи при БП можно назвать гипокинетическую дизартрию, которая относится к моторным аксиальным симптомам [39; 312; 306].

В основе развития нарушений речи в этом случае лежат гипокинезия и нарушение тонуса мускулатуры, которая участвует в производстве речи, что в итоге проявляется нарушением фонации (гипофонией), монотонностью речи, «штампованной» усиленной артикуляцией, направленной на преодоление этих ограничений [223; 316; 279]. Могут отмечаться «речевые застывания» или наоборот, парадоксальные кинезии с резким ускорением темпа речи, что подчеркивает единство патогенетических механизмов гипокинетической дизартрии и двигательных нарушений при БП в целом [85; 315; 63]. Речь становится прерывистой, напряженной, у некоторых пациентов выявляются повторения отдельных звуков и слогов, запинки и заикания, нарушение артикуляции. Дополнительные трудности речевой продукции могут быть связаны с тремором, который помимо конечностей может вовлекать подбородок, язык, губы, усиливая трудности артикуляции и произношения [53; 266; 257].

Основной теорией развития гипокинетической дизартрии, как и других проявлений гипокинезии, является дофаминергический дефицит, что подтверждается выявленной рядом автором связью нарушение речи со степенью дегенеративных изменений нигростриарных зон. Однако дофаминергическая теория развития нарушений речи при БП явно имеет целый ряд недостатков. Во-первых, нарушения речи, наряду с другими аксиальными нарушениями, крайне вариабельно реагируют на дофаминергическую терапию [303; 199; 108].

Так, если в ряде работ прием леводопы способствовал усилению громкости голоса и улучшению артикуляции гласных, то по некоторым другим данным

леводопа сама по себе, при длительном приеме, может приводить к снижению мелодичности речи. Кроме того, в случае развития моторных флуктуаций у пациентов с БП с заиканиями и другими повторяющимися речевыми феноменами, по типу палилалии, нарушения речи сохраняются как в on-, так и в off-периоды, что ставит под сомнение их дофаминергическую природу. Высказывалось даже предположение, что парадоксальные речевые ускорения и многократные повторения букв и слогов, наоборот, могут быть связаны с избыточной сенситизацией дофаминергических рецепторов при длительном приеме препаратов леводопы, что ставит их в один ряд с лекарственными дискинезиями, которые, в принципе, можно расценить как гипердофаминергический симптом [296; 130; 127].

Косвенным подтверждением этого предположения является тот факт, что показанное улучшение функции речи в ответ на прием ингибитора МАО-В селегилина отмечалось только у пациентов, получавших леводопу, при этом монотерапия никакого достоверного влияния на речевую продукцию не оказывала [16].

Еще больше сомнений в том, что нарушение речи при БП является отражением гипокинезии и дефицита дофамина, обозначили исследования влияния различных методик функциональной нейрохирургии, которые в последние годы все чаще применяются при БП [404; 131; 288].

Очень вариабельные данные получены по эффекту глубинной стимуляции подкорковых структур. Так, в одной из наиболее крупных работ Tripolli с соавт. показали достоверное ухудшение речевой функции на фоне глубинной стимуляции [380; 369; 377].

Ключевым предиктором негативного эффекта авторы отметили значимые нарушения речи в периоде включения до операции, что еще раз актуализирует вопрос о дофаминергической природе речевых расстройств. Показан очень вариабельный эффект в зависимости от зоны стимуляции: так, передние сегменты субталамического ядра оказывали положительное влияния, в то время как заднелатеральные резко усиливали проявления дизартрии; стимуляция промежуточного ядра таламуса в целом неблагоприятно сказывалась на функции речи. Интересно, что

некоторые деструктивные операции парадоксально способствовали улучшению речевой функции [197].

Так, например, по данным одной из работ, паллидотомия в отдаленный период улучшала фонацию и способствовала лучшей артикуляции пациентов с БП; однако следует отметить, что это относилось только к легким речевым расстройствам, и само исследование было на очень небольшой выборке пациентов. Были опубликованы данные о положительном эффекте таламотомии, но комплексный анализ на большей выборке показал неоднозначные результаты. Интересно и то наблюдение, что различные аспекты речи по-разному реагировали на нейрохирургические операции: так, при усилении голоса на фоне глубокой стимуляции отмечалось нарастание артикуляционных сложностей, что в целом привело резкому ухудшению продуктивной речи [328; 379; 107].

Вариабельность ответа может говорить о гетерогенности нарушений речи при БП и их разных патогенетических механизмах, что требует их комплексного изучения в качестве, возможно, как позитивного, так и негативного предиктора, который может определять не только выбор тактики лечения, но и течение заболевания в целом [218; 185].

Вторым компонентом нарушений речи при БП можно назвать нарушение «программирования» произвольной речи, что проявляется «упрощением» речевого высказывания, нарушением грамматической структуры более синтаксически-сложных конструкций, утратой логической структуры фраз и предложений. Несмотря на то, что в целом это может проявляться замедлением речи, некоторым «усилием» в проговаривании предложений, это связано не с гипокинезией речевых мышц, а с нарушением более высокого уровня контроля и программирования и может, скорее, расцениваться как проявление афазии (дисфазии), а не дизартрии [378; 222].

В 2018 году Lin Liu с соавт. при сравнении пациентов с БП с нарушением речи и без показали достоверную разницу двух групп по большинству субтестов Западной батареи оценки Афазии, придя к выводу, что дисфазические нарушения

типичны для этих пациентов и связаны как с возрастом дебюта, так и тяжестью заболевания [250].

Наиболее значимые отклонения были отмечены по показателям спонтанной речи, коэффициенту афазии, корковых нарушений, а также назывании, что и позволило расценить это как проявление афатического дефекта. В этом же году группой ученых из Лондона (Nadia K. Magdalinou с соавт., 2018 г.) было предложено использовать термин *вербальная адинамиа* для пациентов с БП и ПНП, подразумевая, что в основе расстройств речи при этих состояниях лежит нарушение генерации и активации речевого высказывания, а не его исполнения, как бывает при чистой дизартрии [255].

Проведя комплексное изучение различных аспектов речи, авторы показали достоверное снижение по всем показателям речевой активности (фонетической, семантической, называние глаголов) в основных группах по сравнению с контролем, с диспропорционально более грубым нарушением в назывании действий, что может быть важным диагностическим маркером вербальной адинамии [370].

Кроме речевой активности пациенты с ПНП и БП демонстрировали снижение индекса и скорости генерации предложений и фраз, причем как произвольно, так и из предложенных слов и компонентов предложений. О том, что нарушение потенциации речевой продукции является изолированным симптомом БП, можно судить по отсутствию связи нарушений речи с когнитивными и поведенческими симптомами, а также с другими речевыми доменами [331; 357; 112].

Отсутствие нарушений в выполнении теста на не-вербальную активность (символы) у пациентов с БП позволило доказать, что нарушение речи носит специфический характер и не связано с общей замедленностью или трудностями инициации на выполнение задачи, хотя и реагирует на дофаминергическую терапию [55].

Интересно, что эффект леводопы был получен на увеличение речевой активности, что согласуется и с данными более ранних исследований, однако

трудности в составление предложений сохранялись, несмотря на усиление дофаминергических влияний, что, возможно, связано с различными механизмами этих нарушений [381].

Надо отметить, что синтаксические сложности, которые напрямую связаны с пониманием и генерацией комплексных предложений, и до этого обозначались как достаточно типичные проявления речевого дефицита при БП [21].

Karim Johari с соавт. (2019 г.) провели детальное изучение синтаксических и лексических аспектов речи у пациентов с БП в сравнении с контролем, в котором показали, что пациенты с БП испытывают сложности как в самостоятельной генерации предложений, так и в интерпретации грамматически и синтаксически сложных конструкций, особенно если это связано с изменением порядка слов, связующим местоимением или какими-то вложенными подчиненными предложениями [205].

Авторами особенно отмечено, что пациенты испытывают сложности при оценке соответствия фразы изображению, когда в предложении используются местоимения, замена действующих лиц местами, особенно, если это сопряжено с дополнительными условиями (например, «девочка, которая обливает их из шланга» или «они обливают из шланга девочек» (тест: Paradis с соавт., 1987 г.)) [205; 69].

В группе с БП отмечены сложности в понимание конструкций «скатерть на столе» / «стол под скатертью», при этом не отмечено достоверных различий в понимании конструкций «сын отца» / «отец сына», что говорит о нарушении более сложных механизмов грамматической и синтаксической регуляции, при сохранности сенсорных и семантических компонентов речи [205]. Интересно, что в этой работе было показано нарушение и лексических компонентов речи при БП, что противоречит данным более ранних работ, где название и подбор слова у этих пациентов, как правило, оставались интактными [55].

Причем нарушение касалось только тех слов, с которыми надо производить какие-то действия (например, молоток), в то время как в назывании «статичных» слов (например, гора) отклонений от нормы выявлено не было. Несмотря на то, что

нарушение лексики у пациентов с БП требует уточнений и не может считаться абсолютно доказанным, связь с действием очень четко перекликает полученные в этом исследовании данные с более значимым снижением именно глагольной речевой активности, которое было отмечено в работах Nadia K Magdalinou и других авторов, что представляет несомненный интерес для дальнейшего изучения [255; 205].

Помимо вербальной адинамии, нарушения синтаксиса и сложных грамматических конструкций, у пациентов с БП отмечено нарушение модулирования громкости речи и интонаций [116].

Несмотря на то, что эти нарушения часто рассматриваются в аспекте гипокинетической дизартрии, причины и механизмы их возникновения выходят за рамки «мышечной» дисфонии [175]. Так, было предположено, что тихий голос при БП может быть связан не с трудностями произношения, а с нарушением сенсорного контроля и обратной связи. Так, наблюдение за больными, позволило предположить, что пациент модулирует свою речь в соответствии с неправильным восприятием уровня громкости речи окружающих его людей [191].

Отсутствие рефлекторного усиления громкости голоса при удалении от другого субъекта, показанное в работах Friedman J. H. (2017 г.), обозначило необходимость поиска возможных нарушений сенсорной обратной связи и важную роль именно корковых центров в регуляции фонации и громкости у пациентов с БП [142].

Таким образом, особенности нарушений речи при БП, их патогенетические механизмы к настоящему моменту до конца непонятны, но точно выходят за рамки предыдущих представлений о гипокинетической дизартрии [214]. По тем немногочисленным и разрозненным данным, которые были опубликованы, речевые расстройства при БП видятся крайне гетерогенной проблемой, которая захватывает генерацию произвольной речи, грамматические и синтаксические сложности, а также некоторые сенсорные компоненты, что определяет необходимость их изучения, создания более четкой структуры с поиском оптимального диагностического инструмента [69; 191; 142].

1.13. Речевые нарушения при деменции с тельцами Леви как недооцененная проблема

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся деменцией, паркинсонизмом, нейропсихиатрическими и вегетативными нарушениями, в основе которого лежит накопление белка альфа-синуклеина в клетках головного мозга и вегетативной системы с формированием внутриклеточных включений – телец Леви (ТЛ) [32].

По данным патоморфологических исследований, на долю ДТЛ приходится от 4,5 до 22% (в среднем около 10%) случаев деменции, таким образом, ДТЛ является второй по частоте нейродегенеративной деменцией, уступая лишь болезни Альцгеймера [486].

По данным различных эпидемиологических исследований, заболеваемость ДТЛ колеблется от 1 до 10 случаев на 100 000 населения в год, а ее распространенность у лиц старше 65 лет, по некоторым данным, достигает 0,5–1% [32].

К настоящему моменту этиология заболевания до конца не выяснена. В качестве возможных причин обсуждаются различные генетические мутации, учитывая наличие семейных форм с аутосомно-доминантным течением, однако процент случаев с генетической детерминированностью крайне мал, и в большинстве случаев болезнь носит исключительно спорадический характер [30].

Нет окончательного мнения и по влиянию факторов внешней среды. Благодаря современным иммуногистохимическим исследованиям, активному внедрению методов нейровизуализации, а также развитию возможностей прижизненно определять биомаркеры стали более понятны механизмы и особенности развития патологического процесса при ДТЛ [32]. Так, образование ТЛ связано с агрегацией альфа-синуклеина, которая может происходить по целому ряду причин: изменение его конформационной структуры, избыточное образование, нарушение его метаболической деградации в клетке или в связи с расстройством его аксонального транспорта [48].

Учитывая тесную ассоциацию ДТЛ с накоплением альфа-синуклеина, ДТЛ, наряду с болезнью Паркинсона и мультисистемной атрофией, по своей патоморфологической сути может быть отнесена к синуклеинопатиями [32]. Однако высокий процент выявления избыточного накопления амилоида (маркера БА) у пациентов с ДТЛ, что отличает данную нозологию от БП и МСА, скорее, позволяет отнести это заболевание к синуклеиноамилоидопатиям [48].

Прогрессирующие когнитивные нарушения при ДТЛ наиболее часто связывают с поражением лобных и височных долей, где и выявляются наиболее грубые дегенеративные изменения по данным структурной нейровизуализации [30]. Однако когнитивный дефицит при этом заболевании отражает более сложные нарушения, выходящие за пределы непосредственного поражения тропных для когнитивных функций зон. Нарушение дофаминергической и норадренергической нейромедиаторных систем, за счет поражения стволовых структур, определяет грубые нейродинамические и дизрегуляторные нарушения, за счет нарушения связи подкорковых отделов с префронтальной корой [32].

Для ДТЛ характерен грубый дефицит внимания, который обсуждается как одна из ведущих причин не только когнитивного дефицита, но и психотических нарушений и флуктуаций когнитивных функций (основных симптомов ДТЛ) [24].

Наиболее доказанной причиной расстройства внимания является выраженный холинергический дефицит, который связывают с дегенерацией основной структуры холинергической системы – базального ядра Мейнерта, что приводит к нарушению его проекций на все корковые отделы, особенно теменную кору [48].

Методы функциональной нейровизуализации демонстрируют большую активность гиппокампа и медиобазальных отделов височных долей, по сравнению с пациентами с БА, что определяет более сохранную функцию памяти у этих больных [32].

При этом наиболее типичной и специфичной зоной гипометаболизма и гипоперфузии для ДТЛ, по сравнению все с теми же пациентами с БА, являются теменно-затылочные отделы, что, по всей видимости, определяет наиболее ранние и

патогномичные для этого заболевания нарушения зрительно-пространственных функций [30].

Нарушение зрительного гнозиса, наряду с дисфункций лобной коры, как полагается, лежит в основе развития иллюзий (или парейдолии) – психотических нарушений, которые первично возникают при ДТЛ. Их особенностью является «корректируемость» – при привлечении внимания, искаженные образы могут восприниматься нормально, что отличает их от истинных зрительных галлюцинаций, которые появляются на более поздних стадиях [48].

Таким образом, нейропсихологический профиль классической формы ДТЛ подразумевает явные дизрегуляторные нарушения, диспропорционально грубые нарушения зрительно-пространственных функций при относительно сохранной функции памяти, что определяется особенностями патологического процесса [32].

Интересно, что, несмотря на то, что при ДТЛ нарушается функция лобных долей, височной и теменной коры, т. е. тех зон, которые наиболее тесно ассоциированы с реализацией функции речи, афатические и другие речевые расстройства практически не обсуждаются у этих пациентов [32].

Так, поиск по базе данных pubmed с включением слов Dementia Lewy Bodies и aphasia позволил найти только описание нескольких клинических случаев пациентов с ППА (логопеническая форма), у которых при патоморфологическом исследовании обнаруживались изменения, типичные для ДТЛ [9].

При изменении запроса на нарушение речи (speech) было найдено несколько публикаций, которые описывали проведение речевой оценки у пациентов с БП, а БПД и ДТЛ выступали в качестве группы сравнения [32].

Исследования проводились на небольшой выборке больных и с различными протоколами речевой оценки, что не позволило сделать каких-либо окончательных выводов. Так, было отмечено снижение речевой активности, а также грамматические ошибки при согласовании сложносочиненных предложений – однако без какой-то определенной специфики, с нарастанием дефицита по мере прогрессирования патологии [9].

Чаще всего нарушение речевой функции даже при БП, где работ явно больше, рассматривается в спектре общего дизрегуляторного дефицита, однако синтаксические ошибки, сложности построения не совсем укладываются чисто в лобный вариант нарушений. Исследования речи при болезни телец Леви (БПД и ДТЛ) вообще ограничены единичными работами, в которых отмечается общее «обеднение» речевой продукции с сокращением количества поясняющих и дополнительных слов, что опять же рассматривается с позиции общего когнитивного снижения и дизрегуляторной дисфункции, а не как какая-то отдельная речевая дисфункция [32].

При том, что в ряде работ показано нарушение лексических и синтаксических компонентов языка у пациентов с БП, у пациентов с ДТЛ и БПД эти аспекты вообще не изучались, несмотря на то, что можно было бы ожидать более явный дефицит в этой группе больных в сравнении с пациентами с БП без деменции [9].

Таким образом, особенности поражения при ДТЛ ожидаемо могут затрагивать различные аспекты речевой функции, однако ни одной комплексной работы в этом направлении к настоящему моменту проведено не было [48].

Кроме того, согласно патоморфологическим данным в большинстве случаев ДТЛ отложение телец Леви в стволовых и корковых отделах не является единственным механизмом развития заболевания. В большинстве случаев, как уже было отмечено, у пациентов с ДТЛ выявляется отложение амилоидного белка, патогномного для БА, что приводит к более тяжелому корковому поражению и может быть еще одной причиной формирования речевых расстройств при данной нозологической форме [48; [23].

Согласно данным Чимагомедовой А. Ш., которая выделила 3 клинически и нейровизуализационно различные формы ДТЛ, один из подтипов характеризовался диспропорционально более значимыми когнитивными нарушениями, по отношению к другим признакам, типичным для ДТЛ (паркинсонизм, зрительный галлюцинации, флуктуации и парасомнии) [48].

Этот подтип по нейропсихологическим данным ассоциировался с грубыми нарушениями памяти, а по данным нейровизуализации выявлялась более значимая

атрофия гиппокампа и медио-базальных отделов лобной коры, что позволила отнести данную форму к комбинации ДТЛ и БА [9].

Интересно, что вторым облигатным нейропсихологическим признаком этого подтипа было снижение семантической речевой активности, однако более детальной оценки речевой функции этим больным не проводилось. По данным Аникиной М. А. у пациентов с ДТЛ нарушение речи выявлялись с такой же частотой, что и зрительно-пространственные нарушения (до 78%), что вводит расстройство речевой функции в список наиболее типичных когнитивных нарушений для этой категории пациентов [32].

В проведенном нами исследовании по эффективности противодementной терапии у пациентов с ДТЛ исходно по группе было отмечено значительное снижение по разделу *речевая активность* (шкала ACE-R) до $6,6 \pm 1,0$ (максимальный балл 14), а также по субшкале *речь* $19,5 \pm 1,7$ (норма 26). Интересно, что на фоне назначения ингибиторов ИХЭ в период 12 месяцев отмечено улучшение показателей «речевой активности» до $7,3 \pm 0,7$, при этом достоверной разницы по данному разделу на фоне терапии мемантином выявлено не было (динамика с $5,8 \pm 1,0$ до $5,9 \pm 1,1$ за 12 месяцев) [48].

Ни один из препаратов не показал достоверной эффективности на оценку раздела «речь» [7].

Несмотря на то, что основной целью данной работы было выявить предикторы эффективности лечения, полученные при обследовании пациентов достоверные нарушения по различным доменам речевой функции, а также вариабельный клинической отклик на различные группы препаратов представляют несомненный интерес и требуют дальнейшего изучения [9].

1.14. Нарушение речи при нейродегенеративных заболеваниях тау-спектра

С момента как в 1975 году группой американских ученых, возглавляемых М. D. Weingarten, был впервые описан ассоциированный с микротрубочками белок тау, наука шагнула далеко вперед [304].

Помимо активного изучения его строения, распространения и физиологической роли, стало понятно, что изменение структуры тау-белка лежит в основе большого числа нейродегенеративных процессов, и что именно этот белок может быть важной терапевтической мишенью для многих заболеваний [212].

В 1988 году тау-белок был идентифицирован как ключевое составляющее нейрофибрилярных клубочков, которые, наряду с амилоидными бляшками, являются ключевыми патогенетическими маркерами болезни Альцгеймера [304].

К настоящему моменту был выделен большой спектр дегенеративной патологии ЦНС, где ключевым патогенетическим механизмом является изменение конформационной структуры тау-белка с последующей инициацией окислительного стресса, нейровоспалительных изменений и, как следствие, запуском апоптоза и гибели нервной клетки [9].

Наряду с БА к так называемым «таупатиям» относятся прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), часть случаев лобно-височной деменции (ЛВД), как поведенческого, так и речевого ее вариантов, кортико-базального синдрома, травматической энцефалопатии [116].

Речевые расстройства являются обязательным и ключевым симптомом аграмматической ППА – одной из ЛВД [13].

Последним пересмотром критериев ПНП (2017 г.) была выделена отдельная форма заболевания: ПНП с преимущественно речевыми нарушениями и обозначены критерии диагностики данного варианта [9] (см. приложение Е).

Афазия и другие нарушения речи входят в спектр основных клинических симптомов кортико-базальной дегенерации. Таким образом, нарушение речи является наиболее общим симптомом большинства таупатий, что делает проблему их изучения несомненно актуальной [398].

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – наиболее изученная и распространенная форма 4R-таупатии. До 2017 года диагноз «вероятного» и «возможного» ПНП устанавливался согласно критериям NINDS-SPSP 1996 года, которые базировались на выявлении облигатных признаков [237]:

– дебют заболевания после 40 лет;

- прогрессирующее течение;
- парез вертикального взора;
- развитие выраженной постуральной неустойчивости с частыми падениями на первом году заболевания;
- при отсутствии признаков, исключающих диагноз.

Для дополнительной верификации критерии подразумевали перечень подтверждающих признаков: симметричный паркинсонизм с отсутствием или минимальной реакцией на леводопу, раннее присоединение дизартрии и дисфагии, значимые нейропсихологические нарушения в начале заболевания [398]. То есть основными симптомами ПНП, позволявшими диагностировать данную нозологическую форму являлись экстрапирамидные и постуральные нарушения [237].

Сопоставление клинических и патоморфологических данных привело к тому, что стало понятно, что критерии NINDS-SPSP 1996 года не «перекрывают» всех возможных клинических форм и вариантов заболевания [398].

В 2017 году были предложены новые критерии ПНП (MDS-PSP). В качестве обязательных признаков в них остались прогрессирующее течение и постепенное прогрессирование, а все клинические проявления были вынесены в отдельный раздел «ключевые клинические симптомы», с разделением их на 4 функциональных домена (глазодвигательные нарушения, постуральная неустойчивость, акинезия и когнитивные нарушения) [153]. Для каждого из разделов было выделено 3 уровня, по степени чувствительности и специфичности признака (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Основные клинические проявления ПНП с уровнем доказательности, включенные в критерии диагностики NMS-PSP (2017 г.)

Уровень	Глазодвигательные нарушения (<i>Г</i>)	Постуральная неустойчивость (<i>П</i>)	Акинезия (<i>А</i>)	Когнитивные проявления (<i>К</i>)
Уровень 1	Вертикальный паралич взора	Повторяющиеся «спонтанные» падения (3 года)	Прогрессирующие застывания в течение 3 лет	Речевые нарушения в том числе агрППА или прогрессирующая апраксия речи
Уровень 2	Замедление вертикальных саккад	Тенденция к падению в постуральной пробе (3 года)	Акинетико-ригидный, аксиальный паркинсонизм, резистентный к леводопе	Дизрегуляторный когнитивный или поведенческий дефицит

Уровень 3	Апраксия открывания век, корректирующие саккады	Более 2 шагов в поструральной пробе (3 года)	Паркинсонизм с тремором и/или асимметрией и/или леводопамочувствительный	Кортикобазальный синдром
-----------	---	--	--	--------------------------

Кроме того, обозначено 4 клинических и 2 нейровизуализационных подтверждающих критерия [153].

Клинические:

- 1) резистентность к леводопе,
- 2) гипокинетическая, спастическая дизартрия,
- 3) дисфагия,
- 4) фотофобия.

Нейровизуализационные признаки включают атрофию (МРТ) или гипометаболизм (фМРТ) в области среднего мозга, либо выявление постсинаптической стриарной дегенерации по данным ПЭТ.

В итоге, на основании «расширения» облигатных признаков было выделено множество клинических фенотипов ПНП [84] (см. приложение Е).

Помимо классической формы Ричардсона – Ольшевского, проявляющейся надъядерным параличом вертикального взора и ранней поструральной неустойчивостью, в классификации появились формы с преимущественно лобной симптоматикой и формы с речевыми нарушениями [119]. Диагностика «атипичных» вариантов стала возможна на основании комбинаций различных признаков из предлагаемых 4 функциональных доменов в зависимости от уровня их специфичности [84].

Таким образом, речевая дисфункция для ПНП была признана одним из характерных признаков и чувствительным клиническим маркером, который может использоваться для постановки диагноза. Однако, характер речевых расстройств подразумевает аграмматическую форму афазии, либо апраксии речи. Кроме того, для ПНП часто отмечается дизартрия, которая также вносит свой вклад в формирование речевых расстройств [398].

Остается абсолютно непонятным, каким образом можно дифференцировать аграмматическую афазию в рамках лобно-височной деменции, ПНП и КБС, и какой вклад в дифференциальную диагностику может вносить апраксия речи.

Действительно, выявление патоморфологических изменений, типичных для КБД, и сопоставление их с прижизненным клиническим фенотипом, привело к тому, что и классификация и подходы к диагностике кортико-базальных дегенераций также претерпели значительные изменения [153].

В новых критериях КБД (2015 года) помимо традиционного кортико-базального синдрома, который считался единственным вариантом клинической манифестации КБД, было выделено 3 дополнительных клинических фенотипа (см. Таблицу 1.3).

Таблица 1.3 – Клинические формы кортико-базальной дегенерации согласно критерия диагностики 2015 года

<i>Синдром</i>	
Вероятный КБС	Асимметричная представленность в конечностях как min 2 из: ригидность или акинезия; дистонии; миоклонуса + 2 из: оролингвальная или конечностная апраксия; корковые нарушения чувствительности; синдром «чужой руки»
Возможный КБС	Хотя бы 1 из каждой группы симптомов представленных в «вероятной» КБС, для моторных симптомов допустима симметричность проявлений
Поведенческо-пространственный вариант	2 из: дизрегуляторные нарушения; поведенческие и личностные нарушения; зрительно-пространственный дефицит
Вариант с аграмматической ППА	Замедленная речь с запинками и аграмматизмами + хотя бы 1 из: нарушение понимания сложных грамматических конструкций при сохранности понимания отдельных слов или наличие речевой апраксии
Вариант с синдромом ПНП	3 из: аксиальная ригидность или симметричная ригидность в конечностях; постуральные нарушения или падения; недержание мочи; поведенческие нарушения; надъядерный паралич взора или замедление вертикальных саккад

Таким образом, и в рамках КБД можно ожидать высокую распространенность речевых расстройств. Однако особенности речевой дисфункции и возможности разграничения КБД с другими формами таупатий (в частности ПНП и ЛВД) до сих пор остаются предметом обсуждения без каких-либо четких рекомендаций [352].

Изучение специфики нарушений речи при разных формах таупатий, определение наиболее чувствительных характеристик речевой дисфункций, позволяющих улучшить качество дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний тау-спектра видится крайне актуальной и, пока, абсолютно нерешенной проблемой.

1.15. Выводы

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что нарушение речи при нейродегенеративных заболеваниях недостаточно изучено. Как в отечественной, так и в зарубежной клинической практике отсутствует классификация, адаптированная для различных вариантов нарушений речи и их комбинаций при нейродегенеративной патологии [9].

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 [12].

Чаще всего используется переменный 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) [290].

В настоящий момент в России отсутствуют специализированные валидизированные шкалы для оценки нарушений речи, что затрудняет оценку, 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 [9].

Отсутствие данных свидетельствует о крайней низкой выявляемости и недооценке 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, другими

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 [12].

Как в отечественных, так и в зарубежных источниках отсутствуют систематизированные обзоры, включающие нарушение речи при различных вариантах нейродегенеративных заболеваний с их оценкой и последующим сопоставлением [9].

В международной практике данные ограничены отдельными нозологическими формами с небольшим количеством включенных пациентов, в которых дизартрия, афазия, апраксия изучаются отдельно [12].

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 [9].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Всего в исследование были включены 1016 пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, которые составили общую группу. Набор проводился методом сплошной выборки из пациентов, направленных на специализированные приемы кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО для больных с двигательными и когнитивными нарушениями (основными клиническими симптомами большинства дегенеративных процессов).

Критериями включения являлись: установленное нейродегенеративное заболевание и возможность выполнения нейропсихологического тестирования. В исследование не включались пациенты с острыми и обострениями хронических соматических заболеваний, с диагнозом инсульт на момент включения или в анамнезе; пациенты с первично диагностированным психиатрическим заболеванием и недееспособностью, а также пациенты, принимающие препараты с выраженным седативным действием, в связи с их возможным влиянием на объективность проводимой оценки. Распределение различных нозологических форм нейродегенеративных заболеваний по общей группе представлено на Рисунке 2.1.

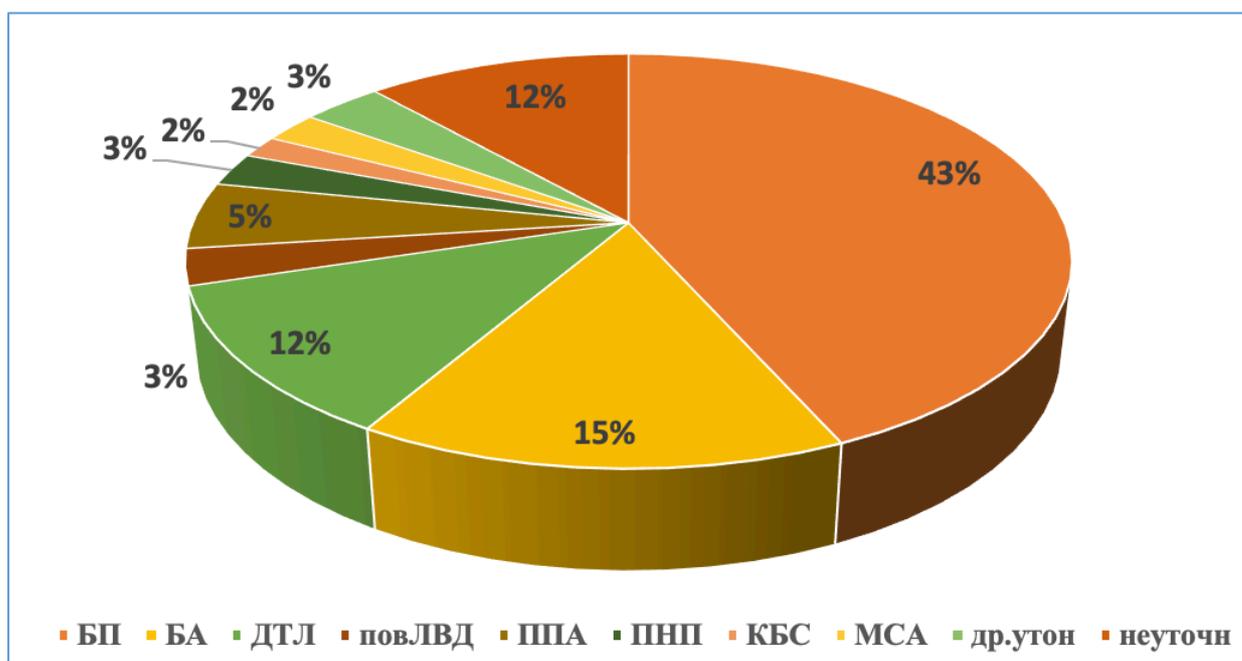


Рисунок 2.1 – Структура нейродегенеративных заболеваний общей группы

Всем пациентам проводилась клиническая оценка основных синдромов, а также скрининговая часть шкалы оценки речевых расстройств, которая включала оценку речевой активности (фонетической и семантической), название 12 картинок (тест SKT), а также оценку произвольного диалога длительностью 3 минуты.

Из общей группы в 1016 человек было выявлено 428 пациентов, у которых выявлялись речевые нарушения, выходящие за пределы изолированной дизартрии, что составило 42,1%.

Те пациенты, у которых по результатам скрининговой оценки были выявлены нарушения речи, составили основную группу. Структура заболеваний пациентов основной группы представлена на Рисунке 2.2.

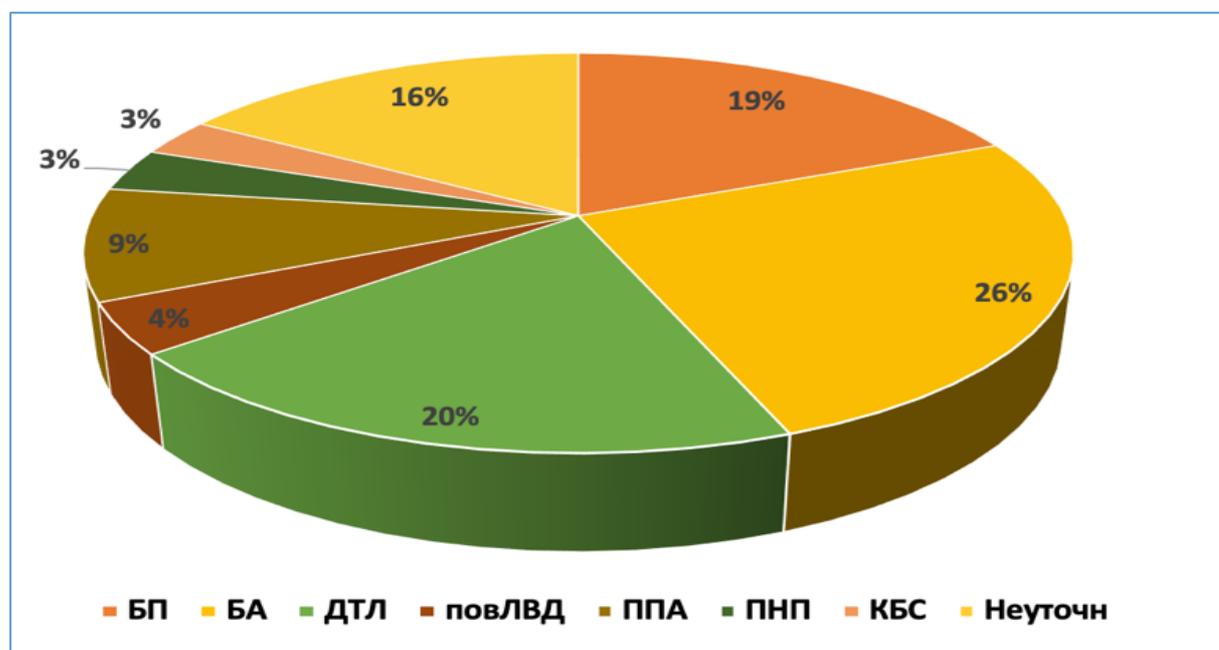


Рисунок 2.2 – Структура нейродегенеративных заболеваний пациентов основной группы (с речевыми нарушениями)

Из пациентов общей группы без речевых нарушений было отобрано 100 человек, сопоставимых по возрасту, полу и длительности заболеваниями с пациентами основной группы, которые в итоге составили группу контроля.

Пациентам основной и контрольной группы проводилось развернутое клиничко-неврологическое и нейропсихологическое исследования, анализ

нейровизуализационных данных, учет анамнестических данных и лекарственной терапии.

Итоговый дизайн исследования



Рисунок 2.3 – Схематический дизайн итогового исследования

2.2. Клинико-неврологическое исследование

Клинико-неврологическое обследование пациентов состояло из изучения жалоб, анамнеза заболевания и жизни и исследования неврологического статуса.

БП диагностировалась на основании новых MDS критериев БП [Postuma R. B., Berg D., Stern M. et al., 2015]:

MDS критерии БП:

Диагноз клинически «достоверной» БП устанавливается при:

- 1) наличии двух и более подтверждающих критериев;
- 2) отсутствие абсолютных критериев исключения (отдельный раздел);
- 3) отсутствия в клинической картине пациента «красных флажков».

Диагноз клинически «вероятной» БП может быть установлен:

- 1) при присутствии двух и более подтверждающих критериев;
- 2) при отсутствии представленных абсолютных критериев исключения;
- 3) при наличии не более двух «красных флажков».

Подтверждающие критерии:

- 1) эффективность препаратов дофаминергической терапии;
- 2) развитие дискинезий (лекарственных), возникающих на введение в терапию препаратов леводопы;
- 3) тремор покоя в клинической симптоматике пациента;
- 4) наличие снижения обоняния (гипосмии) либо денервация сердца по результатам сцинтиграфии (подтверждение вегетативной недостаточности).

Абсолютные критерии исключения:

- 1) наличие значимых мозжечковых нарушений;
- 2) парез или ограничение вертикального взора (полный паралич) или замедления (ограничение) вертикальных саккад;
- 3) появление афатических нарушений в течение первых 5 лет болезни (агрППА) или явных когнитивных и поведенческих симптомов более типичных для поведенческой формы ЛВД;
- 4) симптоматика паркинсонизма только в нижних конечностях, которая ограничена данным сегментом 3 и более лет;
- 5) невозможность исключить наличие токсического (лекарственного) паркинсонизма в связи с указанием в анамнестических данных на прием препаратов, которые негативно влияют на активность дофаминергической системы и могут истощать запасы дофамина;
- 6) отсутствие эффекта препаратов леводопы даже при применении высоких доз;
- 7) наличие нарушения праксиса, а также других корковых чувствительных расстройств.

«Красные флажки»:

- 1) быстро прогрессирующее нарастание ограничений самостоятельного передвижения, которое в течение менее пяти лет болезни привело к необходимости

регулярного применения вспомогательных технических средств (например, инвалидной коляски);

2) отсутствие двигательного дефицита за начальные пять лет болезни (стабильное стационарное течение);

3) развитие бульбарных нарушений и бульбарного синдрома в начальные 5 лет течения заболевания;

4) клинически значимые дыхательные нарушения, проявляющиеся стридором в дневное и/или ночное время, либо явные дополнительные вздохи;

5) грубые вегетативные нарушения, которые появились в начальные 5 лет заболевания: а) ортостатическая гипотензия; б) нарушение мочеиспускания (недержание и/или задержка);

6) грубые постуральные нарушения в первые три года заболевания (падения);

7) контрактуры или формирования грубых позных нарушений (антерокол-лис) в первые 10 лет течения заболевания;

8) полное отсутствие каких-либо немоторных проявлений при длительном течении заболевания;

9) наличие пирамидной недостаточности с патологическими знаками;

10) полностью симметричные паркинсонические симптомы.

Диагноз ДТЛ устанавливался согласно критериям ДТЛ, представленным консорциумом по изучению ДИЛ в 2017 году (McKeith et al., 2017). Абсолютным обязательным признаком, необходимым для диагностики ДТЛ, было наличие деменции (выраженных когнитивных нарушений), которая бы ограничивала профессиональную/трудовую деятельность, бытовую автономию и приводила к социальной дезадаптации. Для диагностики «клинически вероятной ДТЛ» деменция/когнитивные нарушения должна была сопровождаться двумя из четырех основных симптомов:

1) наличие флуктуация внимания;

2) психотические нарушения в виде зрительных галлюцинаций;

3) спонтанный паркинсонизм;

4) парасомния с расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз

Для диагностики клинически «вероятной» ДТЛ необходимо выявление сочетания обязательного критерия с двумя основными симптомами из 4 или 1 основного симптома в сочетании с одним и более биомаркером. Для диагностики «возможной» деменция должна сочетаться как минимум с 1 из четырех основных проявлений (Таблица 2.1)

Таблица 2.1 – Диагностика деменция с тельцами Леви согласно критериям консорциума 2017 года (по McKeith et al., 2017)

<i>Категория признаков</i>	<i>Характеристика признаков</i>	<i>Диагностическая значимость признаков</i>
<i>1. Ключевой (центральный) признак</i>	Деменция – прогрессирующее когнитивное снижение, приводящее к нарушению социальной или трудовой/профессиональной деятельности*	Обязательный критерий диагностики ДТЛ
<i>2. Основные клинические признаки</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Флуктуации когнитивного статуса за счет грубых колебаний внимания и уровня бодрствования – Оформленные и хорошо детализированный зрительные галлюцинации – Нарушение в фазу сна с быстрыми движениями глаз, которое может быть еще на додементной стадии – Паркинсонизм, не связанный с применением лекарственных препаратов либо с какими-то другими причинами (спонтанный) 	<p>Первые три признака могут встречаться на ранней стадии</p> <p>1 основной признак достаточен для возможного диагноза,</p> <p>2 и более – для вероятного диагноза</p>
<i>3. Клинические признаки, поддерживающие диагноз</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Гиперчувствительность к антипсихотикам/нейролептикам – Наличие постуральных нарушений – Падения (повторяющиеся), наличие обмороков либо каких-то других эпизодов утраты сознания – Выраженные вегетативные нарушения с ортостатической и постпрандиальной гипотензия, эпизодами недержания мочи, запоры) – Дневная сонливость или гиперсомния – Снижение обоняния – Не-зрительные галлюцинации – Наличие бредовых нарушений – Апатия, тревога, депрессия 	Часто присутствуют, иногда на ранней стадии, но не имеют доказанной диагностической специфичности

Продолжение таблицы 2.1

<i>Категория признаков</i>	<i>Характеристика признаков</i>	<i>Диагностическая значимость признаков</i>
<i>4. Биомаркеры, указывающие на диагноз</i>	– Нарушение захвата радиолиганда в базальных ганглиях, который может связываться с транспортером дофамина (ПЭТ/ОФЭКТ) – Низкий захват МИБГ, что выявляется с помощью сцинтиграфии миокарда – Полисомнографическая верификация наличия парасомнии	1 биомаркер: возможен вероятного диагноза, при сочетании биомаркера с 1 основным признаком; если основного признака нет, то может расцениваться как возможный диагноз**
<i>5. Биомаркеры, поддерживающие диагноз</i>	– Относительная интактность гиппокампа и медиобазальных отделов височной доли по данным структурной нейровизуализации – Гипоперфузия или снижение метаболизма в задних корковых отделах (затылочная доля) по данным функциональной нейровизуализации (ОФЭКТ/ПЭТ) ± сохранность активности в задних отделах поясной коры (ПЭТ) – Наличие острых волн в височных отведениях при общей выраженной медленноволновой активности на ЭЭГ	
6. Признаки, снижающие вероятность диагноза	– Любое другое заболевание, которое позволило бы лучше объяснить имеющуюся у пациента клиническую картину, например цереброваскулярная патология или какое-то соматическое заболевание. Это полностью не позволяет исключить ДТЛ и возможно при сочетанном заболевании – Развитие паркинсонизма только на стадии уже длительно текущей деменции (тяжелой)	
<i>Примечание.</i> * – в первую очередь, дефицит внимания, зрительно-пространственные нарушения, регуляторная дисфункция (ранние стадии), нарушение памяти часто по мере прогрессирования (более поздние стадии); ** – нельзя устанавливать вероятный диагноз только по биомаркерам, удостоверяющих диагноз		

Если деменция со схожей симптоматикой для ДТЛ развивается на поздней стадии течения болезни Паркинсона, рекомендуется для клинической практики применять термин «болезнь Паркинсона с деменцией» (БПД).

Диагноз болезни Альцгеймера устанавливался на следующем основании:

Оценка речевой функции

Бостонский тест называния, короткая версия (Kaplan E., 2001)

Пациенту предлагается серия из 15 изображений, которые он должен назвать. При отсутствии самостоятельного называния сначала дается наводящий вопрос по характеристике данного предмета принадлежностью к определенной категории,

затем даются первые 2 буквы названия, при отсутствии эффекта предлагается выбрать название из трех предложенных.

Каждый пункт подразумевает оценку в 1 балл.

Таблица 2.2 – Подпункты сокращенной версии Бостонского теста называния

<i>Номер изображения</i>	<i>Самостоятельное название</i>	<i>Помощь категорией</i>	<i>Помощь начальными буквами</i>	<i>Подсказка выбора</i>
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
13.				
14.				
15.				

В итоговом протоколе фиксируется количество изображений, названных самостоятельно, либо с подсказками категорией, начальных букв, либо выбора.

Адаптированная и переработанная Бостонская шкала оценки афазии (Goodglass H., 2001)

Разделы Бостонской шкалы (синтаксис, называние, повторение, грамматика, письмо, понимание) были адаптированы под русский язык (где применимо) с систематизацией пунктов по заданиям, которые проверяют различные уровни организации речевой функции. В итоговую версию вошли разделы: *письмо* (проверка грамматики); *называние* (глаголы и существительные); *описание картинки* (с оценкой количества и разнообразия слов, наличия парафазия, аграмматизмов и т. д.);

синтаксис (1: аудирование, восприятие сложных конструкций; 2: сопоставление картинки и текста на предмет ошибок; 3: грамматико-синтаксическая оценка без визуальных данных); *повторение* (одиночные символы и слоги, и сложные конструкции); *понимание*. Кроме того, учитывая, что помимо афатического дефекта при нейродегенеративных заболеваниях часто отмечается дизартрия и апраксия, а также комбинация с когнитивными, в частности, дизрегуляторными нарушениями, итоговая Шкала Оценки Речевых Расстройств (ШОРР) была дополнена разделами пали- и эхолалия, оценка оролингвального праксиса, скорости, а также речевой модуляции. Каждый из разделов шкалы включал несколько задач с максимальной оценкой от 8 до 16 баллов в зависимости от раздела. Максимальный итоговый балл по шкале составил 100 баллов.

Произвольная речь

Оценивается самостоятельная речь пациента в течение 3 минут со стандартным набором вопросов: ФИО, какое образование, кем работали, с кем проживаете, место жительства.

Оценивается количество дополнительных и уточняющих слов (количество в течение 3 минут).

Интонационная окраска речи (3 балльная оценка: 3 интонационно богатая речь с множествами модуляций, 2 балла – снижены модуляции речи, однако эмоциональная окраска речи сохранена, 1 балла снижены модуляции, нет эмоциональной окраски «телеграфный стиль», 0 баллов – речь единичными словами).

Наличие фонемических и фонематических парафазий (по 1 баллу за каждую парафазию в течение 3 минут).

Грамматический компонент речи (употребление предлогов, приставок, правильность согласования) – каждая грамматическая ошибка оценивается в 1 балл).

Оценивается общее количество пауз в речи (в секундах).

Оцениваются эпизоды «поиска слов» 1 балл за каждый эпизод

Оценивается использование слов «общих категорий» – по 1 баллу за каждое слово.

Описание картинки

Предлагается стандартная картинка на описание происходящего.

Оценка

Оценивается количество названных мини-сюжетов (максимально 10 – за каждый названный по 1 баллу)

Оценивается наличие уточняющих слов (прилагательных, причастий, деепричастий) – по 5 бальной оценке)

Оценивается наличие составленных предложений: подлежащее и сказуемое – по 1 баллу за каждое предложение.

Оценивается общее количество слов за 1 минуту.

Оценивается общее количество слов за описание.

Повторение

Повторение слов: 5 коротких: мыло, кровля, солнце, лес, ведро; 5 длинных: телеграф, гиппопотам, фортепиано, параллелепипед, нарастание.

Повторение последовательности чисел в прямом и обратном порядке (по 1 баллу за каждую последовательность) – максимально 10 баллов

Подбор

8 изображений действий, где необходимо подобрать глагол – максимально 8 баллов по 1 баллу за каждый правильный ответ.

Понимание

8 изображений, где необходимо показать предмет относительно другого предмета (по команде исследователя) – по 1 баллу за каждое изображение, максимум 8.

5 комплексов из 4 картинок, где нужно выбрать лишнее – максимально 4 балла.

5 вопросов нахождения обобщающего слова – 1 балл за каждое, максимум 5.

Письмо

Написать известное четверостишие.

Оценивается правильность написания слов: отдельно учитываются моторные и сенсорные ошибки.

Самостоятельное написание предложения (максимально 1 балл).

Подбор пропущенных букв в словах (максимально 5 баллов, по 1 баллу за каждое правильное слово).

Расстановка букв в словах, близких по звучанию (максимально 5 баллов).

Чтение

1 установленный абзац (оценивается беглость речи (5 бальная оценка), скорость (секунды), количество ошибок в словах (по 1 баллу за ошибку).

Счет

5 примеров (по 1 баллу за каждый выполненный).

Последовательное вычитание (5 этапов – по 1 баллу за выполнение).

Итоговая оценка складывается из суммирования ошибок по моторному компоненту, по сенсорному компоненту. По количеству выполненных заданий на различные аспекты речи:

- скорость речи,
- развернутость речи,
- интонации.

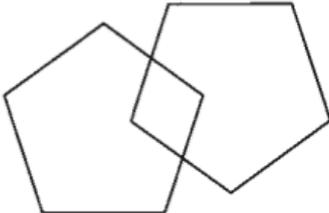
2.2.1. Оценка когнитивных нарушений

Для оценки когнитивных нарушений были использованы следующие шкалы и опросники.

1. Шкала MMSE (Folstein et al., 1975)

Шкала MMSE – комплексная шкала, которая включает различные подразделы, и часто используется как скрининговый инструмент для диагностики когнитивного дефицита и определения его степени тяжести. Включает подмножество субтестов: ориентация (как во времени, так и в месте), субтест на выявление нарушений памяти, раздел по оценке внимания, нарушений речи, а также задания, направленные на оценку конструктивного праксиса. Каждый из разделов имеет бальную оценку. После проведения всех субтестов оценка суммируется и выставляется итоговый балл. Максимально-возможная оценка по краткой шкале исследования психического статуса – это 30 баллов. При оценке 24 балла и менее с высокой чувствительностью и специфичностью можно диагностировать деменцию.

Таблица 2.3 – Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

<i>Проба</i>	<i>Оценка</i>
1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0–5
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0–5
3. Восприятие: Повторите три слова: яблоко, стол, монета	0–3
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз либо: Произнесите слово «земля» наоборот	0–5
5. Память: Вспомните 3 слова (см. пункт 3)	0–3
6. Речь:	
6.1. Показываем ручку и часы, спрашиваем: «Как это называется?»	0–2
6.2. Просим повторить предложение: «Никаких если, и или но»	0–1
6.3. Выполнение 3-этапной команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	0–3
6.4. Прочтите и выполните: «Закройте глаза».	0–2
6.5. Напишите предложение.	0–1
7. Скопируйте рисунок: 	0–1
Всего:	0–30

Адденбрукская когнитивная шкала (ACE-R) (Mioshi E. et al., 2006).

Адденбрукская когнитивная шкала включает различные субтесты, которые позволяют оценивать различные когнитивные домены. Так, она разделена на 5 крупных разделов: тесты для оценки внимания и ориентации, выявление амнестических расстройств (субтест память), проверка речевой беглости (раздел речевая активность), субтест речь, а также тесты, направленные на выявление зрительно-пространственных нарушений. Из Адденбрукской шкалы можно извлечь балл MMSE, что позволяет использовать одну шкалу с двойной задачей. Адденбрукская шкала – более комплексная, включает большой набор тестов на речевую функцию. Кроме того, она более развернутая и подробная, что значительно повышает ее чувствительность и специфичность в диагностике деменции за счет более комплексной и детальной оценки.

2.1. *Субшкала «Внимание и ориентация»*: проверка временной ориентации (называние текущего числа, месяца, года, указания дня недели и времени года), а также оценка ориентации в месте (назовите страну, город в котором находитесь, район этого города, какой этаж, и какой кабинет). Проводится тест на возможность запоминания (3 слова, которые по смыслу не связаны между собой), для проверки внимания и концентрации проводится либо обратный счет с вычитание из 100 по 7, либо можно использовать названия слова по буквам в обратном порядке. Итоговый балл (максимальный) – 18.

2.2. *Субшкала «Память»*: пациента просят назвать 3 слова, которые запомнили ранее (происходит отвлечение внимания), проверяется антероградная память (необходимо запомнить имя и фамилию человека и его адрес (город, улицу, номер дома и т. д.), а также возможности ретроградной памяти (просят назвать 4 бывших президентов и настоящего), затем через серию тестов для отвлечения внимания просят пациента воспроизвести данные человека, который запоминался в начале раздела. При трудностях самостоятельного воспроизведения предлагаются подсказки, и оценивается опосредованное узнавание. Данная шкала дает максимально 26 баллов.

2.3 *Субшкала «Речевая активность»* включает 2 основных раздела:

1) проверка фонетически опосредованных ассоциаций (речевой активности) – просят пациента назвать как можно больше слов на букву Л в течение одной минуты (без каких-либо собственных имен и названий);

2) называние семантически опосредованных ассоциаций – пациенту предлагается называние слов, относящихся к какой-то смысловой категории (в данном случае растения), также в течение минуты. Считается итоговое количество названных слов, и от этого уже присуждается определенное количество баллов: максимально по 7 баллов за каждый подраздел субтеста.

2.4. *Субшкала речь* включает в себя оценку возможности понимания речевой информации (и письменная и устная речь), предлагается называть 12 изображений, выбрать предметы, соответствующие 4 заданным категориям (категорийная

принадлежность), оценивается возможность письменной речи. Данная шкала максимально оценивается в 26 баллов.

Таблица 2.4 – Адденбрукская шкала, модифицированная версия (АСЕ-R)

<i>Подшкала</i>	<i>Тесты</i>	<i>Оценка</i>
Ориентировка и внимание	1. Ориентировка во времени (число, месяц, год, день недели, время года)	0–5
	2. Ориентировка в месте (страна, область, город, клиника, этаж)	0–5
	3. Восприятие (Повторите три слова: карандаш, дом, копейка)	0–3
	4. Серийный счет («от 100 отнять 72»)	0–5
		0–18
Память	1. Воспроизведение 3 слов (из предыдущего пункта)	0–3
	2. Повторение: Алексей Костин, Садовый Проспект 73, Троицк, Краснодарский край (3 попытки)	0–7
	3. Фамилия действующего президента России, предыдущего, СССР, США	0–4
	4. Воспроизведение: Алексей Костин, Садовый Проспект 73, Троицк, Краснодарский край	0–7
	5. Воспроизведение с подсказками: Алексей Костин, Садовый Проспект 73, Троицк, Краснодарский край	0–5
		26
Речевая активность	1. Фонетическая (называние за 1 минуту нарицательных имен существительных на букву Л)	0–7
	2. Семантическая (называние за 1 минуту животных).	0–7
		0–14
Речь	1. «Прочтите и выполните: Закройте глаза»	0–1
	2. Выполнение 3-этапной команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	0–3
	3. Напишите предложение	0–1
	4. Повторите: «гоппопотам, эксцентричность, нечленораздельный, статистический»	0–2
	5. Повторите: «Над, за и под»	0–1
	6. Повторите «Не то чтобы и да»	0–1
	7. Называние 12 картинок	0–12
	8. Покажите картинки, связанные с монархией, сумчатыми, Антарктикой, мореплаванием	0–4
	9. Чтение слов с пропущенными буквами	0–1
		0–26
Зрительно-пространственные функции	1. Копирование пятиугольников.	0–1
	2. Копирование куба.	0–2
	3. Тест рисования часов.	0–5
	4. Подсчет точек.	0–4
	5. Распознавание букв.	0–4
		0–16
Всего		0–100

2.5. Субшкала с оценкой зрительно-пространственных нарушений состоит из копирования фигур (перекрещенный пятиугольники и рисование куба), тест

рисования часов, возможности подсчета разного количества точек, «зашумленные» буквы. По данному разделу пациент может максимально набрать 18 баллов.

Результат оценивается сложением баллов по каждой субшкале, что и дает итоговый балл Адденбрукской шкалы. Максимально: 100 баллов. При оценке менее 88 баллов с высокой чувствительностью и специфичностью можно диагностировать деменцию.

3. Тест 3-КТ

Тест 3-КТ (три когнитивных нейропсихологических теста) может применяться как для скрининга на когнитивные нарушения, так и для диагностики определенных нозологических форм путем выделения специфического нейропсихологического профиля. Тест 3-КТ включает 3 субтеста:

3.1. *Тест на речевую активность.* За 1 мин пациент должен назвать как можно больше слов из определенно заданной категории (растений или животных) 0 – это семантически опосредуемые ассоциации и слов. Потом засекается еще 1 минута, и пациент называет как можно больше слов, которые начинаются на строго заданную букву (оригинальный тест подразумевает «Л»). Норма: назвать более 18 слов из категории (допустимая норма для старческого возраста 16) и более 14 слов на букву «Л» (для старческого возраста 14).

3.2. *Оценка зрительной памяти.* Для запоминания предлагается 12 не связанных между собой изображений. Учитывается как возможность немедленного их воспроизведения, так и через какое-то время после отвлечения внимания. При нарушении самостоятельного называния пациенту предлагается опосредованное узнавание с помощью подсказки: 48 изображений, где необходимо просто найти то, что пациент запомнил. Врач учитывает как самостоятельное воспроизведение, так и воспроизведение с помощью подсказки.

3.3. *Тест рисования часов.* Пациенту дается инструкция: нарисовать круг внутри круга, расставить цифры так, чтобы получился циферблат часов, а также указать время так, чтобы часы показывали 20 минут восьмого (задаваемое время может меняться, но необходимо, чтобы стрелки находились в разных частях циферблата). Оценка проводится по 5- и 10-балльной системе. Максимум 5 баллов: 1

балл – замкнутый правильный круг, 2 балла – наличие всех цифр (от 1 до 12 в соответствующей зоне, правильный порядок и адекватное расстояние между ними), 2 балла – за корректное рисование стрелок (сходятся в середине круга, часовая стрелка не больше минутной)

4. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)

Шкала MoCA используется для скрининга когнитивных нарушений. MoCA состоит из разделов: на оценку регуляторных возможностей, выявление нарушений памяти, оценка внимания, нарушений речи, а также ориентации в месте и времени и зрительно-конструктивных навыков.

Максимально возможное количество баллов – 30, оценка менее 26 баллов свидетельствует об умеренном когнитивном расстройстве, менее 24 баллов – о возможной деменции.

2.2.2. Оценка двигательных нарушений

Оценка симптомов паркинсонизма проводилась с применением части III Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества БП и расстройств движений (MDS UPDRS). В ходе исследования использовались следующие суммарные показатели:

- 1) общий суммарный показатель двигательных нарушений;
- 2) общий суммарный показатель акционного тремора (сумма всех субтестов, анализирующих выраженность акционного или постурального тремора);
- 3) общий суммарный показатель тремора покоя (сумма всех субтестов, анализирующих выраженность тремора покоя);
- 4) общий суммарный показатель ригидности (сумма всех субтестов, анализирующих выраженность ригидности);
- 5) общий суммарный показатель брадикинезии (сумма всех субтестов, анализирующих выраженность брадикинезии);
- 6) общий суммарный показатель аксиальных нарушений/нарушений ходьбы (сумма всех субтестов, анализирующих выраженность брадикинезии).

2.2.3. Оценка нейропсихиатрических нарушений

Нейропсихиатрические нарушения оценивались по шкале NPI-12 (Cummings et al., 1994).

Шкала NPI состоит из 12 субшкал: бред; галлюцинации, возбуждение/агрессия; депрессия/дисфория; тревога; приподнятое настроение / эйфория; апатия/безразличие; расторможенность; раздражительность/лабильность; стереотипные действия; нарушение поведения пациента в ночное время; аппетит / прием пищи. Оценка основывается на беседе врача с лицом, осуществляющим уход за пациентом.

По каждому типу расстройств определяется 4 показателя:

1) частота возникновения: 1 балл – редко (реже 1 раза в неделю); 2 балла – сравнительно часто (примерно 1 раз в неделю); 3 балла – часто (несколько раз в неделю); 4 балла – очень часто (ежедневно или постоянно);

2) тяжесть: 1 балл – легкая степень; 2 балла – средняя степень (возможна коррекция ухаживающим лицом); 3 балла – выраженная степень (коррекция ухаживающим лицом затруднена);

3) общая оценка – результат умножения частоты и тяжести;

4) дистресс (утомление) у ухаживающего лица: 0 баллов – нет; 1 балл – минимальный; 2 балла – легкий; 3 балла – умеренный; 4 балла – тяжелый; 5 баллов – крайне тяжелый.

Суммирование общей оценки по каждому расстройству дает общую оценку по NPI, которая колеблется от 0 до 144 баллов.

3. Для оценки депрессии использовалась **Шкала Гамильтона для оценки депрессии** (Hamilton psychiatric rating scale for depression, HADS, или HAM-D, 1959). Шкала включает 21 пункт, из которых с 1-го по 17-й пункты – общий балл, который определяет тяжесть депрессии, а с 18-го по 21-й пункты – общий балл, который определяет наличие дополнительных симптомов и определение подтипа депрессии. Тяжесть депрессии согласно баллам:

– 0–7 – норма;

– 8–13 – легкое депрессивное расстройство;

- 14–18 – средней тяжести проявления депрессии;
- 19–22 – выраженное депрессивное расстройство;
- более 23 – крайне выраженное депрессивное расстройство.

2. Для оценки тревоги применялась **Шкала оценки тревоги Гамильтона** (Hamilton Anxiety Rating Scale [Hamilton M., 1959]), которая включает 14 пунктов, по оценке психических и соматических проявлений тревоги, в течение нескольких предшествующих дней и недель. Проявление тревоги согласно полученному баллу:

- 0–7 баллов – отсутствие тревожного синдрома;
- 8–19 баллов – умеренно выраженная тревога;
- 20 баллов и выше – как выраженная тревога.

О симптомах депрессии свидетельствует суммарная оценка 8 баллов и выше.

4. Для оценки апатии использовалась шкала S. Starkstein и соавт. Шкала содержит 14 вопросов, оценивающих эмоциональную уплощенность, снижение инициативы и снижение интересов. По каждому пункту выставляется балл от 0 до 3, затем результаты суммируются. Апатия считается клинически значимой, если пациент набирает 14 баллов и более.

Оценка нейровизуализационных данных:

Нейровизуализационное исследование

*Магнитно-резонансная томография головного мозга (T1, T2, T2*GRE, DWI, FLAIR)*

Оценка степени и локализации корковой атрофии:

- Визуальная рейтинговая шкала медиальной височной атрофии (Scheltens P., 1995);
- Визуальная рейтинговая шкала атрофии передне-поясной коры (Kirps et al. 2006);
- Визуальная рейтинговая шкала атрофии орбитомедиальных отделов (Koedam et al. 2011);
- Визуальная рейтинговая шкала атрофии задних корковых отделов (Davies et al., 2009);

– Визуальная рейтинговая шкала атрофии передних височных отделов (Hornberger et al., 2010);

– Визуальная рейтинговая шкала атрофии островковой доли (Ambikairajah et al., 2014);

– Визуальная рейтинговая шкала глобальной кортикальной атрофии (Pasquier S., 1997).

Оценка степени поражения белого вещества:

– Шкала оценки степени поражения белого вещества (Fazekas F. et al., 1987).

Статистический анализ и обработка материала проводились с использованием программного пакета «Statistica 8.0» и «R» версия 3.6.2. Использовались методы описательной статистики, t-критерий сравнения 2 выборок, дисперсионный анализ, кластерный анализ, многофакторный анализ, анализ главных компонент, дисперсионный анализ с повторными измерениями, множественный регрессионный анализ, логлинейный анализ с построением ROC-кривых.

Глава 3. КОНЦЕПЦИЯ ДИСФАЗИЙ

По результатам развернутой оценки нарушений речи нами был проведен кластерный анализ для выявления возможных подтипов речевых расстройств у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Результаты кластерного анализа представлены на Рисунке 3.1.

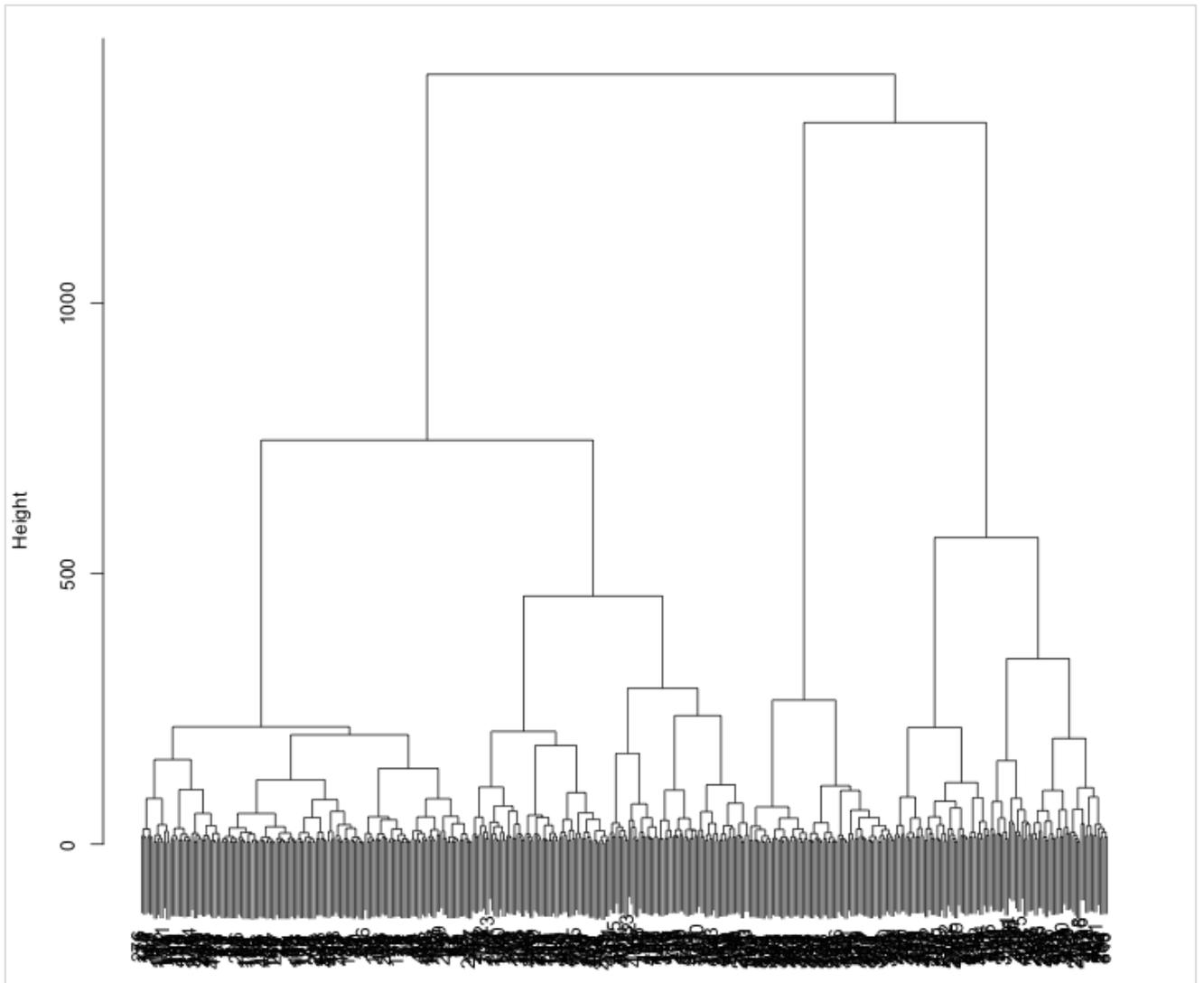


Рисунок 3.1 – Кластерный анализ по различным речевым доменам пациентов основной группы

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 (1 – loading) (Таблица 3.1)

Таблица 3.1 – Распределение нагрузки каждого фактора в формировании подтипов дисфазии (1 = loading, коэффициент значимости и нагрузки каждого признака)

	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			
существит.	-0,164	0,547		0,362			-0,138	0,229	
Описание						0,357		0,357	
Палилалия			0,991						
Повторение 1 ¹								0,691	
Повторение 2 ²	0,331					0,102	0,254	0,159	
Понимание				0,561				-0,212	
Праксис							0,539		
Синтаксис 1 ³							-0,157		0,551
Синтаксис 2 ⁴	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.

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.

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

- 1) аграмматическая,
- 2) аномическая,
- 3) диспросодическая,
- 4) семантическая,
- 5) дизрегуляторная,
- 6) адинамическая,
- 7) апраксическая,
- 8) логопеническая,
- 9) деконструктивная.

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

Аграмматическая дисфазия характеризовалась наличием аграмматизмов, неправильным употреблением фонем и морфем, при сохранности понимания и относительной сохранности называния. Отмечались: снижение скорости речи, запинки в произношении, парафазии, обеднение структуры фраз и предложений со значительным упрощением структуры. Формировались запинки в словах, заикания, причем чаще всего при переходе одной морфемы в другую (в середине слова)

Аномическая дисфазия – наиболее значимый дефект отмечался в нарушении называния и подбора слов, без нарушения по другим доменам. Не отмечалось аграмматизмов, нарушения понимания и построения синтаксических конструкций.

Речь оставалась достаточно быстрой, хорошо модулированной с использованием описательных характеристик предметов вместо непосредственных названий.

Диспросодическая дисфазия характеризовалась практически изолированным нарушением интонации и речевой модуляции, в отсутствии нарушений в тестах на оролингвальную апраксию (пациенты могли поцокать, посвистеть и т. д.). Не отмечалось аграмматизмов ни в произвольной речи, ни в письме. Оставалось сохранным понимание и построение синтаксических конструкций. В назывании мог отмечаться дефект произношения, однако, подбор слова был не нарушен. Особенностью являлось разделение слов на отдельные слоги с акцентом на гласные, их «растягиванием» и появление дополнительных гласных, которые, однако, возникали не между словами и фразами, а между отдельными слогами.

Семантическая дисфазия характеризовалась доминирующим нарушением понимания, что проявлялось отклонениями в тестах на выбор слов в соответствии с категорией, трудностями поиска обобщающего слова и понимания разницы схожих между собой понятий. При этом при демонстрации написанного синтаксического материала с ошибками пациенты могли их идентифицировать. Общая скорость речи оставалась интактной, отмечалось большое количество парафазий с заменой слов близких по значению.

Дизрегуляторная дисфазия характеризовалась наличием в речи эхолалии, в меньшей степени палилалии. Мы предполагаем, что развитие подобного типа дисфазии может быть связано с трудностями регуляции и переключения различных этапов выполнения речевой программы, что приводит к тому, что вместо самостоятельной произвольной речи, пациент начинает повторять за исследующим и за самим собой. Могут быть запинки в речи, но они не связаны со структурой слова, и в отличие от аграмматической дисфазии не имеют четкой связи с морфемами. При этом типе дисфазии не нарушено называние, нет аграмматизмов, сохранно восприятие синтаксически сложных конструкций. При этом 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.

Апраксическая 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. Пациенты с логопенической дисфазией, несмотря на схожесть с аномическим вариантом, не испытывают значительных трудностей в назывании. Речь модулирована, аграмматизмы отсутствуют, нет нарушений понимания.

Деконструктивная дисфазия формируется за счет практически изолированного нарушения понимания сложных синтаксических конструкций. Данный тип наиболее схож с семантической афазией по классификации А. Р. Лурии. 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, которые подчёркивают выявленные трудности формирования общей конструкции. При этом практически не отмечается ошибок и аграмматизмов по другим морфемам. По-нашему мнению, данная форма может быть связана не только с речевыми, но и со зрительно-пространственными нарушениями.

Глава 4. РОЛЬ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Всем пациентам, включенным в основную группу, проводилась МРТ головного мозга. Из 428 пациентов данные нейровизуализации предоставили 375 пациентов (у остальных невозможно было выполнить в связи с наличием противопоказаний). Оценка проводилась по 6 «зонам интереса» локальной корковой атрофии с использованием рейтинговых визуальных 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. Согласно одномерному дисперсионному анализу группы с различными подтипами дисфазии достоверно отличались между собой по локализации корковой атрофии и степени поражения белого вещества, оцениваемого по шкале Fazekas (Таблица 4.1). При попарном сравнении каждого из подтипов между собой были выявлены следующие закономерности. Наименьшая степень глобальной кортикальной атрофии выявлялась при адинамической и диспросодической дисфазиях. При этом логопеническая характеризовалась достаточно значимой общей диффузной атрофией, определяемой по показателям шкалы GCA (Таблица 4.2).

Таблица 4.1 – Различия локализации и степени корковой атрофии в зависимости от наличия и подтипа дисфазии

	<i>Число степеней свободы (Df)</i>	<i>Сумма квадратов отклонений (Sum of Sq)</i>	<i>Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)</i>	<i>F-критерий</i>
Глобальная кортикальная атрофия	8	34,6	4,33	8,54***
Медиально-височная	8	228,9	28,6	58,9***
Передне-височная	8	108,0	13,5	32,9***
Передне-поясная	8	51,7	6,5	17,4***
Островковая	8	68,5	8,6	22,3***
Орбито-медиальная	8	88,6	11,1	32,5***
Задняя корковая	8	68,87	8,61	22,1***
Fazekas	8	67,5	8,4	22,2***
<i>Примечание. *** – p < 0,0001</i>				

Таблица 4.2 – Парной сравнение различных подтипов лисфазии по степени выраженности глобальной кортикальной атрофии

	<i>Ожидание</i>	<i>Станд. ошибка</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>
Диспросодическая – динамическая	0,025	0,131	0,194	1,0
Апрактическая– динамическая*	0,573	0,148	3,874	0,04
Дизрегуляторная – динамическая	0,229	0,148	1,550	0,826
Логопеническая – динамическая	0,762	0,122	6,266	< 0,001
Деконструктивная – динамическая	0,413	0,116	3,715	0,007
Аномическая – динамическая	0,646	0,113	5,696	< 0,001
Семантическая – динамическая	0,390	0,139	2,805	0,114
Аграмматическая – динамическая	0,570	0,160	3,571	0,011
Апрактическая– диспросодическая	0,548	0,164	3,342	0,024
Дизрегуляторная – диспросодическая	0,204	0,164	1,244	0,944
Логопеническая – диспросодическая	0,736	0,140	5,238	< 0,001
Деконструктивная – диспросодическая	0,406	0,136	2,988	0,069
Аномическая – диспросодическая	0,621	0,134	4,647	< 0,001
Семантическая – диспросодическая	0,365	0,156	2,339	0,313
Аграмматическая – диспросодическая	0,545	0,175	3,121	0,047
Дизрегуляторная – апрактическая	-0,344	0,178	-1,932	0,583
Логопеническая – апрактическая	0,189	0,157	1,203	0,954
Деконструктивная – апрактическая	-0,141	0,153	-0,928	0,991
Аномическая – апрактическая	0,073	0,151	0,488	0,999
Семантическая – апрактическая	-0,183	0,171	-1,069	0,977
Аграмматическая–апрактическая	-0,002	0,188	-0,013	1,000
Логопеническая – дизрегуляторная	0,532	0,157	3,396	0,020
Деконструктивная – дизрегуляторная	0,202	0,153	1,325	0,920
Аномическая – дизрегуляторная	0,417	0,151	2,770	0,122
Семантическая – дизрегуляторная	0,161	0,171	0,944	0,990
Аграмматическая – дизрегуляторная	0,341	0,188	1,816	0,663
Деконструктивная – логопеническая	-0,330	0,127	-2,595	0,185
Аномическая – логопеническая	-0,115	0,124	-0,992	0,991
Семантическая – логопеническая	-0,371	0,149	-2,498	0,228
Аграмматическая – логопеническая	-0,191	0,168	-1,137	0,967
Аномическая – деконструктивная	0,215	0,120	1,798	0,675
Семантическая – деконструктивная	-0,041	0,144	-0,285	1,000
Аграмматическая – деконструктивная	0,139	0,164	0,848	0,995
Семантическая – аномическая	-0,256	0,142	-1,802	0,672
Аграмматическая – аномическая	-0,075	0,162	-0,468	0,999
Аграмматическая – семантическая	0,180	0,181	0,994	0,985

Группы с различными подтипами дисфазии достоверно отличались и по представленности и выраженности медиально-височной атрофии. Аномическая дисфазия характеризовалась наиболее значимой атрофией медиальных отделов височной доли по сравнению со всеми остальными подтипами. Выраженные атрофические изменения в этой зоне отмечены и при логопенической дисфазии. Деконструктивная и адинамические подтипы характеризовались относительно сохранностью медиально-височных отделов по МРТ (Рисунок 4.1)

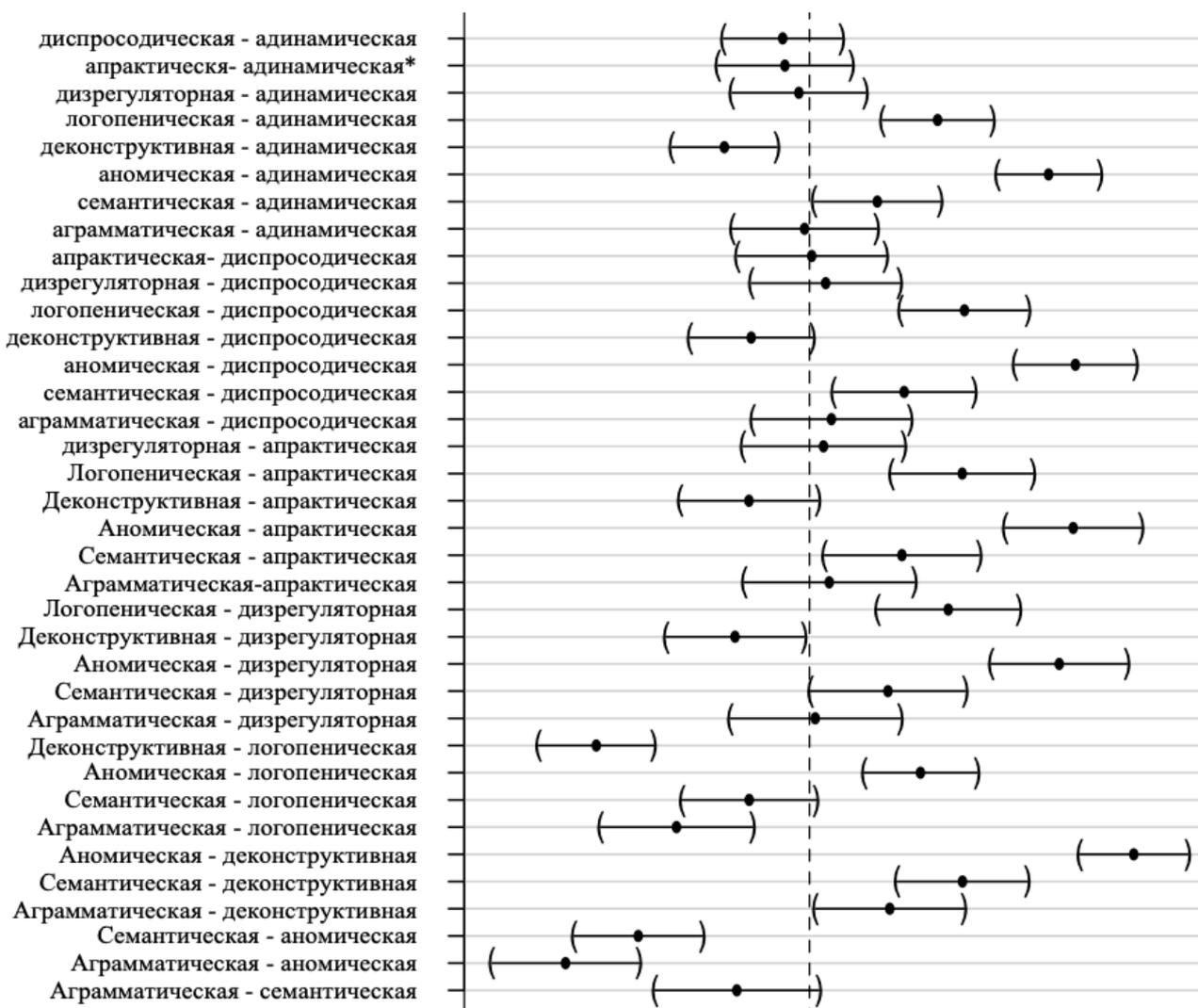


Рисунок 4.1 – Попарное сравнение различных подтипов дисфазии по степени медиально-височной атрофии

Атрофия передних височных отделов была наиболее облигатна для семантической дисфазии и отличала ее от всех остальных подтипов дисфазии. При аномической дисфазии передне-височные атрофические изменения были достоверно

более значимы, чем при адинамической, апрактической, аграмматической и деконструктивной дисфазиях (Рисунок 4.2).

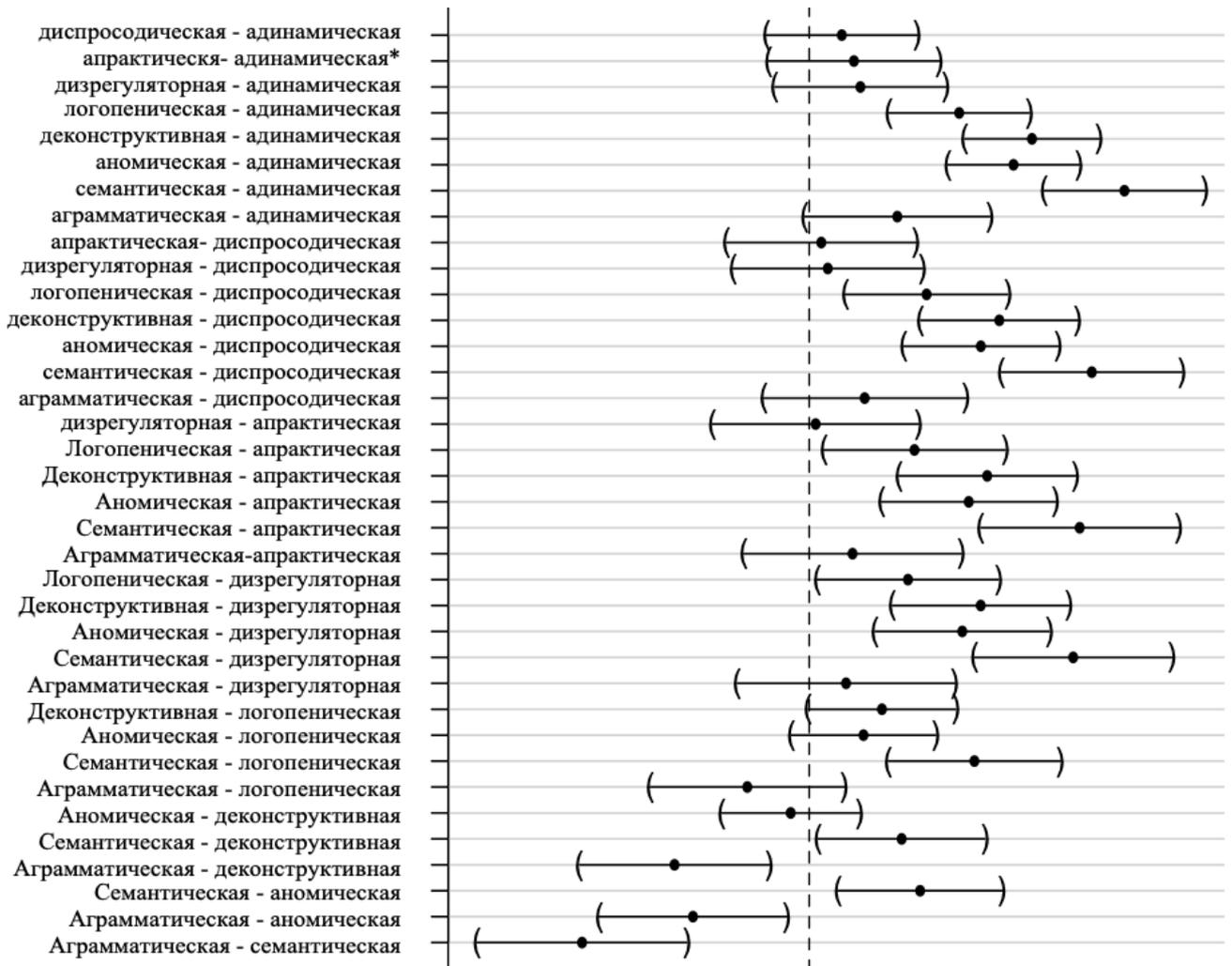


Рисунок 4.2 – Попарное сравнение различных подтипов дисфазии по степени передне-височной атрофии.

Орбито-медиальная атрофия преобладала у пациентов с дизрегуляторной дисфазией, отличая ее от всех других форм. В сравнении с аномической, семантической и логопенической дисфазиями атрофия орбито-медиальных отделов лобной доли была более значима у пациентов с семантической и аграмматической дисфазиями (Рисунок 4.3).

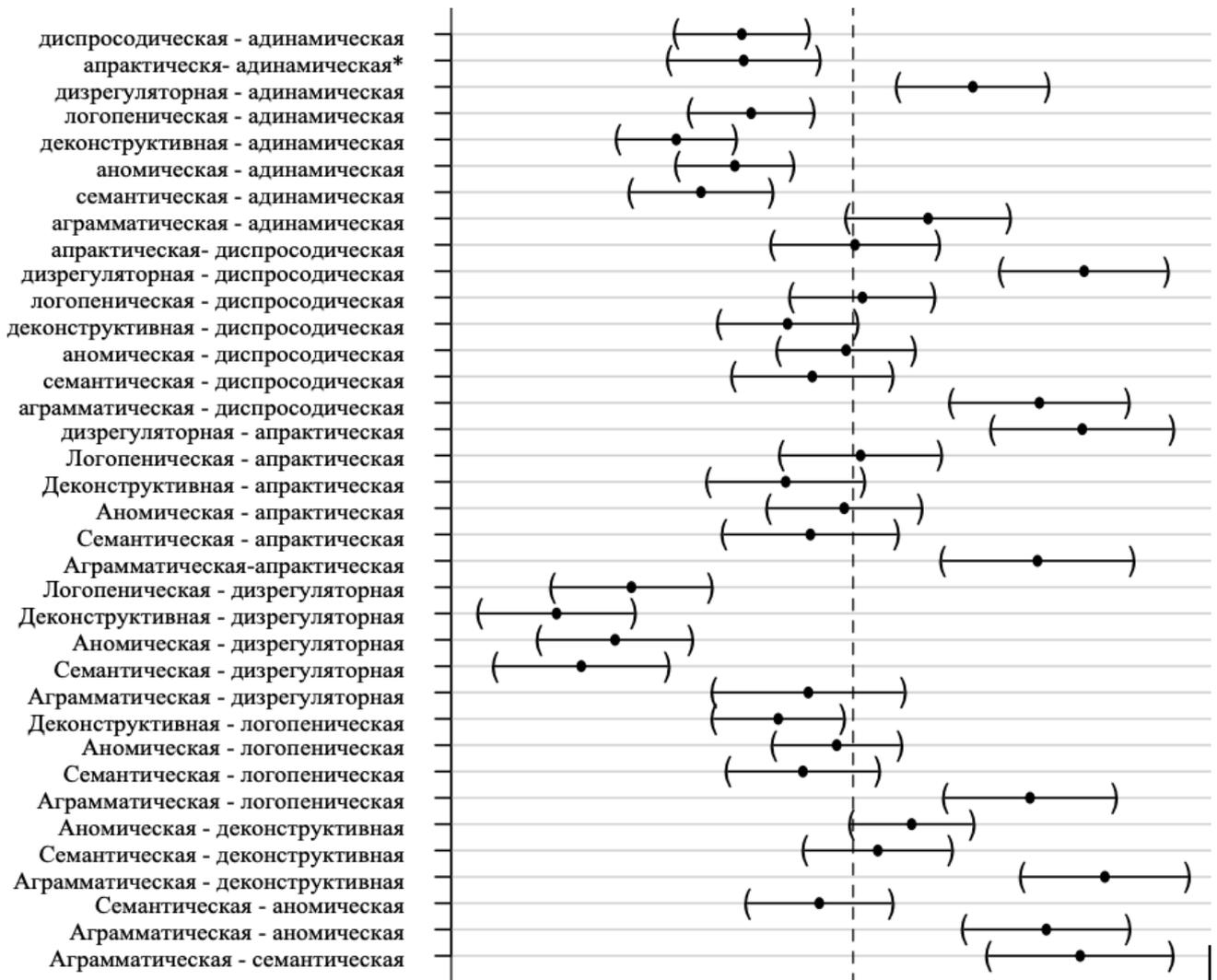


Рисунок 4.3 – Попарное сравнение различных подтипов дисфазии по степени орбито-медиальной атрофии.

Выявлена разная степень задней корковой атрофии, которая напрямую была связаны с выделенным подтипом дисфазии. Здесь разброс оказался достаточно широким. Атрофия более задних отделов преобладала у пациентов с деконструктивной дисфазией и при наличии логопенического подтипа. У пациентов с более «передними» подтипами дисфазии: дизрегуляторной, аграмматической выраженность атрофии задних корковых отделов достоверно была ниже в сравнении с другими подтипами (Рисунок 4.4).

Учитывая высокую вариативность оценок по шкалам, большое количество корковых зон, включенных в анализ, а также 9 исследуемых групп, по которым мы выполнили многофакторный анализ. Целью данного анализа было определить

значимость каждого из подтипов локальной корковой атрофии для формирования подтипа дисфазии.

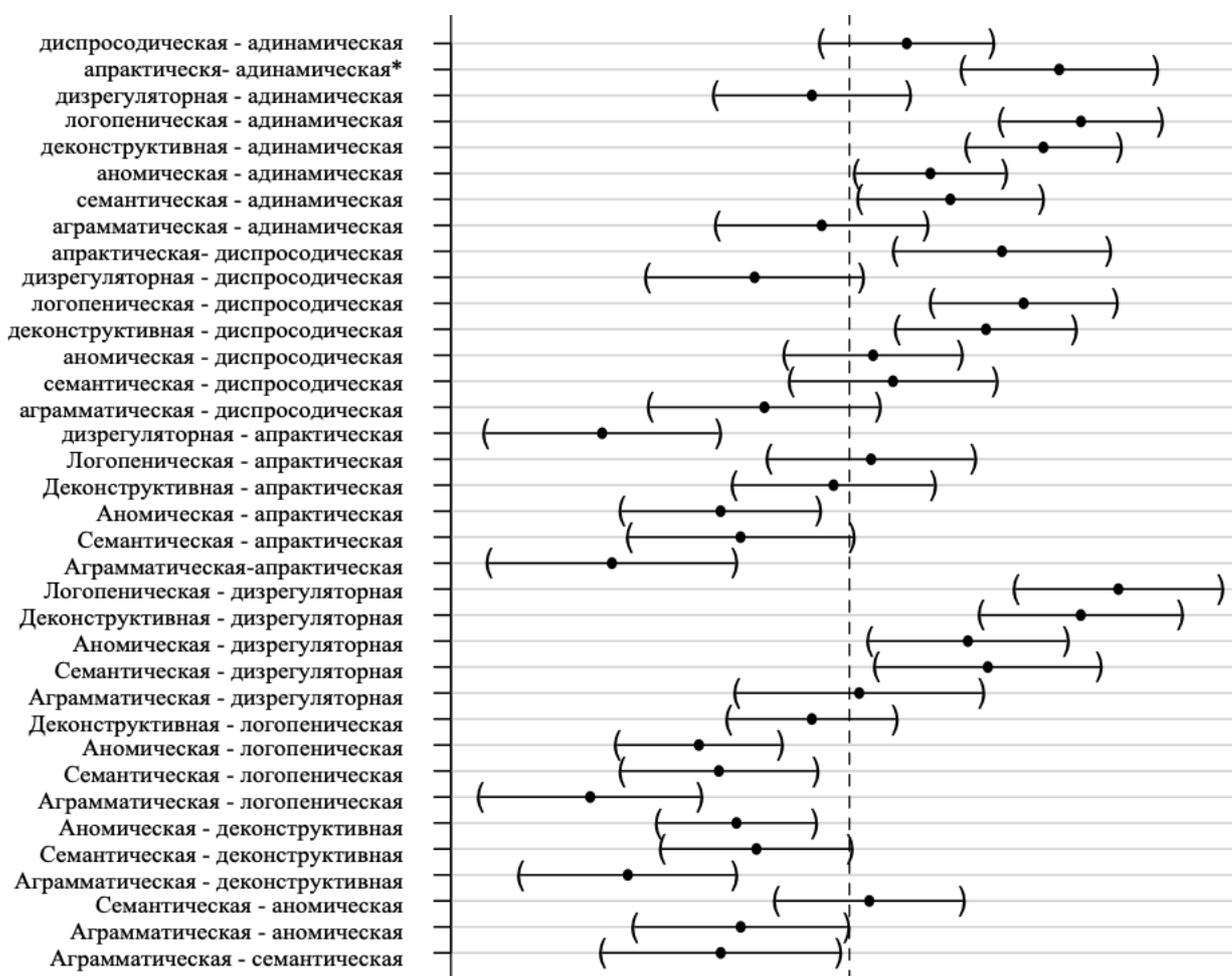


Рисунок 4.4 – Попарное сравнение различных подтипов дисфазии по степени орбито-медиальной атрофии.

В ходе многофакторного анализа с определением χ -теста была оценено значение различных паттернов кортикальной атрофии в развитии каждого из подтипов дисфазии. Как и ожидалось, большинство подтипов дисфазии были ассоциированы с несколькими вариантами локальной атрофии, учитывая их относительную зональную близость и диффузный дегенеративный процесс. Однако даже если какая-то атрофия отмечалась в нескольких подтипах, они отличались по зонам дополнительной атрофии, а также сохранным зонам, которые в таблице представлены отрицательным коэффициентом.

Таблица 4.3 – Определение значимости нейровизуализационных изменений для χ^2 -теста, представлены результаты при $p < 0,05$)

	Глобальная корти-каль-ная	Зад-няя	Медиа-льно-ви-сочная	Орбито-медиа-льная	Остров-ковая	Передне-височная	Передне-поясная	Fazekas
Адинамическая	-5,2	-5,6	-2,9	5,4	-6,6	-7,7	-5,7	9,1
Диспросодическая	-3,4		-3,3		-6,5	-4,0	3,1	
Апрактическая		3,8	-2,7			-2,9	-2,5	
Дизрегуляторная		-4,5	-2,1	8,0		-2,6	2,6	2,1
Логопеническая	4,0	6,3	4,7					-3,8
Деконструктивная		5,0	-7,7	-6,2	3,4	5,2	-5,1	-3,8
Аномическая	3,2		12,5	-2,7	6,0	4,4	3,9	
Семантическая				3,2		7,3	3,2	-5,8
Аграмматическая		-3,7		5,6			4,2	

Так, преимущественно «задние» варианты дисфазии: апрактическая, логопеническая и деструктивная, несмотря на общую для всех, преимущественно теменную, атрофию, характеризовались разными паттернами. 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.

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. 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.



Рисунок 4.5 – Паттерны кортикальной атрофии при преимущественно задних подтипах дисфазии

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 изолированно 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.



Рисунок 4.6 – Паттерны кортикальной атрофии при преимущественно передних подтипах дисфазии



Рисунок 4.7 – Паттерны кортикальной атрофии при преимущественно височном вовлечении

Развитие диспросодической дисфазии было достоверно связано с изолированной атрофией в передне-поясной коре (зона, тесно связанная с эмоциональным восприятием). Подавляющее большинство пациентов имели выраженность атрофии поясной коры не менее 2 из 3 (Рисунок 4.8).

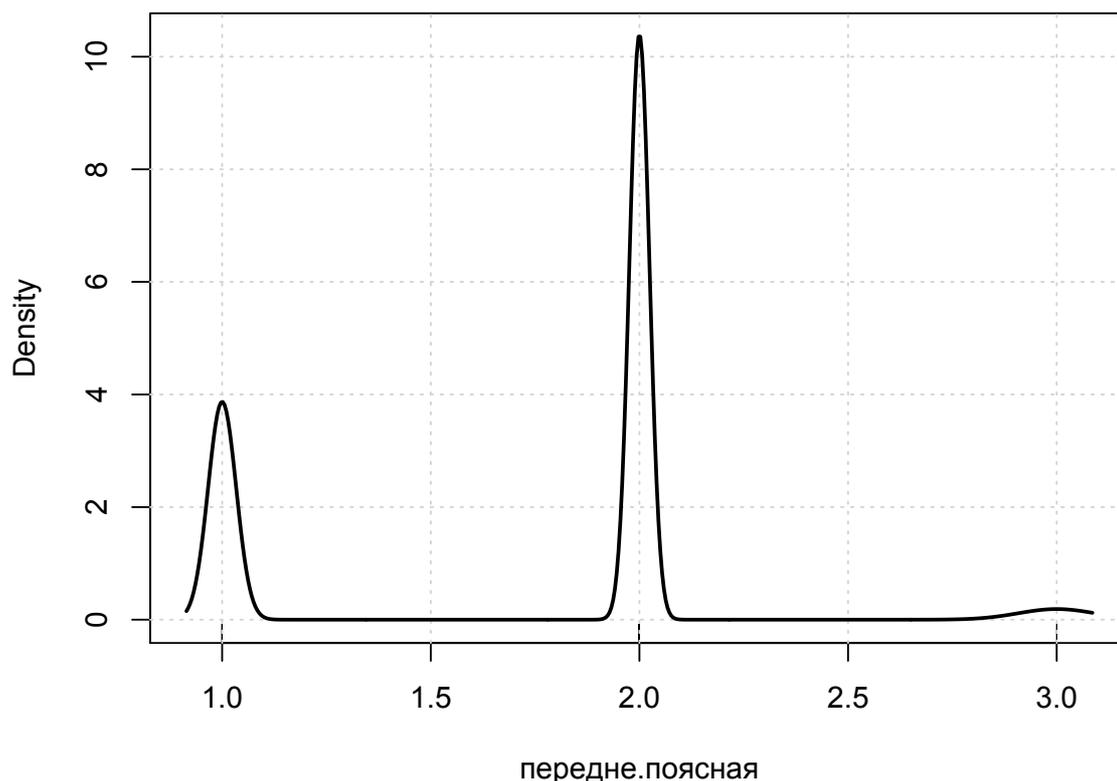


Рисунок 4.8 – Распределение оценок рейтинговой визуальной шкалы атрофии передне-поясных отделов

По всей видимости, нарушение голосовой модуляции, монотонность голоса связаны с первичным нарушением восприятия и оценки эмоций и осуществление их обратного контроля.

Кроме того, мы учитывали индекс межполушарной асимметрии, который рассчитывали путем деления поперечного размера переднего рога левого бокового желудочка на поперечный размер переднего рога правого бокового желудочка.

В зависимости от полученного индекса пациенты распределялись на следующие подгруппы по выраженности межполушарной асимметрии:

– нет ≤ 1 , либо = 1–1,1;

- минимальная = 1,2–1,3;
- умеренная = 1,4–1,5;
- выраженная $\geq 1,5$.

Группы достоверно отличались между собой по выраженности межполушарной асимметрии (Df = 8; Sum Sq = 15,53; Mean Sq = 1,94; F value = 45,25; $p < 0,0001$), а также по степени передне-задней асимметрии (Df = 8; Sum Sq = 42,78; Mean Sq = 5,35; F value = 136,6; $p < 0,0001$)

При попарном сравнении различных подтипов дисфазии между собой по степени выраженности межполушарного индекса показатели распределились следующим образом.

Таблица 4.4 – Отличие различных подтипов дисфазии по степени выраженности межполушарной асимметрии (попарной сравнение, дисперсионный анализ)

	<i>Ожидание</i>	<i>Станд. ошибка</i>	<i>t-value</i>
Диспросодическая – динамическая	0,120	0,038	3,159*
Апрактическая – динамическая*	0,220	0,043	5,110***
Дизрегуляторная – динамическая	0,010	0,043	0,231
Логопеническая – динамическая	0,220	0,035	6,226***
Деконструктивная – динамическая	0,136	0,034	4,011**
Аномическая – динамическая	0,420	0,330	12,717***
Семантическая – динамическая	0,485	0,041	11,978***
Аграмматическая – динамическая	0,586	0,047	12,606***
Апрактическая – диспросодическая	0,010	0,048	2,094
Дизрегуляторная – диспросодическая	-0,110	0,048	-2,308
Логопеническая – диспросодическая	0,100	0,040	2,446
Деконструктивная – диспросодическая	0,016	0,039	0,393
Аномическая – диспросодическая	0,300	0,039	7,713***
Семантическая – диспросодическая	0,365	0,045	8,039***
Аграмматическая – диспросодическая	0,466	0,051	9,169***
Дизрегуляторная – апрактическая	-0,210	0,052	-4,054**
Логопеническая – апрактическая	0,001	0,046	0,004

Продолжение таблицы 4.4

	<i>Ожидание</i>	<i>Станд. ошибка</i>	<i>t-value</i>
Деконструктивная – апрактическая	-0,084	0,044	-1,899
Аномическая – апрактическая	0,200	0,044	4,566***
Семантическая – апрактическая	0,265	0,050	5,336***
Аграмматическая – апрактическая	0,366	0,055	6,695***
Логопеническая – дизрегуляторная	0,210	0,046	4,606***
Деконструктивная – дизрегуляторная	0,126	0,044	2,828
Аномическая – дизрегуляторная	0,410	0,044	9,356***
Семантическая – дизрегуляторная	0,475	0,050	9,560***
Аграмматическая – дизрегуляторная	0,576	0,055	10,533***
Деконструктивная – логопеническая	-0,085	0,037	-2,283
Аномическая – логопеническая	0,200	0,036	5,503***
Семантическая – логопеническая	0,265	0,043	6,130***
Аграмматическая – логопеническая	0,366	0,049	7,486***
Аномическая – деконструктивная	0,284	0,035	8,174***
Семантическая – деконструктивная	0,350	0,042	8,331***
Аграмматическая – деконструктивная	0,450	0,048	9,432***
Семантическая – аномическая	0,065	0,041	1,575
Аграмматическая – аномическая	0,166	0,047	3,516*
Аграмматическая – семантическая	0,101	0,053	1,915
<i>Примечание.</i> * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,0001$			

Наиболее значимая степень межполушарной асимметрии отмечена у пациентов с аграмматической, аномической и семантической дисфазиями. Наименьшей фокальностью обладали динамическая и диспросодическая дисфазии, что закономерно, учитывая сложный подкорково-корковый генез данных нарушений. Относительно стертая асимметрия отмечалась при логопенической и деконструктивной дисфазии, которые по степени межполушарной асимметрии занимали промежуточное положение (Рисунок 4.9)

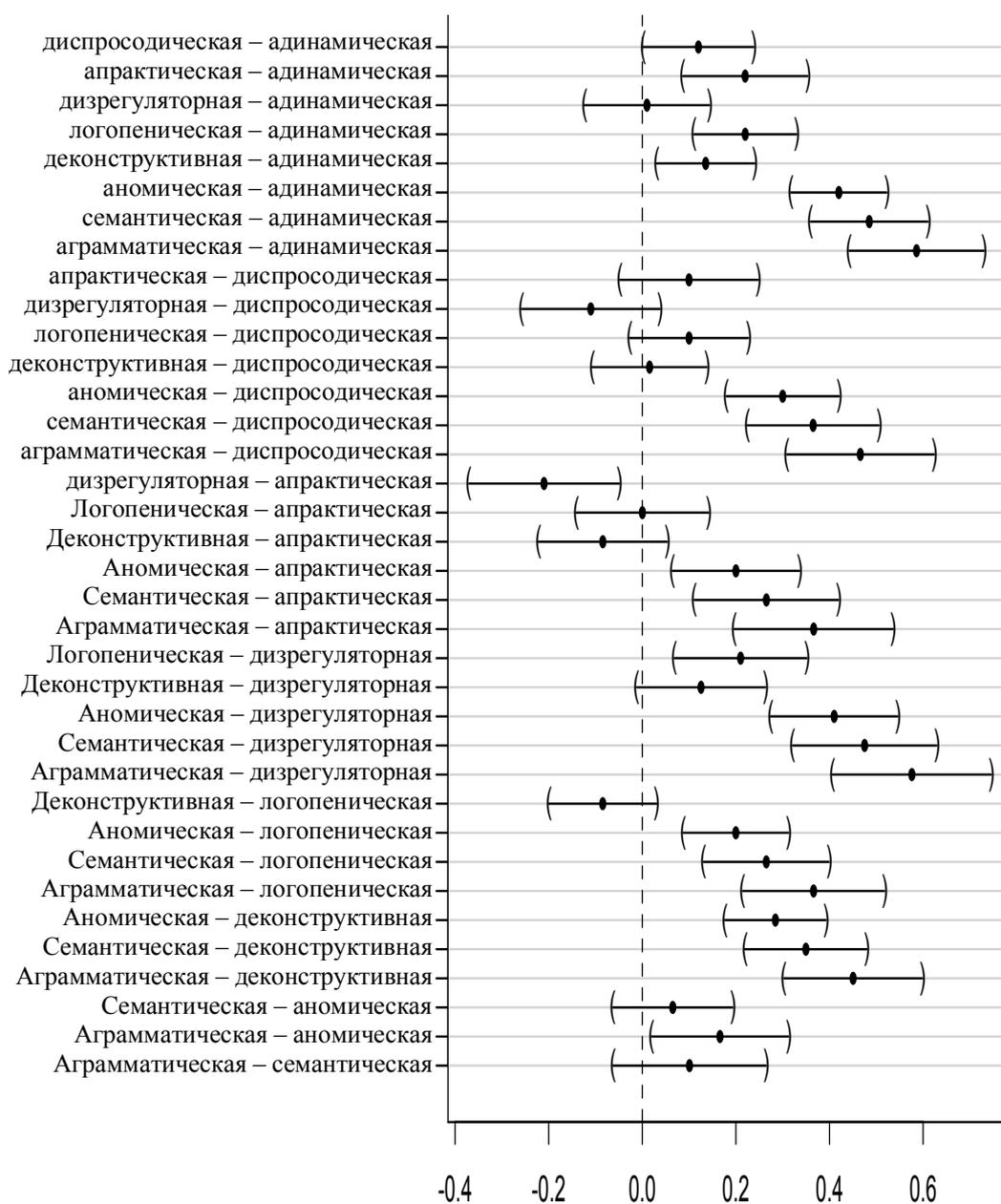


Рисунок 4.9 – Выраженность межполушарной асимметрии у пациентов с различными подтипами дисфазии

По выраженности передне-задней асимметрии группы также достоверно отличались между собой. Причем различия по особенностям асимметрии атрофического процесса по передним и задним отделом были даже более выражены, чем степень межполушарной асимметрии (Рисунок 4.10.).

Деконструктивная и логопеническая характеризуются преимущественно задней атрофией, что определяет их передне-задний индекс меньше 1. Самыми «передними» являются аграмматическая и дизрегуляторная формы, чуть в меньшей степени – семантическая.

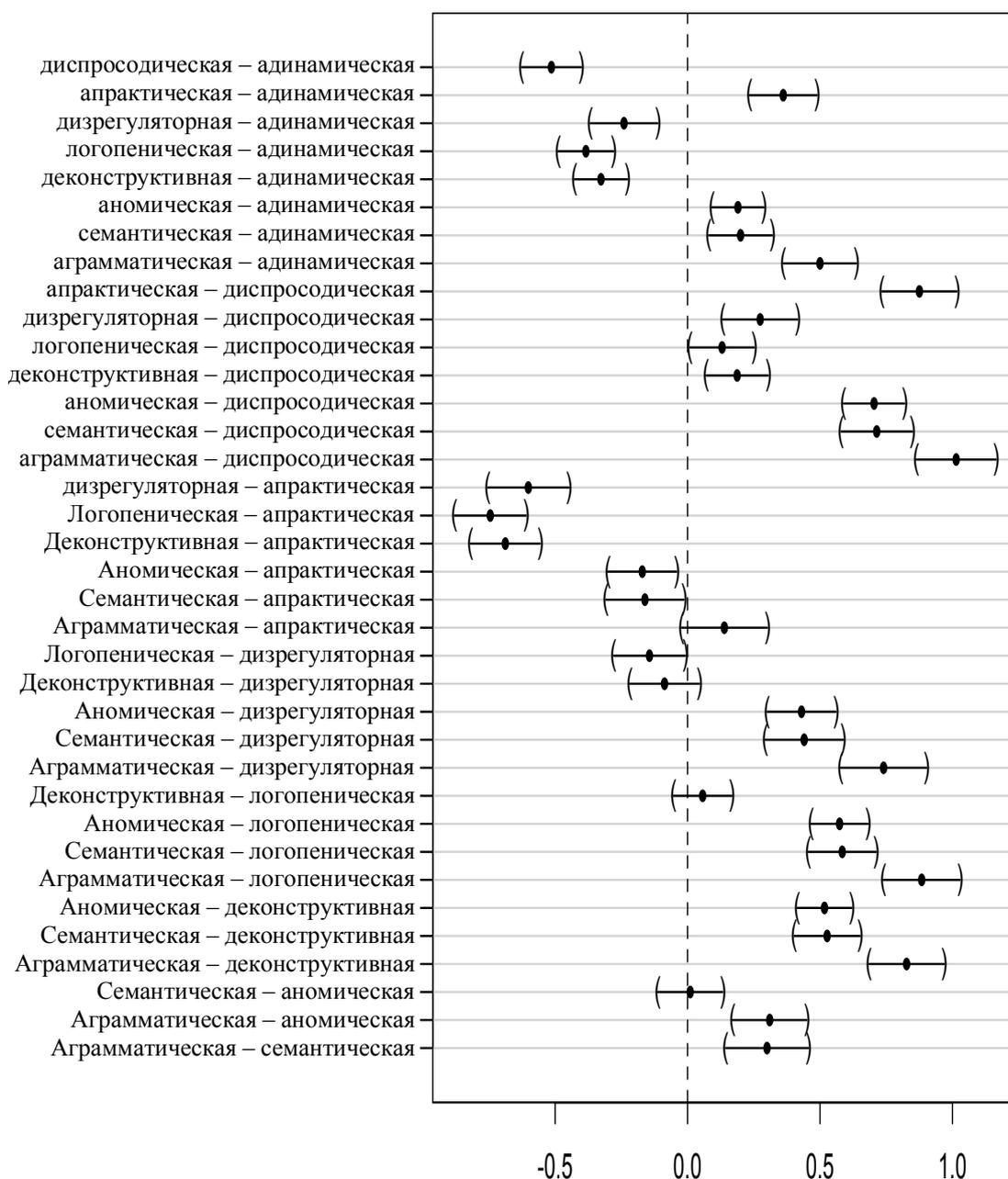


Рисунок 4.10 – Выраженность передне-задней асимметрии у пациентов с различными подтипами дисфазии

Кроме того, паттерн атрофии значительно отличался в зависимости от возраста. В целом, возраст и тип дисфазии были взаимосвязаны, что закономерно, учитывая связь дисфазии с нозологическими формами. В целом, пациенты более молодого возраста были более склонны к «фокальному» атрофическим изменениям и возникающие у них дисфазии были связаны с более локальным течением дегенеративного процесса. Индекс межполушарной атрофии у этих пациентов был достоверно выше, чем у пациентов старше 65 лет.

Таблица 4.5 – Особенности течения дегенеративного процесса у пациентов с дисфазиями в зависимости от возраста

	Пациенты с речевыми нарушениями до 65 лет ($M \pm \sigma$), $n = 184$	Пациенты с речевыми нарушениями после 65 лет ($M \pm \sigma$), $n = 24$	Число степеней свободы (df)	t -value
Индекс межполушарной асимметрии	1,40±0,28	1,14±0,32	349,25	8,649***
Передне-задний индекс	1,20±0,36	0,87±0,22	253,36	12,08***
<i>Примечание. *** – $p < 0,0001$</i>				

В более старших возрастных группах даже в случае развития дисфазии отмечалась относительная сглаженность атрофии и более диффузный двусторонний дегенеративный процесс.

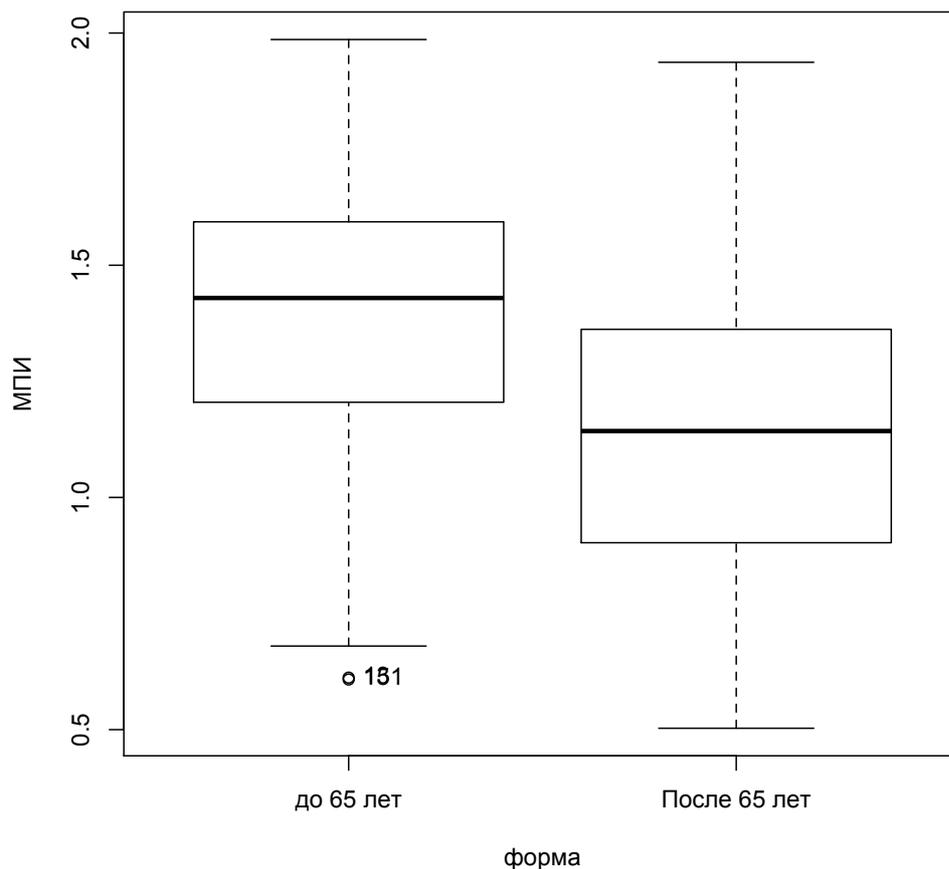


Рисунок 4.11 – Выраженность межполушарной асимметрии у пациентов с дисфазиями сенильного и пресенильного возраста.

Были выявлены достоверные отличия в зависимости от возраста и по особенностям передне-задней атрофии. У пациентов более молодого возраста чаще

отмечалась «передняя» атрофия, что характеризовалось индексом больше 1, при этом в более старшем возрасте отмечалась чаще задняя атрофия (передне-задний индекс составил $0,87 \pm 0,22$). По всей видимости, и особенность атрофии по передне-задним отделам также была связана с тропностью и возраста и подтипа дисфазии к определенным нозологическим формам, что и обуславливает различный паттерн атрофических изменений.

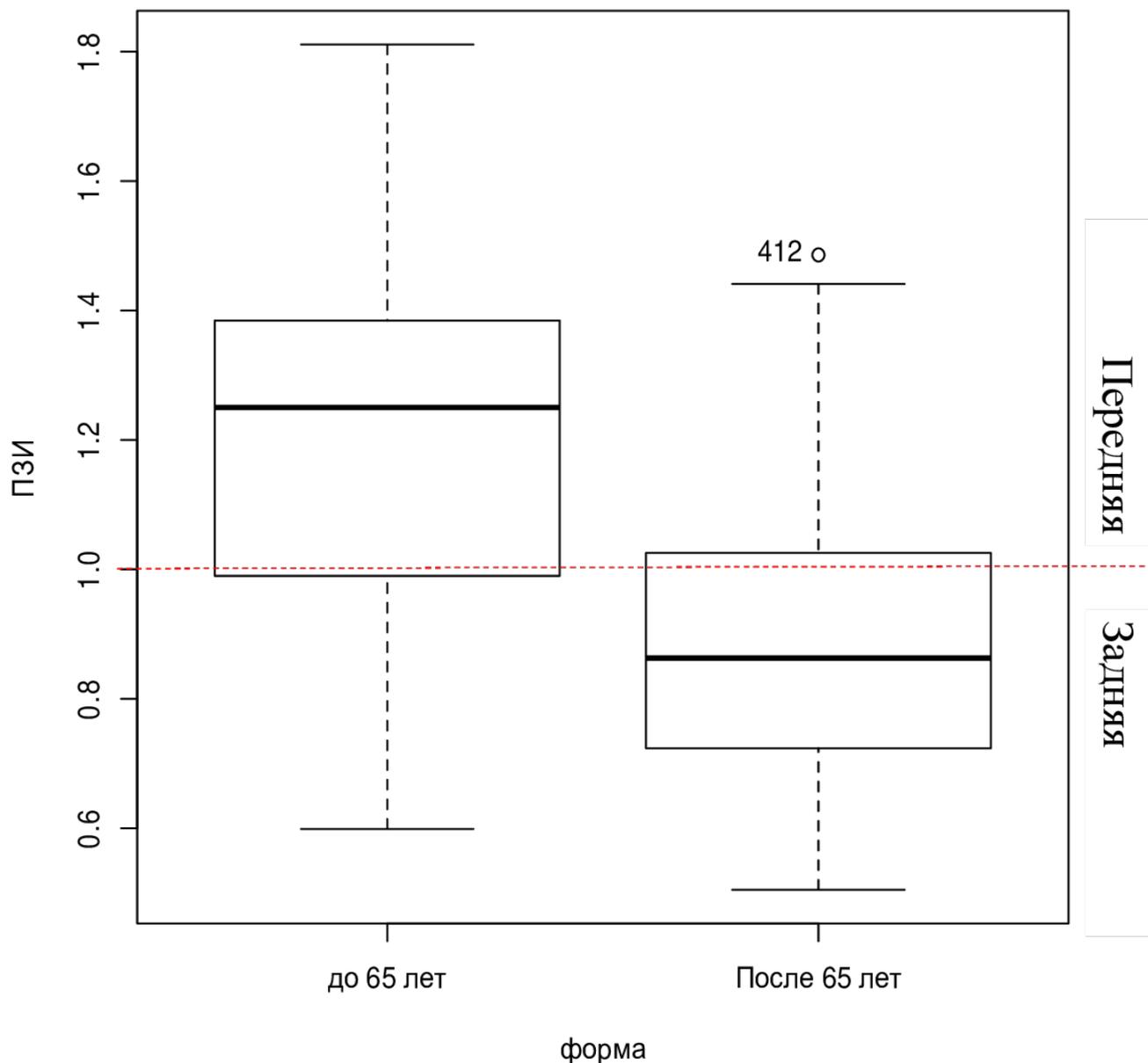


Рисунок 4.12 – Выраженность передне-задней асимметрии у пациентов с дисфазиями сенильного и пресенильного возраста

Можно предположить, что деконструктивная и логопеническая дисфазии больше ассоциированы с пожилым возрастом или нейродегенеративными заболеваниями, чаще возникающими в возрасте после 65 лет. Аграмматическая, семантическая и аномическая дисфазии, вероятнее, связаны с теми формами, которые преимущественно поражают более молодых пациентов.

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

Глава 5. СООТНОШЕНИЕ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ И ДАННЫХ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

5.1. Нарушения 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 на выявление нарушений речи было отобрано 77 пациентов с нарушениями речи, выходящими за пределы изолированной дизартрии. Таким образом, распространенность речевых расстройств высшего порядка составила 24,7%. То есть $\frac{1}{4}$ больных имели значимый речевой дефект, обусловленный дисфункцией корковых отделов (Рисунок 5.1).

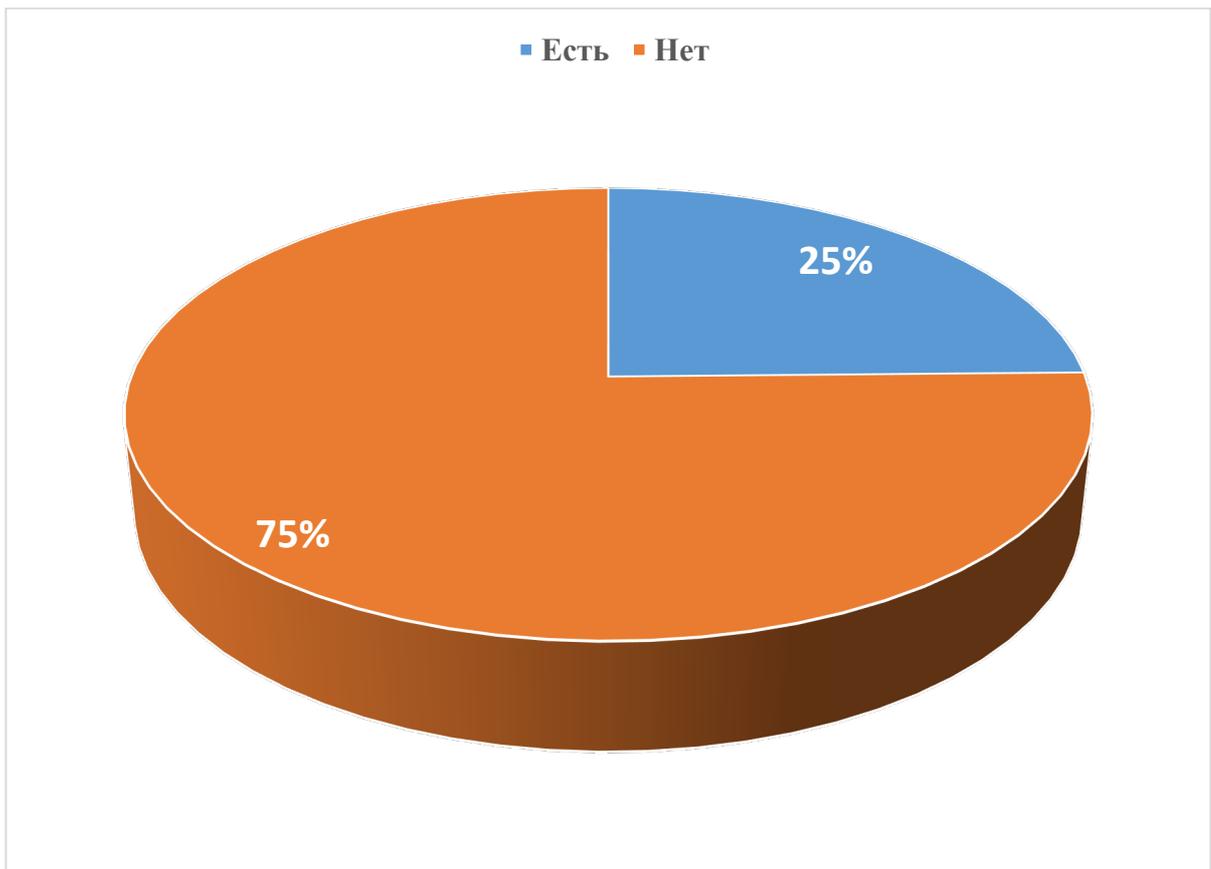


Рисунок 5.1 – Распространенность нарушений речи высшего порядка у пациентов с болезнью Паркинсона

Эти пациенты составили основную группу БП: средний возраст больных основной группы составил $71,2 \pm 8,7$ лет, возраст дебюта $65,9 \pm 6,2$ лет, средняя 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 (Таблица 5.1).

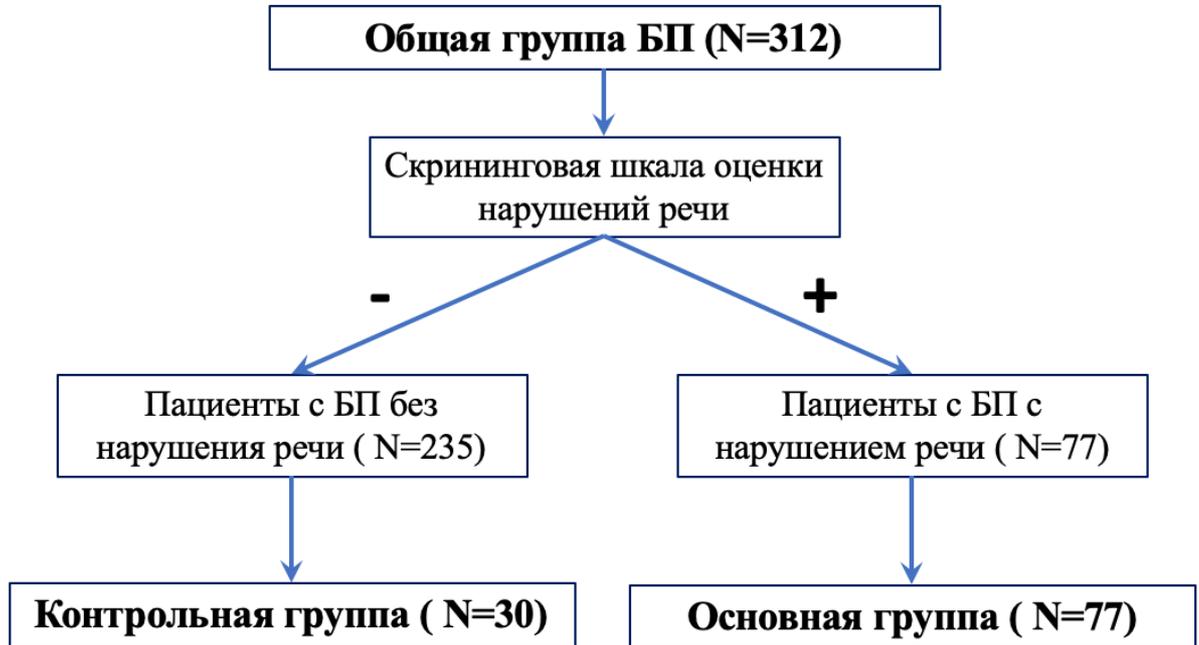


Рисунок 5.2 – Итоговый дизайн исследования подгруппы с болезнью Паркинсона

Таблица 5.1 – Сравнение показателей основной группы и группы контроля

<i>Параметры</i>	<i>Больные БП основной группы (M±σ)</i>	<i>Больные БП группы контроля (M±σ)</i>
Пол, % женщин	73%	75%
Возраст, годы	71,2±8,7	70,6±9,4
Возраст дебюта заболевания, годы	65,9±6,2	64,2±8,3
Продолжительность заболевания, годы	6,1±3,4	6,4±2,7
Стадия по Хен – Яр (баллы)	2,4±0,9	2,8±0,8

По форме болезни Паркинсона пациенты основной группы распределялись следующим образом (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Распределение пациентов основной группы по форме заболевания

<i>Группа исследования</i>	<i>Клиническая форма БП</i>					
	<i>Акинетико-ригидная</i>		<i>Дрожательная</i>		<i>Комбинированная</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Группа (n = 77)	17	22%	12	15,6%	38	49,4%

Большая часть пациентов соответствовала 2-й стадии заболевания по шкале Хен-Яр (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Распределение пациентов по стадиям

Группа исследования	Степень тяжести БП (по Хен – Яру), баллы					
	1-я		2-я		3-я	
	n	%	n	%	n	%
Группа (n = 77)	14	18,8	31	40	25	32,4

Всем пациентам была проведена оценка речевой функции с помощью модифицированной и адаптированной Бостонской шкалы афазии и короткой версии Бостонского теста называния. На основании полученных результатов методом линейного дискриминантного анализа (LDA) пациенты были распределены по подтипам дисфазии. Большинство пациентов были отнесены к 4 группам: динамическая, диспросодическая, деконструктивная и логопеническая, на остальные формы пришлось менее 3%. Данные представлены на Рисунке 5.3.

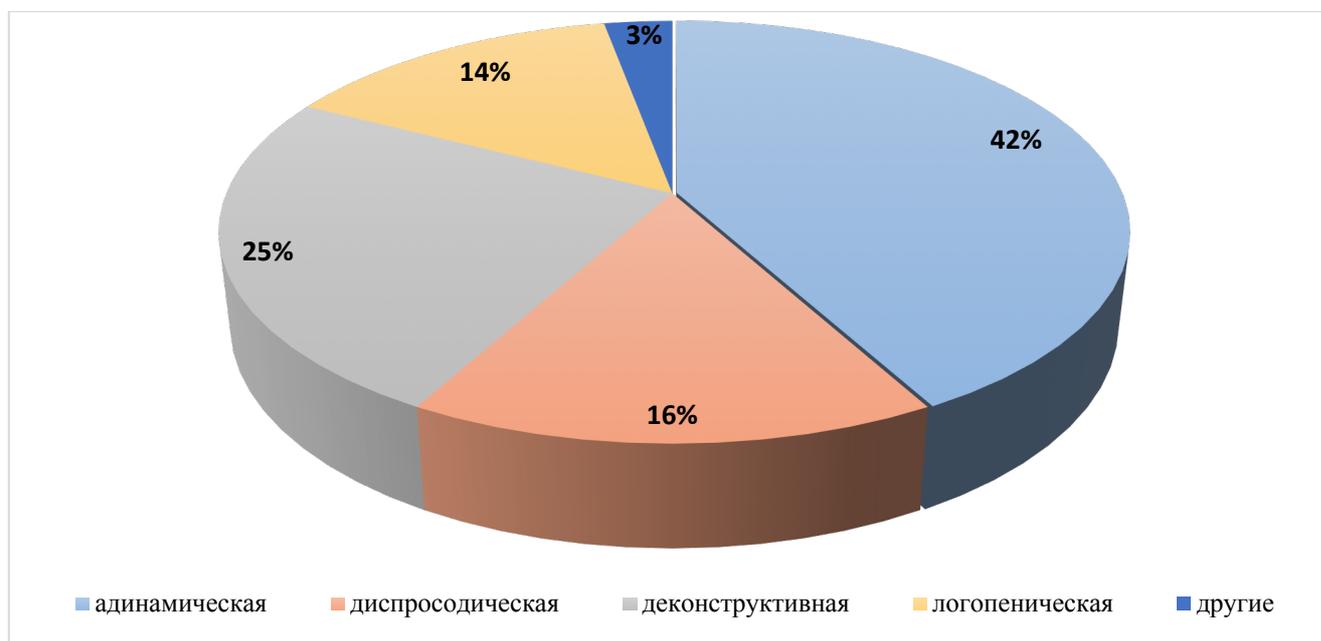


Рисунок 5.3 – Распределение пациентов из основной группы БП по типам дисфазии с помощью линейного дискриминантного анализа (LDA)

Для уточнения качества созданной дискриминантной модели, а также проверки ее чувствительности и специфичности у пациентов с определенной

нозологией дополнительно был проведен кластерный анализ с учетом всех субтестов на речевую функцию.

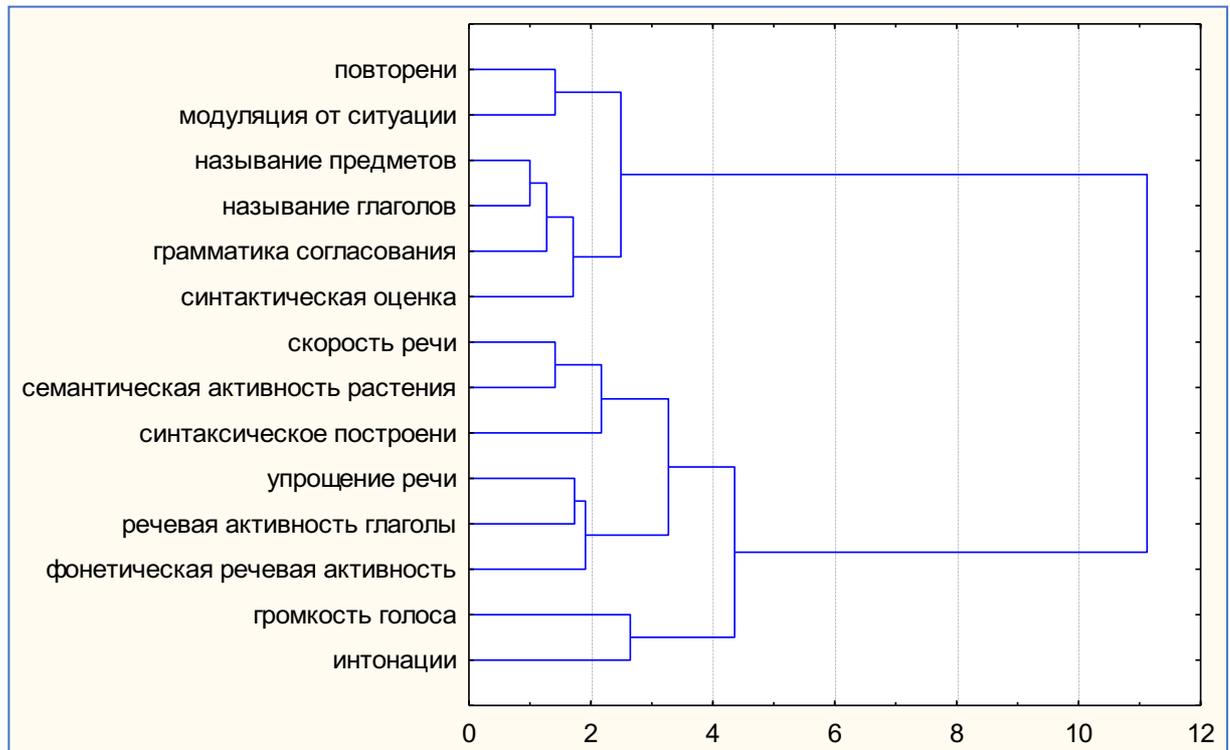


Рисунок 5.4 – Результаты кластерного анализа по различным тестам на речевую функцию в основной группе пациентов с БП

И в ходе независимого кластерного анализа было получено 4 основных кластера, которые по особенностям речевых нарушений соответствовали тем 4 типам дисфазий, которые были получены при использовании созданной ранее дискриминантной модели. Сопоставление двух подходов к определению подтипа дисфазии с помощью построения ROC-кривой представлено на Рисунке 5.5.

Связь подтипов дисфазии с двигательными нарушениями

При помощи однофакторного дисперсионного анализа мы попытались оценить насколько пациенты основной группы с различными подтипами дисфазии и группа контроля различаются между собой по степени выраженности двигательных нарушений.

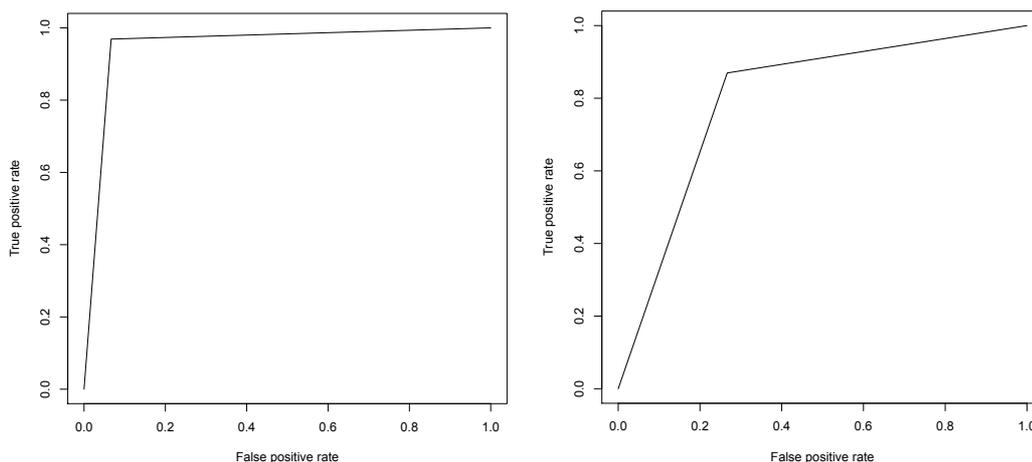


Рисунок 5.5 – Анализ чувствительности и специфичности дискриминантной модели и кластерного анализа de nova

Таблица 5.4 – Сравнение различных подтипов дисфазии при БП по степени выраженности двигательных нарушений

	<i>Число степеней свободы (Df)</i>	<i>Сумма квадратичных отклонений (Sum of Sq)</i>	<i>Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)</i>	<i>F-критерий</i>
UPDRS общий, баллы	4	60	15,0	0,9
UPDRS справа, баллы	4	81,9	20,5	2,9
UPDRS слева	4	45,7	11,4	0,2
UPDRS акс.	4	39,8	9,9	3,3*
<i>Примечание. * – p < 0,05</i>				

По общему баллу 3-го раздела шкалы UPDRS не было получено достоверной разницы ни между группами дисфазии, ни с контрольной группой, что говорит об отсутствии связи между нарушением речи и степенью тяжести двигательных нарушений при БП. Однако при сравнении только аксиальных симптомов 3-го раздела шкалы UPDRS была выявлена достоверная разница между исследуемыми группами ($Df = 4$; $Sum Sq = 39,82$; $Mean Sq = 9,954$; $F \text{ value} = 3,279$; $p < 0,05$). Результаты представлены на Рисунке 5.6.

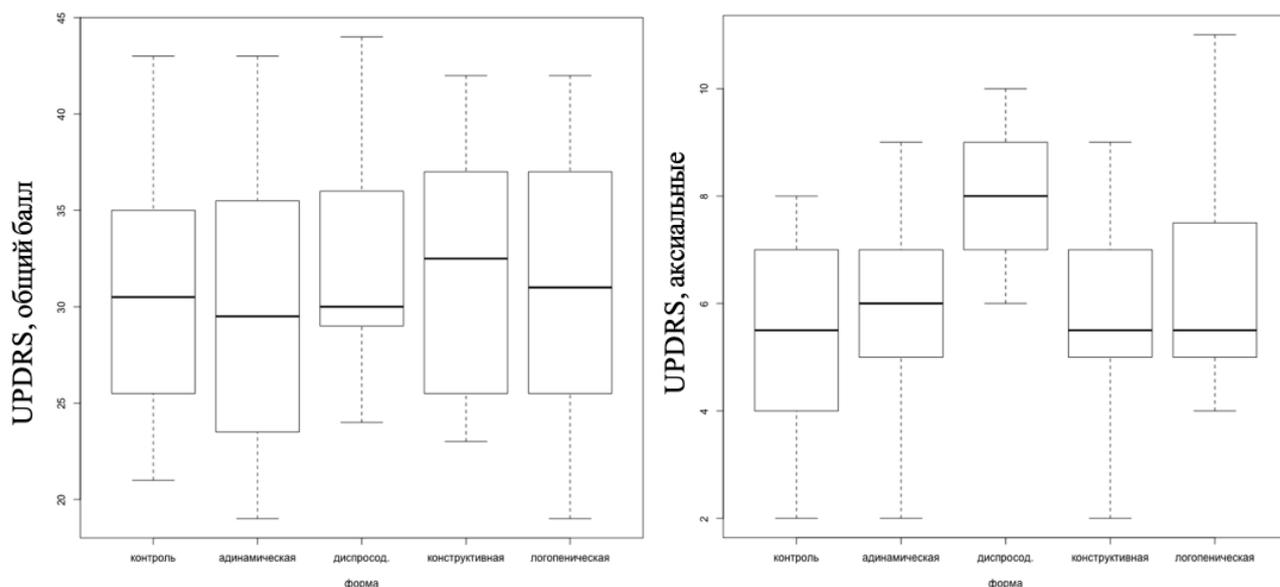


Рисунок 5.6 – Связь подтипов дисфазии с двигательными нарушениями при БП

Методом попарного сравнения наиболее значимая разница отмечена между диспросодической дисфазией и контрольной группой ($p < 0,01$), конструктивной и диспросодической ($p < 0,05$), а также между диспросодической и динамической дисфазией ($p = 0,06$). Результаты представлены на Рисунке 5.7.

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

Связь подтипов дисфазии с когнитивными нарушениями

Разделив Адденбрукскую когнитивную шкалу на отдельные субтесты, нами был проведен анализ различий между подтипами дисфазии и контрольной группой по когнитивным нарушениям.

Пациенты с различными подтипами дисфазии характеризовались вариабельностью нарушений когнитивных функции в целом и достоверно различались по общему баллу как шкалы MMSE, так и Адденбрукской шкалы ($Df = 4$; $\text{Sum Sq} = 341,7$; $\text{Mean Sq} = 85,44$; $F \text{ value} = 3,333$; $p < 0,05$). Сравнение групп представлено на Рисунке 5.6.

95% family-wise confidence level

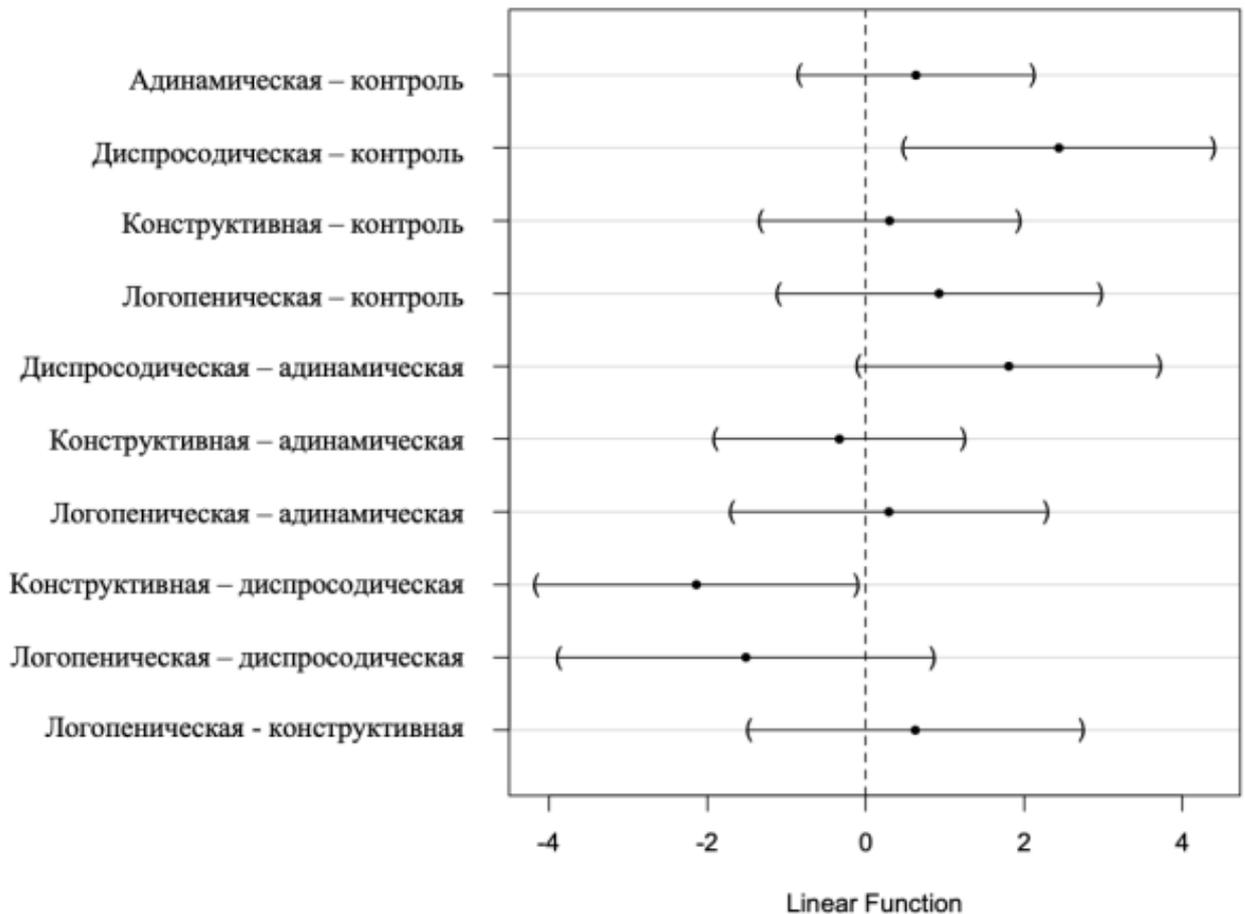


Рисунок 5.7 – Результаты попарного сравнения различных групп дисфазии и контрольной группы по выраженности аксиальных нарушений

Таблица 5.5 – Сравнение различных подтипов дисфазии при БП по степени выраженности когнитивных нарушений

	Число степеней свободы (<i>Df</i>)	Сумма квадратов отклонений (<i>Sum of Sq</i>)	Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, <i>Mean Sq</i>)	<i>F</i> -критерий
MMSE	4	58,7	9,9	1,4
АСЕ-R, общий балл	4	341,7	85,4	3,3*
АСЕ-R, внимание	4	34,2	8,6	3,0*
АСЕ-R, память	4	44,3	11,1	2,1
АСЕ-R, зрит.-простр.	4	143,9	36,0	29,9***
АСЕ-R, речь	4	39,8	10,0	3,4*
АСЕ-R, реч. активность	4	128,5	32,1	28,8***

Примечание. *** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$

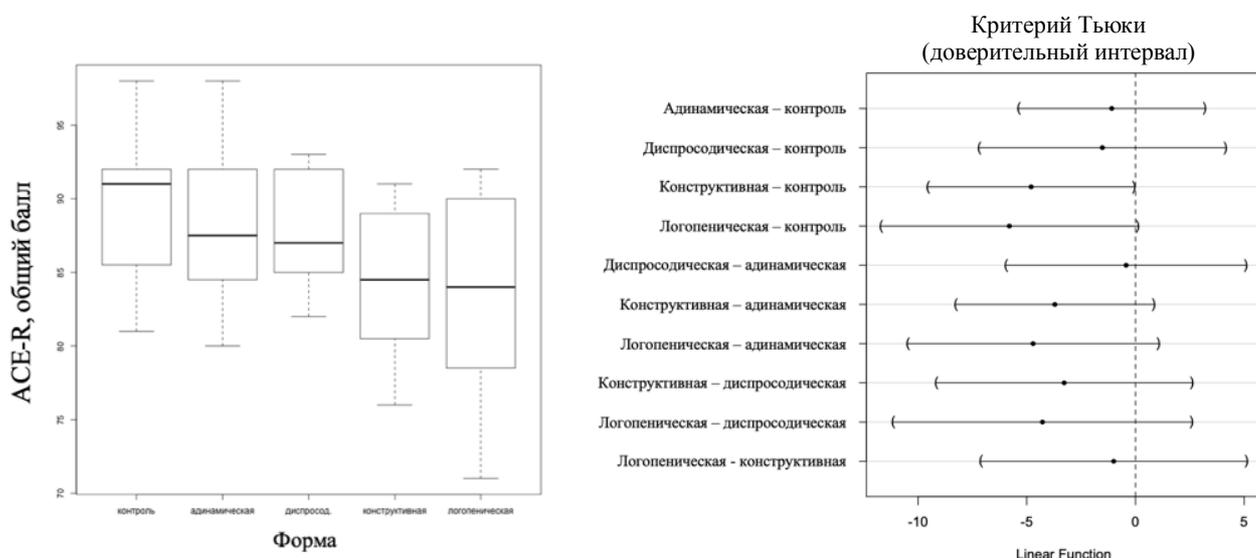


Рисунок 5.8 – Зависимость общей оценки Адденбрукской когнитивной шкалы от типа выявленной дисфазии при БП

Наиболее значимый когнитивный дефицит был отмечен при деконструктивной ($p < 0,05$) и логопенической дисфазии ($p = 0,056$) в сравнении с контрольной группой.

Группы достоверно различались по субтестам ACE-R «Речевая активность», причем как с контрольной группой, так и между собой ($Df = 4$; $Sum Sq = 128,54$; $Mean Sq = 32,14$; $F value = 28,8$; $p < 0,0001$), а также по субшкале «Речь» ($Df = 4$; $Sum Sq = 39,83$; $Mean Sq = 9,96$; $F value = 3,43$; $p < 0,05$). Причем именно речевая активность являлась наиболее значимым признаком, отличающим все подтипы дисфазии от контрольной группы, что подтверждает возможность использования этого теста как скрининговой методики выявления нарушений речи высшего порядка.

Кроме того, мы сравнили группы по субтестам Адденбрукской шкалы «Внимание», «Память» и «Зрительно-пространственные функции». Результаты представлены на Рисунке 5.9.

По показателям уровня внимания 5 групп достоверно отличались между собой ($Df = 4$; $Sum Sq = 34,24$; $Mean Sq = 8,56$; $F value = 3,01$; $p < 0,05$), при этом попарное сравнение контрольной групп и групп дисфазии между собой не выявило достоверно значимых различий, за исключением разницы между логопенической и динамической дисфазией, где показатель практически приблизился к статистически значимому ($p = 0,58$).

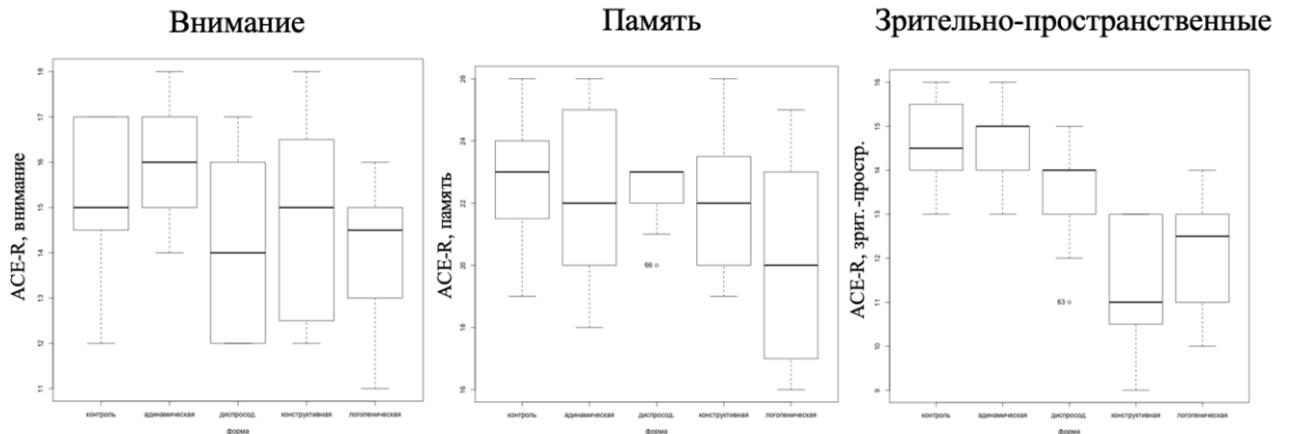


Рисунок 5.9 – Сравнение различных субтестов Адденбрукской когнитивной шкалы по группам дисфазии и контрольной группой

По субтесту память разброс показателей был очень высок по всем группам, что не позволило выявить статистически значимых различий.

А вот зрительно-пространственные нарушения с высокой степенью достоверности различались между группами ($Df = 4$; $Sum Sq = 143,95$; $Mean Sq = 35,99$; F value $29,93$; $p < 0,0001$) (Рисунок 5.10).

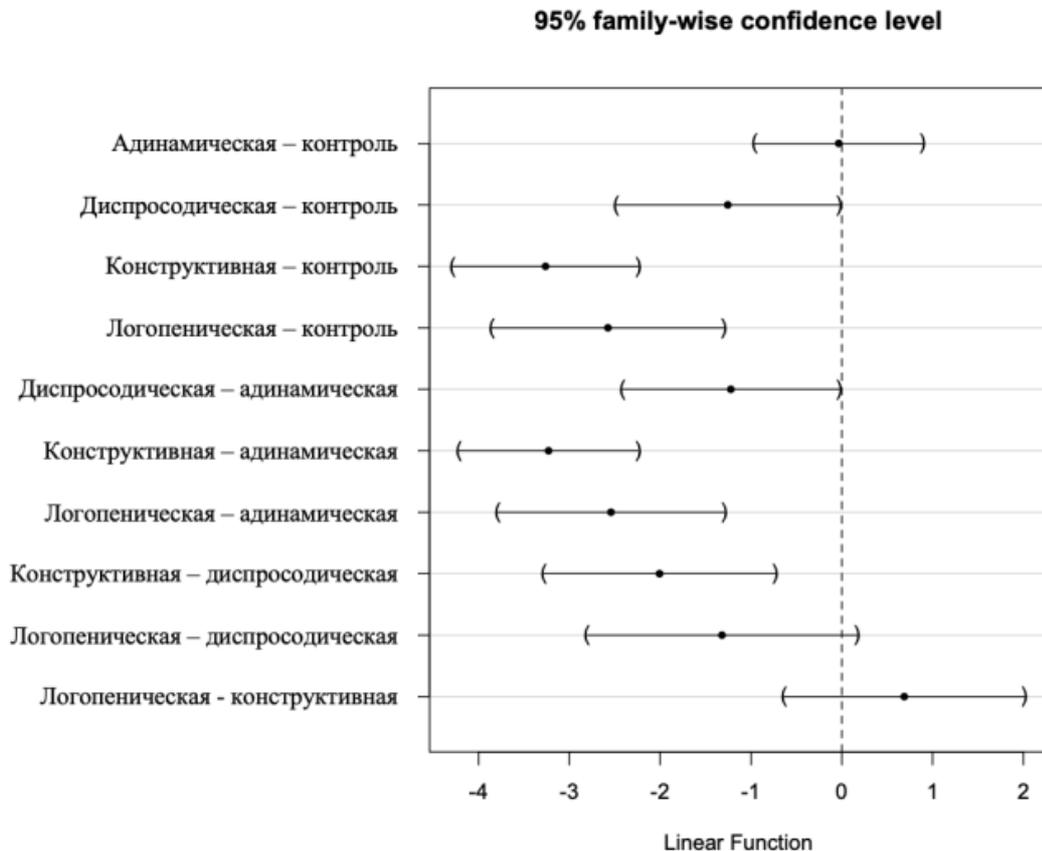


Рисунок 5.10 – Сравнение различных вариантов дисфазий по степени зрительно-пространственных нарушений

Наиболее значимые различия были получены между контрольной группой и деконструктивной дисфазией ($p < 0,001$), а также логопенической дисфазией ($p < 0,001$). Кроме того, зрительно-пространственные нарушения достоверно различались между различными подтипами дисфазий: конструктивной и адинамической ($p < 0,001$), конструктивной и диспросодической ($p < 0,001$), а также логопенической и адинамической ($p < 0,001$). Таким образом, зрительно-пространственный дефицит является ассоциированным когнитивным симптомом деконструктивной дисфазии, в меньшей степени логопенической ($p < 0,05$).

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

Связь подтипов дисфазии с аффективными нарушениями

Клинически значимые тревожные нарушения выявлялись у 46 пациентов (59,7%) по основной группе, причем из них у 58,7% отмечалась субклиническая тревога и у 41,3% клинически выраженные тревожные расстройства. При этом депрессия была выявлена у 50 больных, что составило 64,9% по основной группе, причем субклиническая депрессия отмечена у 48%, а у 52% человек она носила клинически-выраженный характер (Рисунок 5.11). В контрольной группе частота депрессии и тревоги была сопоставима с основной группой (56% по тревоге и 64% по депрессии). Дисперсионный анализ по контрольной группе и различным подтипам дисфазий не выявил достоверно значимой разницы как по тревожным нарушениям, так и по оценке депрессии, определяемых с помощью госпитальной шкалы (Таблица 5.6). Хотя в сравнении с остальными подтипами и контрольной группой у пациентов с логопенической дисфазией средний балл по шкале тревоги был на 2 балла выше ($10,6 \pm 2,9$ vs $8,1 \pm 3,2$ для контрольной, $8,0 \pm 3,3$ для адинамической, $7,7 \pm 2,9$ и $8,7 \pm 3,0$ для диспросодической и конструктивной соответственно), это не достигало статистической достоверности, что, по всей видимости, было связано с широким разбросом данных и ненормальностью распределения.

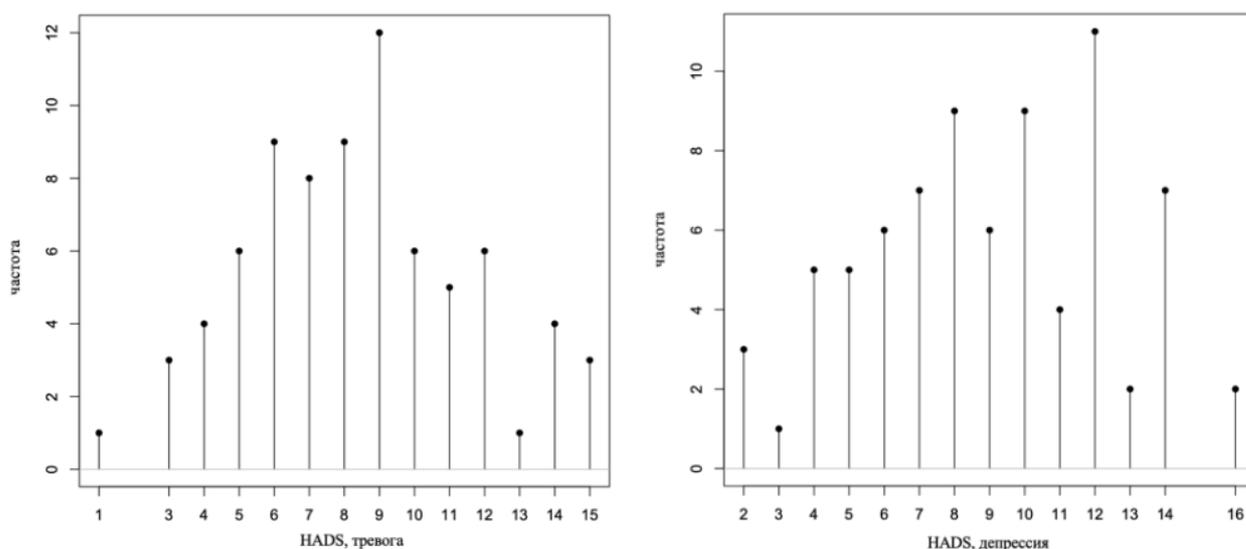


Рисунок 5.11 – Распределение оценок по Госпитальной шкале тревоги и депрессии в основной группе

Таблица 5.6 – Сравнение различных подтипов дисфазии при БП по степени выраженности аффективных нарушений

	<i>Число степеней свободы (Df)</i>	<i>Сумма квадратичных отклонений (Sum of Sq)</i>	<i>Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)</i>	<i>F-критерий</i>
HDS депрессия	4	52,7	13,17	1,3
HADS тревога	4	12,7	3,2	0,3
Шкала Апатии	4	164,7	41,0	4,2**
<i>Примечание. **p < 0,01</i>				

Средний балл в основной группе по шкале апатии составил $14,6 \pm 3,4$ балла, при этом были выявлены достоверные различия как между подгруппами дисфазии, так и контрольной группой ($Df = 4$; $Sum Sq = 164,0$; $Mean Sq = 41,01$; $F value = 4,2$; $p < 0,01$) (Рисунок 5.12).

Таким образом, в целом по всей группе апатия была достаточно выраженной, однако наибольший вклад вносили пациенты с динамической дисфазией, у которых показатели шкалы апатии достоверно были больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) и при деконструктивной дисфазии ($p < 0,05$). Кроме того, при диспросодической дисфазии отмечались тенденции к отличиям с контрольной группой и деконструктивным подтипом, однако не достигавшие статистической достоверности.

Таким образом, отмечена тесная связь адинамической и диспросодической дисфазии с уровнем апатии.

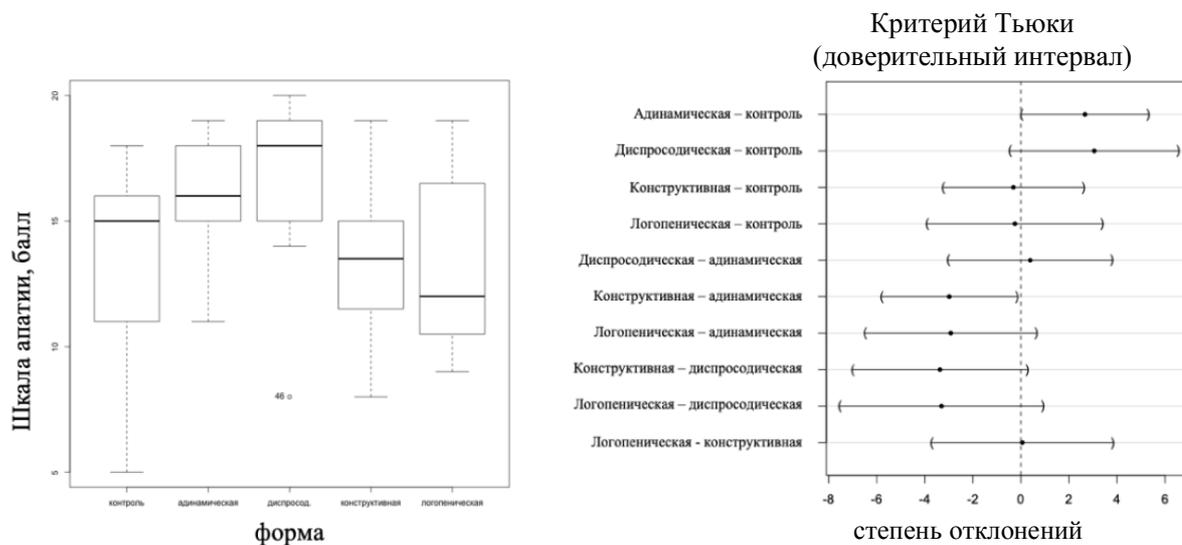


Рисунок 5.12 – Сравнение контрольной и основной групп по степени выраженности апатии

5.2. Нарушение речи при деменции с тельцами Леви

Из 116 пациентов с диагнозом ДТЛ, который устанавливался по критериям McKeith с соавт. (пересмотр 2010 и 2017 года) в ходе скрининговой оценки у 84 человек были выявлены значимые речевые нарушения, что составило 72,4% по общей выборке (Рисунок 5.13).

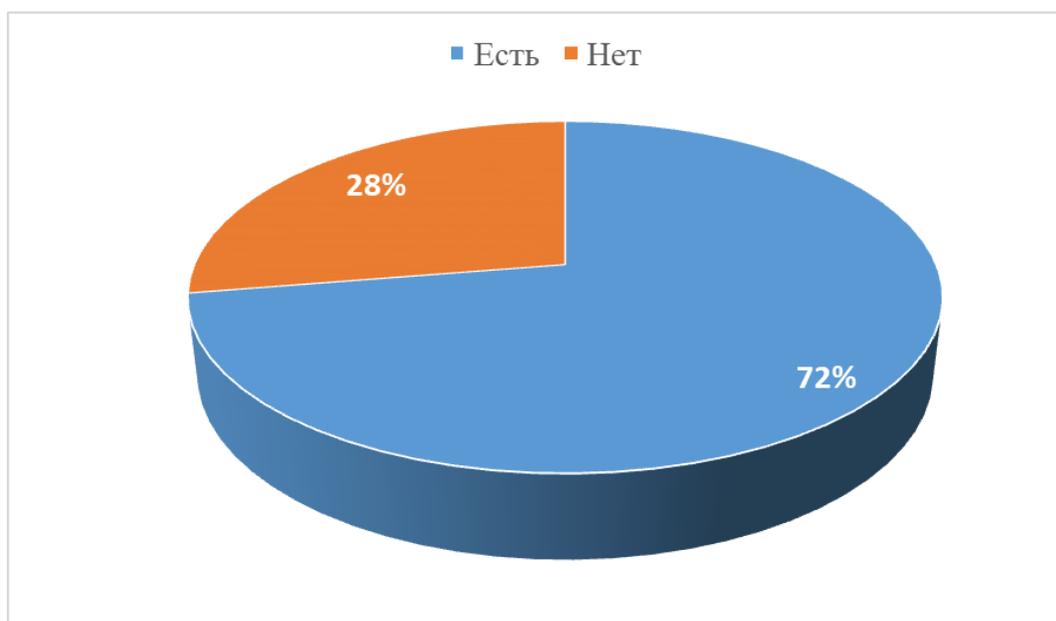


Рисунок 5.13 – Частота встречаемости нарушений высшего порядка среди пациентов с ДТЛ

Эти пациенты составили основную группу ДТЛ, а из оставшихся были отобраны 20 пациентов, достоверно не отличавшихся по возрасту и полу.

Таблица 5.7 – Сравнение показателей основной группы и группы контроля

<i>Параметры</i>	<i>Больные ДТЛ основной группы (M±σ)</i>	<i>Больные ДТЛ группы контроля (M±σ)</i>
Пол, % женщин	64%	68%
Возраст, годы	78,4±8,7	77,9±9,4
Возраст дебюта заболевания, годы	74,9±6,2	73,8±8,3
Продолжительность заболевания, годы	4,5±2,7	3,4±1,8

Несмотря на то, что статистически продолжительность болезни не отличалась, явно прослеживалась тенденция к меньшей длительности заболевания в контрольной группе (4,5±2,7 vs 3,4±1,8 лет соответственно). По всей видимости, развитие речевых нарушений при ДТЛ ассоциировано с большей тяжестью болезни.

По результатам дисперсионного анализа не было получено достоверной связи подтипа дисфазии с двигательными нарушениями при ДТЛ. Ни по общему баллу шкалы UPDRS, ни по показателем конечностных и аксиальных симптомов.

Таблица 5.8 – Взаимосвязь между двигательными и речевыми нарушениями при ДТЛ

	<i>Число степеней свободы (Df)</i>	<i>Сумма квадратов отклонений (Sum of Sq)</i>	<i>Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)</i>	<i>F-критерий</i>
UPDRS общий, баллы	3	171	56,9	1,3
UPDRS справа, баллы	3	22	7,3	1,4
UPDRS слева	3	29,9	10,0	0,9
UPDRS акс.	3	4,8	1,6	0,8

При сравнении оценок когнитивных шкал по результатам дисперсионного анализа была выявлена достоверная разница между нейропсихологической оценкой и подтипом дисфазии. При попарном сравнении различных подтипов дисфазий показано, что субтест по памяти наиболее значимо отличает аномическую дисфазию, при которой по сравнению с остальными подтипами были отмечены худшие показатели

выполнения задачи. Более низкие оценки субтестов на зрительно-пространственные функции ассоциировались с деконструктивной дисфазией.

Таблица 5.9 – Взаимосвязь между когнитивными и речевыми нарушениями при ДТЛ

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

Примечание. *** – $p < 0,001$, * – $p < 0,05$

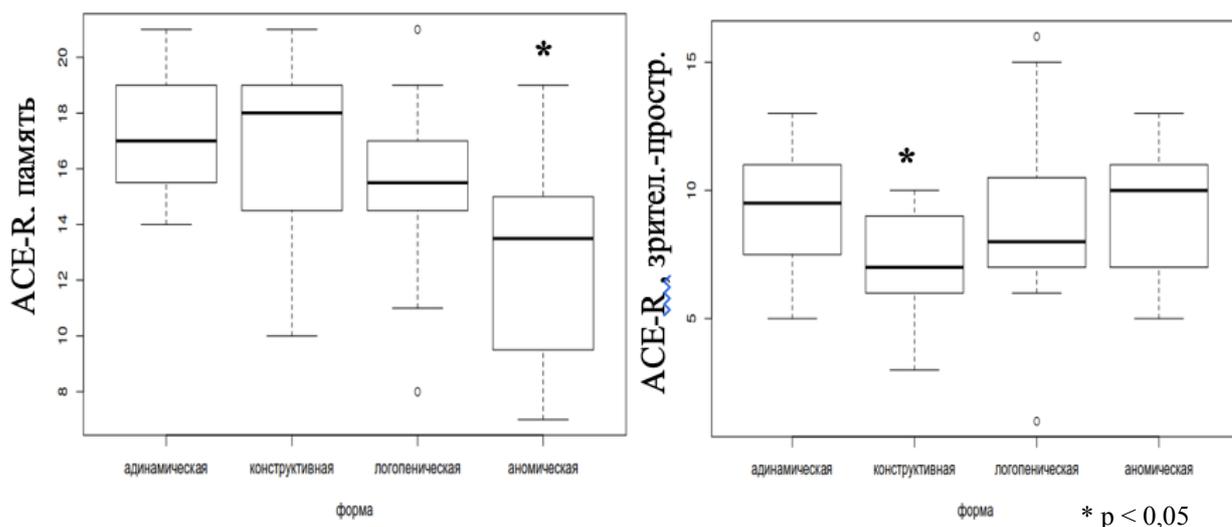


Рисунок 5.14 – Сравнение субшкал «Память» и «Зрительно-пространственные функции» шкалы АСЕ-R у пациентов с различными подтипами дисфазии

Попарный дисперсионный анализ субшкалы «Внимание» показал, что при динамической дисфазии отмечается более сохраненный уровень внимания при относительно сопоставимых оценках у пациентов с другими подтипами дисфазий, что и определяло различие между группами (Рисунок 5.15).

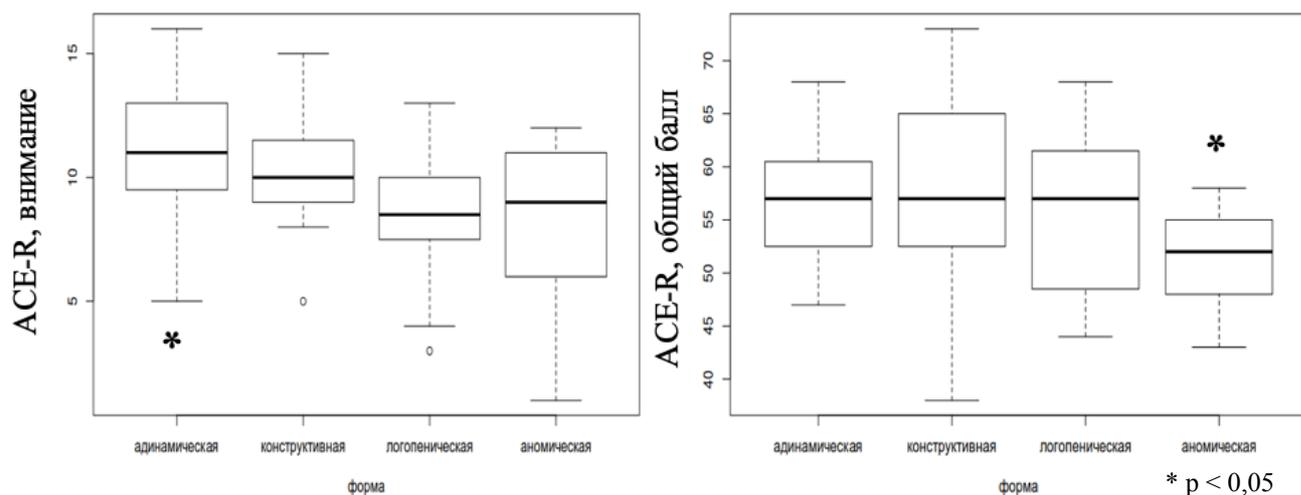


Рисунок 5.15 – Сравнение пациентов с различными подтипами дисфазии по общей оценке Адденбруккской шкалы и по субтесту «Внимание»

В целом, пациенты с ДТЛ с различными подтипами дисфазий имели примерно сопоставимую степень когнитивного дефицита, что отражалось отсутствием значимые различия при попарном сравнении по общему баллу Адденбруккской шкалы. Исключение составила аномическая дисфазия, при которой помимо более значимых нарушений памяти было отмечено и более выраженное когнитивное снижение. Мы сопоставили особенности МРТ при различных подтипах дисфазии при ДТЛ.

Таблица 5.10 – Взаимосвязь подтипов дисфазии и особенностей и выраженности кортикальной атрофии

	<i>Число степеней свободы (Df)</i>	<i>Сумма квадратов отклонений (Sum of Sq)</i>	<i>Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)</i>	<i>F-критерий</i>
Глобальная кортикальная атрофия	3	13,0	4,33	7,8***
Медиально-височная	3	22,8	7,6	11,3***
Передне-височная	3	29,5	9,8	19,6***
Передне-поясная	3	12,2	4,1	11,8***
Островковая	3	4,2	1,4	3,3*
Орбито-медиальная	3	14,3	4,8	13,2***
Задняя корковая	3	20,2	6,7	15,8***
Fazekas	3	22,0	7,3	26,8***

Примечание. *** – $p < 0,001$, * – $p < 0,05$

Наибольшие отличия по особенностям атрофических изменений были выявлены при динамической дисфазии при которой отмечалась меньшая степень задней корковой атрофии и, как следствие, глобальной кортикальной атрофии ($Df = 3$; $Sum Sq = 13,01$; $Mean Sq 4,3$; $F value 7,8$; $p < 0,0001$).

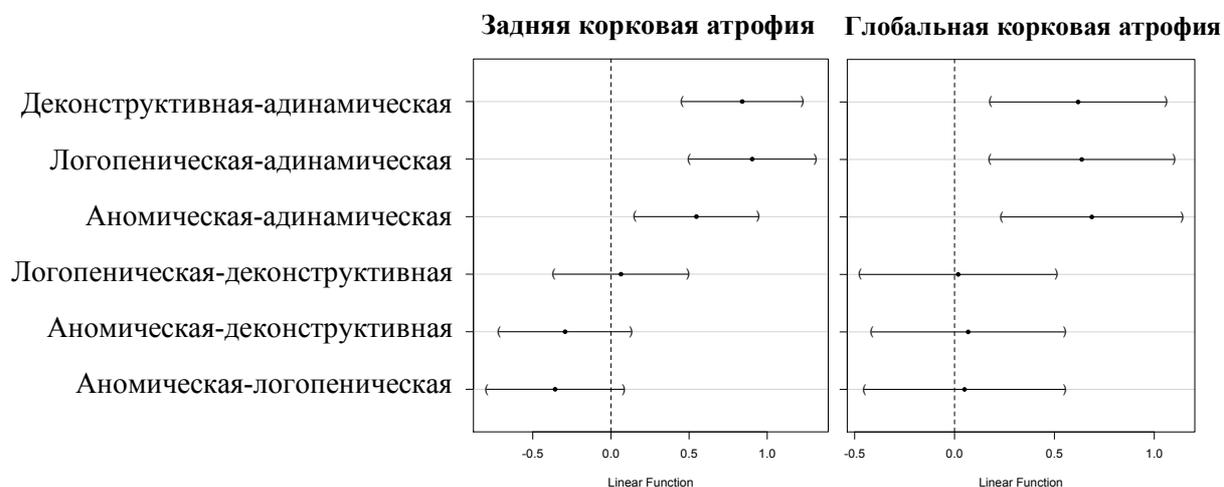


Рисунок 5.16 – Особенности атрофических изменений при различных подтипах дисфазии при ДТЛ

Из более локальной атрофии была отмечена прямая связь развития аномической дисфазии и атрофии медиальных отделов височной доли ($Df = 3$; $Sum Sq = 22,8$; $Mean Sq 7,6$; $F value 11,3$; $p < 0,0001$).

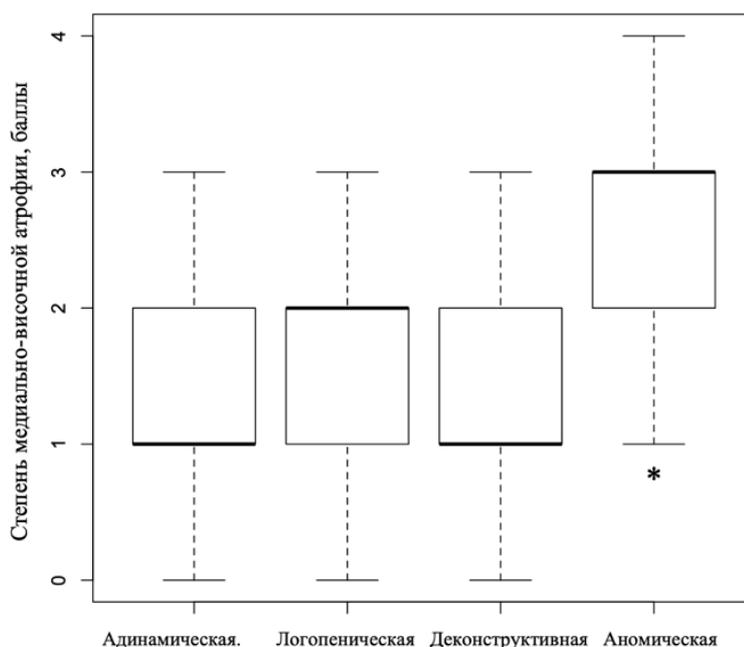


Рисунок 5.17 – Сравнение выраженности медиально-височной атрофии у пациентов с различными подтипами дисфазии при ДТЛ

Учитывая значимое вовлечение медиобазальных отделов височной доли по данным МРТ у пациентов с аномической дисфазией, более грубые мнестические и, в целом, когнитивные нарушения по результатам нейропсихологического тестирования, можно предположить, что выявление аномического подтипа дисфазии может указывать на комбинацию ДТЛ с болезнью Альцгеймера.

5.3. 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% (Рисунок 5.18).

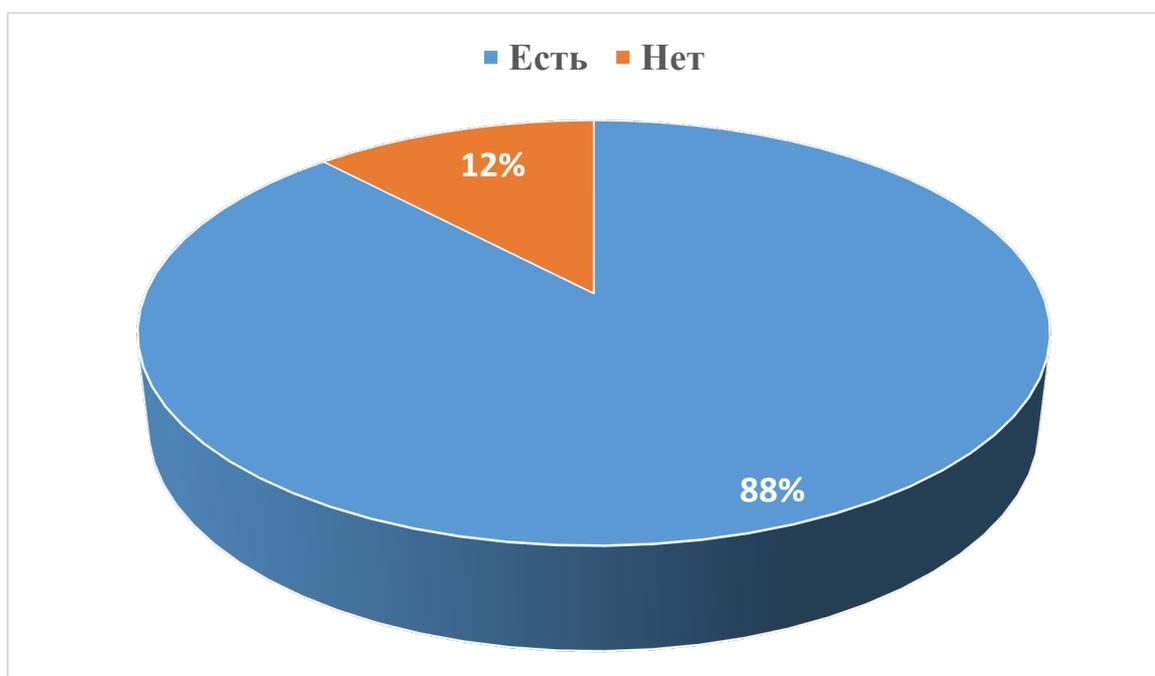


Рисунок 5.18 – Частота встречаемости нарушений речи среди пациентов с болезнью Альцгеймера

Эти пациенты составили 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 групп по критерию Стьюдента (t-критерий) не было получено достоверных различий по полу, возрасту и длительности заболеваний (Таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Сравнение основной и контрольной групп

<i>Параметры</i>	<i>БА с речевыми нарушениями (M±σ)</i>	<i>БА без речевых нарушений (M±σ)</i>
Пол, м : ж	66 : 119	6 : 18
Возраст, годы	79,7±10,7	78,4±11,3
Возраст дебюта, годы	72,4±8,3	71,9±9,1
Продолжительность, годы	6,8±3,4	6,9±3,7

Не было отмечено достоверной разницы между различными подтипами дисфазии и контрольной группой по общей выраженности когнитивных нарушений, оцениваемых по Адденбрукской шкале. Однако обращают на себя внимание значительная вариабельность оценок и высокий разброс отклонений. При этом по отдельным субшкалам пациенты с речевыми нарушениями статистически значимо отличались как от группы контроля, так и внутри основной группы в зависимости от подтипа дисфазии (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Взаимосвязь между когнитивными и речевыми нарушениями при болезни Альцгеймера

	<i>Число степеней свободы (Df)</i>	<i>Сумма квадратов отклонений (Sum of Sq)</i>	<i>Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)</i>	<i>F-критерий</i>
АСЕ-R, общий балл	4	403,0	100,8	1,6
АСЕ-R, внимание	4	735,1	183,8	22,4***
АСЕ-R, память	4	502,5	125,6	9,0***
АСЕ-R, зрительн.-простр.	4	717,2	179,3	21,6***
АСЕ-R, речь	4	475,2	118,8	10,0***
АСЕ-R, реч. активность	4	661,0	165,3	32,5***

Была выявлена достоверная разница по показателям субтеста «Внимание» Аленбрукской когнитивной шкалы. Наиболее значимые нарушения выявлялись при логопенической и деконструктивной дисфазиях. Аномическая дисфазия отличалась достаточно сохранным уровнем внимания по сравнению с другими подтипами (Рисунок 5.20).

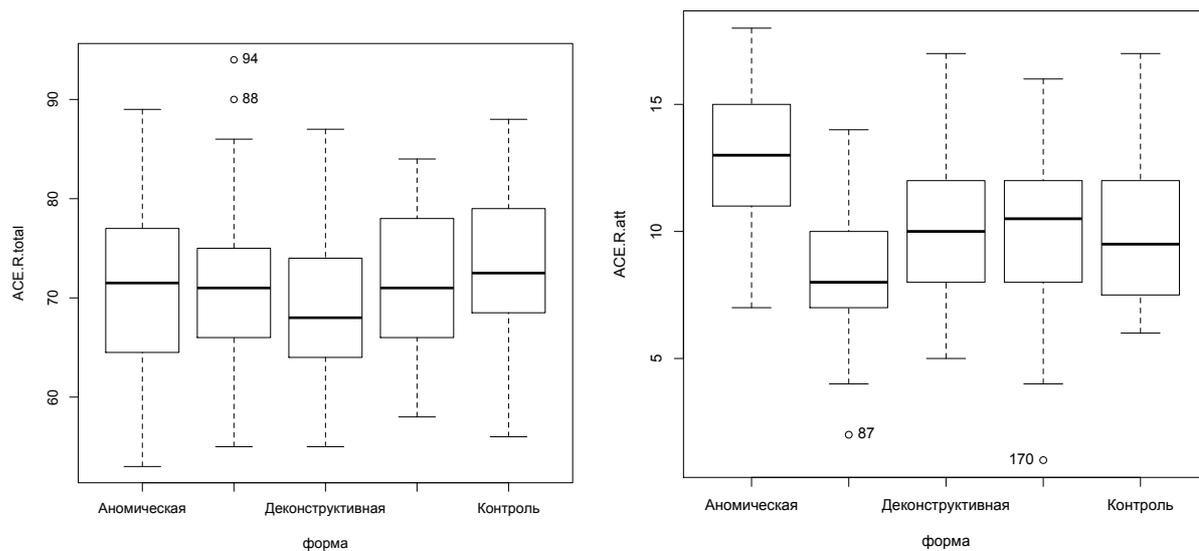


Рисунок 5.19 – Зависимость общей степени когнитивного дефицита и уровня внимания от наличия или отсутствия дисфазии и ее подтипа

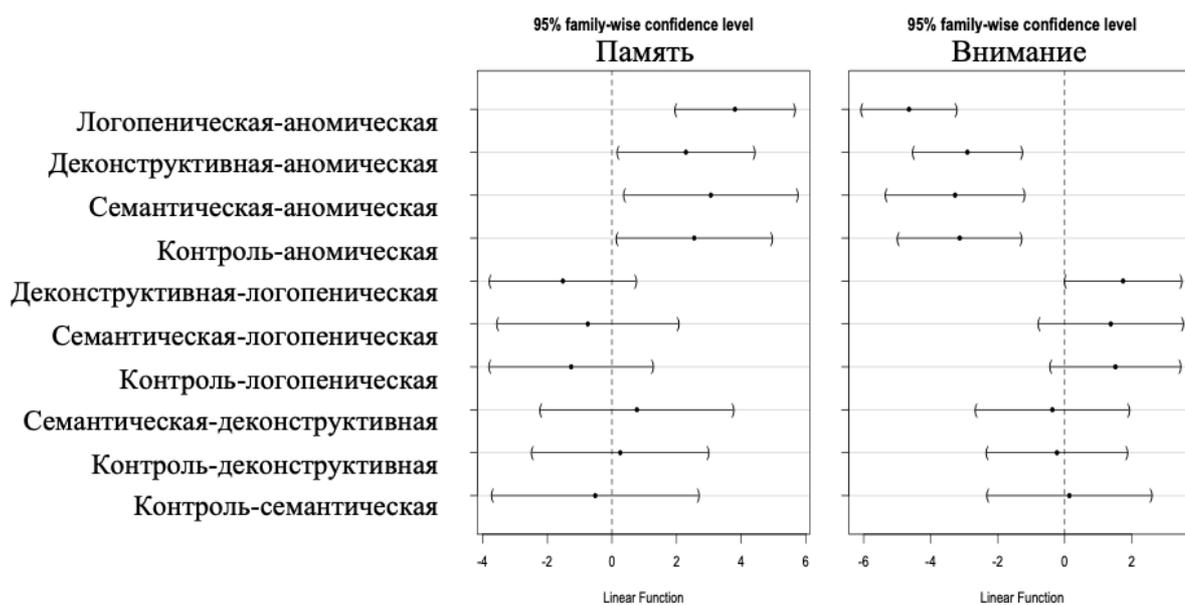


Рисунок 5.20 – Результаты попарного сравнения различных подтипов дисфазии при БА и их связь с уровнем внимания

Была получена достоверная разница между различными подгруппами по оценкам субшкал «Память» и «Зрительно-пространственные функции» (Рисунок 5.21). При этом по результатам попарного сравнения было выявлено, что наиболее выраженные нарушения памяти были типичны для аномической дисфазии, что отличало ее от всех других подтипов. Зрительно-пространственный дефицит был

более характерен для деконструктивной дисфазии, чуть в меньшей степени для логопенической (Рисунок 5.22).

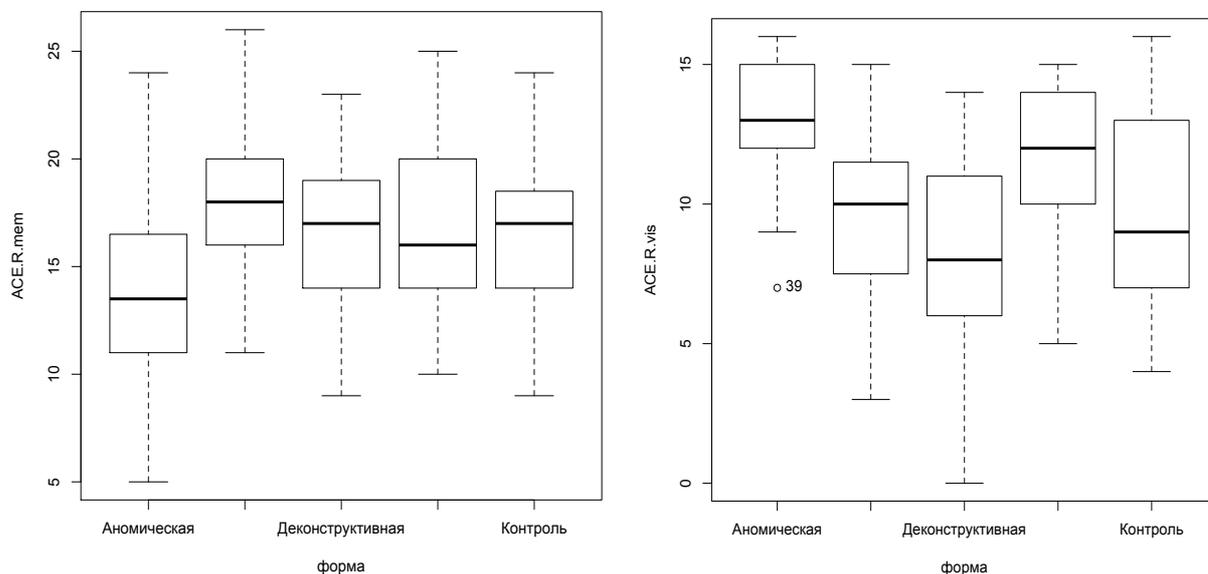


Рисунок 5.21 – Сравнение различных подтипов дисфазии по оценкам разделов «Память» и «Зрительно-пространственные функции» шкалы ACE-R

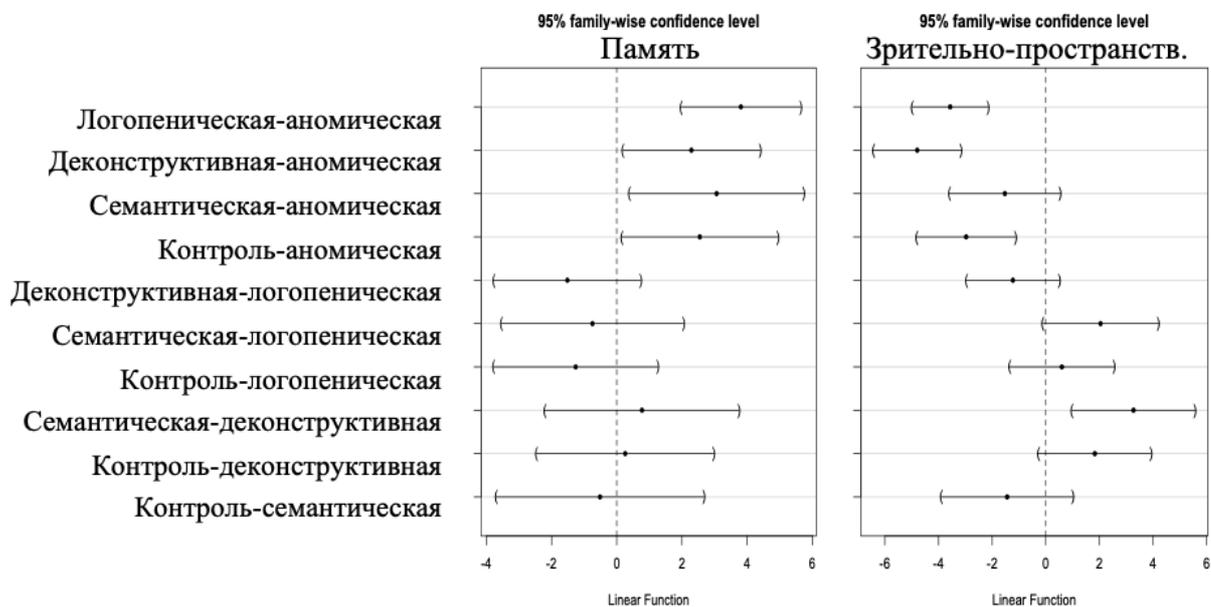


Рисунок 5.22 – Результаты попарного сравнения различных подтипов дисфазии при БА и их связь с субтестами «Память» и «Зрительно-пространственные функции»

Ожидаемы были различия по субшкалам «Речевая активность» и «Речь» между подгруппами основной группы в сравнении с контролем. Однако нам удалось отметить значимые различия и между различными подтипами дисфазии,

особенно по показателям речевой активности в меньшей степени по оценкам субтеста «Речь» (Рисунок 5.23).

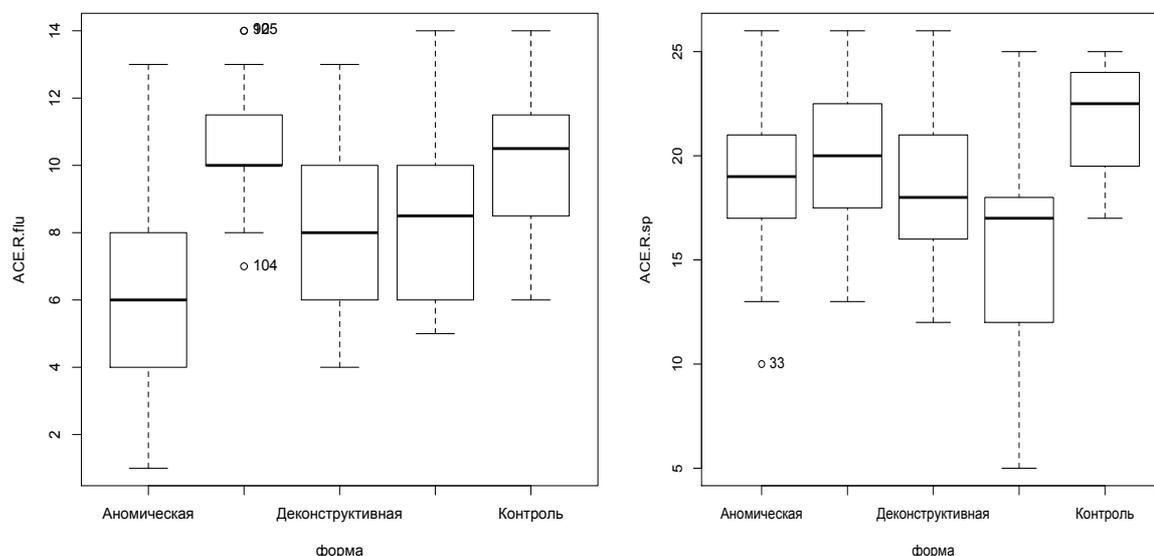


Рисунок 5.23 – Сравнение различных подтипов дисфазии по оценкам разделов «Речевая активность» и «Речь» шкалы ACE-R.

При попарном дисперсионном анализе наиболее грубое снижение речевой активности было отмечено при аномической дисфазии в сравнении с другими подтипами и группой контроля. При этом общие речевые нарушения были наиболее грубо нарушены при семантической деменции. Этот результат закономерен, так как вследствие нарушения понимания данные пациенты характеризуются наиболее значимым распадом речевой функции (Рисунок 5.24).

Учитывая, что выделенный нами подтип дисфазии скорее коррелировал не со степенью общего дефицита, а с особенностями выполнения теста мы сделали вывод – что различные подтипы дисфазии отражают в первую очередь особенности течения болезни, а не ее стадию.

Методом многофакторного анализа с проведением χ -теста мы провели оценку значимости каждого признака в развитии того или иного подтипа дисфазии. Кроме того, мы оценили χ -тестом значимость различных вариантов локальной и глобальной атрофии в развития подтипа дисфазии.

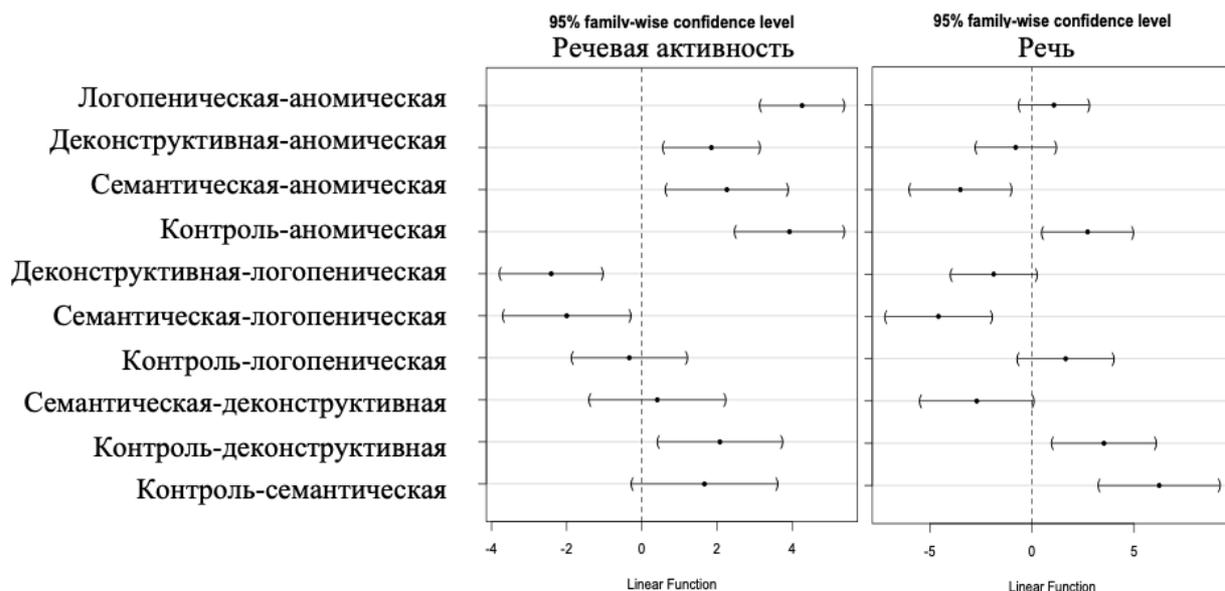


Рисунок 5.24 – Результаты попарного сравнения различных подтипов дисфазии при БА и их связь с субтестами «Речевая активность» и «Речь» шкалы ACE-R

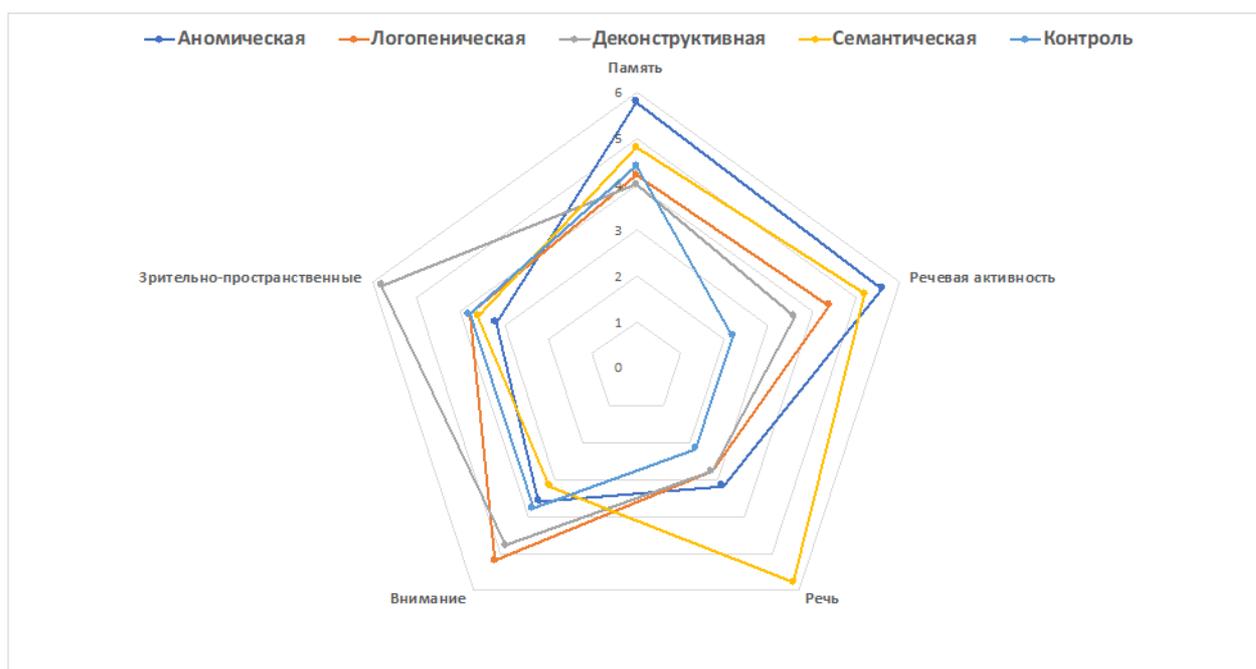


Рисунок 5.25 – Особенность когнитивных нарушений у пациентов с различными подтипами дисфазии при болезни Альцгеймера

Каждая из подгрупп характеризовалась своим «специфичным» паттерном нарушений различных когнитивных доменов. Так, наиболее значимым сопутствующим когнитивным симптомом для аномической дисфазии было нарушение памяти, для деконструктивной зрительно-пространственных функций, для логопенической внимания и только семантическая дисфазия оказалась напрямую связана с

самим речевым доменом. Группа контроля характеризовалась общими нарушениями без какой-то определенной особенности.

Мы также провели многофакторный анализ, в который включили различные «зоны интереса» корковой атрофии. Удалось выделить отдельные паттерны атрофических изменений при различных подтипах дисфазии. Так, аномическая дисфазия была связана с атрофией медиально-височных отделов, логопеническая отражала более диффузный процесс и характеризовалась более выраженной общей кортикальной атрофией. Деконструктивная отражала преимущественно вовлечение задних отделов, а семантическая имела особый паттерн, связанный с ранним и значительным вовлечением передних отделов височной доли и орбитомедиальных отделов лобных долей.



Рисунок 5.26 – Особенность корковой атрофии у пациентов с различными подтипами дисфазии при болезни Альцгеймера

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.

Группы достоверно отличались по выраженности аффективных и спихотических нарушений, что подтверждалось результатами дисперсионного анализа.

Таблица 5.13

	<i>Число степеней свободы (Df)</i>	<i>Сумма квадратичных отклонений (Sum of Sq)</i>	<i>Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)</i>	<i>F-критерий</i>
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	4	1311,0	327,7	42,1***
Госпитальная шкала депрессии (HDRS)	4	631,4	157,8	19,9***
Шкала апатии	4	1035,0	258,8	19,4***
Нейропсихиатрическая шкала NPI	4	4539,0	1134,36	26,0***
<i>Примечание. *** – p < 0,001</i>				

При попарном сравнении были получены следующие закономерности по выраженности тревоги у пациентов с болезнью Альцгеймера в зависимости от отсутствия или наличия дисфазии, а также ее подтипа.

Таблица 5.14 – Попарное сравнение различных подтипов дисфазии и контрольной группы по уровню тревоги

	<i>Ожидание</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>
Логопеническая – аномическая	4,658	0,502	9,277	< 0,0001***
Деконструктивная – аномическая	-1,872	0,576	-3,251	0,0111*
Семантическая – аномическая	3,825	0,731	5,229	< 0,0001***
Контроль – аномическая	3,950	0,653	6,046	< 0,0001***
Деконструктивная – логопеническая	-6,530	0,615	-10,611	< 0,0001***
Семантическая – логопеническая	-0,833	0,763	-1,092	0,805
Контроль – логопеническая	-0,708	0,688	-1,029	0,837
Семантическая – деконструктивная	5,696	0,813	7,004	< 0,0001***
Контроль – деконструктивная	5,821	0,744	7,826	< 0,0001***
Контроль – семантическая	0,125	0,870	0,144	0,999
<i>Примечание. ***p < 0,0001; * – p < 0,05</i>				

Наименьшим тревожным аффектом отличались пациенты с аномической и деконструктивной дисфазиями, причем отличия были достоверно даже при сравнении с контрольной группой (Рисунок 5.27).

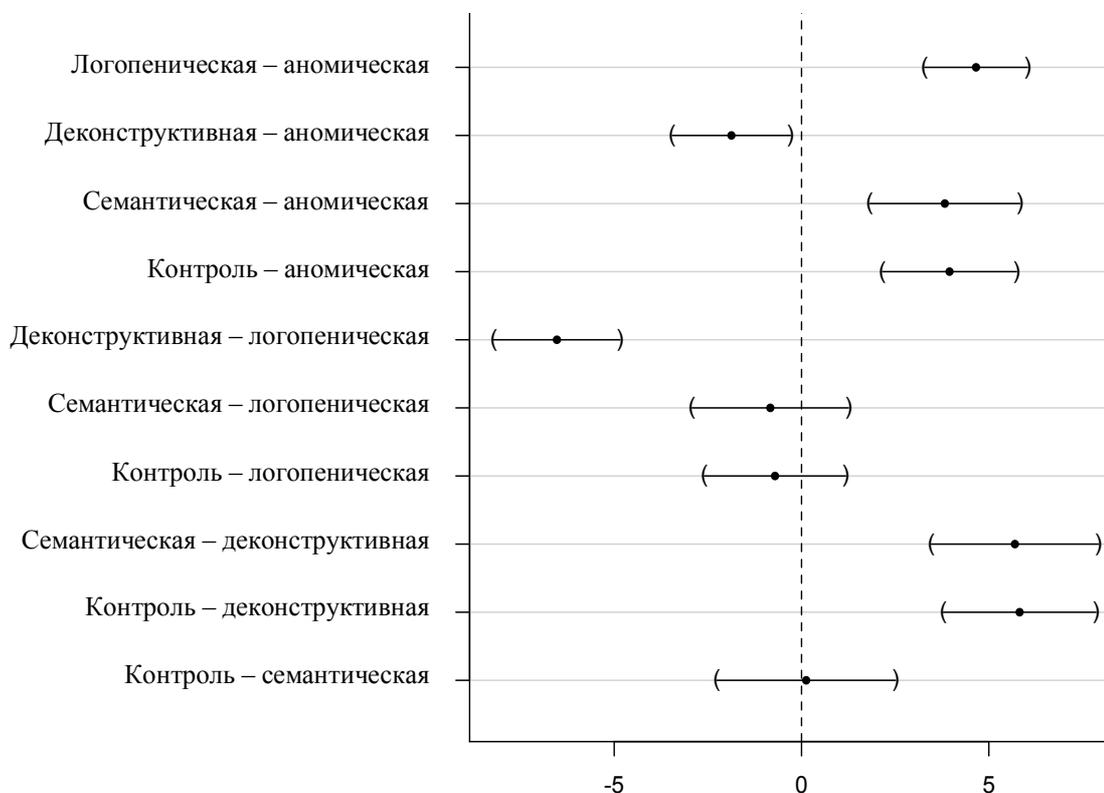


Рисунок 5.27 – Выраженность тревоги у пациентов с различными подтипами дисфазии и в контрольной группе (попарное сравнение)

Несмотря на то, что депрессия и тревога часто рассматриваются вместе – это 2 совершенно разных и часто несвязанных между собой аффективных синдрома. Мы сопоставили различные подтипы дисфазии и контрольную группу по выраженности депрессии. Выраженности депрессии не совпадала с представленностью тревожного аффекта (Таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Выраженность депрессии у пациентов с различными подтипами дисфазии и в контрольной группе

	<i>Ожидание</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>
Логопеническая – аномическая	-1,868	0,507	-3,683	0,0026**
Деконструктивная – аномическая	1,529	0,582	2,628	0,06624
Семантическая – аномическая	-4,785	0,739	-6,476	< 0,0001***

Продолжение таблицы 5.15

	<i>Ожидание</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>
Контроль – аномическая	-2,327	0,660	-3,525	< 0,0046**
Деконструктивная – логопеническая	3,397	0,622	5,464	< 0,0001***
Семантическая – логопеническая	-2,917	0,771	-3,783	0,00186**
Контроль – логопеническая	-0,458	0,696	-0,659	0,96341
Семантическая – деконструктивная	-6,314	0,822	-7,684	< 0,0001***
Контроль – деконструктивная	-3,855	0,752	-5,130	< 0,0001***
Контроль – семантическая	2,458	0,879	2,797	0,0425*
<i>Примечание.</i> * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,0001$				

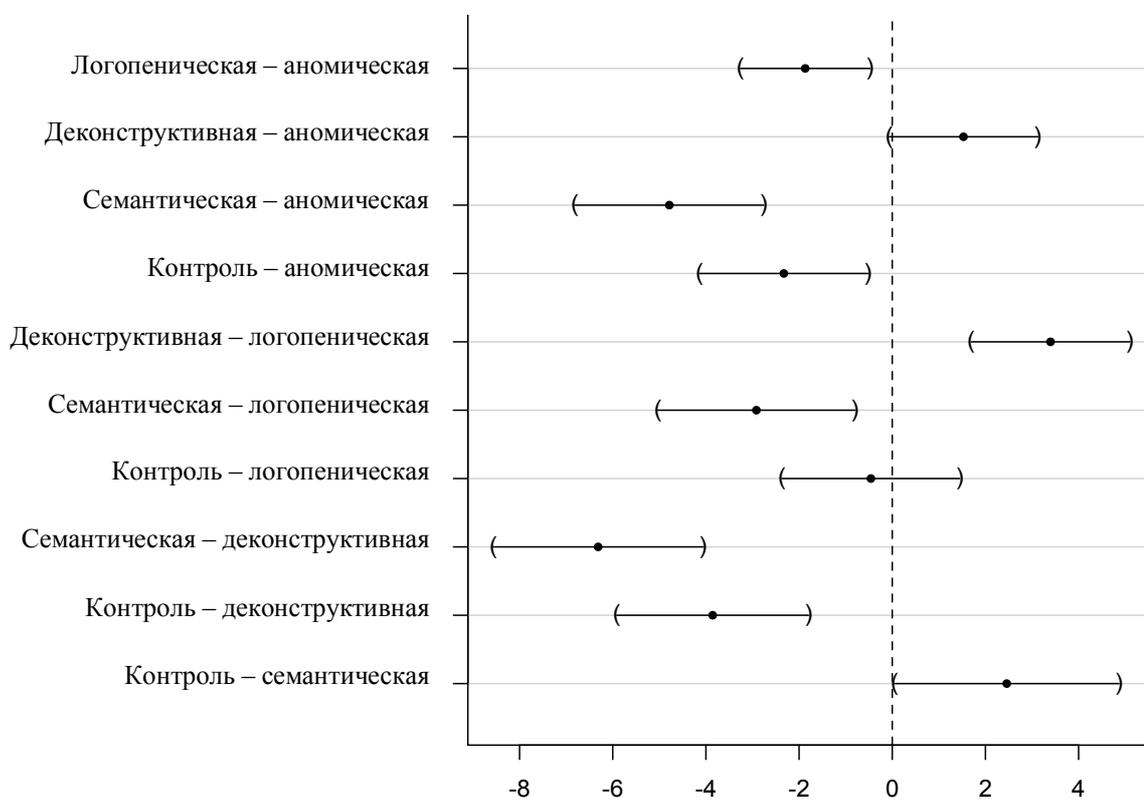


Рисунок 5.28

Наиболее выраженная депрессия отмечена у тех пациентов, у которых выявлялись речевые нарушения по типу деконструктивной дисфазии, чуть в меньшей степени для аномической, причем различия были значимы как с другими подтипа речевых расстройств, так и с контрольной группой.

По показателям апатии также были получены статистически значимые различия между различными подгруппами.

Таблица 5.16

	<i>Ожидание</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>
Логопеническая – аномическая	0,996	0,657	1,515	0,54485
Деконструктивная – аномическая	5,989	0,754	7,946	< 0,0001***
Семантическая – аномическая	-1,491	0,958	-1,557	0,51731
Контроль – аномическая	2,092	0,855	2,446	0,103585
Деконструктивная – логопеническая	4,993	0,806	6,197	< 0,0001***
Семантическая – логопеническая	-2,487	0,999	-2,490	0,09335
Контроль – логопеническая	1,096	0,902	1,216	0,734995
Семантическая – деконструктивная	-7,480	1,065	-7,025	< 0,0001***
Контроль – деконструктивная	-3,897	0,974	-4,001	< 0,0001***
Контроль – семантическая	3,583	1,139	3,146	0,015483*

Примечание. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,0001$

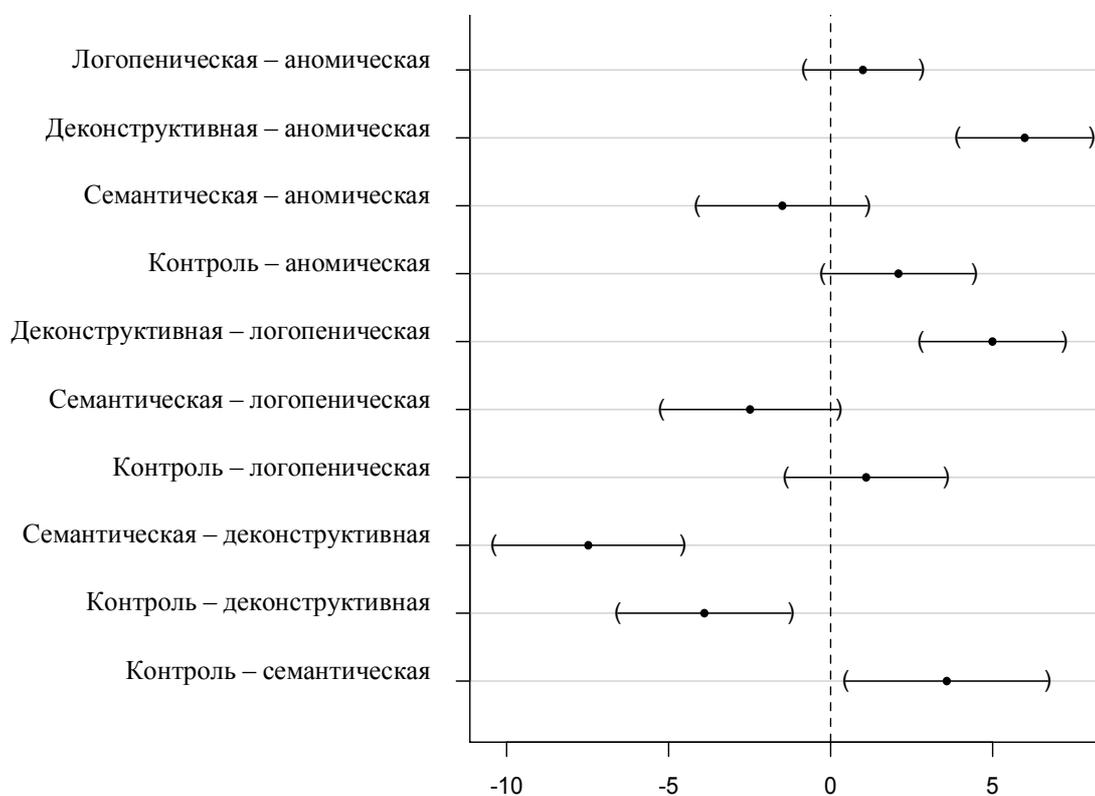


Рисунок 5.29

Наиболее выражена апатия была у пациентов с деконструктивным подтипом дисфазии, а наименее выраженной – при семантическом подтипе.

В целом, у пациентов с семантической дисфазией отмечена наименьшая выраженность симптоматики по всем вариантам аффективных нарушений (тревога, депрессия, апатия). Возможно, это связано с трудностями диагностики (нарушение понимания речи приводит к значительным трудностям вербальной коммуникации, что затрудняет оценку) либо с особым, более фокальным паттерном церебральной атрофии.

Степень нейропсихиатрических нарушений, оцениваемых с помощью шкалы NPI-12, широко варьировала и также достоверно отличалась в зависимости от выявленного подтипа дисфазии.

Интересно, что наиболее значимые нейропсихиатрические симптомы были выявлены у пациентов контрольной группы. Причем, различия имели крайне высокую степень достоверности ($p < 0,0001$) со всеми подтипами дисфазии. Что позволило предположить, что речевая функция в целом и психотические симптомы могут быть достоверно связаны между собой.

Таблица 5.17

	<i>Ожидание</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>
Логопеническая – аномическая	4,347	1,190	3,654	0,00291**
Деконструктивная – аномическая	8,348	1,364	6,121	< 0,0001***
Семантическая – аномическая	6,512	1,733	3,758	0,00200**
Контроль – аномическая	14,581	1,548	9,421	< 0,0001***
Деконструктивная – логопеническая	4,001	1,458	2,744	0,04899*
Семантическая – логопеническая	2,165	1,808	1,197	0,74594
Контроль – логопеническая	10,234	1,631	6,274	< 0,0001***
Семантическая – деконструктивная	-1,837	1,927	-0,953	0,87130
Контроль – деконструктивная	6,233	1,762	3,537	0,00428**
Контроль – семантическая	8,069	2,061	3,915	0,00112**

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$

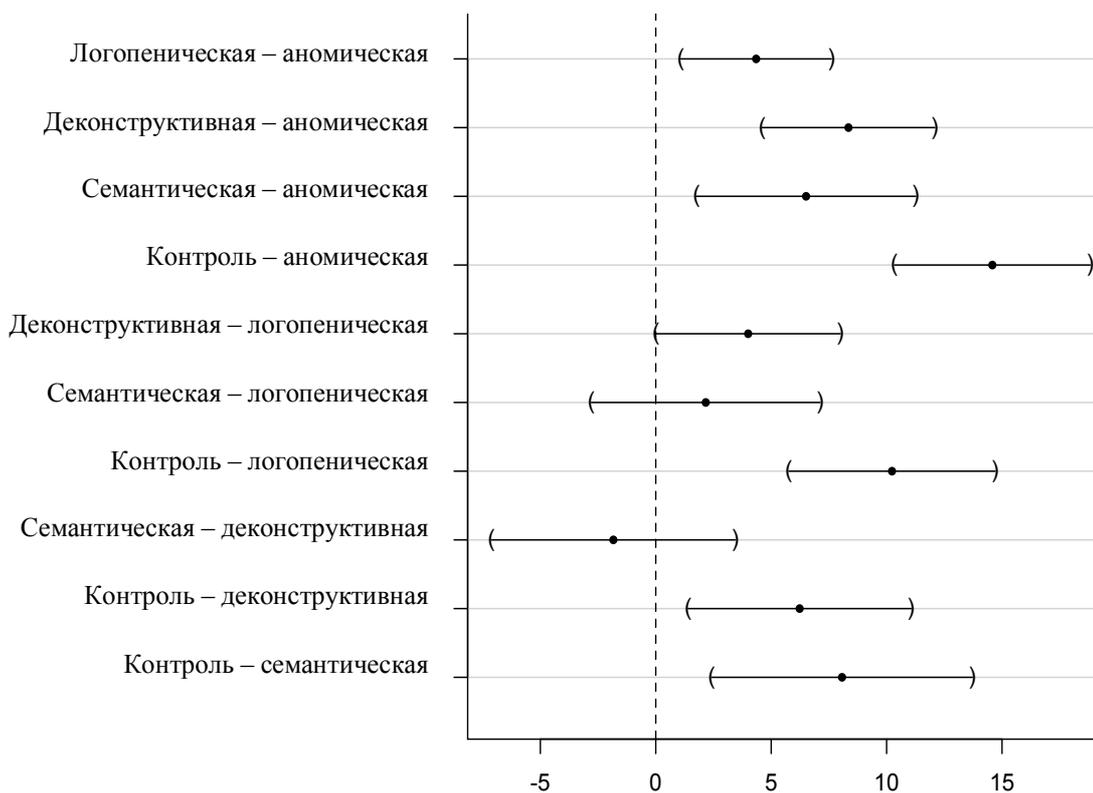


Рисунок 5.30

При объединении всех подтипов дисфазии в общую группу БА с речевыми нарушениями и последующим сопоставлением основной и контрольной групп была получена достоверная разница между этими подгруппами.

Учитывая распределение на 2 группы мы использовали t-критерий.

Таблица 5.18

	БА с речевыми ($M \pm \sigma$), $n = 184$	БА без речевых ($M \pm \sigma$), $n = 24$	Степень свободы (df)	t -value
NPI-12, общий балл	18,8±6,2	22,8±8,6	35,878	9,892***
NPI-12, бред, баллы	2,2±0,8	4,8±1,6	49,514	12,459***
NPI-12, возбуждение, баллы	4,6±1,9	2,8±1,5	33,771	5,737***
Примечание. *** $p < 0,0001$				

При более детальном анализе шкалы NPI-12 достоверная разница между группами с речевыми нарушениями и без была получена только по субшкалам «Бред» и «Возбуждение и агрессия».

У пациентов контрольной группы, без речевых нарушений достоверно были более выражены бредовые нарушения. При наличии речевых расстройств бред

ущерба и другие психотические расстройства встречались реже. Этому может быть несколько возможных объяснений. Во-первых, если предполагать, что наличие речевых расстройств и различные подтипы дисфазии определяет разные клинические фенотипы болезни Альцгеймера, то в этом случае сохранность речевой функции может быть одним из проявлений особой «непсихотической» формы. Возможно, это «лимбический» вариант течения болезни, который и характеризуется изолированным нарушением памяти, с более частой представленностью тревоги и бредовых симптомов. В этом случае, отсутствие нарушений речи может служить важным предиктором, характеризующим особое течение болезни.

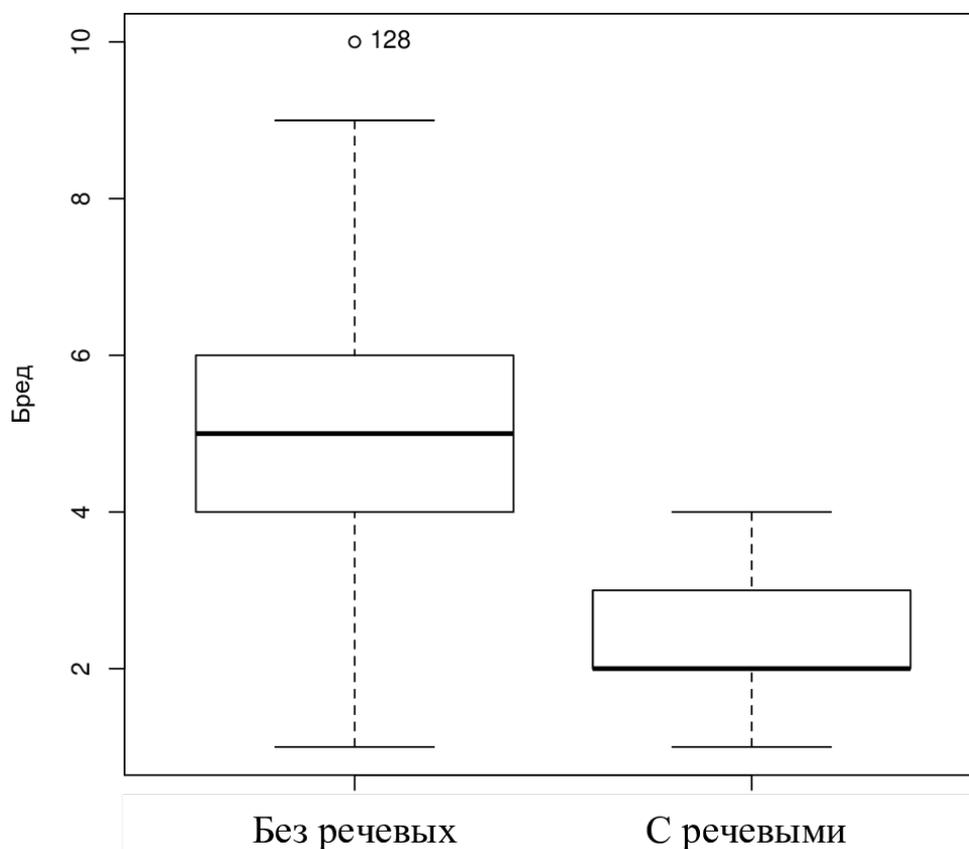


Рисунок 5.31 – Выраженность бредовых нарушений у пациентов с БА в зависимости от наличия или отсутствия речевых нарушений

Либо, обратная связь речевых и психотических нарушений может иметь более тривиальное объяснение: для выражения бредовых идей необходима сохранная функция экспрессивной речи. Таким образом, именно вследствие этого пациенты с речевой дисфункцией просто реже их высказывают.

Возбуждение же чаще отмечалось у пациентов с речевыми расстройствами (Рисунок 5.32).

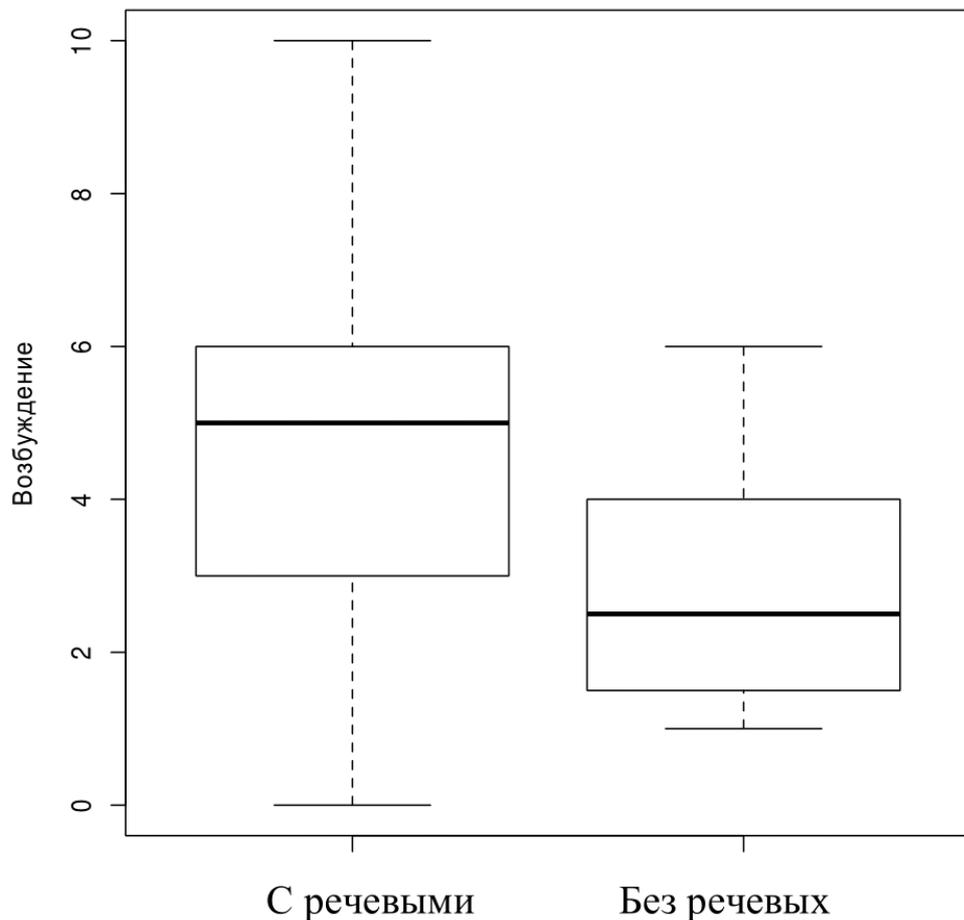


Рисунок 5.32 – Выраженность возбуждения и агрессии у пациентов с БА в зависимости от наличия или отсутствия речевых нарушений

Наличие речевых нарушений при БА прямо коррелирует с проявлениями возбуждения и агрессии. По всей видимости, невозможность выразить мысль вербально приводит к изменению коммуникации, и в этом случае возбуждение скорее демонстрирует сигнал о помощи, который пациент не может выразить словами.

5.4. Фокальные дегенерации с синдромом первично-прогрессирующей афазии

В исследование было включено 53 пациента, у которых согласно критериям Mesulam 2001 года был выявлен синдром первичной прогрессирующей афазии (ППА).

Для диагностики формы ППА использовались критерии М. L. Gorno-Tempini с соавт. (2009 года).

По форме ППА пациенты распределились следующим образом.

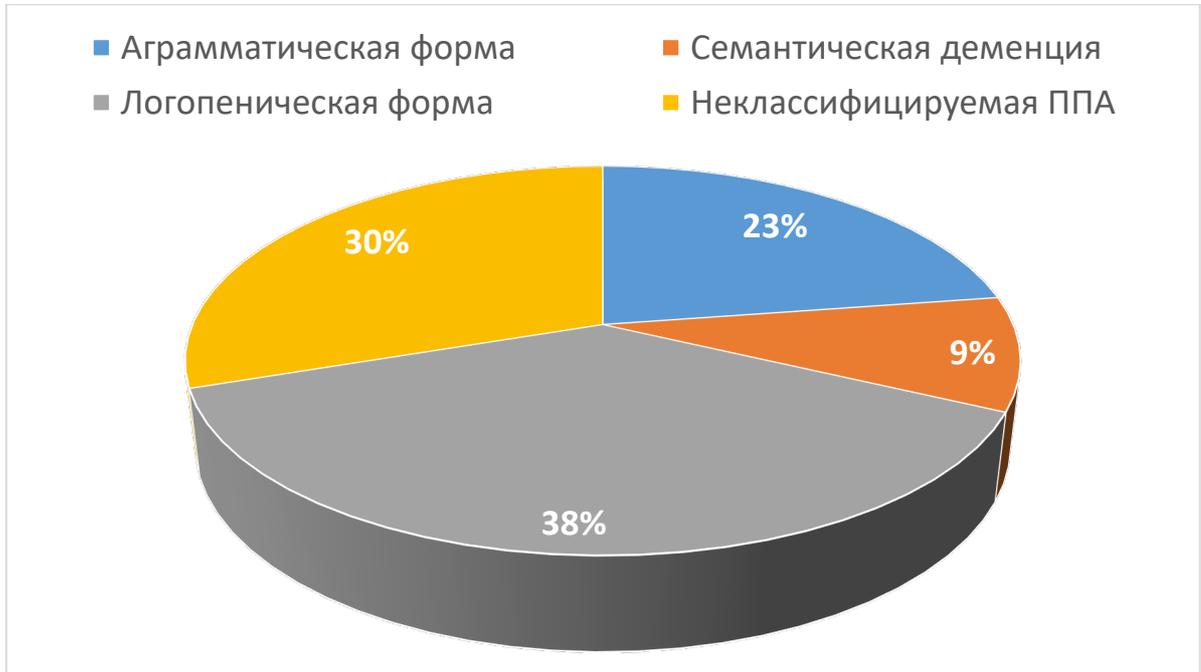


Рисунок 5.33 – Частота различных форм ППА в общей выборке

Таблица 5.19 – Сравнение различных форм ППА по основным характеристикам и нейропсихологическим шкалам (Me [qart], где Me – медиана, quart – квантили 25% и 75%)

Признак	Аграмматическая, n = 12	Семантическая, n = 5	Логопеническая, n = 20
Возраст	63 [59,5–64,5]	61 [61–62]	68 [65–72]
Длительность болезни	4 [3,5–4]	4 [3–6]	5 [4–5]
АСЕ-R общий балл (max 100)	81 [74,5–87,5]	54 [48–73]	77,5 [70,5–83]
Внимание и ориентация (max 18)	15 [13,5–17]	10 [8–14,5]	11 [6,5–14]
Память (max 26)	23 [21–25]	11 [10–16]	17,5 [10–19,5]
Речевая активность (max 14)	6 [5–7]	5 [2–6]	7 [4,5–8]
Речь (max 26)	8,5 [6,5–15,5]	8 [3–10]	16,5 [12,5–21]
Зрительно-пространств. (max 16)	14,5 [13–15]	13 [12–14]	14 [12–14,5]
HADS, тревога (max 21)	6,5 [5–7,5]	10 [9–13]	14 [13–18]
HADS, депрессия (max 21)	13 [10,5–13,5]	10 [8–11]	10 [7–11]
Шкала апатии (max 26)	18 [13,5–19]	7 [6–11]	7,5 [6–11,5]
NPI-12 (max 144)	10,5 [4,5–12]	28 [22–30]	7 [5,5–7,5]

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

Таблица 5.20

<i>Признак</i>	<i>Хи-квадрат (chi-squared)</i>	<i>Число степеней свободы (df)</i>	<i>P-value</i>
Возраст	14,201*	2	0,0008
Длительность болезни	4,779	2	0,09
АСЕ-R общий балл (max 100)	5,01	2	0,08
Внимание и ориентация (max 18)	12,836*	2	0,002
Память (max 26)	12,335*	2	0,002
Речевая активность (max 14)	5,257	2	0,07
Речь (max 26)	11,137*	2	0,004
Зрительно-пространств. (max 16)	3,679	2	0,159
HADS, тревога (max 21)	25,95*	2	0,000002
HADS, депрессия (max 21)	6,399*	2	0,04
Шкала апатии (max 26)	17,259*	2	0,0002
NPI-12 (max 144)	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. По возрасту достоверно отличались пациенты с логопенической ППА по сравнению с аграмматической и семантической ($W = 39$; $p\text{-value} = 0,001671$ 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 ППА ($W = 198,5$, $p\text{-value} = 0,002272$ 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).

Все группы достоверно отличались между собой по выраженности тревоги. У пациентов с аграмматической ППА уровень тревоги был ниже, что достоверно отличало эту группу как от пациентов с семантической деменцией, так и от пациентов с логопенической ППА ($W = 4,5$, $p\text{-value} = 0,007857$ и $W = 2$, $p\text{-value} = 0,000004175$ соответственно). Наиболее выраженный тревожный аффект отмечен у пациентов с логопенической ППА, что было статистически значимо как в сравнении с пациентами с аграмматической ППА, так и при сравнении с группой семантической деменции ($W = 10$; $p\text{-value} = 0,006405$). При этом выраженность апатии была значительно выше у пациентов с аграмматической ППА по сравнению как с пациентами с логопенической формой ($W = 221,5$; $p\text{-value} = 0,00007806$), так и с пациентами с семантической деменцией ($W = 56$; $p\text{-value} = 0,006668$). 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 ($W = 100$; $p\text{-value} = 0,0006747$). Наименее значимые поведенческие и психотические нарушения отмечены при аграмматической ППА, что достоверно отличает эту форму не только от семантической деменции, но и от группы с логопенической формой ППА ($W = 165$; $p\text{-value} = 0,08118$).

MPT 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. Оценивалась межполушарная асимметрия по разнице ширины боковых желудочков справа и слева, а также передне-задняя асимметрия по соотношению ширины переднего и заднего рога бокового желудочка.

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 5.21 – 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-поясная	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 квартили 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.

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 ($t = -4,26$; $df = 9,7935$; $p\text{-value} = 0,001743$), степени выраженности межполушарной асимметрии ($t = -2,66$; $df = 6,4812$; $p\text{-value} = 0,02156$) и наличия и выраженности оролингвальной апраксии ($t = -3,16$; $df = 8,3146$; $p\text{-value} = 0,00954$). Кроме того, у 2 пациентов из 2-й 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.

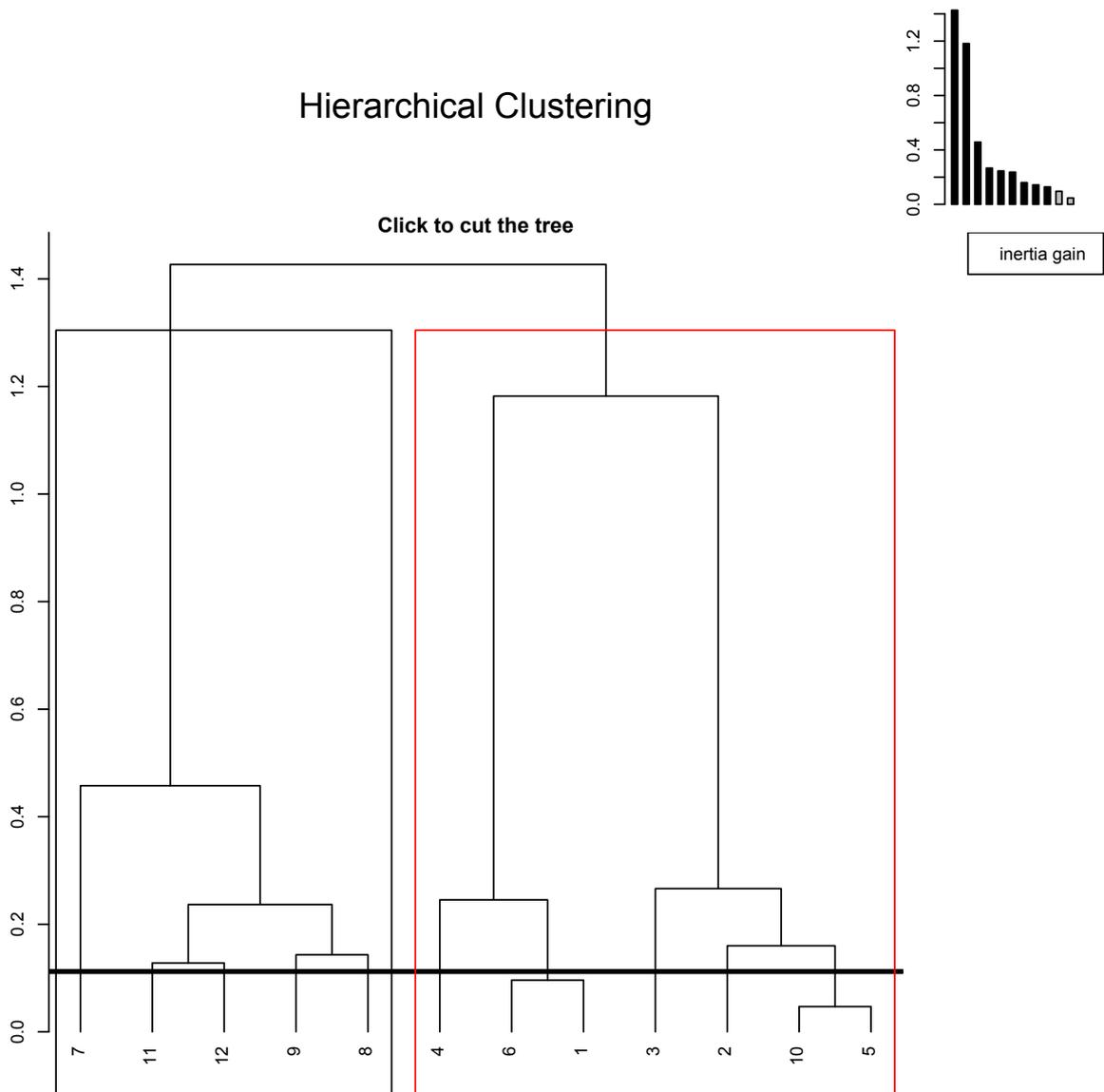


Рисунок 5.34 – Результаты кластерного анализа у пациентов с аграмматической формой ППА

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 подтверждение 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 хоны: 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.

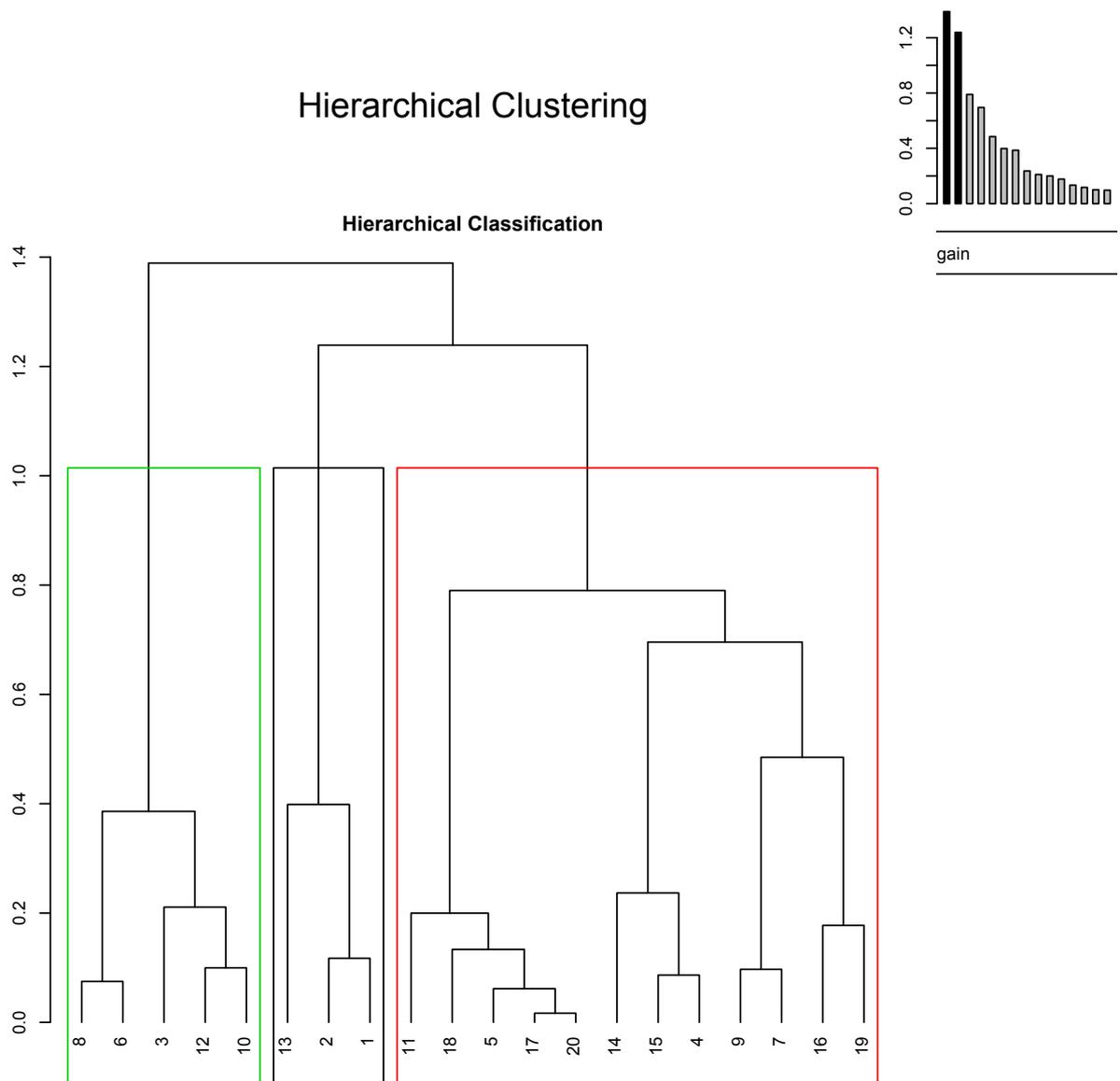


Рисунок 5.35 – Кластерный анализ пациентов с логопенической ППА

По выборке с учетом особенностей корковой атрофии удалось получить 3 кластера (Рисунок 5.35). Для 1 кластера основной «зоной интереса» являлись медиальные отделы височной дои, 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 5.36).

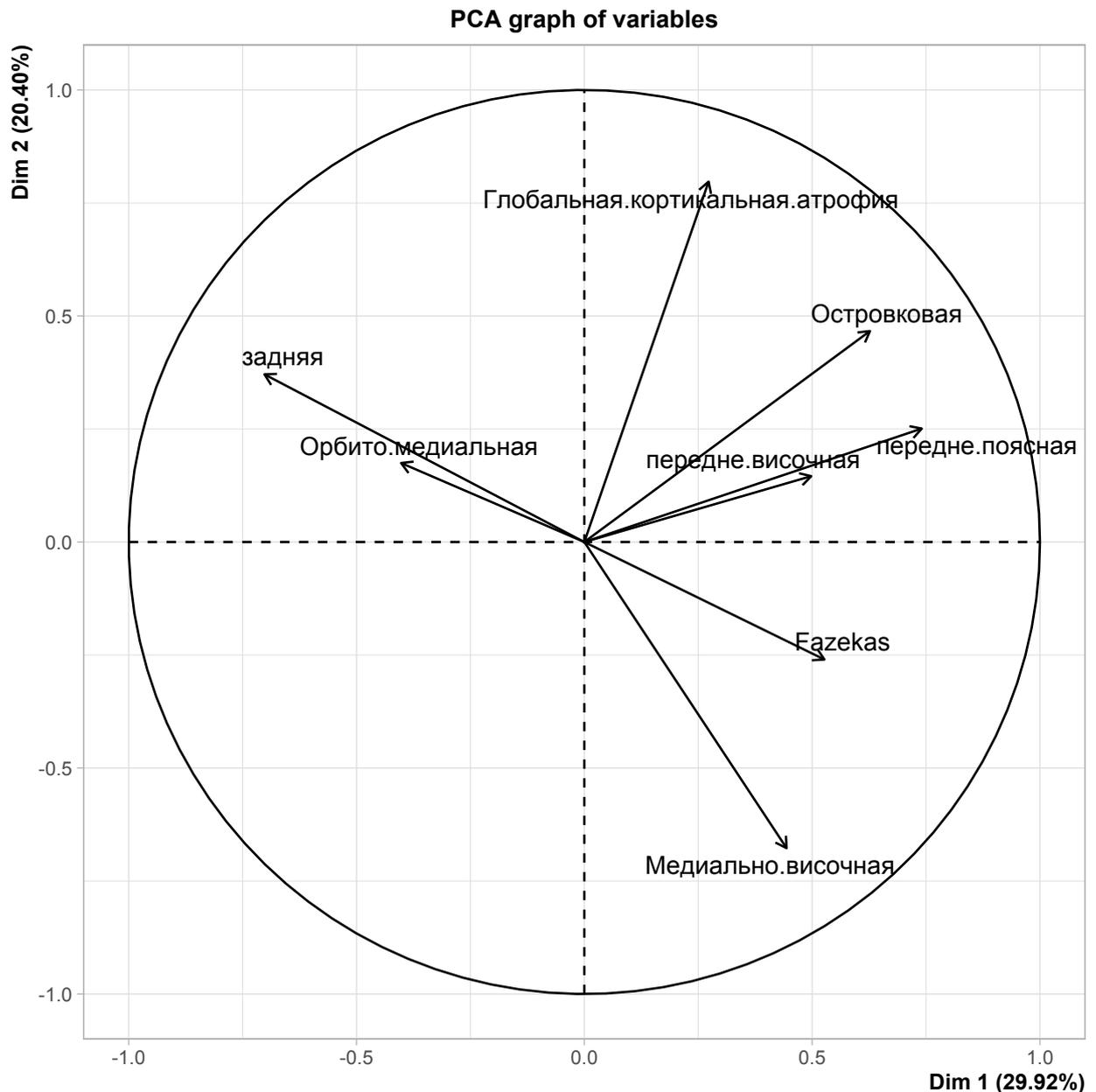


Рисунок 5.36 – Особенности корковой атрофии пациентов с логопенической ППА в соответствии с кластерным распределением

При сравнении трех 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-м и 2-м кластерами ($W = 46$; $p\text{-value} = 0,0012$). 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 ($W = 86$; $p\text{-value} = 0,002233$).

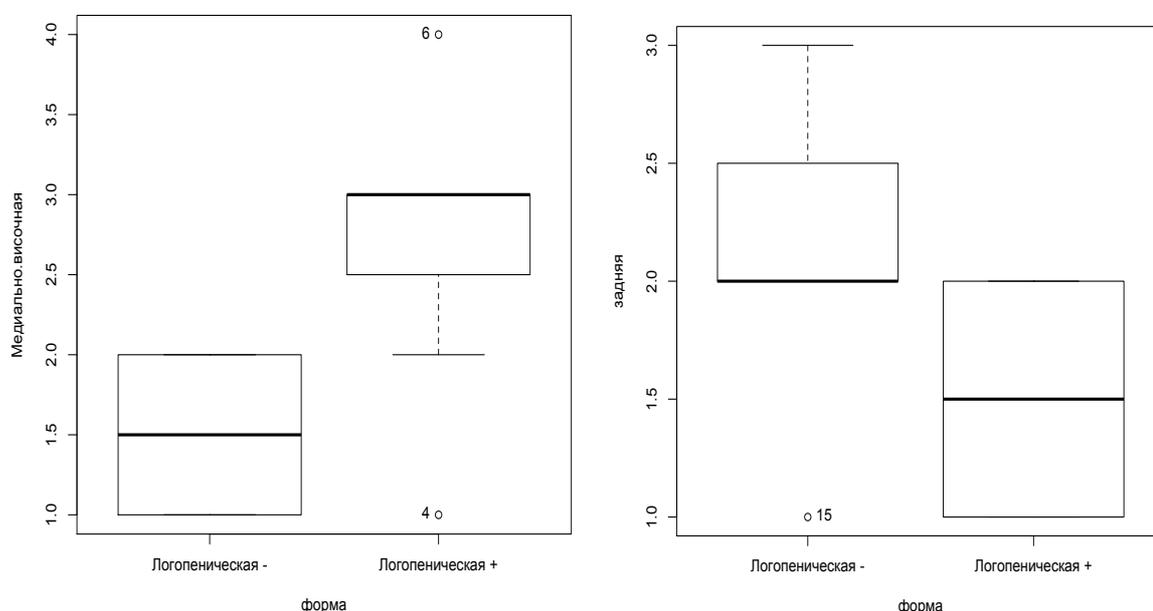


Рисунок 5.37 – Сравнение подгрупп логопенической ППА с наличием и отсутствием аномии по особенностям корковой атрофии

При этом наиболее значимая межполушарная асимметрия выявлялась у пациентов подгруппы логопеническая ППА+. У тех пациентов, у которых было 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, что подтверждается более значимой асимметрией. 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 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 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.

Глава 6. ИЕРАРХИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ НАРУШЕНИЙ РЕЧИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Учитывая выделенные клинические и нейровизуализационные паттерны различных подтипов дисфазии, мы также сопоставили нарушения речи при нейродегенеративных заболеваниях с различными нейролингвистическими моделями порождения речи.

Согласно классической модели Вилема Левелта можно выделить 3 ключевых «блока» построения речи: концептуализация (от намерения к мысленному воплощению, выстраиванию общей концепции), формулирование фразы (то есть придание концепту какой-то языковой формы с включением синтаксического, лексического и фонологического планирования и построения) и этап реализации подготовленной программы. В российской науке наиболее широкое распространение приобрели модели Л. С. Выготского. В качестве первой отправной точки ученый назвал мотив и потребность высказывания, который переходил в «образ» результата с выделением понятий «о чем» сказать и «что» сказать, и в дальнейшем выстраивалась общая концепция с внутренним программированием самого высказывания. В соответствии с составленной программой запускается этап грамматико-синтаксической реализации и последующего исполнения. В работах Л. С. Выготского и А. А. Леонтьева подчеркивается важность синтаксического контроля, что позволяет в зависимости от ситуации моделировать высказывание на предыдущем этапе. Мы попытались схематически отобразить различные этапы формирования речевого высказывания. Данные представлены на Рисунке 6.1.

В целом, наша схема согласуется с представлениями В. Левелта и Л.С. Выготского. Мы выделили этап потенциации и **планирования** речевого высказывания; последующего **программирования** (синтаксического, лексического и фонемно-морфологического); включили в 3-й этап **реализации** как автоматическую, так и произвольную «перестройку» мышц в соответствии с программой высказывания. Кроме того, мы интегрировали в нашу схему **обратный контроль**, неотъемлемую часть любого речевого процесса, который необходим как для постоянного

контроля соответствия реализации и исходной программы, так и для своевременной корректировки исходной программы в случае необходимости.

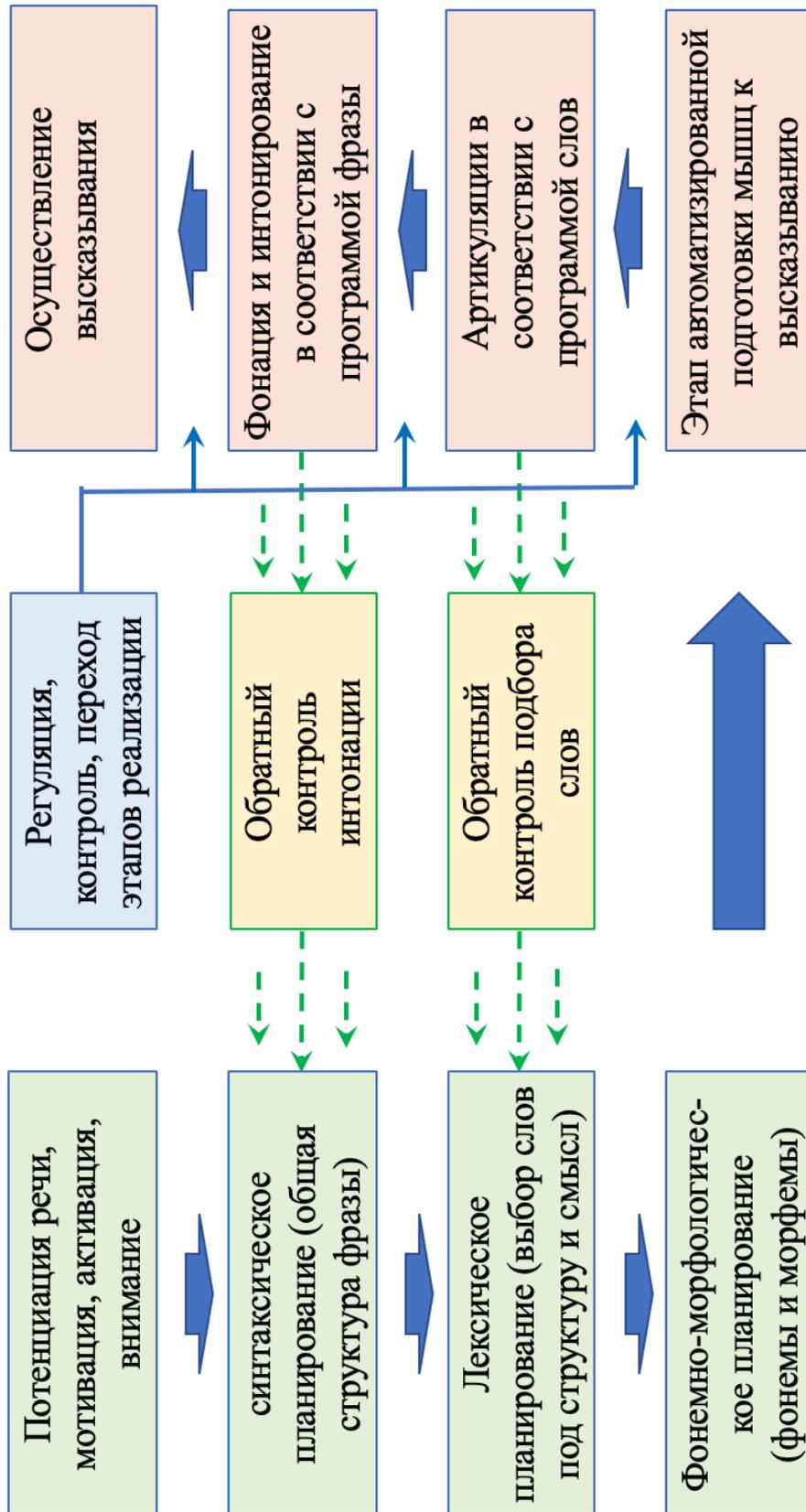


Рисунок 6.1 – Общая схема порождения речи

Примечание. Зеленым выделены блоки планирования и программирования, розовым - этап выполнения и артикуляции, желтым – обратного контроля. Регуляция вынесена отдельным блоком, так как участвует в нескольких этапах порождения речи

Выделенные нами подтипы дисфазии наиболее вероятно связаны не с повреждением какой-то четко определенной зоны, а с нарушением функциональных систем. Почти все варианты дисфазии по ведущему речевому дефекту соответствовали нарушению на каком-то уровне программирования, реализации или обратного контроля (за исключением семантической дисфазии, которая была связана с нарушением понимания и не вошла в эту схему) (Рисунок 6.2).

Каждый из подтипов дисфазии связан с нарушением определенного уровня. Так, адинамическая связана с нарушением этапов потенциации – пациент не может начать и инициировать беседу, деконструктивная преимущественно связана с ограничением планирования, создания общей концепции и структуры. Аномическая возникает на этапе программирования – пациент не может подобрать слова, соответствующие структуре и смыслу первичной конструкции, а аграмматическая определяется нарушением фонемно-морфологического построения слова. Апрактическая дисфазия возникает из-за сложностей произвольного регулирования мышц под определенное слово и фразу, что и определяет трудности произношения и интонирования. Важным моментом нам видится выделение двух типов дисфазии, которые возникают вследствие нарушения обратного контроля. Так, при недостаточности сопоставления в процессе речевого высказывания с предварительной программой, возникают сложности «целостного» произношения и модуляции речи, что проявляется разделением фразы на отдельные слоги, появлением «дополнительных» соединительных гласных и т. д., что и составляет клиническую структуру диспросодической дисфазии. При логопенической дисфазии пациент в процессе высказывания утрачивает обратную связь и контроль с исходной программой, но уже на уровне отдельных слов, что и приводит к «потере» необходимого следующего слова, трудностям подбора и многочисленным паузам. По всей видимости, обратная регуляция представляет собой автоматизированный процесс и зависит в первую очередь.

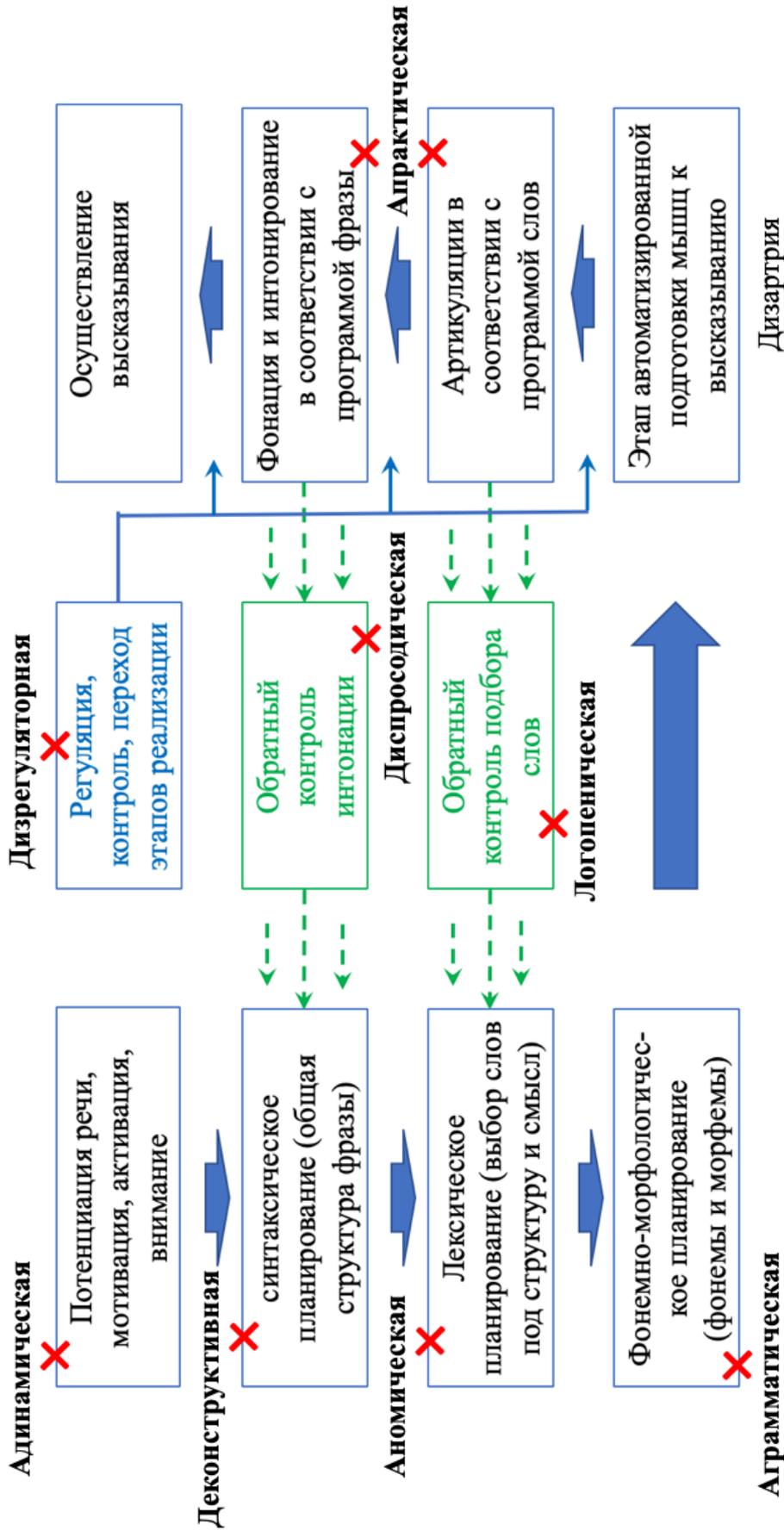


Рисунок 6.2 – Уровень нарушений в зависимости от подтипа дисфазии

Распределение пациентов по различным уровням в дальнейшем позволит лучше определять необходимый объем и программу немедикаментозной реабилитации. Если основная проблема состоит в «потенциации» речевого высказывания, то наиболее активно необходимо развивать стратегии, направленные на работу с началом разговора. Если форма дисфазии подразумевает преимущественные синтаксические сложности, то комплекс упражнений должен больше акцентировать именно эту проблему. Предложенная нами иерархическая концепция в итоге должна способствовать большей индивидуализации логопедических тренингов, что может служить дальнейшим развитием работы.

Кроме того, выделение уровней дает понимание того, что если нарушения произошла на более высоком уровне, то будут нарушены все последующие, а если на более низком, то будет отмечаться более «ограниченный» дефект.

Глава 7. АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ НАРУШЕНИЙ РЕЧИ

Проанализировав различные группы нейродегенеративной патологии, сопоставив созданную нами исходно дискриминантную модель по подтипам дисфазии с кластерным анализом при различных нозологических форм, мы убедились в высокой чувствительности и специфичности данной модели и возможности ее применения на целой выборке.

Мы применили дискриминантную модель на нашу основную общую выборку для оценки специфичности каждого из типов дисфазии для конкретного нейродегенеративного заболевания. Можно было предположить, что каждый из подтипов был связан с определенной нозологией и что структура вариантов дисфазий полностью соответствует структуре нейродегенеративной патологии пациентов основной группы. Однако внутри одной и той же нозологической формы отмечались разные подтипы дисфазии, а один и тот же вариант дисфазии отмечался при различных нейродегенеративных заболеваниях. Таким образом, полученная классификация нарушений речи может быть применима к нейродегенеративным заболеваниям в целом и не отражает какую-то определенную нозологию (Рисунок 7.1).

Для всех форм ППА был обязательным какой-то определенный тип дисфазии, что закономерно, учитывая, что афазия здесь является изолированным симптомом, и в основе выделения таких форм как семантическая, аграмматическая, логопеническая дисфазии лежали именно те характеристики, которые были исходно заложены как диагностические критерии различных вариантов ППА. При этом надо отметить, что, несмотря на «специфичность» для определенной нозологии, эти же формы выявлялись при других нейродегенеративных заболеваниях. Так, логопеническая дисфазия помимо логППА отмечена у пациентов с БА, ДТЛ и даже с БП. 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 7.1.

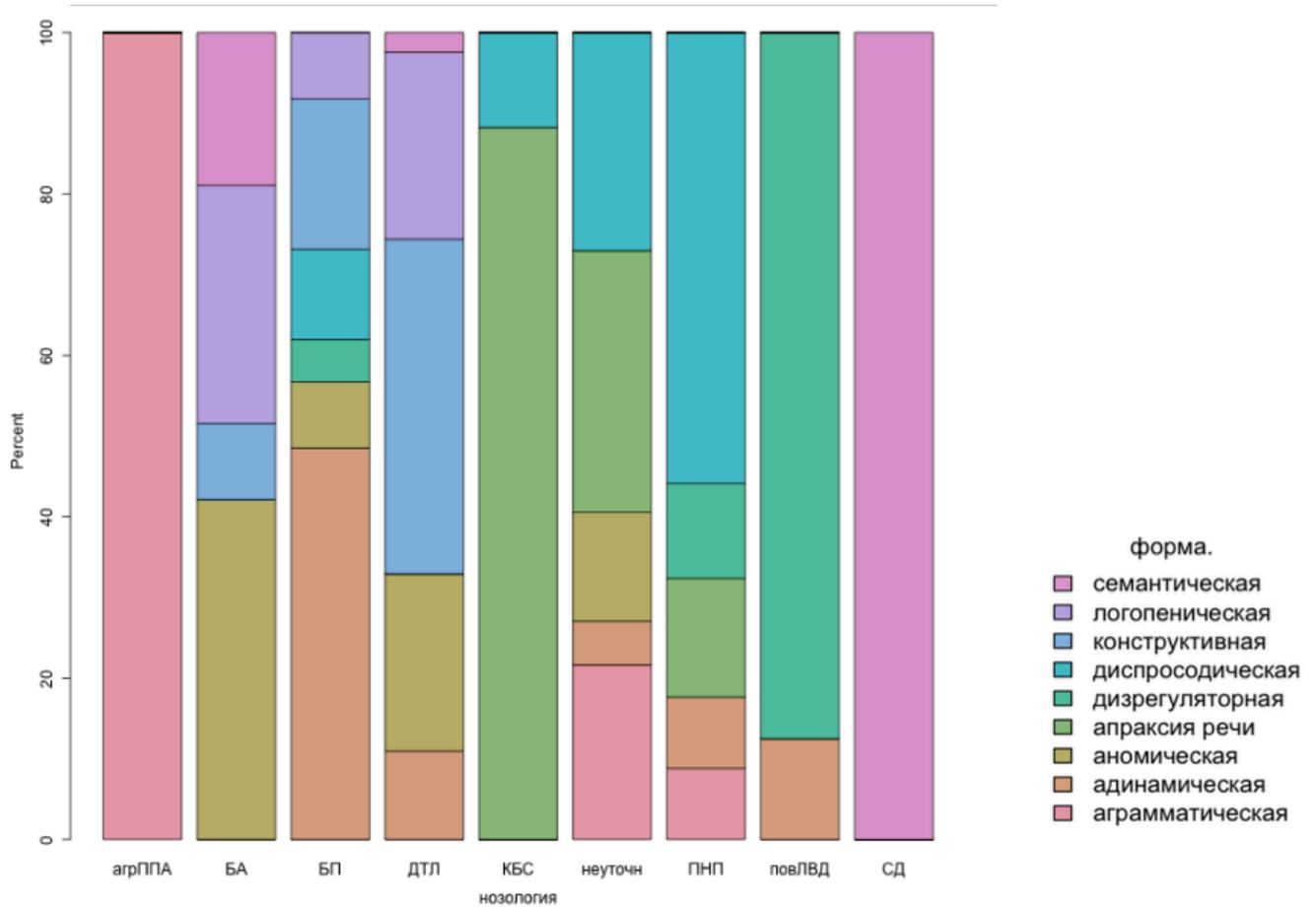
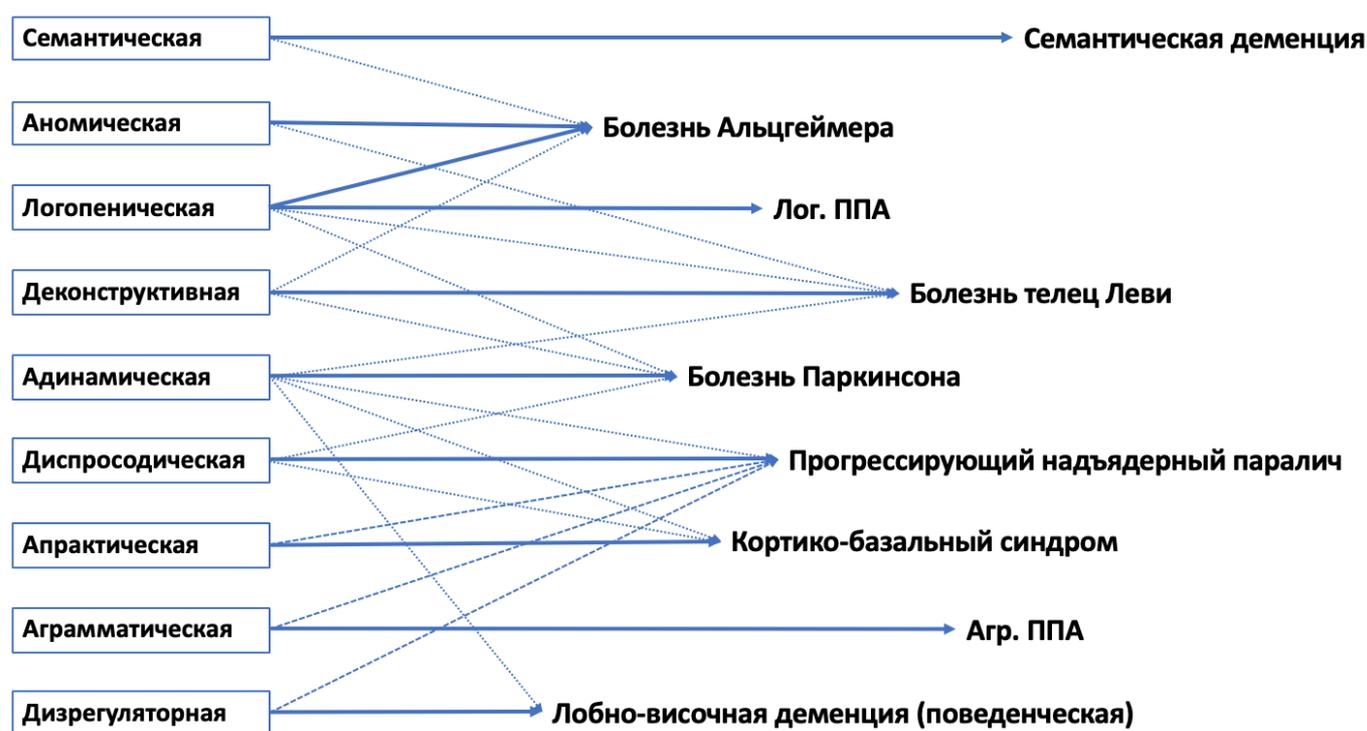


Рисунок 7.1 – Подтипы дисфазии у пациентов с различными нозологическими формами нейродегенеративных заболеваний (показано распределение различных подтипов дисфазии в соответствии с выявленной нозологической формой (использовался график сопряженности с процентным масштабированием осей))

Таблица 7.1 – 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	<i>10,79</i>	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	<i>17,79</i>	2,05	1,68	0,45	3,3	3,3	2,57	3,12	2,88
Апраксия речи	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 7.2).



Примечание. Сплошной стрелкой обозначены специфическая связь между подтипом дисфазии и нозологической формой, а пунктиром выделены дополнительные «не-специфические» связи дисфазии и заболевания)

Рисунок 7.2 – Соотношение основной и дополнительных подтипов дисфазии для разных нозологических форм нейродегенеративных заболеваний

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.

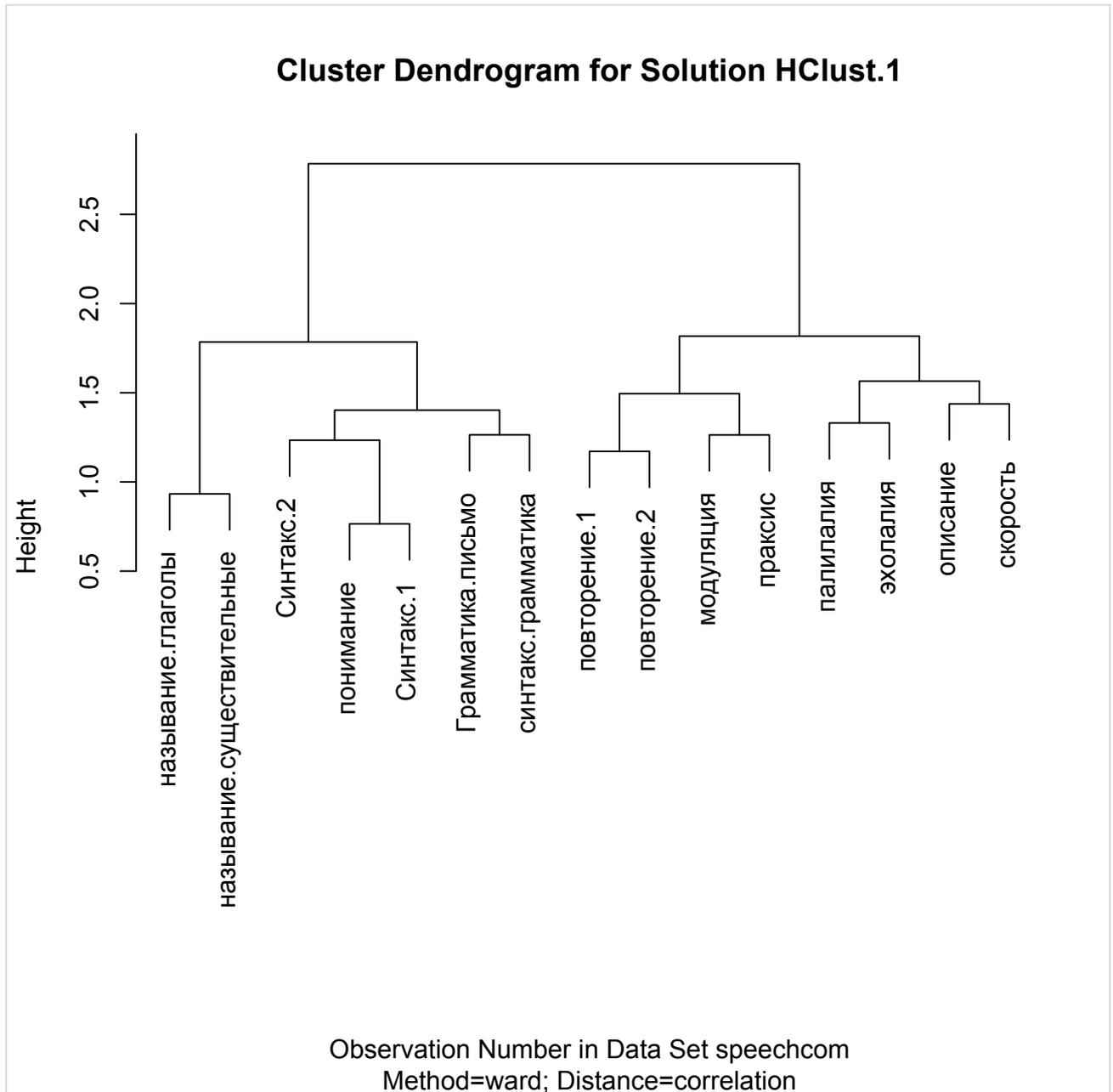


Рисунок 7.3 – Результаты кластеризации различных субтестов Бостонской шкалы афазии

Для того чтобы выстроить алгоритм максимально простого выявления подтипа дисфазии первым этапом, мы провели кластерный анализ различных субтестов Бостонской шкалы афазии, чтобы посмотреть, какой из тестов может иметь наибольший вес в том или ином расстройстве речи.

Нам удалось группировать некоторые признаки, сопоставимые по степени значимости для возникновения разных подтипов дисфазии. Кластеризация позволила нам сократить количество шагов, которые были применены для создания итогового алгоритма дифференциальной диагностики подтипов дисфазии при нейродегенеративной патологии. В итоговой версии мы создали алгоритм, который позволяет с использованием минимального набора теста пошагово исключать различные подтипы дисфазии, либо диагностировать не-корковые (не высшего порядка) расстройства.

Глава 8. РОЛЬ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ КАК ПРЕДИКТОРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Мы провели анализ скорости прогрессирования речевых нарушений у пациентов с различными подтипами дисфазии в период 6 и 12 месяцев (Рисунок 8.1).

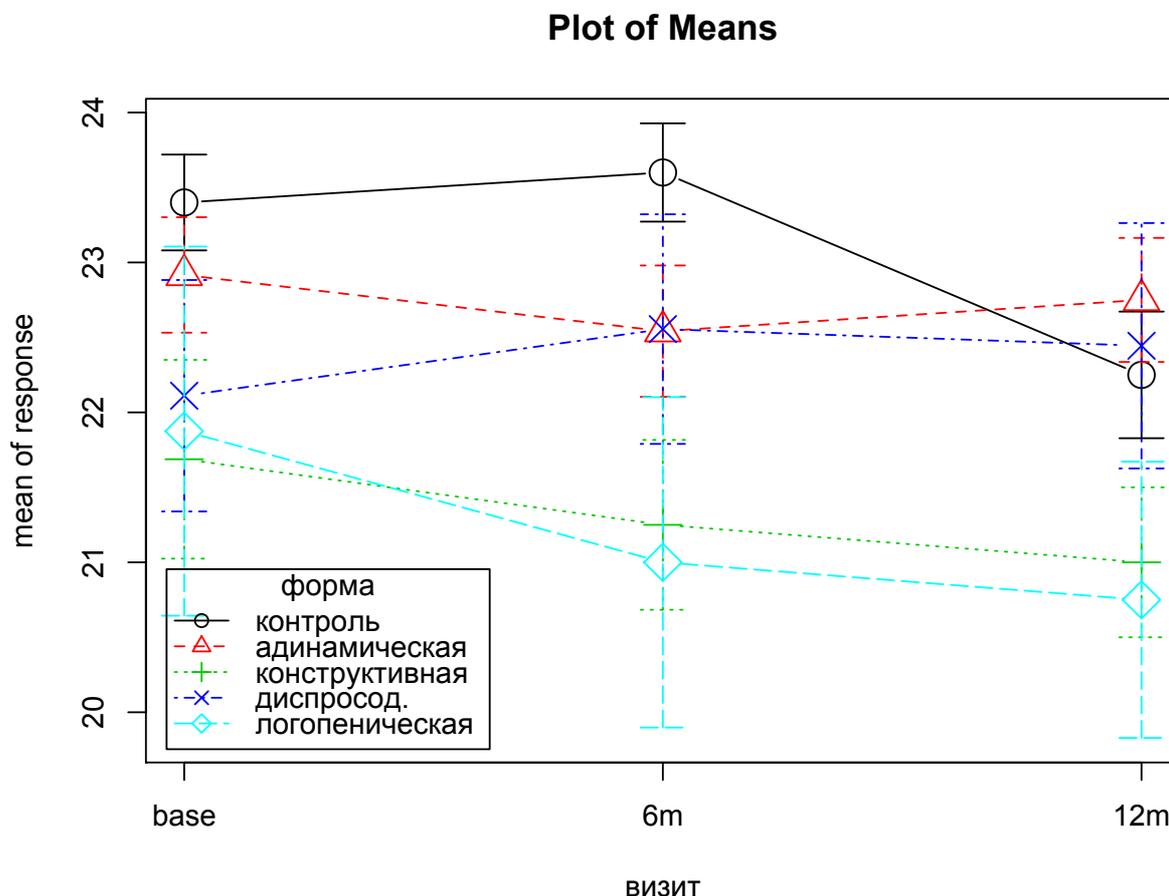


Рисунок 8.1 – Особенности прогрессирования речевых нарушений при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев в зависимости от выявленного подтипа дисфазии

Скорость прогрессирования при проспективном наблюдении достоверно отличалась в зависимости от выявленного подтипа дисфазии, что подтверждалось результатами дисперсионного анализа с повторными измерениями (Sum Sq 126; число степеней свободы 4; ошибка измерения (SS) 305,80; F-value 7,4082; $p = 0,00004691$). Причем даже при включении различной терапии в качестве ко-факторов тенденции оставались статистически значимыми.

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 диспроодической подтипы.

Мы оценивали динамику пациентов по субтесту «Речь» Адденбрукской когнитивной шкалы в период 6 и 12 месяцев.

Динамика оценивалась с учетом проводимой терапии:

- дофаминергической,
- холинергической,
- серотонинергической.

Учитывая большой спектр противопаркинсонических средств и наиболее значимое негативное влияние именно препаратов леводопы на речевую функцию, в качестве средства дофаминергической терапии мы взяли именно препараты леводопы.

В зависимости от подтипа дисфазии пациенты по-разному реагировали на тот или иной тип терапии.

По результатам дисперсионного анализа с повторными измерениями удалось получить разницу по группам как по дофаминергической, так и по холинергической и серотонинергической терапии (где актуально).

Таблица 8.1 – Значимость выявления дисфазии для оценки эффективности симптоматической терапии

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

Примечание. * – $p < 0,05$

Эффект дофаминергической и холинергической терапии достоверно зависел от того подтипа дисфазии, который был выявлен. Не удалось получить достоверной разницы по эффекту серотонинергической терапии.

Динамика показателей субтеста «Речь» у пациентов с дисфазиями в целом по общей группе

Явное снижение через 12 месяцев по показателям оценки речь происходило вне зависимости от применения препаратов леводопы. Однако те пациенты, которые получали препарат, были более стабильны в первые 6 месяцев. Однако статистической достоверности по общей группе получено не было (Рисунок 8.2).

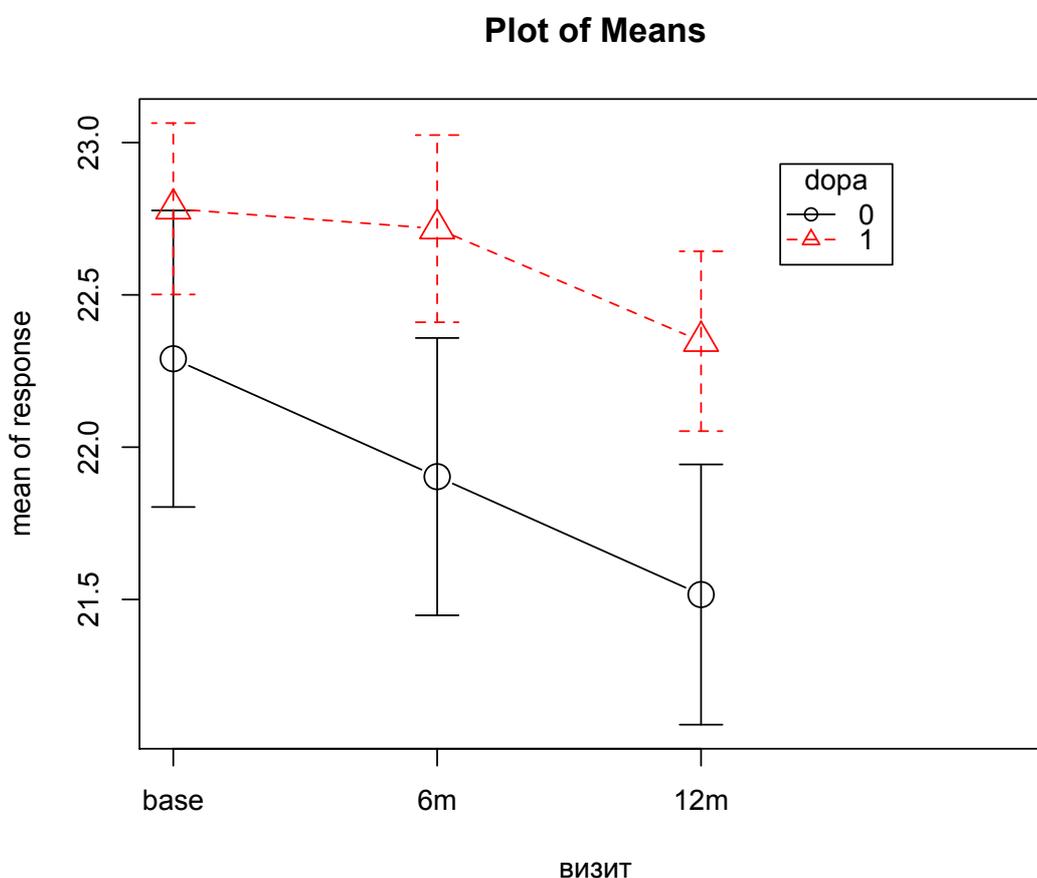


Рисунок 8.2 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев в целом по общей группе на фоне назначения препаратов леводопы

На фоне назначения ингибиторов холинэстеразы и коррекции холинергической терапии была отмечена относительная стабилизация речевых нарушений, при этом без терапии происходило постепенное снижение. Нельзя не отметить, что та

группа, которой назначались препараты холинергического ряда исходно имела более низкие оценки по показателям речевой активности.

Динамика субтеста «Речь» у пациентов в зависимости от назначения ИХЭ

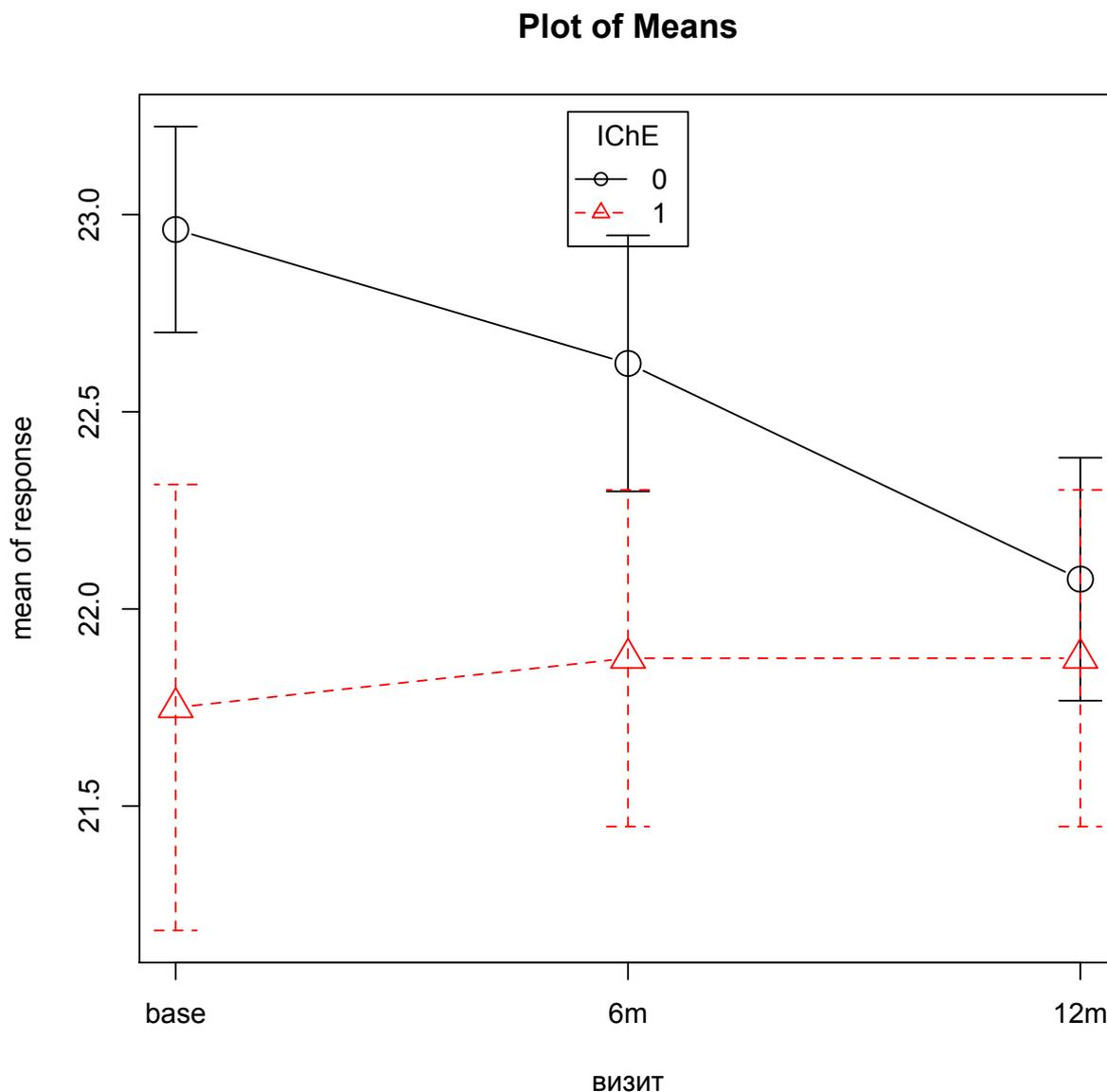


Рисунок 8.3 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев в целом по общей группе на фоне назначения ингибиторов холинэстеразы

Никакой разницы по динамике в зависимости от назначения серотонинергической терапии получено не было (Рисунок 8.4).

Plot of Means

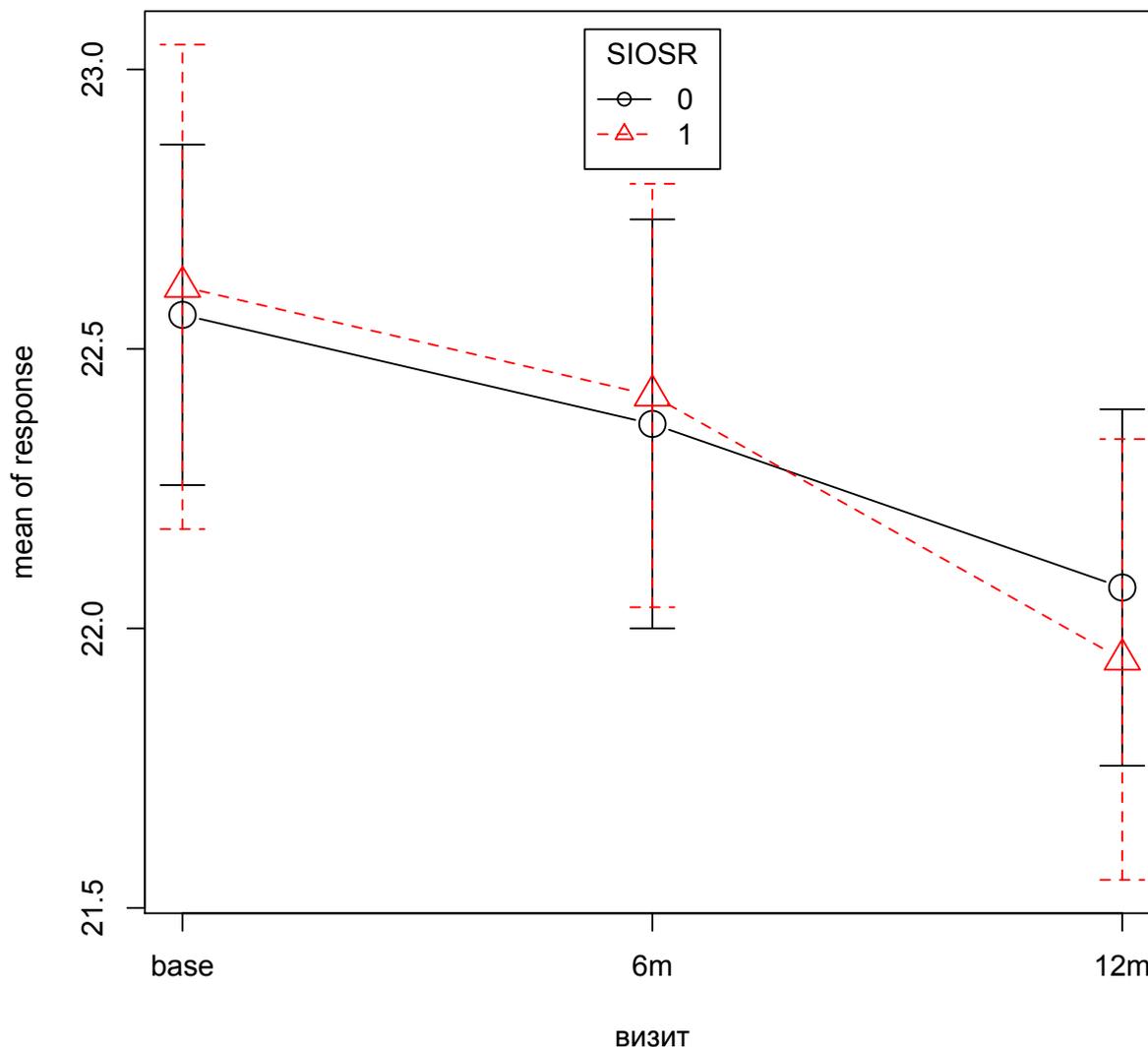


Рисунок 8.4 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев в целом по общей группе на фоне назначения антидепрессантов группы СИОЗС

Эффективность различной терапии на показатель Речь в зависимости от подтипа дисфазии

У пациентов с динамической дисфазией не было отмечено значительного эффекта на назначение препаратов леводопы. Однако, когда вся остальная терапия была учтена в качестве ко-факторов, была отмечена достоверная разница в период 12 месяцев между теми, кто получал и теми, кто не получал препараты леводопы (SumSq = 108,2; error SS 278,6; F value 4,38; $p < 0,05$).

Plot of Means

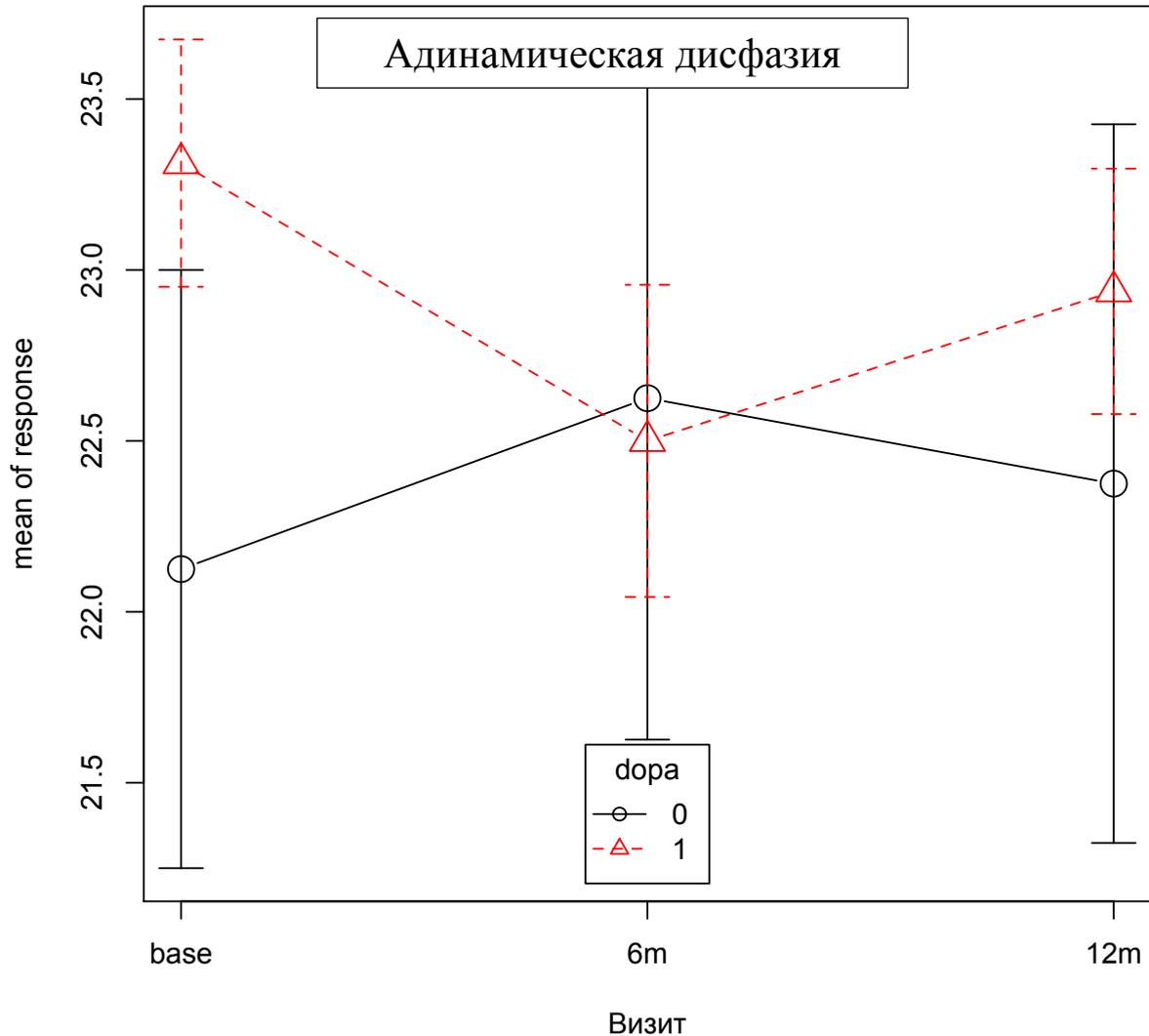


Рисунок 8.5 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев при динамической дисфазии на фоне назначения препаратов леводопы

При диспросодической дисфазии на фоне длительной терапии (более 6 месяцев) отмечено даже достоверное ухудшение показателей речевой функции, которые оценивались по субтесту «Речь» Адденбрукской шкалы.

Plot of Means

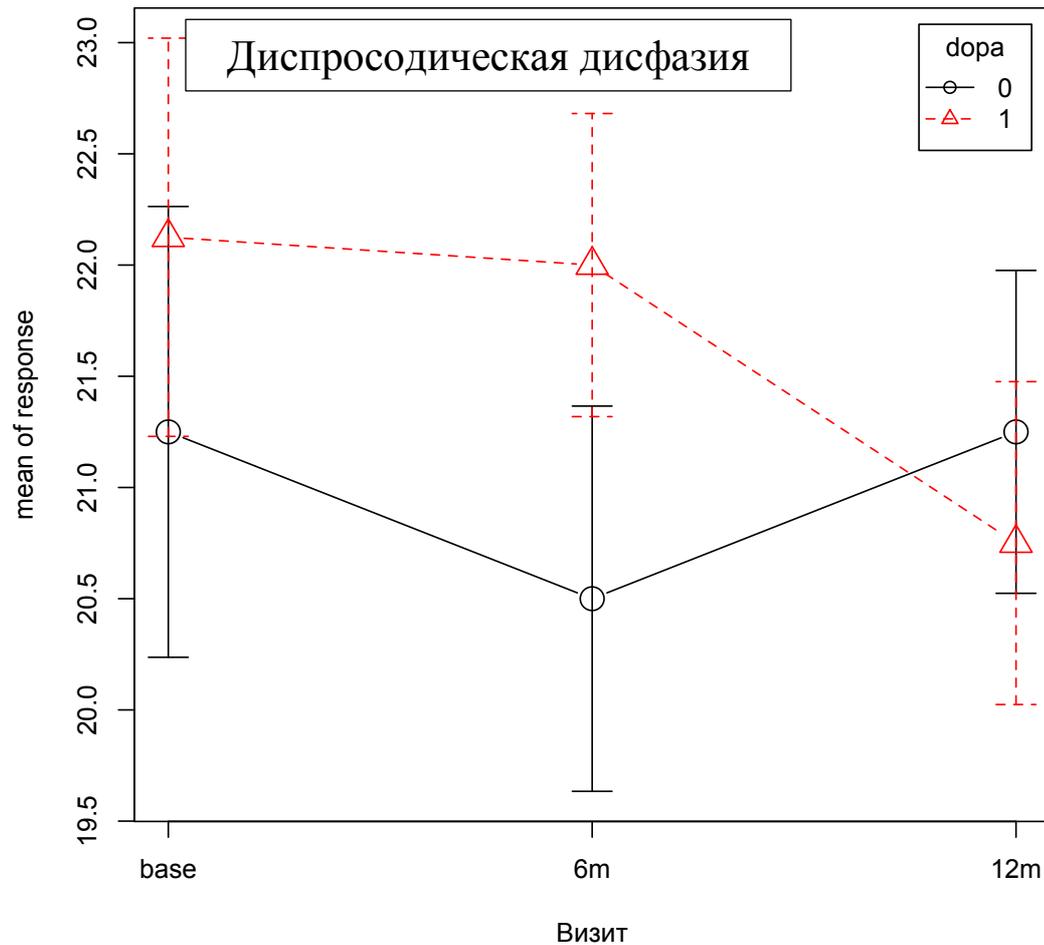


Рисунок 8.6 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев при диспросодической дисфазии на фоне назначения препаратов леводопы

Причем если в краткосрочный период (до 6 месяцев) ухудшение было достаточно незначительные, то в период с 6 до 12 месяцев оценка ухудшилась более чем на 1 пункт, что было достоверно значимо (F-value 6,78; $p < 0,001$).

На фоне назначения ингибиторов холинэстеразы отмечена стабилизация и даже улучшение показателей у пациентов с логопенической дисфазией.

Plot of Means

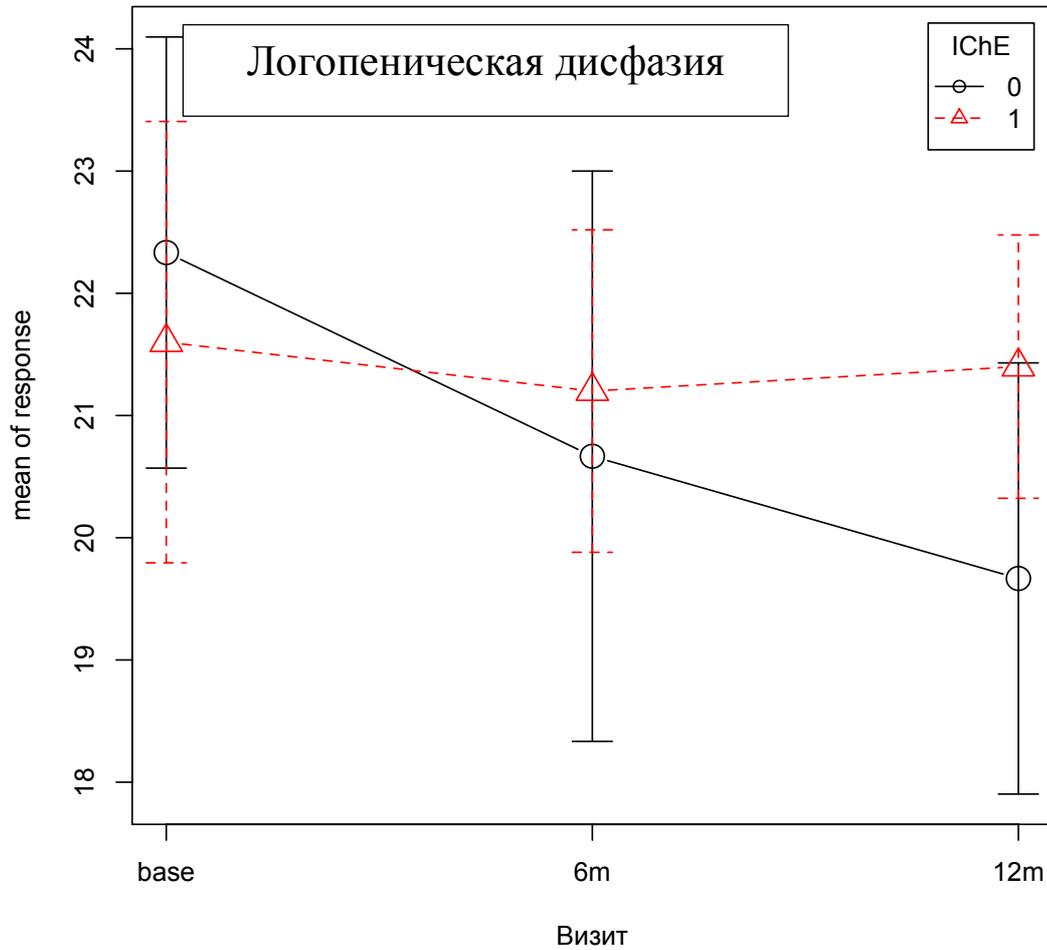


Рисунок 8.7 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев при логопенической дисфазии на фоне назначения ингибиторов холинэстеразы

Кроме того, отмечена стабилизация показателей оценки субтеста «Речь» и у пациентов с деконструктивной дисфазией. При том, что именно эта форма имела наиболее неблагоприятный темп прогрессирования, данный результат несомненно важен.

Plot of Means

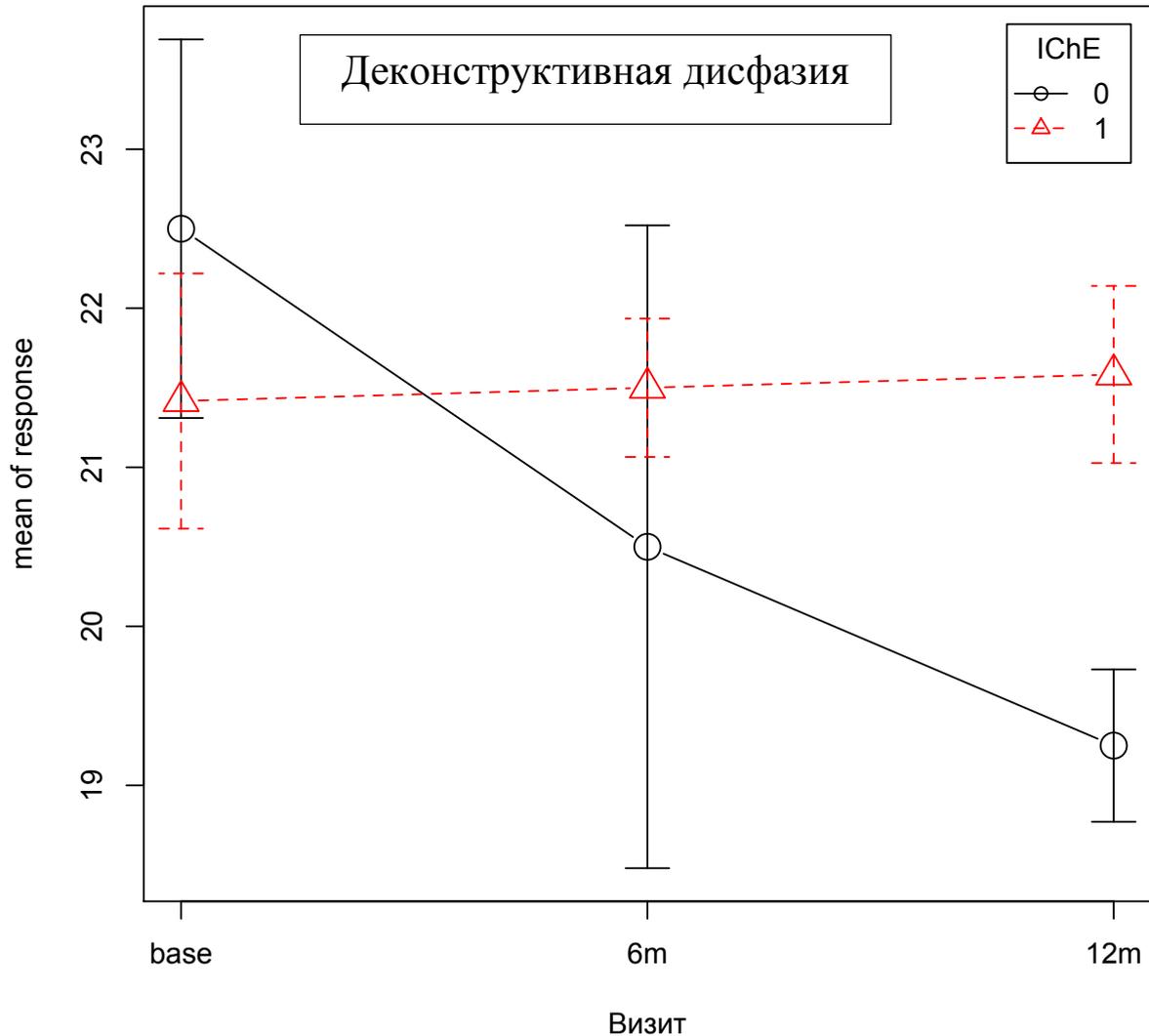


Рисунок 8.8 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев при деконструктивной дисфазии на фоне назначения ингибиторов холинэстеразы

Не отмечено никакого значимого эффекта холинергической терапии у пациентов с диспросодической дисфазией.

Plot of Means

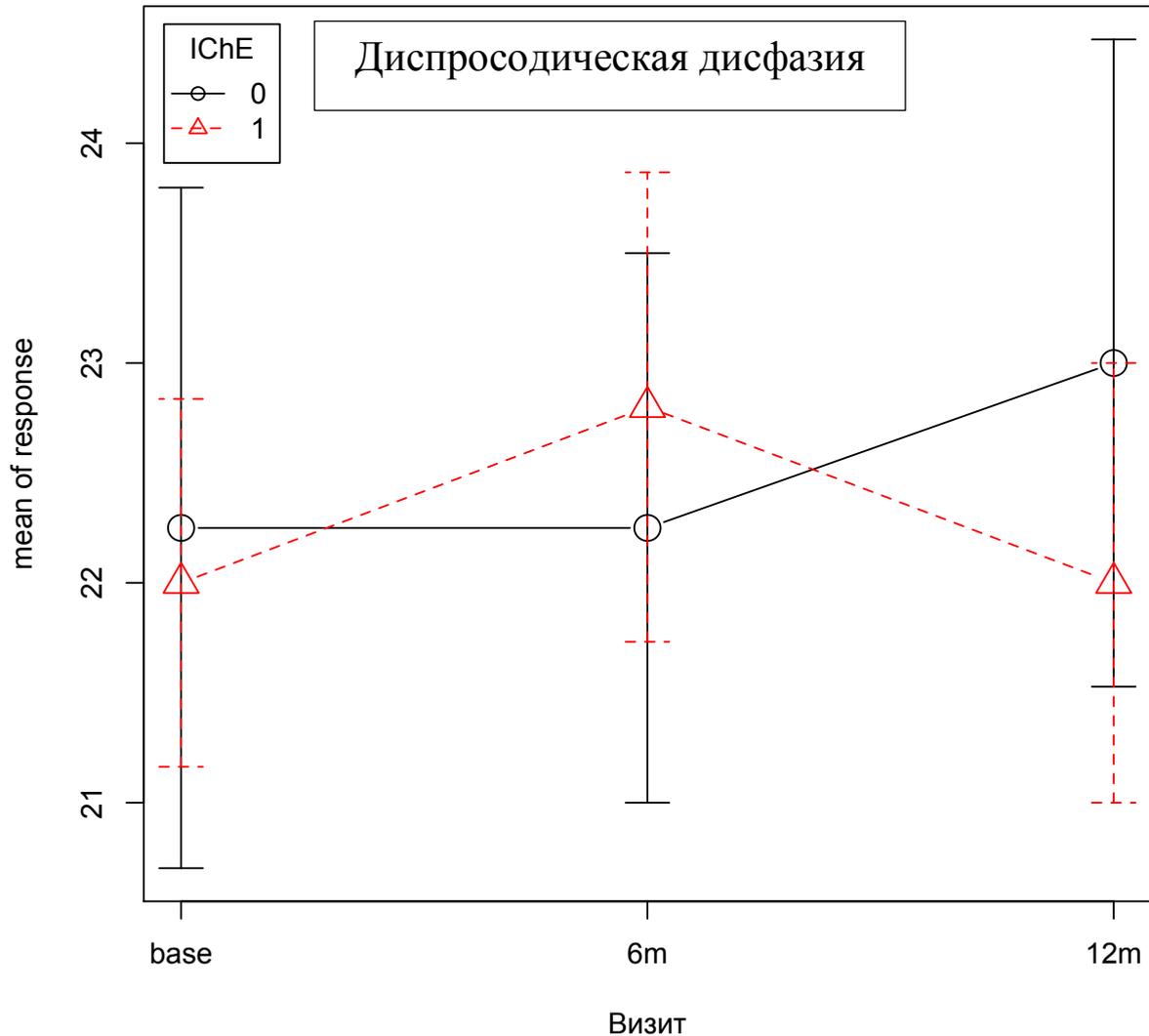


Рисунок 8.9 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев при диспросодической дисфазии на фоне назначения ингибиторов холинэстеразы

Серотонинергическая терапия привела к относительной стабилизации показателей речевой функции, что отразилось в отсутствии отрицательной динамики субтеста «Речь» шкалы ACE-R в период 6 месяцев, при том, что в группе пациентов без назначения антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) отмечалось достоверное снижение оценки.

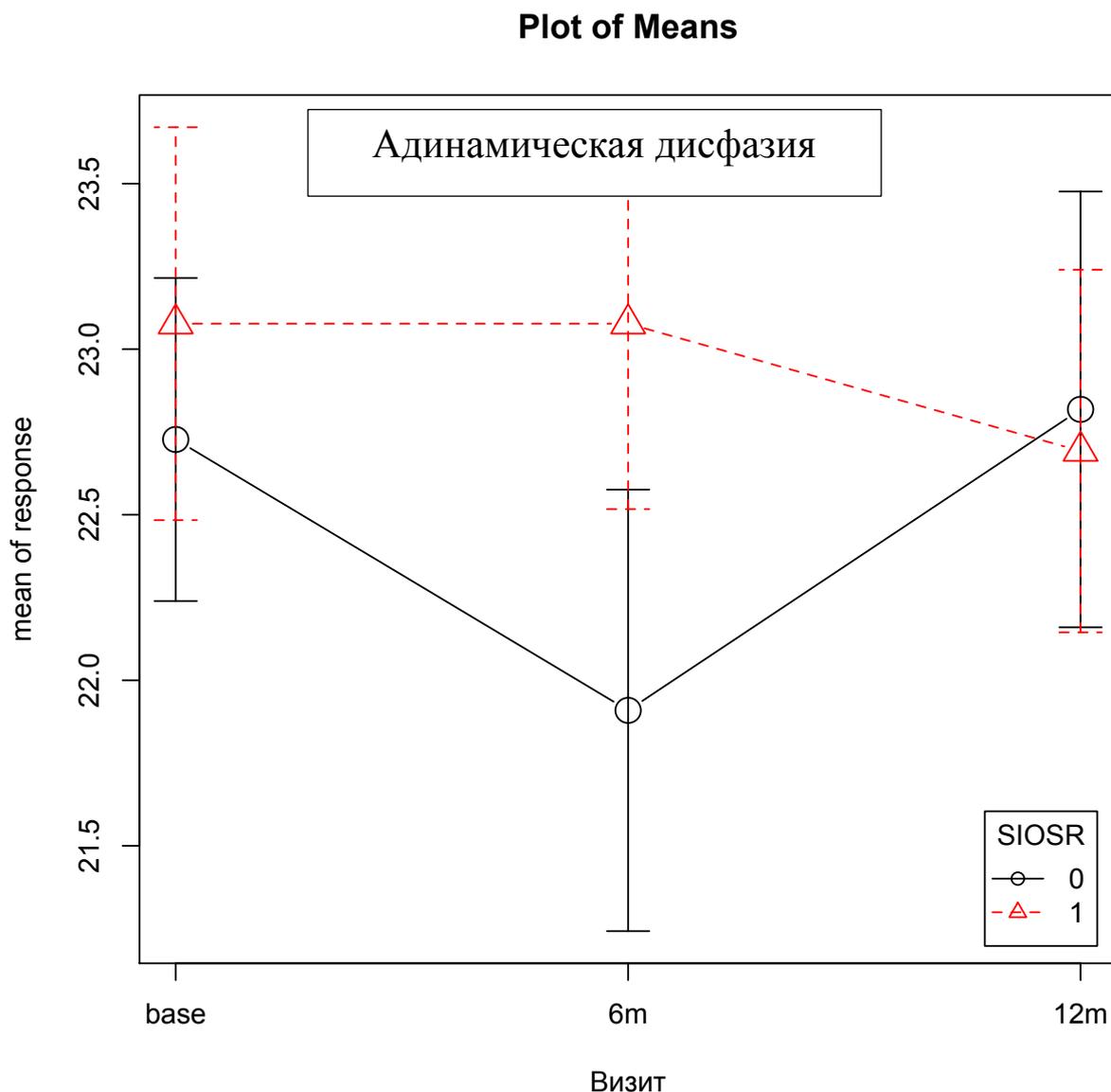


Рисунок 8.10 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев при адинамической дисфазии на фоне назначения антидепрессантов группы СИОЗС

Однако положительный эффект серотонинергической терапии у пациентов с адинамической дисфазией был отмечен только в относительно краткосрочный период (не более 6 месяцев). В дальнейшем происходило снижение средних показателей и через 12 месяцев оценка субтеста «Речь» была сопоставима у тех, кто получал и тех, кто не получал СИОЗС.

Наиболее значимый эффект серотонинергической терапии удалось получить у пациентов с диспросодической дисфазией.

Plot of Means

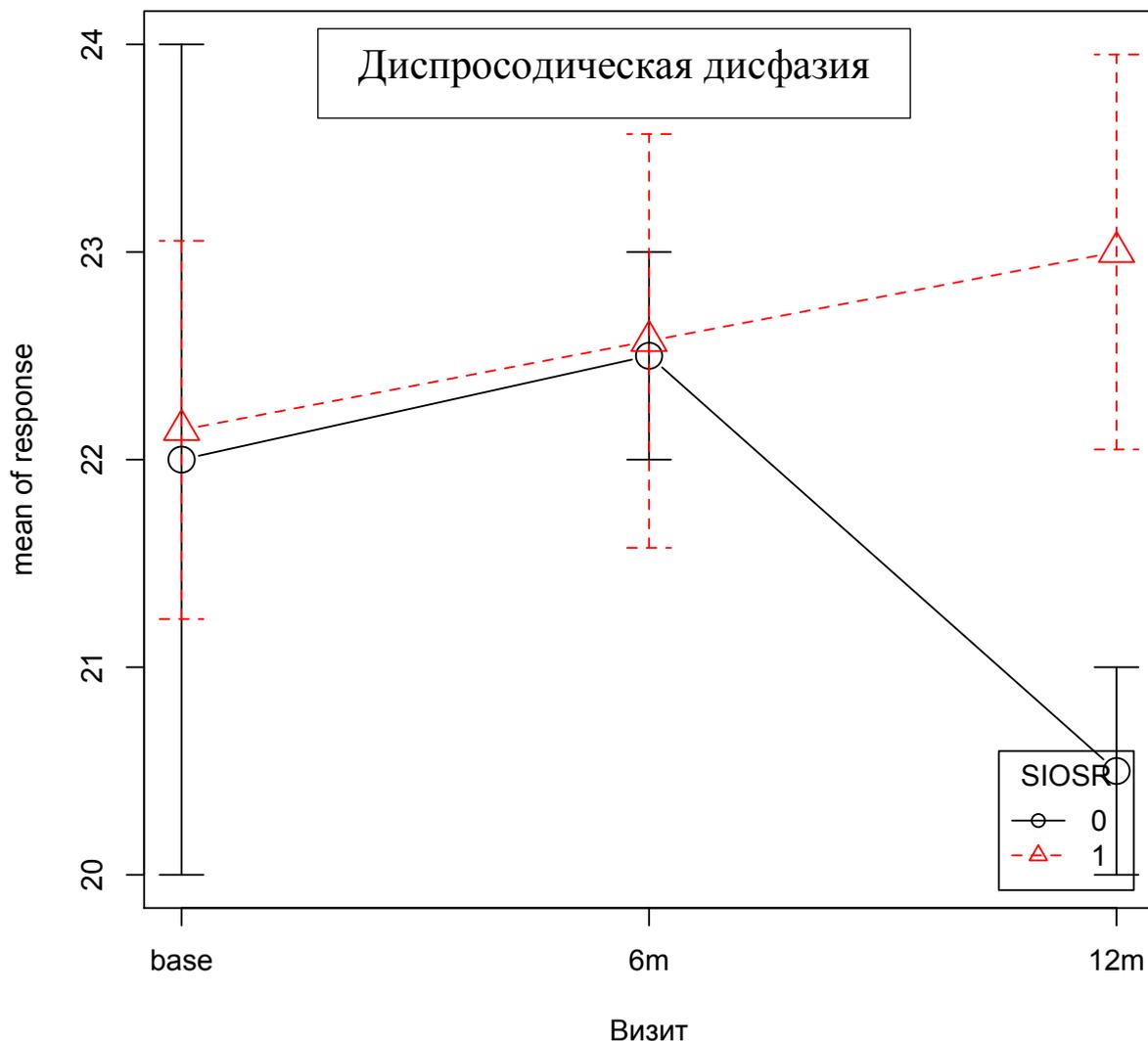


Рисунок 8.11 – Динамика показателей речи при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев при диспросодической дисфазии на фоне назначения серотонинергической терапии

Причем в сравнении с группой, не получавшей антидепрессанты группы СИОЗС, наиболее значимый эффект был отмечен в более отдаленный период (12 месяцев). В среднем улучшение оценки субтеста «Речь» произошло более чем на 1 балл по сравнению с базовым визитом.

Хороший клинический эффект пациентов с диспросодической дисфазией на прием антидепрессантов дополнительно подчеркнул ранее сделанный вывод о том, что развитие диспросодической дисфазии напрямую связано с эмоциональным

здесь больше играет роль другая терапия, а не непосредственно средства симптоматического ряда.

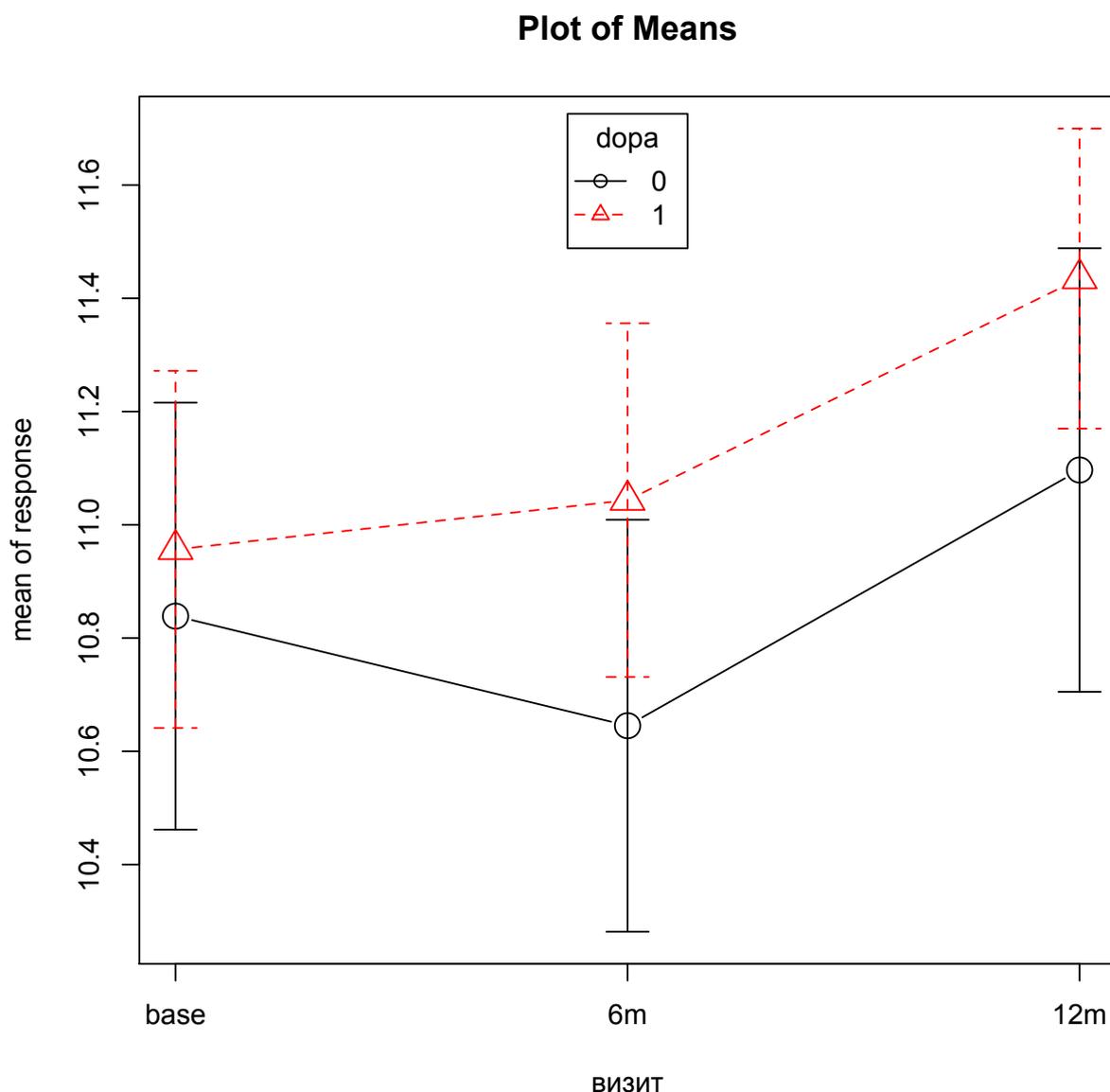


Рисунок 8.13 – Динамика показателей субтеста «Речевая активность» при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев в целом по общей группе дисфазии при назначении препаратов леводопы

На фоне назначения препаратов холинергического в целом по группе отмечена положительная динамика в первые 6 месяцев терапии, при том, что исходные показатели субтеста «Речевая активность» были достоверно ниже в той группе, которой исходно были назначены ИХЭ.

Plot of Means

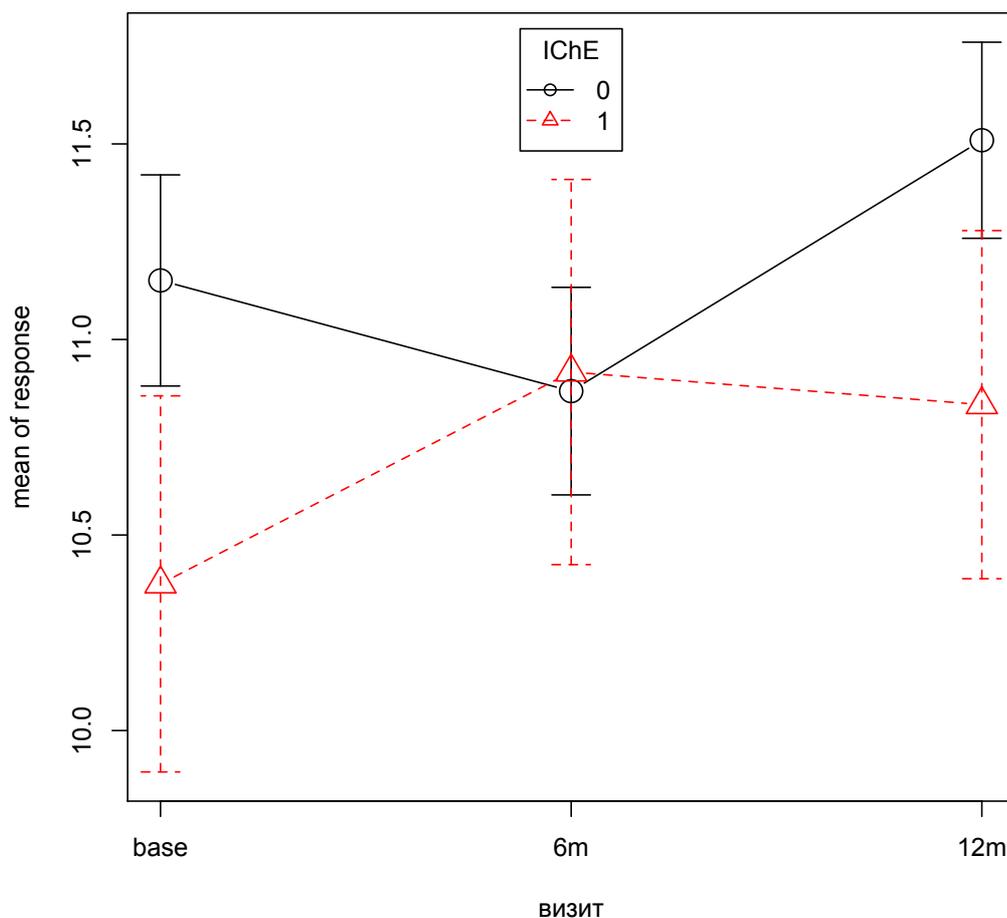


Рисунок 8.14 – Динамика показателей субтеста «Речевая активность» при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев в целом по общей группе дисфазий на фоне назначения ингибиторов холинэстеразы

С 6 до 12 месяцев не отмечено достоверной разницы между группами ИХЭ «+» и ИХЭ «-», скорее, даже наоборот. По всей видимости, данный противоречащие друг другу тенденции связаны с вариабельностью динамики в зависимости от исходной формы дисфазии.

Назначение антидепрессантов группы СИОЗС положительно в целом сказывалось на показателях речевой активности, особенно в краткосрочный период (визит: СИОЗС: SumSq = 18,9; error SS 439,4; F value 3,1; $p < 0,05$).

Plot of Means

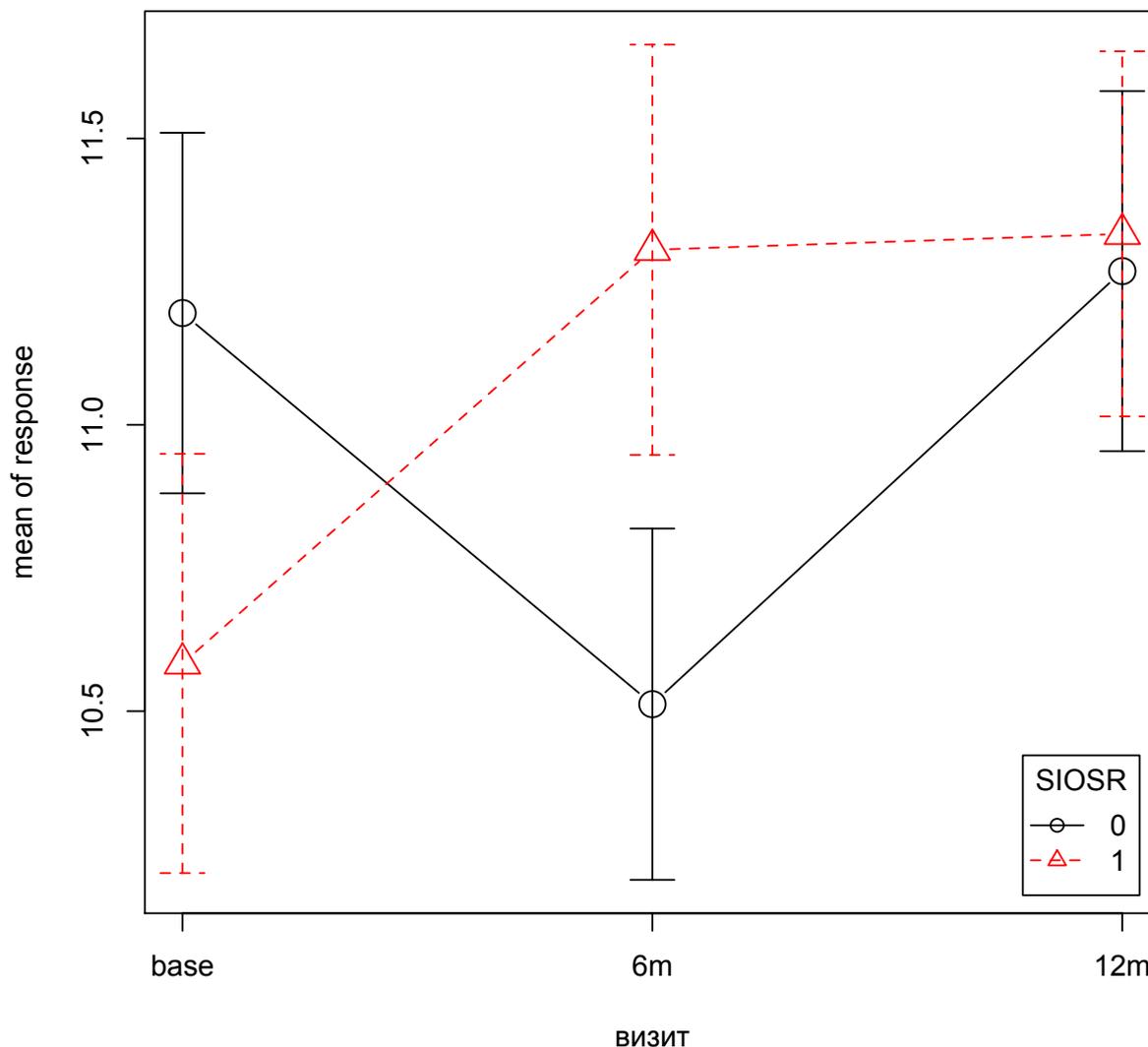


Рисунок 8.15 – Динамика показателей субтеста «Речевая активность» при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев в целом по общей группе дисфазий на фоне назначения серотонинергической терапии

Эффективность различной терапии на показатели Речевой активности в зависимости от подтипа дисфазии

В зависимости от подтипа дисфазии пациенты по-разному реагировали на тот или иной тип терапии.

По результатам дисперсионного анализа с повторными измерениями удалось получить разницу по группам как по дофаминергической, так и по холинергической и серотонинергической терапии (где актуально).

Таблица 8.2 – Результаты дисперсионного анализа сравнения различных подтипов дисфазии по эффективности терапии

	<i>Число степеней свободы (Df)</i>	<i>Сумма квадратов отклонений (Sum of Sq)</i>	<i>Среднее квадратичных отклонений (дисперсия, Mean Sq)</i>	<i>F-критерий</i>
Дофаминергическая терапия	4	312,2	72,0	7,3*
Холинергическая терапия	4	286,3	64,8	4,4*
Серотонинергическая терапия	4	56,8	4,6	1,8
<i>Примечание. * – p < 0,05</i>				

Эффект дофаминергической и холинергической терапии достоверно зависел от того подтипа дисфазии, который был выявлен.

Те тенденции, которые были отмечены в целом по группе остались актуальными и для пациентов с Адинамической дисфазией. Однако в отличие от субтеста «Речь» (Рисунок) по показателям речевой активности на фоне назначения препаратов леводопы не происходило ухудшения в краткосрочный период. Оценка оставалась стабильной с незначительным улучшением как в краткосрочный, так и в более отдаленный периоды.

Plot of Means

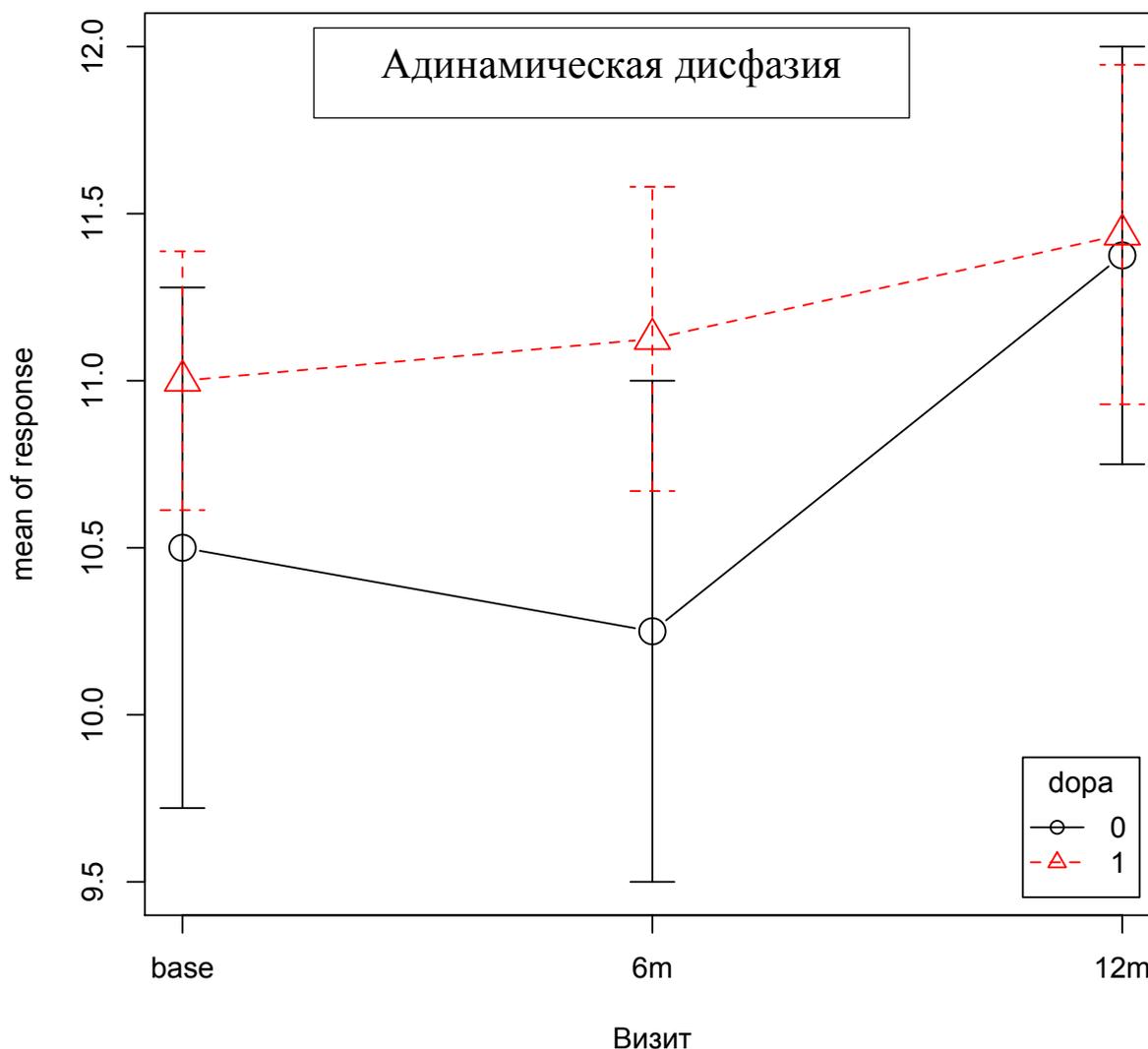


Рисунок 8.16 – Динамика показателей субтеста «Речевая активность» при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев у пациентов с адинамической дисфазией на фоне назначения дофаминергической терапии

Не отмечено значительной разницы на фоне назначения препаратов леводопы по показателям речевой активности у пациентов с диспросодической, деконструктивной и логопенической дисфазией.

На фоне назначения холинергической терапии было отмечено значительное и статистически достоверное улучшение показателей «Речевой активности» у пациентов с логопенической дисфазией.

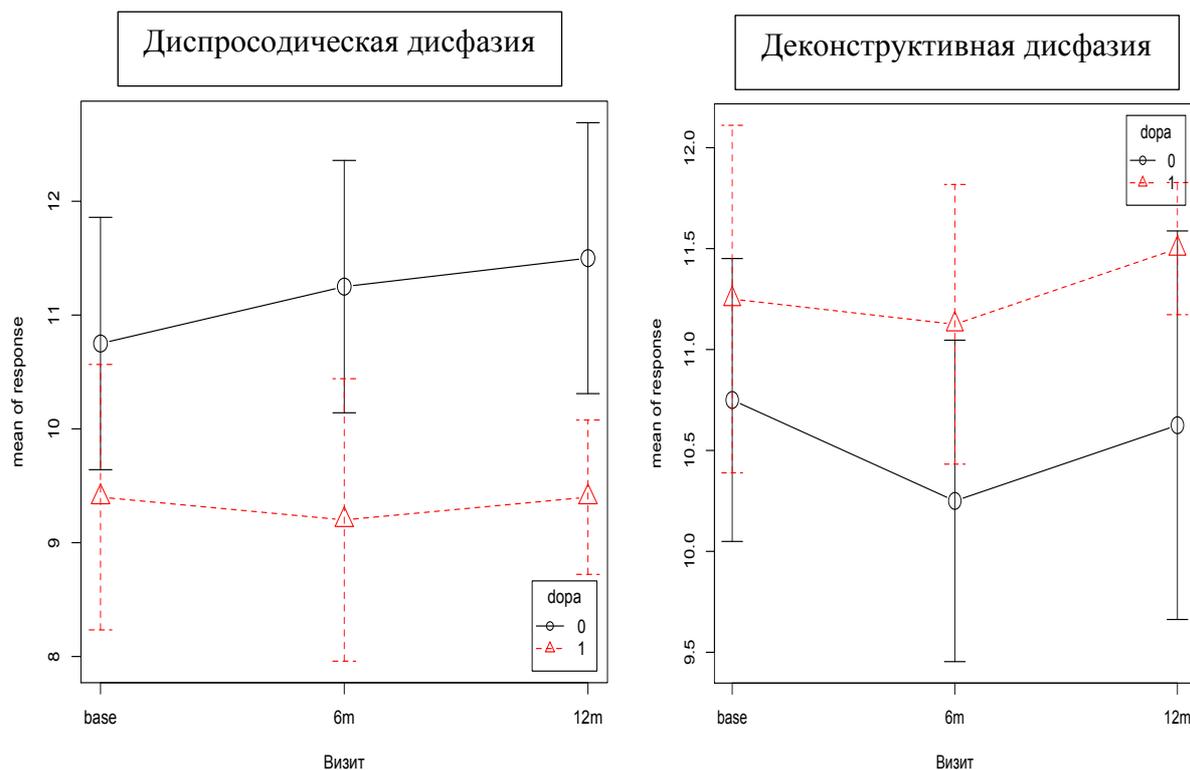


Рисунок 8.17 – Динамика показателей субтеста «Речевая активность» при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев у пациентов с диспросодической и деконструктивной дисфазиями на фоне назначения дофаминергической терапии

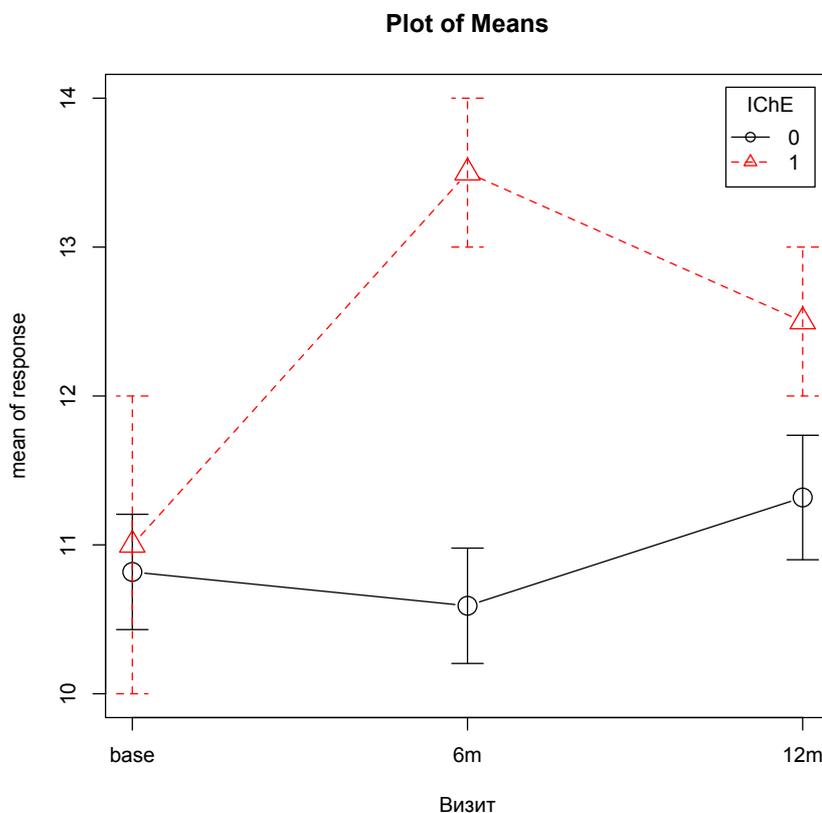


Рисунок 8.18 – Динамика показателей субтеста «Речевая активность» при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев у пациентов с логопедической дисфазиями на фоне назначения ИХЭ.

Не было отмечено значительной разницы по клиническому ответу на назначение ИХЭ по другим субтипам дисфазии.

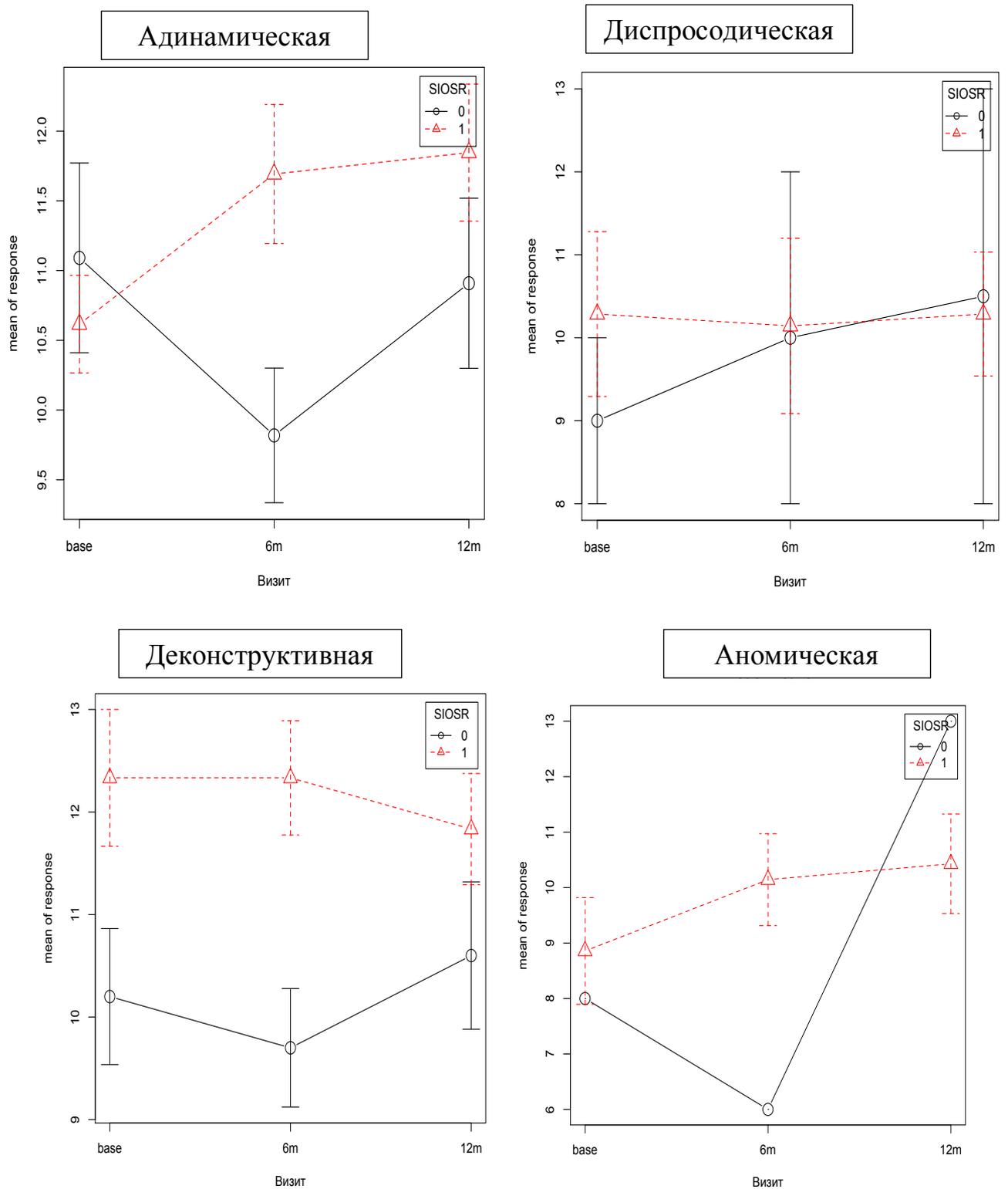


Рисунок 8.19 – Динамика показателей субтеста «Речевая активность» при проспективном наблюдении в период 6 и 12 месяцев у пациентов с различными подтипами дисфазии на фоне назначения серотонинергической терапии

На фоне назначения СИОЗС в целом отмечена относительная стабилизация показателей речевой активности, что может быть расценено как умеренная положительная динамика. Причем это отмечено по всем субтипам дисфазии, однако единственный подтип, где отмечалась достоверная разница по сравнению с отсутствием назначенной терапии, это адинамическая дисфазия. Правда, это наблюдалось только в период 6 месяцев.

Таким образом, подтип дисфазии определяет отклик на назначаемую терапию и определяет темп прогрессирования речевых расстройств. Наиболее неблагоприятным типом течения обладает деконструктивная и логопеническая дисфазии, более стабильным адинамическая и диспросодическая.

В зависимости от подтипа дисфазии можно ожидать различный отклик на препараты леводопы. Активно обсуждаемое ухудшение речевой функции в ответ на дофаминергическую терапию, по всей видимости, будет определяться подтипом. Так, при диспросодической дисфазии и адинамической дисфазии отмечается отрицательная динамика субтеста «Речь» в период 6 месяцев. При этом адинамическая дисфазия хорошо реагирует на препараты леводопы по показателям «Речевой активности». Логопеническая дисфазия хорошо реагирует на ингибиторы холинэстеразы как по субтесту «Речь», так и по показателям «Речевая активность». Неожиданно речевую активность при адинамической дисфазии улучшали препараты группы ИХЭ, правда, исключительно в краткосрочный период.

Антидепрессанты в целом оказывали положительный эффект на функцию речи, без значимой разницы между отдельными подтипами по показателям речевой активности. При этом по другим речевым доменам наиболее значимо реагировали пациенты с диспросодической дисфазией, особенно при длительном приеме. По всей видимости, это связано с тем, что данный подтип, в первую очередь, связан с нарушением эмоционального восприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовав 1016 пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, нам удалось выявить различные варианты нарушений речи у 42,1% больных. Мы предполагаем, что при нейродегенеративной патологии данная цифра может быть значительно выше, а исходно заниженные показатели связаны с особенностями выборки в данном исследовании. Проблема состояла в том, что пациенты отбирались со специализированного приема, на который они попадали, имея направление на консультацию. В связи с крайне низким качеством диагностики ряда заболеваний (в частности, болезни Альцгеймера), доля этих пациентов в общей структуре оказалась значительно ниже по сравнению с ожидаемыми цифрами и значительно уступала болезни Паркинсона. Можно ожидать, что частота нарушений речи при «нормальном» распределении нейродегенеративных заболеваний значительно превышает 42,1%, но для более точных цифр необходим другой дизайн исследований, что не входило в задачи данной работы. Учитывая, что основной целью являлась оценка особенностей и структуры речевых нарушений, а также определение частоты встречаемости в рамках отдельных нозологических форм, а не в целом по общей группе, мы считаем, что особенность формирования выборки не могла повлиять на результаты, и она может считаться репрезентативной.

На основании кластерного и многофакторного анализа нам удалось выявить 9 подтипов речевых нарушений при нейродегенеративных заболеваниях. В качестве объединяющего понятия мы использовали термин «дисфазия», учитывая, что выявленные подтипы были связаны с различными вариантами речевых нарушений: помимо афазии, у пациентов отмечалась дизартрия, апраксия речи, диспросодия и т. д. Кроме того, у части пациентов в качестве ведущей причины речевых расстройств выступали не непосредственно нарушения речи, а когнитивные, аффективные и двигательные расстройства. Так, например, ведущей причиной развития адинамической дисфазии, вероятно, выступает снижение мотивации, потенциации и «включения» пациента в речевую деятельность. А для деконструктивной

дисфазии, которая проявляется нарушением «построения» общей структуры речевого высказывания, в качестве ведущей причины развития, по всей видимости, можно назвать нарушение взаимодействия речевых и зрительно-пространственных функций. Вследствие чего, пациент не может «визуализировать» общую конструкцию речевой формы (высказывания), определить особенности взаимодействия различных объектов и частей, их соотношение друг с другом, пространством и самим субъектом. Дизрегуляторная дисфазия может быть обусловлена нарушением контроля за различными этапами речевого высказывания и их переключением, вследствие чего пациент может «застревать» на определенном моменте, формируется эхо- и палилалия, длинные паузы и общая замедленность. Несмотря на то, что часть вариантов дисфазии непосредственно не связаны с речевой функцией, учет этих нарушений важен – потому что в любом случае это ограничивает возможности вербального общения, приводит к определенной степени изоляции и снижает качество жизни.

Используя широкий набор шкал, которые позволили количественно оценить как атрофические, так и сосудистые изменения по результатам МРТ и их локализацию, нам удалось доказать, что каждый из выделенных подтипов дисфазии имеет свой особый паттерн поражения ЦНС. Наличие клиничко-нейровизуализационных корреляций и их конгруэнтность позволили подтвердить обоснованность подобного разделения нарушений речи при дегенеративной патологии с выделением отдельных подтипов дисфазий и в дальнейшем предположить иерархическую структуру речевых расстройств.

Предложенная нами классификация нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях позволяет решить сразу несколько задач. Во-первых, выявление «специфических» подтипов для каждой нозологической формы может улучшить качество дифференциальной диагностики. Это особенно актуально для спектра таупатий, при которых возникают сложности в разграничении различных форм: ПНП, КБС, агрППА, повЛВД, клинические проявления которых часто «перекрываются» между собой, что даже привело к выделению форм ПНП-ЛВД, ПНП-ППА, ПНП-КБС в рамках спектра прогрессирующего надъядерного паралича [84; 352];

ЛВД-ПНП, ЛВД-КБС и т. д. в рамках ЛВД [289]. При этом, по нашим данным для каждого из заболеваний этой группы типична определенная форма дисфазии, что может быть хорошей помощью в верификации диагноза. Во-вторых, «не-специфические» подтипы дисфазий, которые выявляются у пациентов с определенной нозологической формой, могут указывать на комбинацию с каким-то другим нейродегенеративным заболеванием (или, как вариант, обозначать определенный фенотип). Так, например, в случае выявления у пациентов с БП деконструктивной дисфазии можно ожидать, что пациент будет приобретать черты болезни телец Леви, причем сложный механизм генерации речи позволяет предположить, что нарушение речи может быть более чувствительным тестом для выявления зрительно-пространственного дефицита и опережать явные отклонения в нейropsychологических тестах и развитие зрительных галлюцинаций. А выявление аномической дисфазии при ДТЛ может указывать на сочетание ее с альцгеймеровскими изменениями, которое достаточно часто отмечается у этих пациентов.

Высокая частота встречаемости нарушений речи при нейродегенерациях, показанная в нашей работе, и характерность практически для всех нозологических форм, требует настороженности врачей и поиска их максимально-эффективной коррекции, широко внедрения логопедических занятий и изучения эффективности медикаментозных и немедикаментозных интервенций с учетом особенностей и типа речевых нарушений.

Так, грубые нарушения речи при БП рассматриваются как один из ограничивающих факторов проведения нейрохирургических вмешательств, при этом до сих пор окончательного вывода по этому вопросу нет. Вариабельные данные получены в зависимости от характера оперативного вмешательства (стимуляция или деструкция), а также учитываемых речевых доменов (артикуляция, фонация, построение фразы, громкость голоса и т. д.) [9]. Можно предполагать, что выделение различных подтипов дисфазии при БП позволит лучше прогнозировать эффект нейрохирургического лечения и более дифференцированно выбирать пациентов на различные типы операций.

На примере достаточной большой выборки пациентов с БП нам удалось выявить нарушения речи, выходящие за пределы дизартрии у 22,4% пациентов. Можно предположить, что, скорее всего, данная цифра (так же как и в общей группе) значительно выше, учитывая, что распространенность речевых нарушений увеличивается с возрастом и по мере прогрессирования заболевания, а нами не включались пациенты с умеренной и тяжелой деменцией и пациенты с 4-й и 5-й стадиями БП. На примере 77 пациентов методом кластерного анализа нам удалось выделить 4 подтипа нарушений речи при БП, они не были изолированы и могли «перекрещиваться» между собой, но для каждого была характерна достаточно специфичная речевая дисфункция, что и позволило с высокой долей вероятности отнести их тому или иному подтипу. Для обозначения речевых нарушений при БП, как и при других формах нейродегенеративных заболеваний, мы использовали термин **дисфазия**, который позволил объединить сложный симптомокомплекс тех нарушений, которые были выявлены у пациентов. Нами было выделено 4 типа дисфазии у пациентов с БП: адинамическая, диспросодическая, конструктивная и логопеническая. Формирование адинамической дисфазии в первую очередь связано с трудностями активации и потенциации речевой продукции, что и проявляется нарушением генерации слов и предложений, значительным снижением речевой активности, трудностями подбора соответствующих глаголов. Адинамическая дисфазия по клиническому фенотипу очень «перекликается» с вербальной адинамией, которая была предложена Magdalinou N. K. и соавт. для обозначения подобных вариантов нарушений речи у пациентов с БП [255]. Не было выявлено достоверной связи адинамической дисфазии с тяжестью симптомов паркинсонизма, а также когнитивными нарушениями, что позволяет ее расценивать как отдельный синдром, развивающейся вне общей гипокинезии и брадифрениии, что согласуется с результатами других работ. В то же время мы впервые показали связь данного подтипа нарушений речи с тяжестью апатии, что открывает новые возможности терапии и коррекции этих проявлений.

Учитывая полученные данные, мы предполагаем, что адинамическая дисфазия в первую очередь связана с дисфункцией передних отделов лобной доли и

нарушением функциональных связей префронтальной коры с поясной корой и структурами лимбической системы. Можно ожидать, что усиление дофаминергической терапии в этом случае может дать хороший клинический результат, однако, из-за недостаточно большой выборки пациентов, мы не смогли проанализировать эффект увеличения эквивалентной дозы леводопы по группам, а по основной группе достоверной разницы через 12 месяцев получить не удалось.

Диспросодическая дисфазия нами была выделена для обозначения нарушений, которые в первую очередь проявляются значительным изменением модуляции и интонационного регулирования речи. В отличие от дизартрии при диспросодической дисфазии отмечается нарушение целостности структуры слова, частое «разделение» слов на отдельные слоги с акцентом и удлинением гласных звуков, что и приводит к нарушению речевой просодики. Последние несколько лет диспросодия чаще всего рассматривается как одна из форм речевой апраксии, а по некоторым данным в тех случаях, когда она развивается изолированно, даже может представлять отдельный клинический фенотип фокальной дегенерации (первичная прогрессирующая диспросодия) [398]. Диспросодические нарушения типичны для прогрессирующего надъядерного паралича, кортико-базального синдрома и других форм таупатий. Те нарушения речи, которые нами были отнесены к подтипу диспросодической дисфазии, коррелировали с выраженностью аксиальной симптоматики при БП, характеризовались более высоким уровнем апатии и достоверно не отличались от контрольной группы по степени и особенностям когнитивного дефицита. Можно предполагать, что диспросодия при БП входит в структуру того клинического фенотипа, который в международных исследованиях обозначается как PIGD – с ранними постуральными нарушениями и расстройством ходьбы [9], однако в рамках данного исследования детальную оценку этих нарушений мы не проводили. То, что диспросодическая дисфазия, скорее, отражает особенности течения, а не общую тяжесть паркинсонизма подтверждает тот факт, что по общему баллу UPDRS не было получено достоверной разницы между контрольной и основной группами, а также между отдельными подтипами дисфазии.

Конструктивная дисфазия по нашим данным, в первую очередь, определяется трудностями синтаксического программирования речи, формирования структуры и идеи высказывания. Самые большие сложности пациенты с БП испытывали в составлении предложений, где необходимо менять «основных» действующих лиц местами, определять особенности их взаимодействия, а также с помощью предлогов локализовывать один объект относительно другого. Данный дефект был отмечен и в других работах, однако, в отличие от результатов Karim Johari с соавт. [205] по нашим данным при этой форме дисфазии не отмечалось нарушений на лексическом уровне. Кроме того, мы впервые показали четкую связь конструктивной дисфазии с другими когнитивными нарушениями, в первую очередь со зрительно-пространственными функциями. В работах А. Р. Лурии схожие нарушения относились к одному из вариантов сенсорной афазии. Лурия отмечал, что для составления общей программы и речевой структуры различные части планируемого высказывания помещаются в своеобразное «квази-пространство», что и определяет их взаимодействие и соотношение с друг другом, то есть человек как бы «визуализирует» то, что он хочет сказать [36]. По всей видимости, нарушение построения синтаксически-сложных грамматических конструкций находится на стыке речевых центров и пространственного восприятия, и обеспечивается совместной их работой. Возможно, что появление конструктивной дисфазии, которая требует сложного интегративного взаимодействия, опережает и предопределяет развития грубых зрительно-пространственных нарушений и может быть одним из предвестников развития психотических нарушений при БП, в частности, зрительных галлюцинаций. Однако критерий исключения в нашем исследовании в виде умеренной и тяжелой деменции пока не дал возможности подтвердить это предположение.

В качестве «прототипа» логопенической дисфазии мы взяли те нарушения, которые были детально описаны при логопенической форме ППА (логППА). Основной проблемой в этом случае является нарушение «фонологической» обратной речевой петли, что проявляется доминирующим нарушением повторения

в структуре речевых расстройств [9]. То есть, по сути, логопения связана не с непосредственным поражением речевых центров, а, скорее, с нарушением вербальной кратковременной памяти, что не позволяет «удерживать» информацию. Чаще всего подобный дефект рассматривается в рамках болезни Альцгеймера, для которой типична амнестическая дисфункция, но последние несколько лет активно изучается гетерогенность логППА, вариабельность ее форм и патогенетических механизмов. Было показано, что есть формы с дополнительными семантическими нарушениями, аномией, а в ряде случаев может отмечаться изолированное нарушение повторения [12]. Помимо альцгеймеровских изменений при логППА в ряде случаев выявлялись тельца Леви, белок TDP-43, что и привело к пониманию того, что, скорей всего, это не единая форма, а, как минимум, 3 разных [48].

В нашей работе мы использовали термин *логопеническая* как синдром для обозначения тех нарушений, которые связаны с нарушением обратного контроля. То есть, у пациентов правильно формируется программа высказывания, правильно происходит ее реализация, но нарушается обратная связь «согласования», что приводит к трудностям и поиску слов уже в процессе произнесения фразы. То есть, это грубый дефект внимания и нарушение «автоматического» контроля. У пациентов с логопенической дисфазией в целом отмечены более значимые когнитивные нарушения, что связано с тем, что функция внимания является общей для многих когнитивных процессов.

У пациентов с болезнью Альцгеймера нам также удалось показать гетерогенность нарушений речи, каждый из которых был ассоциирован с особенностями развития нейродегенеративного процесса, что выражалось в различных клинико-нейровизуализационных корреляциях. Сопоставив особенности речевой дисфункции с преимущественной локализацией атрофического процесса по данным магнитно-резонансной томографии, нами было выделено как минимум 3 различных паттерна дегенеративных изменений, который и определяли подтип дисфазии. Было выделена 4 ключевых варианта речевых расстройств: аномическая, логопеническая, деконструктивная и семантическая дисфазии. Каждый из подтипов определялся не

только особенностями кортикальной атрофии, но и сопутствующими когнитивными нарушениями. Так, аномическая дисфазия была в большей степени связана с субтестом «память», деконструктивная со зрительно-пространственными нарушениями, логопеническая с дефицитом внимания. Истинный «речевое» дефицит отражала только форма семантической дисфазии. Выявление строгих нейропсихологических ассоциаций различных подтипов дисфазии может позволить лучше прогнозировать и оценивать особенности прогрессирования заболевания. Так, пациенты с деконструктивным подтипом за счет более выраженных зрительно-пространственных нарушений более «подозрительны» в плане риска пространственной дезориентации, а также развития психотических нарушений в виде зрительных галлюцинаций, что может быть обусловлено нарушениями зрительного гнозиса. Возможно, что формирование данного речевого подтипа определяется комбинацией альцгеймеровской патологии с изменениями более типичными для деменции с тельцами Леви. В итоговом алгоритме дифференциальной диагностики деконструктивный подтип был признан тем вариантом, который может указывать на комбинацию этих 2-х патологических процессов. Достоверно подтип дисфазии определял и риски аффективных нарушений. Так, пациенты с логопенической дисфазией были более подвержены тревоге, наиболее значимая апатия выявлялась у пациентов с деконструктивным подтипом, а пациенты с семантической дисфазией в целом характеризовались более низким уровнем аффективных нарушений. По всей видимости гетерогенность депрессии, тревоги и апатии определялись опять же особенностями развития патологического процесса, различным вовлечением корковых и подкорковых структур, нейромедиаторных систем, что важно учитывать в подборе терапии. Интересное наблюдение было сделано при анализе психотических симптомов. У пациентов с речевыми нарушениями отмечен достоверно более низкий риск развития бредовой симптоматики. Мы не смогли окончательно определиться с объяснением данного феномена. С одной стороны, это может быть связано исключительно с тем, что пациенты со значимой речевой дисфункцией просто не могут объяснить и выразить всех бредовых идей, что и создает иллюзию

мнимого благополучия. С другой стороны, связь психотических и речевых симптомов может быть обусловлена и анатомо-физиологическими причинами.

Последние годы болезнь Альцгеймера всё чаще рассматривается как достаточно гетерогенное состояние с различными клиническими фенотипами и даже отдельными «формами» заболевания. Так, выделяют лимбический вариант, вариант с относительно сохраним гиппокампом, корковый подтип, а также форму с минимальными атрофическими изменениями. Разделение пациентов с БА по отдельным вариантам было обусловлено достаточно широкой вариабельностью клинических симптомов, а также различными паттернами кортикальной атрофии по данным МРТ. Можно предположить, что при ограниченном «очаговом» патологическом процессе, который преимущественно затрагивает структуры гиппокампа и миндалина (лимбический подтип), за счет относительной сохранности других корковых отделов будет меньше риск формирования речевого дефицита. При этом риск развития бредовой симптоматики будет максимальный: бред ущерба и бред воздействия неразрывно связаны с тяжестью поражения лимбических структур, соответственно, можно предположить, что именно данный подтип будет обладать наиболее высоким риском психотических расстройств с меньшим риском нарушения речи. Обратная диссоциация между речью и психотическими симптомами отмечена только по субшкале «Бред», по другим пунктам нейропсихиатрической шкалы отмечалась прямая взаимосвязь. Так, у пациентов с более выраженными речевыми нарушениями отмечались более высокие риски развития возбуждения и агрессии. По всей видимости, невозможность вербально выразить свое беспокойство, ограничение контакта с ухаживающими людьми определяет более высокие риски расстройства поведения в этой группе, что важно учитывать при определении дальнейшего прогноза. Выявление нарушений речи и поиск путей их коррекции может способствовать снижению риска возбуждения и, как следствие, уменьшение потребности в психотропной терапии, которая всегда негативно сказывается на дальнейшем прогрессировании заболевания определяя значительные риски более быстрого дальнейшего прогрессирования когнитивного дефицита.

В связи с тем, что и в отечественной и в зарубежной литературе практически отсутствуют систематизированные обзоры, посвященные гетерогенности речевой дисфункции при БА, сравнить полученные нами данные с ранее опубликованными работами не представляется возможным. Но нам видится, что возможность оценивать особенности развития патологического процесса и использовать речевую дисфункцию как прогностический маркер прогрессирования болезни является важным как теоретическим, так и практическим результатом.

Еще меньше в данных по особенностям речевой дисфункции в рамках деменции с тельцами Леви, при том, что по результатам ранее проведенных в нашем Центре исследований речевая дисфункция при данной нозологии отмечается достаточно часто [42; 9; 32]. Так, по нашей выборке в данном исследовании частота клинически значимых нарушений речи составила 72% - то есть почти у $\frac{3}{4}$ пациентов с ДТЛ отмечалась та или иная речевая дисфункций. Проблема этой формы нейродегенеративного заболевания состоит в том, что патологический процесс с отложением телец Леви при ДТЛ происходит диффузно, вовлекая как подкорковые, так и корковые отделы, что позволяет ожидать нарушение речи различного уровня и порядка с возможной их комбинацией между собой. Кроме того, облигатными для данного состояния являются симптомы паркинсонизма и выраженных когнитивных нарушений, что также может обуславливать клиническое своеобразие речевых расстройств и требует учета в процессе оценки. Нам удалось выявить 4 подтипа дисфазии в рамках ДТЛ (адинамическая, деконструктивная, логопеническая, аномическая), которые, с одной стороны, частично «пересекались» с таковыми в рамках болезни Паркинсона, а частично имели сходство с дисфазиями, выявленными в рамках болезни Альцгеймера. Учитывая, что при ДТЛ отмечается как патология, характерная для БП (отложения альфа-синуклеина), так и патоморфологические изменения альцгеймеровского типа (отложением амилоида) «пограничность» речевой дисфункции в рамках ДТЛ видится вполне закономерной. Нам удалось доказать, что особенности выполнения речевых задач в рамках различных подтипов дисфазии коррелируют с различным паттерном корковой атрофии по результатам МРТ. Кроме того, подтип дисфазии имеет прямую связь с некоторыми

нейропсихологическими особенностями пациентов. Так, наличие аномической дисфазии определяется более выраженной атрофией медио-базальных отделов височной доли, грубой амнестической дисфункцией и более тяжелым когнитивным дефицитом в целом согласно оценкам Адденбрукской когнитивной шкалы.

Мы предполагаем, что амнестический подтип может быть одним из маркеров сочетания ДТЛ с альцгеймеровской патологией (ДТЛ+БА) и отражать комбинацию 2-х дегенеративных процессов между собой. Согласно имеющимся в литературе данным, этот подтип деменции с тельцами Леви характеризуется наиболее неблагоприятным течением, с более быстрым прогрессированием нейропсихиатрических симптомов и тяжелой инвалидизацией. Обычно, для его подтверждения используются данные ПЭТ и биомаркеров ЦСЖ, которые позволяют выявлять комбинацию отложений альфа-синуклеина и амилоидного белка. Данные процедуры очень дорогостоящие и трудоемкие, что практически полностью ограничивает их применение в клинической практике. Выявление особенностей речевого дефицита с определением подтипа дисфазии нам видится простым, но очень информативным маркером, позволяющим прогнозировать тип течения без необходимости проведения дополнительных инвазивных и инструментальных методов диагностики.

Впервые в России нам удалось провести комплексный анализ достаточно большой выборки пациентов с синдромом первично-прогрессирующей афазии. В исследование было включено 53 пациента с различными формами ППА (логопенический и аграмматический подтип, а также семантическая деменция). Более 30% пациентов с синдромом ППА, которая выставлялась согласно критериям Mesulam, нам не удалось отнести ни к одной из предложенных в классификации форм. Данный результат подтверждает низкую диагностическую ценность существующих критериев, что неоднократно обсуждалось в зарубежной литературе, и обуславливает необходимость включения дополнительных форм с поиском более оптимальных и чувствительных инструментов для их диагностики.

При анализе паттерна корковой атрофии у пациентов с различными подтипами ППА нами была отмечена гетерогенность дегенеративных изменений даже внутри групп, что особенно четко наблюдалось у пациентов с аграмматической и

логопенической формами ППА. Учитывая неоднородность мы провели кластерный анализ, благодаря которому нам удалось разделить пациентов с агрППА на 2 группы, а пациентов с логППА на 3.

Первый кластер агрППА характеризовался более асимметричной атрофией с вовлечением преимущественно передних отделов, а для второго кластера отмечена меньшая степень асимметрии и преимущественно задние дегенеративные изменения. Кроме того, подтипы различались и по клиническим особенностям: при более «симметричном» втором подтипе достоверно чаще отмечалась оролингвальная апраксия (агрППА+) и наличие симптомов паркинсонизма. Учитывая, что агрППА может развиваться как в рамках ЛВД, так и в рамках ППП и КБС, мы предполагаем, что эти 2 подтипа могут отражать различные нозологические варианты данного синдрома, что представляет несомненный интерес для дальнейшего изучения. Ведь пока для этого доступно только гисто-морфологическое подтверждение, либо очень дорогостоящие методы нейровизуализации, поэтому клинические маркеры могут быть очень перспективным и практико-ориентированным направлением будущего.

Пациенты с логППА по «зонам интереса» корковой атрофии путем кластеризации также были разделены на несколько вариантов: первый был связан с преимущественно височной атрофией, а второй с большим акцентом дегенеративных изменений в области теменной доли. Опять же, с учетом того, что сейчас активно в литературе обсуждается гетерогенность логППА по патоморфологическим данным (в основе развития может лежать как процесс, характерный для БА, так и для ДТЛ и TDP-43-патии) выделение клинических подтипов может быть важным инструментом, доступным не только в научных, но и практических целях.

Сопоставив различные подтипы по речевым и другим нейропсихологическим особенностям нам удалось показать, что основное различие этих вариантов состоит в представленности аномии (логППА+ и лог ППА-). Несмотря на то, что в рамках данного исследования мы не проводили патоморфологической верификации нозологических форм, особенности корковой атрофии и клинических характеристик позволяют предположить, что логППА+аномия по всей вероятности

отражает атипичную форму БА, а логППА- вероятнее связана с другими причинами, однако, как и в случае агрППА это требует дальнейших уточнений.

Методом проспективного наблюдения и динамической оценки в период 12 месяцев нам удалось оценить особенности прогрессирования нейродегенеративных заболеваний в зависимости от выделенного подтипа дисфазии и возможность симптоматической коррекции различных нарушений речи в рамках нейродегенеративной патологии. Так, наиболее неблагоприятными подтипами по скорости нарастания дефицита были показаны логопеническая и деконструктивная дисфазия. А течение адинамической и диспросодической дисфазии в целом характеризовалось как достаточно мягкое, без значительного ухудшения в течение года.

Нам удалось проследить и вариабельность клинического ответа на симптоматическую терапию. В качестве средств симптоматического ряда мы анализировали препараты, которые традиционно используются в терапии нейродегенеративной патологии с целью коррекции двигательных, когнитивных и аффективных расстройств. Так, мы выделили отдельно дофаминергическую терапию (куда были отнесены как препараты леводопы, так и другие средства дофаминергического ряда), холинергическую терапию в виде ингибиторов холинэстеразы, которая традиционно используется для коррекции когнитивных нарушений, а также средства серотонинергического ряда (селективные ингибитор обратного захвата серотонина (и серотонина + норадреналина), применяемые для купирования аффективных расстройств. «Укрупнение» групп лекарственных средств было связано с гетерогенностью выборки. Кроме того, учитывая отсутствие каких-либо отдельных рекомендаций по ведению пациентов с речевыми нарушениями при нейродегенеративной патологии нас интересовал вопрос реакции на различную нейромедиаторную терапию в целом, поэтому и был выбран дизайн, где препараты группировались по основному нейротрансмиттерному действию.

Подтип дисфазии определял особенности эффекта различных лекарственных средств. Так, назначение дофаминергической терапии было связано с очень вариабельным клиническим ответом: у части пациентов отмечалось значительное ухудшение речевых показателей, а у других, наоборот, выявлена стойкая

положительная динамика. Так, общая оценка субтеста «Речь» у пациентов с диспросодической и адинамической дисфазией значительно снизилась через 6 месяцев, что говорит об ухудшении данного показателя. А вот показатель «Речевой активности» наоборот, на фоне применения средств дофаминергического ряда значительно улучшился при динамическом наблюдении, однако, это было отмечено только у пациентов с дисфазией адинамического типа.

Пациенты с логопенической дисфазией, вне зависимости от нозологической формы, улучшились как по субтесту «Речь», так и по показателям «Речевая активность» на фоне холинергической терапии. Умеренная положительная динамика в краткосрочный период была отмечена на фоне назначения ИХЭ и у больных с адинамическим подтипом.

Антидепрессанты в целом оказывали положительный эффект на функцию речи, без значимой разницы между отдельными подтипами по показателям речевой активности. При этом по другим речевым доменам наиболее значимо на серотонинергическую терапию реагировали пациенты с диспросодической дисфазией, особенно при длительном приеме. По всей видимости, это обусловлено тем, что данный подтип, в первую очередь, связан с нарушением эмоционального восприятия, соответственно, его коррекция и определяла хороший клинический отклик.

По итогу работы, основываясь на выявленных клинико-нейровизуализационных, выявленных как в целом по группе нейродегенеративной патологии, так и для каждой отдельной нозологической формы нам удалось выстроить принципиально новую иерархическую концепцию речевых расстройств в рамках нейродегенеративной патологии, которая позволила определиться с уровнем поражения, а также этапом развития того или иного речевого дефицита (на уровне планирования, программирования, реализации или обратной связи). Благодаря пониманию «уровня» был создан алгоритм диагностики различных подтипов дисфазии, который позволяет от общих нарушений, прийти к более частным и специфичным, что позволяет пошагово классифицировать пациента в тот или иной подтип дисфазии. Простота и доступность данного инструмента позволяют легко интегрировать его в клиническую практику и использовать нарушение речи и подтип дисфазии как важный

клинический маркер особенностей прогрессирования и течения заболевания, а также как один из моментов, который будет определять особенности выбора симптоматической терапии.

Алгоритм дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний, основанный на выделении основного (облигатного) и дополнительных подтипов дисфазии может помочь практикующим врачам клинических специальностей оптимизировать выявления различных нозологических форм и значительно улучшить качество жизни этих пациентов благодаря своевременно поставленным диагнозам и корректно подобранной терапии.

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 и характеризуется конгруэнтностью нейропсихологических и нейровизуализационных данных, оцениваемых по результатам МРТ.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- агрППА – аграмматическая первичная прогрессирующая афазия
БА – болезнь Альцгеймера
БП – болезнь Паркинсона
ДТЛ – деменция с тельцами Леви
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИХЭ – ингибиторы холинэстеразы
КБД – кортико-базальная дегенерация
КБС – кортико-базальный синдром
КТ – компьютерная томография
ЛВД – лобно-височная деменция
логППА – логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСА – мультисистемная атрофия
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич
ПНС – периферическая нервная система
повЛВД – поведенческая форма лобно-височной деменции
ППА – первичная прогрессирующая афазия
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СД – семантическая деменция
ТРЧ – тест рисования часов
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ЦВЗ – церебро-васкулярные заболевания
ЦНС – центральная нервная система
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ШВН – шкала вегетативных нарушений
ЭКГ – электрокардиограмма
ACE-R – Адденбрукская когнитивная шкала
IQCODE – Informational questionnaire cognitive decline
HADS – госпитальная шкала тревоги
HDS – госпитальная шкала депрессии

MMSE – Mini mental state examination (краткая шкала оценки психического статуса)

MoCA – монреальская когнитивная шкала

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алферова, В. В. Прогноз постинсультной афазии / В. В. Алферова, В. М. Шкловский, Е. Г. Иванова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 20–29.
2. Аствацатуров, М. И. Клинические и экспериментально-психологические исследования речевой функции / М. И. Аствацатуров // Афазия и восстановительное обучение. – М. : МГУ, 1983. – С. 23–26.
3. Афазия и восстановительное обучение / под ред. Л. С. Цветковой, Ж. М. Глозман. – М. : МГУ, 1983. – С. 178–188.
4. Ахутина, Т. В. Нейролингвистический анализ динамической афазии / Т. В. Ахутина. – М. : МГУ, 1975. – 143 с.
5. Бельская, Г. Н. Влияние «Целлекса» на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта / Г. Н. Бельская, Л. Г. Крылова // Ремедиум Приволжье. – 2015. – № 7 (137). – С. 31–32.
6. Васенина, Е. Е. Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Медицинский Совет. – 2020. – № (2). – С. 55–66. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66.
7. 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. – 2018. – Т. 118, № 6-2. – С. 32–36.
8. 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. 2020. – № 120(4). – Р. 136–144. – DOI 10.17116/jnevro2020120041136.
9. Васенина, Е. Е. Нарушение речи при нейродегенеративных заболеваниях как проявление дисфазии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. – № 120 (5). – Р. 50–59. – DOI 10.17116/jnevro202012005150.
10. Васенина, Е. Е. Нарушение речи при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях: возможности медикаментозной и немедикаментозной терапии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Фарматека. – 2020. – № 3. – С. 38–49.
11. 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. Спецвыпуски. 2015. – № 115 (6). – Р. 17–25. – DOI 10.17116/jnevro20151156217-25.
12. Васенина, Е. Е. Первичные прогрессирующие афазии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6-2. – С. 3–12.
13. 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. – 2020. – Т. 120, № 10-2. – С. 22–30.
14. 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 – 2015. – № 3. – С. 26–34.
15. Васенина, Е. Е. Фармакотерапия постинсультной афазии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2018. – № 2. – С. 29–37.
16. Ганькина, О. А. Возможности сохранения трудоспособности у пациентов с болезнью Паркинсона / О. А. Ганькина, Е. Е. Васенина, Д. Д. Похабов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6-2. – С. 95–98.
17. Гришина, Д. А. Вопросы диагностики и лечения лобно-височных дегенераций / Д. А. Гришина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 3. – С. 217–224.
18. Гришина, Д. А. Восстановление речи после инсульта / Д. А. Гришина // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 34. – С. 20–25.

19. Гришина, Д. А. Лобно-височные дегенерации в практике невролога / Д. А. Гришина // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 23. – С. 30–36.
20. Гуторова, Д. А. Скрининг когнитивных нарушений у лиц 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. Спецвыпуски. – 2016. – № 116 (6). – С. 35–40. – DOI 10.17116/jnevro20161166235-40.
21. Гуторова, Д. А. Является ли гиперлипидемия фактором риска болезни Паркинсона / Д. А. Гуторова, Е. Д. Васенина, Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6-2. – С. 61–64.
22. Давыденко, С. И. Материалы к учению об афазии. Симптоматология расстройств экспрессивной речи / С. И. Давыденко // Афазия и восстановительное обучение. – М.: 1983, –с.31–40.
23. Дудченко, Н. Г. Быстро прогрессирующие деменции / Н. Г. Дудченко, Е. Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 9-2. – С. 78–84.
24. Дудченко, Н. Г. Флуктуации когнитивных функции при деменции с тельцами Леви / Н. Г. Дудченко, Е. Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 10-2. – С. 89–95.
25. Инакиев, М. Некоторые лингвостатистические характеристики афазии / М. Инакиев, Р. Овчарова, Р. Райчев, Ц. Тиелева // Вопросы психологии. – 1968. – № 3, в. 11. – С. 90–93
26. Кадыков, А. С. // Первичная прогрессирующая афазия / А. С. Кадыков, Л. А. Калашникова, Н. В. Шапаронова [и др.] // Нервные болезни. – 2005. – № 4. – С. 33–35.
27. Котов, С. В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта / С. В. Котов, Ю. А. Белова, М. М. Щербакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – № 117 (2). – Р. 38–41.
28. Кулеш, С. Д. Нарушения речи при локальных поражениях мозга / С. Д. Кулеш // Медицинские новости. – 2018. – № 3 (282). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-rechi-pri-lokalnyh-porazheniyah-mozga> (дата обращения: 29.11.2020).
29. Курушина, О. В. Нарушения речи и их коррекция у пациентов после инсульта / О. В. Курушина, А. Е. Барулин, Е. А. Куракова, Х. Ш. Ансаров // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 28–32.
30. Левин, О. С. «Опасные связи»: деменция и дрожательный гиперкинез // О. С. Левин, Е. Е. Васенина // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2019. – № 1. – С. 15–21.
31. Левин, О. С. 25 лет аиллоидной гипотезе происхождения болезни Альгеймера: достижения и новые перспективы / О. С. Левин, Е. Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 6-2. – С. 3–9.
32. Левин, О. С. Деменция с тельцами Леви / О. С. Левин, Е. Е. Васенина, М. А. Аникина, Т. А. Макотрова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – № 112 (10). – Р. 3–12.
33. Левин, О. С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции / О. С. Левин // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 5. – С. 40–46.
34. Лойко, Н. А. Методы контроля динамики восстановления речи при афазии / Н. А. Лойко // Дефектология. – 1974. – № 4. – С. 73–78.
35. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека / А. Р. Лурия. – М.: Изд-во МГУ, 1969. – 505 с.
36. Лурия, А. Р. Основные направления в изучении афазии / А. Р. Лурия // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1972. – Т. 52, в. II. – С. 1709–1712.
37. Лурия, А. Р. Основные проблемы нейролингвистики / А. Р. Лурия. – М.: Изд-во МГУ, 1975.
38. Лурия, А. Р. Травматическая афазия / А. Р. Лурия. – М.: Изд-во АМН СССР, 1947.
39. Скрипкина, Н. А. Речевые нарушения при паркинсонизме / Н. А. Скрипкина, А. П. Арефьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – № 120 (10). – Р. 61–66. – DOI 10.17116/jnevro202012010261.

40. Смирнов, М. В. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта / М. В. Смирнов, Т. А. Усанова, А. А. Фирсов // *Медицинский альманах*. – 2013. – № 1 (25). – С. 114–116.
41. Смоленцева, И. Г. 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*. – 2012. – Т. 112, № 10-2. – С. 25–32.
42. Степкина, Д. А. Некогнитивные нервно-психические нарушения при синдроме первичной прогрессирующей афазии / Д. А. Степкина, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // *Неврологический журнал*. – 2014. – Т. 19, № 6. – С. 17–22.
43. Степкина, Д. А. Синдром первичной прогрессирующей афазии / Д. А. Степкина, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // *Неврологический журнал*. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 22–28.
44. Храковская, М. Г. Восстановительное обучение или восстановление речи у больных с афазией? / М. Г. Храковская // *Специальное образование*. – 2017. – № 3. – С. 152–163.
45. Цветкова, Л. С. Восстановительное обучение при локальных поражениях мозга / Л. С. Цветкова. – М. : Педагогика, 1972.
46. Цветкова, Л. С. К вопросу о задачах, теории и методах восстановительного обучения / Л. С. Цветкова // *Проблемы афазии и восстановительного обучения*. – М. : МГУ, 1975.
47. Цветкова, Л. С. Методика оценки динамики речи при афазии / Л. С. Цветкова, Т. В. Ахутина, Н. Н. Полонская, Н. М. Пылаева // *Дефектология*. – 1977. – № 6. – С. 11–16.
48. Чимагомедова, А. Ш. Клинико-визуализационная гетерогенность деменции с тельцами Леви / А. Ш. Чимагомедова, Н. А. Зорина, А. В. Араблинский, О. С. Левин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2019. – № 119 (9). – Р. 25–31. – DOI 10.17116/jnevro201911909225.
49. Шишкова, В. Н. Оценка эффективности нафтидрофурила в составе ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией / В. Н. Шишкова, Л. И. Зотова, Н. В. Кан [и др.] // *Врач*. – 2017. – № 7. – Р. 47–50.
50. Щербакова, М. М. Методика скрининг-диагностики больных с афазией / М. М. Щербакова, С. В. Котов // *Consilium Medicum*. – 2015. – № 17 (2). – Р. 8–11.
51. Abrams, D. A. Multivariate activation and connectivity patterns discriminate speech intelligibility in Wernicke's, Broca's, and Geschwind's areas / D. A. Abrams, S. Ryali, T. Chen [et al.] // *Cereb. Cortex*. – 2013 Jul. – N 23 (7). – P. 1703–1714. – DOI 10.1093/cercor/bhs165. – Epub 2012 Jun 12. – PMID: 22693339. – PMCID: PMC3673181.
52. Alcock, K. The development of oral motor control and language / K. Alcock // *Downs Syndr. Res. Pract.* – 2006 Aug. – N 11 (1). – P. 1–8. – DOI 10.3104/reports.310. – PMID: 17048804.
53. Aldridge, D. Speech outcomes in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation: A systematic review / D. Aldridge, D. Theodoros, A. Angwin, A. P. Vogel // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2016 Dec. – N 33. – P. 3–11. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2016.09.022. – Epub 2016 Sep 23. – PMID: 27693195.
54. Ali, N. The effectiveness of script training to restore lost communication in a patient with Broca's aphasia / N. Ali, M. S. Rafi, M. S. Ghayas Khan, U. Mahfooz // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2018 Jul. – N 68 (7). – P. 1070–1075. – PMID: 30317304.
55. Andreetta, M. D. Evaluation of Speech Amplification Devices in Parkinson's Disease / M. D. Andreetta, S. G. Adams, A. D. Dykstra, M. Jog // *Am. J. Speech Lang. Pathol.* – 2016 Feb. – N 25 (1). – P. 29–45. – DOI 10.1044/2015_AJSLP-15-0008. – PMID: 26847491.
56. Anumanchipalli, G. K. Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences / G. K. Anumanchipalli, J. Chartier, E. F Chang // *Nature*. – 2019 Apr. – N 568 (7753). – P. 493–498. – DOI 10.1038/s41586-019-1119-1. – Epub 2019 Apr 24. – PMID: 31019317.
57. Ash, S. Dissociation of quantifiers and object nouns in speech in focal neurodegenerative disease / S. Ash, K. Ternes, T. Bisbing [et al.] // *Neuropsychologia*. – 2016 Aug. – N 89. – P. 141–152. – DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2016.06.013. – Epub 2016 Jun 11. – PMID: 27301638. – PMCID: PMC4996733.

58. Assal, G. Faut-il classer les aphasies? [Should aphasias be classified?] / G. Assal // *Rev. Prat.* – 1991 Jan 11. – N 41 (2). – P. 130–133 [French]. – PMID: 2008567.
59. Baker, C. A systematic review of rehabilitation interventions to prevent and treat depression in post-stroke aphasia / C. Baker, L. Worrall, M. Rose [et al.] // *Disabil. Rehabil.* – 2018 Aug. – N 40 (16). – P. 1870–1892. – DOI 10.1080/09638288.2017.1315181. – Epub 2017 Apr 19. – PMID: 28420284.
60. Balzan, P. Assessment of intelligibility in dysarthria: development of a Maltese word and phrase list / P. Balzan, A. Vella, C. Tattersall // *Clin. Linguist. Phon.* – 2019. – N 33 (10-11). – P. 965–977. – DOI 10.1080/02699206.2019.1594383. – Epub 2019 Mar 26. – PMID: 30909764.
61. Bang, J. Frontotemporal dementia / J. Bang, S. Spina, B. L. Miller // *Lancet.* – 2015 Oct 24. – N 386 (10004). – P. 1672–82. – DOI 10.1016/S0140-6736(15)00461-4. – PMID: 26595641. – PMCID: PMC5970949.
62. Barnett, C. Speech, language and swallowing impairments in functional neurological disorder: a scoping review / C. Barnett, J. Armes, C. Smith // *Int. J. Lang. Commun. Disord.* – 2019 May. – N 54 (3). – P. 309–320. – DOI 10.1111/1460-6984.12448. – Epub 2018 Dec 27. – PMID: 30592118.
63. Barnish, M. S. Speech and communication in Parkinson's disease: a cross-sectional exploratory study in the UK / M. S. Barnish, S. M. C. Horton, Z. R. Butterfint [et al.] // *BMJ Open.* 2017 May 29. – N 7(5). – P. e014642. – DOI 10.1136/bmjopen-2016-014642. – PMID: 28554918. – PMCID: PMC5730006.
64. Bastin, C. An integrative memory model of recollection and familiarity to understand memory deficits / C. Bastin, G. Besson, J. Simon [et al.] // *Behav. Brain. Sci.* – 2019 Feb 5. – N 42. – P. e281. – DOI 10.1017/S0140525X19000621. – PMID: 30719958.
65. Battista, P. Screening for Aphasia in NeuroDegeneration for the Diagnosis of Patients with Primary Progressive Aphasia: Clinical Validity and Psychometric Properties / P. Battista, E. Catricalà, M. Piccininni [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2018. – N 46 (3-4). – P. 243–252. – DOI 10.1159/000492632. – Epub 2018 Oct 23. – PMID: 30352431.
66. Battistella, G. Differential intrinsic functional connectivity changes in semantic variant primary progressive aphasia / G. Battistella, M. Henry, B. Gesierich [et al.] // *Neuroimage Clin.* 2019. – N 22. – P. 101797. – DOI 10.1016/j.nicl.2019.101797. – Epub 2019 Mar 27. – PMID: 31146321. – PMCID: PMC6465769.
67. Beales, A. Determining stability in connected speech in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease / A. Beales, A. Whitworth, J. Cartwright [et al.] // *Int. J. Speech Lang. Pathol.* 2018 Jun. – N 20 (3). – P. 361–370. – DOI 10.1080/17549507.2018.1442498. – Epub 2018 Mar 8. – PMID: 29516757.
68. Beaulieu, C. L. Occupational, Physical, and Speech Therapy Treatment Activities During Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury / C. L. Beaulieu, M. P. Dijkers, R. S. Barrett [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2015 Aug. – N 96 (8 Suppl). – P. S222–34.e17. – DOI 10.1016/j.apmr.2014.10.028. – PMID: 26212399. – PMCID: PMC4538942.
69. Behroozmand, R. Effect of deep brain stimulation on vocal motor control mechanisms in Parkinson's disease / R. Behroozmand, K. Johari, R. M. Kelley [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2019 Jun. – N 63. – P. 46–53. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2019.03.002. – Epub 2019 Mar 7. – PMID: 30871801.
70. Bergeron, D. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia / D. Bergeron, M. L. Gorno-Tempini [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2018 Nov. – N 84 (5). – P. 729–740. – DOI 10.1002/ana.25333. – PMID: 30255971. – PMCID: PMC6354051.
71. Berthier, M. L. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment / M. L. Berthier // *Drugs Aging.* – 2005. – N 22 (2). – P. 163–182. – DOI 10.2165/00002512-200522020-00006. – PMID: 15733022.
72. Binder, J. R. Current Controversies on Wernicke's Area and its Role in Language / J. R. Binder // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2017 Aug. – N 17 (8). – P. 58. – DOI 10.1007/s11910-017-0764-8. – PMID: 28656532.

73. Blondel, A. Etude clinique et cognitive de l'apraxie dans l'atrophie cortico-basale. Un trouble sélectif du système de production [Clinical and cognitive study of apraxia in cortico-basal atrophy. A selective disorder of the production system] / A. Blondel, F. Eustache, S. Schaeffer [et al.] // *Rev. Neurol.* (Paris). – 1997 Dec. – N 153 (12). – P. 737–747 [French]. – PMID: 9686264.

74. Bologna, M. Neurophysiological studies on atypical parkinsonian syndromes / M. Bologna, A. Suppa, F. Di Stasio [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2017 Sep. – N 42. – P. 12–21. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2017.06.017. – Epub 2017 Jun 27. – PMID: 28669454.

75. Bondi, M. W. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future / M. W. Bondi, E. C. Edmonds, D. P. Salmon // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2017 Oct. – N 23 (9-10). – P. 818–831. – DOI 10.1017/S135561771700100X. – PMID: 29198280. – PMCID: PMC5830188.

76. Borges, M. K. Early-Onset Alzheimer Disease (EOAD) With Aphasia: A Case Report / M. K. Borges, T. N. Lopes, M. M. Biella [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2018 Sep 27. – N 9. – P. 469. – DOI 10.3389/fpsy.2018.00469. – PMID: 30319468. – PMCID: PMC6170636.

77. Botha, H. Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech / H. Botha, J. R. Duffy, J. L. Whitwell [et al.] // *Cortex.* – 2015 Aug. – N 69. – P. 220–236. – DOI 10.1016/j.cortex.2015.05.013. – Epub 2015 May 27. – PMID: 26103600. – PMCID: PMC4522343.

78. Botha, H. Disrupted functional connectivity in primary progressive apraxia of speech / H. Botha, R. L. Utianski, J. L. Whitwell [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2018 Mar 3. – N 18. – P. 617–629. – DOI 10.1016/j.nicl.2018.02.036. – PMID: 29845010. – PMCID: PMC5964833.

79. Botha, H. Non-right handed primary progressive apraxia of speech / H. Botha, J. R. Duffy, J. L. Whitwell, [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2018 Jul 15. – N 390. – P. 246–254. – DOI 10.1016/j.jns.2018.05.007. – Epub 2018 May 7. – PMID: 29801898. – PMCID: PMC5986290.

80. Botha, H. Nonverbal oral apraxia in primary progressive aphasia and apraxia of speech / H. Botha, J. R. Duffy, E. A. Strand [et al.] // *Neurology.* – 2014 May 13. – N 82 (19). – P. 1729–1735. – DOI 10.1212/WNL.0000000000000412. – Epub 2014 Apr 11. – PMID: 24727315. – PMCID: PMC4032207.

81. Botha, H. Primary Progressive Aphasias and Apraxia of Speech / H. Botha, K. A. Josephs // *Continuum* (Minneapolis, Minn.). – 2019 Feb. – N 25 (1). – P. 101–127. – DOI 10.1212/CON.0000000000000699. – PMID: 30707189. – PMCID: PMC6548538.

82. Bouvet, C. Narrative discourse in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease / C. Bouvet, V. Borel, E. Furcieri [et al.] // *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* – 2019 Jun 1. – N 17 (2). – P. 199–210 [English]. – DOI 10.1684/pnv.2019.0798. – PMID: 31162120.

83. Bouwman, F. EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. Diagnostic utility of FDG-PET in the differential diagnosis between different forms of primary progressive aphasia / F. Bouwman, S. Orini, F. Gandolfo [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2018 Jul. – N 45 (9). – P. 1526–1533. – DOI 10.1007/s00259-018-4034-z. – Epub 2018 May 9. – PMID: 29744573. – PMCID: PMC6061469.

84. Boxer, A. L. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches / A. L. Boxer, J. T. Yu, L. I. Golbe [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2017 Jul. – N 16 (7). – P. 552–563. – DOI 10.1016/S1474-4422(17)30157-6. – Epub 2017 Jun 13. – PMID: 28653647. – PMCID: PMC5802400.

85. Brabenec, L. Speech disorders in Parkinson's disease: early diagnostics and effects of medication and brain stimulation / L. Brabenec, J. Mekyska, Z. Galaz, I. Rektorova // *J. Neural. Transm.* (Vienna). – 2017 Mar. – N 124 (3). – P. 303–334. – DOI 10.1007/s00702-017-1676-0. – Epub 2017 Jan 18. – PMID: 28101650.

86. Brady, M. C. Speech and language therapy for aphasia following stroke / M. C. Brady, H. Kelly, J. [et al.] Godwin // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016 Jun 1. – N (6). – P. CD000425. – DOI 10.1002/14651858.CD000425.pub4. – PMID: 27245310.

87. Brambati, S. M. Longitudinal gray matter contraction in three variants of primary progressive aphasia: A tensor-based morphometry study / S. M. Brambati, S. Amici, C. A. Racine [et al.] //

Neuroimage Clin. – 2015 Jan 22. – N 8. – P. 345–55. – DOI 10.1016/j.nicl.2015.01.011. – PMID: 26106560. – PMCID: PMC4473099.

88. Broussolle, E. Slowly progressive anarthria with late anterior opercular syndrome: a variant form of frontal cortical atrophy syndromes / E. Broussolle, S. Bakchine, M. Tommasi [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1996 Dec. – N 144 (1-2). – P. 44–58. – DOI 10.1016/s0022-510x(96)00096-2. – PMID: 8994103.

89. Burrell, J. R. Aphasia in Progressive Supranuclear Palsy: As Severe as Progressive Non-Fluent Aphasia / J. R. Burrell, K. J. Ballard, G. M. Halliday, J. R. Hodges // *J. Alzheimers Dis.* 2018. – N 61 (2). – P. 705–715. – DOI 10.3233/JAD-170743. – PMID: 29254097.

90. Butts, A. M. Neuropsychological Profiles Differ among the Three Variants of Primary Progressive Aphasia / A. M. Butts, M. M. Machulda, J. R. Duffy [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2015 Jul. – N 21 (6). – P. 429–35. – DOI 10.1017/S1355617715000399. – Epub 2015 Jun 11. – PMID: 26067425. – PMCID: PMC6261353.

91. Bzdok, D. Left inferior parietal lobe engagement in social cognition and language / D. Bzdok, G. Hartwigsen, A. Reid [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016 Sep. – N 68. – P. 319–334. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2016.02.024. – Epub 2016 May 27. – PMID: 27241201. – PMCID: PMC5441272.

92. Casilio, M. Auditory-Perceptual Rating of Connected Speech in Aphasia / M. Casilio, K. Rising, P. M. Beeson [et al.] // *Am. J. Speech Lang. Pathol.* – 2019 May 27. – N 28 (2). – P. 550–568. – DOI 10.1044/2018_AJSLP-18-0192. – Epub 2019 Apr 4. – PMID: 31136232. – PMCID: PMC6802867.

93. Cera, M. L. Speech and orofacial apraxias in Alzheimer's disease / M. L. Cera, K. Z. Ortiz, P. H. Bertolucci, T. S. Minett // *Int. Psychogeriatr.* – 2013 Oct. – N 25(10). – P. 1679–85. – DOI 10.1017/S1041610213000781. – Epub 2013 Jun 7. [Erratum in: *Int Psychogeriatr.* – 2013 Oct. – N 25 (10). – P. 1686. – PMID: 23742823. – PMCID: PMC3821044].

94. Cera, M. L. Variables associated with speech and language therapy time for aphasia, apraxia of speech and dysarthria / M. L. Cera, T. P. P. Romeiro, P. P. Mandrá, M. T. H. Fukuda // *Dement. Neuropsychol.* – 2019 Jan-Mar. – N 13 (1). – P. 72–77. – DOI 10.1590/1980-57642018dn13-010007. – PMID: 31073381. – PMCID: PMC6497030.

95. Chang, E. F. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons / E. F. Chang, K. P. Raygor, M. S. Berger // *J. Neurosurg.* – 2015 Feb. – N 122(2). – P. 250–61. – DOI 10.3171/2014.10.JNS132647. – Epub 2014 Nov 28. – PMID: 25423277.

96. Chiasserini, D. Differential role of CSF fatty acid binding protein 3, α -synuclein, and Alzheimer's disease core biomarkers in Lewy body disorders and Alzheimer's dementia / D. Chiasserini, L. Biscetti, P. Eusebi [et al.] // *Alzheimers Res. Ther.* – 2017 Jul 28. – N 9 (1). – P. 52. – DOI 10.1186/s13195-017-0276-4. – PMID: 28750675. – PMCID: PMC5532764.

97. Choo, A. L. Dissociations among linguistic, cognitive, and auditory-motor neuroanatomical domains in children who stutter / A. L. Choo, E. Burnham, Hicks K., Chang S. E // *J. Commun. Disord.* – 2016 May–Jun. – N 61. – P. 29–47. – DOI 10.1016/j.jcomdis.2016.03.003. – Epub 2016 Mar 15. – PMID: 27010940. – PMCID: PMC4880500.

98. Clarke, D. J. Improving post-stroke recovery: the role of the multidisciplinary health care team / D. J. Clarke, A. Forster // *J. Multidiscip. Healthc.* – 2015 Sep 22. – N 8. – P. 433–442. – DOI 10.2147/JMDH.S68764. – PMID: 26445548. – PMCID: PMC4590569.

99. Clarke, E. C. Challenges in diagnosis of primary progressive aphasia / E. C. Clarke, B. Bonakdarpour // *BMJ Case Rep.* – 2019 Nov 10. – N 12 (11). – P. e230630. – DOI 10.1136/bcr-2019-230630. – PMID: 31712229. – PMCID: PMC6855879.

100. Cloutman, L. L. Using in vivo probabilistic tractography to reveal two segregated dorsal 'language-cognitive' pathways in the human brain / L. L. Cloutman, R. J. Binney, D. M. Morris [et al.] // *Brain Lang.* – 2013 Nov. – N 127 (2). – P. 230–240. – DOI 10.1016/j.bandl.2013.06.005. – Epub 2013 Aug 9. – PMID: 23937853. – PMCID: PMC3842500.

101. Cocks, N. Integration of speech and gesture in aphasia / N. Cocks, S. Byrne, M. Pritchard [et al.] // *Int. J. Lang. Commun. Disord.* – 2018 May. – N 53 (3). – P. 584–591. – DOI 10.1111/1460-6984.12372. – Epub 2018 Feb 7. – PMID: 29411476.

102. Conant, D. Speech map in the human ventral sensory-motor cortex / D. Conant, K. E. Bouchard, E. F. Chang // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2014 Feb. – N 24 (1). – P. 63–67. – DOI 10.1016/j.conb.2013.08.015. – Epub 2013 Sep 12. – PMID: 24492080. – PMCID: PMC3913904.
103. Conder, J. Bilateral parietal contributions to spatial language / J. Conder, J. Fridriksson, G. C. Baylis [et al.] // *Brain Lang.* – 2017 Jan. – N 164. – P. 16–24. – DOI 10.1016/j.bandl.2016.09.007. – Epub 2016 Sep 28. – PMID: 27690125. – PMCID: PMC5179296.
104. Corcoran, C. M. Using Language Processing and Speech Analysis for the Identification of Psychosis and Other Disorders / C. M. Corcoran, G. A. Cecchi // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* – 2020 Aug. – N 5 (8). – P. 770–779. – DOI 10.1016/j.bpsc.2020.06.004. – Epub 2020 Jun 14. – PMID: 32771179. – PMCID: PMC7430500.
105. Cordella, C. Slowed articulation rate is a sensitive diagnostic marker for identifying non-fluent primary progressive aphasia / C. Cordella, B. C. Dickerson, M. Quimby [et al.] // *Aphasiology.* – 2017. – N 31 (2). – P. 241–260. – DOI 10.1080/02687038.2016.1191054. – Epub 2016 Jul 21. – PMID: 28757671. – PMCID: PMC5531197.
106. Correia, J. M. Decoding Articulatory Features from fMRI Responses in Dorsal Speech Regions / J. M. Correia, B. M. Jansma, M. Bonte // *J. Neurosci.* – 2015 Nov 11. – N 35 (45). – P. 15015–15025. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.0977-15.2015. – PMID: 26558773. – PMCID: PMC6605359.
107. Cruz, A. N. Aspects of oral communication in patients with Parkinson's disease submitted to Deep Brain Stimulation / A. N. Cruz, B. C. Beber, M. R. Olchik [et al.] // *Codas.* – 2016 Jul–Aug. – N 28(4). – P. 480–485 [English, Portuguese]. – DOI 10.1590/2317-1782/20162015169. – Epub 2016 Aug 18. – PMID: 27556827.
108. Cushnie-Sparrow, D. Voice quality severity and responsiveness to levodopa in Parkinson's disease / D. Cushnie-Sparrow, S. Adams, A. Abeyesekera [et al.] // *J. Commun. Disord.* – 2018 Nov–Dec. – N 76. – P. 1–10. – DOI 10.1016/j.jcomdis.2018.07.003. – Epub 2018 Jul 22. – PMID: 30053648.
109. Dalton, S. G. H. Describing Phonological Paraphasias in Three Variants of Primary Progressive Aphasia / S. G. H. Dalton, C. Shultz, M. L. Henry [et al.] // *Am. J. Speech Lang. Pathol.* – 2018 Mar 1. – N 27 (1S). – P. 336–349. – DOI 10.1044/2017_AJSLP-16-0210. – PMID: 29497748. – PMCID: PMC6111492.
110. Damasio, A. R. Aphasia with nonhemorrhagic lesions in the basal ganglia and internal capsule / A. R. Damasio, H. Damasio, M. Rizzo [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1982 Jan. – N 39 (1). – P. 15–24. – DOI 10.1001/archneur.1982.00510130017003. – PMID: 7055442.
111. Dashtipour, K. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches / K. Dashtipour, A. Tafreshi, J. Lee, B. Crawley // *Neurodegener. Dis. Manag.* – 2018 Oct. – N 8 (5). – P. 337–348. – DOI 10.2217/nmt-2018-0021. – Epub 2018 Sep 18. – PMID: 30223711.
112. Del Prete, E. Connected speech in progressive supranuclear palsy: a possible role in differential diagnosis / E. Del Prete, L. Tommasini, S. Mazzucchi [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2020 Aug 27. – DOI 10.1007/s10072-020-04635-8. – Epub ahead of print. – PMID: 32851538.
113. Deuschländer, A. B. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective / A. B. Deuschländer, O. A. Ross, D. W. Dickson, Z. K. Wszolek // *Eur. J. Neurol.* – 2018 Jan. – N 25 (1). – P. 41–58. – DOI 10.1111/ene.13412. – Epub 2017 Sep 28. – PMID: 28803444. – PMCID: PMC7646945.
114. Di Stasio, F. Parkinsonism is associated with altered primary motor cortex plasticity in frontotemporal dementia-primary progressive aphasia variant / F. Di Stasio, A. Suppa, A. Fabbrini [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2018 Sep. – N 69. – P. 230–238. – DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.026. – Epub 2018 May 29. – PMID: 29909180.
115. Dick, A. S. The frontal aslant tract (FAT) and its role in speech, language and executive function / A. S. Dick, D. Garic, P. Graziano, P. Tremblay // *Cortex.* – 2019 Feb. – N 111. – P. 148–163. – DOI 10.1016/j.cortex.2018.10.015. – Epub 2018 Nov 1. – PMID: 30481666. – PMCID: PMC6461388.
116. Ding, Y. Tau Protein and Zebrafish Models for Tau-Induced Neurodegeneration / Y. Ding, L. Lei, C. Lai, Z. Tang // *J. Alzheimers Dis.* – 2019. – N 69 (2). – P. 339–353. – DOI 10.3233/JAD-180917. – PMID: 31006683.

117. Dodich, A. The clinico-metabolic correlates of language impairment in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy / A. Dodich, C Cerami., E. Inguscio [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2019. – N 24. – P. 102009. – DOI 10.1016/j.nicl.2019.102009. – Epub 2019 Oct 21. – PMID: 31795064. – PMCID: PMC6978212.

118. Doogan, C. Aphasia Recovery: When, How and Who to Treat? / C. Doogan, J. Dignam, D. Copland, A. Leff // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2018 Oct 15. – N 18 (12). – P. 90. – DOI 10.1007/s11910-018-0891-x. – PMID: 30324233. – PMCID: PMC6209017.

119. Duffau, H. The error of Broca: From the traditional localizationist concept to a connectomal anatomy of human brain / H. Duffau // *J. Chem. Neuroanat.* – 2018 Apr. – N 89. – P. 73–81. – DOI 10.1016/j.jchemneu.2017.04.003. – Epub 2017 Apr 14. – PMID: 28416459.

120. Duffy, J. R. Primary progressive apraxia of speech: clinical features and acoustic and neurologic correlates / J. R. Duffy, E. A. Strand, H. Clark [et al.] // *Am. J. Speech Lang. Pathol.* – 2015 May. – N 24 (2). – P. 88–100. – DOI 10.1044/2015_AJSLP-14-0174. – PMID: 25654422. – PMCID: PMC4451786.

121. Duffy, J. R. Temporal acoustic measures distinguish primary progressive apraxia of speech from primary progressive aphasia / J. R. Duffy, H., Hanley R. Utianski [et al.] // *Brain Lang.* – 2017 May. – N 168. – P. 84–94. – DOI 10.1016/j.bandl.2017.01.012. – Epub 2017 Feb 7. – PMID: 28187331. – PMCID: PMC5366265.

122. Duffy, J. R. The diagnosis and understanding of apraxia of speech: why including neurodegenerative etiologies may be important / J. R. Duffy, K. A. Josephs // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 2012 Oct. – N 55 (5). – P. S1518–1522. – DOI 10.1044/1092-4388(2012/11-0309). – PMID: 23033445. – PMCID: PMC3907169.

123. Dugger, B. N. Pathology of Neurodegenerative Diseases / B. N. Dugger, D. W. Dickson // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2017 Jul 5. – N 9(7). – P. a028035. – DOI 10.1101/cshperspect.a028035. – PMID: 28062563. – PMCID: PMC5495060.

124. Eikelboom, W. S. Episodic and working memory function in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis / W. S. Eikelboom, N. Janssen, L. C. Jiskoot [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2018 Sep. – N 92. – P. 243–254. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2018.06.015. – Epub 2018 Jun 18. – PMID: 29928907.

125. El Hachoui, H. Screening tests for aphasia in patients with stroke: a systematic review / H. El Hachoui, E. G. Visch-Brink, L. M. de Lau [et al.] // *J. Neurol.* – 2017 Feb. – N 264 (2). – P. 211–220. – DOI 10.1007/s00415-016-8170-8. – Epub 2016 Jun 3. – PMID: 27260296. – PMCID: PMC5306063.

126. El Haj, M. False Memory in Alzheimer's Disease / M. El Haj, F. Colomel, D. Kapogiannis, K. Gallouj // *Behav Neurol.* – 2020 Feb 19. – N 2020. – P. 5284504. – DOI 10.1155/2020/5284504. – PMID: 32148564. – PMCID: PMC7049840.

127. Elfmarková, N. Impact of Parkinson's disease and levodopa on resting state functional connectivity related to speech prosody control / N. Elfmarková, M. Gajdoš, M. Mračková [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2016 Jan. – N 22 Suppl 1. – P. S52–55. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2015.09.006. – Epub 2015 Sep 3. – PMID: 26363673.

128. Erkkinen, M. G. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases / M. G. Erkkinen, M. O. Kim, M. D. Geschwind // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2018 Apr 2. – N 10 (4). – P. a033118. – DOI 10.1101/cshperspect.a033118. – PMID: 28716886. – PMCID: PMC5880171.

129. Esquerda-Canals, G. Mouse Models of Alzheimer's Disease / G. Esquerda-Canals, L. Montoliu-Gaya, J. Güell-Bosch, S. Villegas // *J. Alzheimers Dis.* – 2017. – N 57 (4). – P. 1171–1183. – DOI 10.3233/JAD-170045. – PMID: 28304309.

130. Fabbri, M. Speech and Voice Response to a Levodopa Challenge in Late-Stage Parkinson's Disease / M. Fabbri, I. Guimarães, R. Cardoso [et al.] // *Front Neurol.* – 2017 Aug 22. – N 8. – P. 432. – DOI 10.3389/fneur.2017.00432. – PMID: 28878734. – PMCID: PMC5572389.

131. Farrell, A. Effects of neurosurgical management of Parkinson's disease on speech characteristics and oromotor function / A. Farrell, D. Theodoros, E. Ward [et al.] // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 2005 Feb. – N 48 (1). – P. 5–20. – DOI 10.1044/1092-4388(2005/002). – PMID: 15934446.
132. Fernandez, Y. M. Primary progressive apraxia: an unusual ideomotor syndrome / Y. M. Fernandez, S. J. Frucht // *J. Clin. Mov. Disord.* – 2017 Nov 14. – N 4. – P. 17. – DOI 10.1186/s40734-017-0064-0. – PMID: 29375885. – PMCID: PMC5771468.
133. Ferrari, C. High Frequency of Crossed Aphasia in Dextral in an Italian Cohort of Patients with Logopenic Primary Progressive Aphasia / C. Ferrari, C. Polito, V. Berti [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2019. – N 72 (4). – P. 1089–1096. – DOI 10.3233/JAD-190677. – PMID: 31683481.
134. Fittipaldi, S. More than words: Social cognition across variants of primary progressive aphasia / S. Fittipaldi, A. Ibanez, S. Baez [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2019 May. – N 100. – P. 263–284. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2019.02.020. – Epub 2019 Mar 13. – PMID: 30876954.
135. Flinker, A. Redefining the role of Broca's area in speech / A. Flinker, A. Korzeniewska, A. Y. Shestyuk [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015 Mar 3. – N 112 (9). – P. 2871–2875. – DOI 10.1073/pnas.1414491112. – Epub 2015 Feb 17. – PMID: 25730850. – PMCID: PMC4352780.
136. Fong, M. W. M. The Factor Structure of the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Third Edition / M. W. M. Fong, R. Van Patten, R. P. Fucetola // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2019 Aug. – N 25 (7). – P. 772–776. – DOI 10.1017/S1355617719000237. – PMID: 31030708.
137. Fraser, K. C. Linguistic Features Identify Alzheimer's Disease in Narrative Speech / K. C. Fraser, J. A. Meltzer, F. Rudzicz // *J. Alzheimers Dis.* – 2016. – N 49 (2). – P. 407–422. – DOI 10.3233/JAD-150520. – PMID: 26484921.
138. Fraser, K. C. Predicting MCI Status From Multimodal Language Data Using Cascaded Classifiers / K. C. Fraser, K. Lundholm Fors, M. Eckerström [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2019 Aug 2. – N 11. – P. 205. – DOI 10.3389/fnagi.2019.00205. – PMID: 31427959. – PMCID: PMC6688130.
139. Frattali, C. M. Language disturbances in corticobasal degeneration / C. M. Frattali, J. Grafman, N. Patronas [et al.] // *Neurology.* – 2000 Feb 22. – N 54 (4). – P. 990–992. – DOI 10.1212/wnl.54.4.990. – PMID: 10691002.
140. Fridriksson, J. Anatomy of aphasia revisited / J. Fridriksson, D. B. den Ouden, A. E. Hillis [et al.] // *Brain.* – 2018 Mar 1. – N 141 (3). – P. 848–862. – DOI 10.1093/brain/awx363. – PMID: 29360947. – PMCID: PMC5837461.
141. Fridriksson, J. Revealing the dual streams of speech processing / J. Fridriksson, G. Yourganov, L. Bonilha [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016 Dec 27. – N 113 (52). – P. 15108–15113. – DOI 10.1073/pnas.1614038114. – Epub 2016 Dec 12. – PMID: 27956600. – PMCID: PMC5206517.
142. Friedman, J. H. Talkative patients / J. H. Friedman // *R. I. Med. J.* – 2017 Nov 1. – N 100(11). – P. 8-9. – PMID: 29088566.
143. Fried-Oken, M. Supporting communication for patients with neurodegenerative disease / M. Fried-Oken, A. Mooney, B. Peters // *NeuroRehabilitation.* – 2015. – N 37 (1). – P. 69–87. – DOI 10.3233/NRE-151241. – PMID: 26409694. – PMCID: PMC6380499.
144. Fuertinger, S. The Functional Connectome of Speech Control / S. Fuertinger, B. Horwitz, K. Simonyan // *PLoS Biol.* – 2015 Jul 23. – N 13 (7). – P. e1002209. – DOI 10.1371/journal.pbio.1002209. – PMID: 26204475. – PMCID: PMC4512708.
145. Funayama, M. Progressive transcortical sensory aphasia and progressive ideational apraxia owing to temporoparietal cortical atrophy / M. Funayama, A. Nakajima // *BMC Neurol.* – 2015 Nov 11. – N 15. – P. 231. – DOI 10.1186/s12883-015-0490-2. – PMID: 26559349. – PMCID: PMC4642747.
146. Gajardo-Vidal, A. How right hemisphere damage after stroke can impair speech comprehension / A. Gajardo-Vidal, D. L. Lorca-Puls, T. M. H. Hope [et al.] // *Brain.* – 2018 Dec 1. – N 141 (12). – P. 3389–3404. – DOI 10.1093/brain/awy270. – PMID: 30418586. – PMCID: PMC6262220.
147. Galluzzi, C. Phonological simplifications, apraxia of speech and the interaction between phonological and phonetic processing / C. Galluzzi, I. Bureca, C. Guariglia, C. Romani // *Neuropsychologia.* – 2015 May. – N 71. – P. 64–83. – DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2015.03.007. – Epub 2015 Mar 13. – PMID: 25772602.

148. Gauthier, L. V. Atrophy of spared gray matter tissue predicts poorer motor recovery and rehabilitation response in chronic stroke / L. V. Gauthier, E. Taub, V. W. Mark [et al.] // *Stroke*. – 2012 Feb. – N 43 (2). – P. 453–457. – DOI 10.1161/STROKEAHA.111.633255. – Epub 2011 Nov 17. – PMID: 22096036. – PMCID: PMC3265680.
149. Gębska-Kośla, K. Reorganization of language centers in patients with brain tumors located in eloquent speech areas – A pre- and postoperative preliminary fMRI study / K. Gębska-Kośla, B. Bryszewski, D. J. Jaskólski [et al.] // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 2017 Sep–Oct. – N 51 (5). – P. 403–410. – DOI 10.1016/j.pjnns.2017.07.010. – Epub 2017 Jul 29. – PMID: 28780063.
150. Geranmayeh, F. Domain-general subregions of the medial prefrontal cortex contribute to recovery of language after stroke / F. Geranmayeh, T. W. Chau, R. J. S. Wise [et al.] // *Brain*. – 2017 Jul 1. – N 140 (7). – P. 1947–1958. – DOI 10.1093/brain/awx134. – PMID: 29177494. – PMCID: PMC5903407.
151. Geranmayeh, F. Network dysfunction predicts speech production after left hemisphere stroke / F. Geranmayeh, R. Leech, R. J. S. Wise // *Neurology*. – 2016 Apr 5. – N 86 (14). – P. 1296–1305. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002537. – Epub 2016 Mar 9. – PMID: 26962070. – PMCID: PMC4826341.
152. Ghaleh, M. Phonotactic processing deficit following left-hemisphere stroke / M. Ghaleh, L. M. Skipper-Kallal, S. Xing [et al.] // *Cortex*. – 2018 Feb. – N 99. – P. 346–357. – DOI 10.1016/j.cortex.2017.12.010. – Epub 2017 Dec 20. – PMID: 29351881. – PMCID: PMC5801128.
153. Giagkou, N. Progressive supranuclear palsy / N. Giagkou, G. U. Höglinger, M. Stamelou // *Int Rev Neurobiol.* – 2019. – N 149. – P. 49–86. – DOI 10.1016/bs.irn.2019.10.013. – Epub 2019 Nov 21. – PMID: 31779824.
154. Giannini, L. A. A. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia / L. A. A. Giannini, D. J. Irwin, C. T. McMillan [et al.] // *Neurology*. – 2017 Jun 13. – N 88 (24). – P. 2276–2284. – DOI 10.1212/WNL.0000000000004034. – Epub 2017 May 17. – PMID: 28515265. – PMCID: PMC5567322.
155. Gill, D. J. Language dysfunction / D. J. Gill, K. M. Damann // *Continuum (Minneapolis)*. – 2015 Jun. – N 21 (3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry). – P. 627–645. – DOI 10.1212/01.CON.0000466657.97531.af. – PMID: 26039845.
156. Godecke, E. A randomized controlled trial of very early rehabilitation in speech after stroke / E. Godecke, E. A. Armstrong, T. Rai [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2016 Jul. – N 11 (5). – P. 586–92. – DOI 10.1177/1747493016641116. – Epub 2016 May 5. – PMID: 27151156.
157. Gollan, T. H. Bilingual language intrusions and other speech errors in Alzheimer's disease / T. H. Gollan, A. Stasenko, C. Li, D. P. Salmon // *Brain Cogn.* – 2017 Nov. – N 118. – P. 27–44. – DOI 10.1016/j.bandc.2017.07.007. – Epub 2017 Jul 25. – PMID: 28753438. – PMCID: PMC5595660.
158. Gomperts, S. N. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia / S. N. Gomperts // *Continuum (Minneapolis)*. – 2016 Apr. – N 22 (2 Dementia). – P. 435–63. – DOI 10.1212/CON.0000000000000309. – PMID: 27042903. – PMCID: PMC5390937.
159. Gonzalez, R. Acaculia in Aphasia / R. Gonzalez, M. Rojas, M. Rosselli, A. Ardila // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2020 Sep 26. – P. acaa072. – DOI 10.1093/arclin/acaa072. – Epub ahead of print. – PMID: 32978628.
160. Gorno-Tempini, M. L. Classification of primary progressive aphasia and its variants / M. L. Gorno-Tempini, A. E. Hillis, S. Weintraub [et al.] // *Neurology*. – 2011 Mar 15. – N 76 (11). – P. 1006–1014. – DOI 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. – Epub 2011 Feb 16. – PMID: 21325651. – PMCID: PMC3059138.
161. Gorno-Tempini, M. L. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia / M. L. Gorno-Tempini, N. F. Dronkers, K. P. Rankin [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2004 Mar. – N 55 (3). – P. 335–346. – DOI 10.1002/ana.10825. – PMID: 14991811. – PMCID: PMC2362399.
162. Gorno-Tempini, M. L. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia / M. L. Gorno-Tempini, S. M. Brambati, V. Ginex [et al.] // *Neurology*. – 2008 Oct 14. – N 71 (16). – P. 1227–1234. – DOI 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da. – Epub 2008 Jul 16. – PMID: 18633132. – PMCID: PMC2676989.

163. Gow, D. W. Jr. The cortical organization of lexical knowledge: a dual lexicon model of spoken language processing / D. W. Gow Jr. // *Brain Lang.* – 2012 Jun. – N 121 (3). – P. 273–288. – DOI 10.1016/j.bandl.2012.03.005. – Epub 2012 Apr 10. – PMID: 22498237. – PMCID: PMC3348354.
164. Graff-Radford, J. The neuroanatomy of pure apraxia of speech in stroke / J. Graff-Radford, D. T. Jones, E. A. Strand [et al.] // *Brain Lang.* – 2014 Feb. – N 129. – P. 43–46. – DOI 10.1016/j.bandl.2014.01.004. – Epub 2014 Feb 18. – PMID: 24556336. – PMCID: PMC4004427.
165. Graff-Radford, J. Parkinsonian motor features distinguish the agrammatic from logopenic variant of primary progressive aphasia / J. Graff-Radford, J. R. Duffy, E. A. Strand, K. A. Josephs // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2012 Aug. – N 18 (7). – P. 890–892. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2012.04.011. – Epub 2012 May 8. – PMID: 22575236. – PMCID: PMC3424382.
166. Graff-Radford, J. Pathophysiology of language, speech and emotions in neurodegenerative disease / J. Graff-Radford, D. T. Jones, N. R. Graff-Radford // *Parkinsonism. Relat. Disord.* – 2014 Jan. – N 20 (suppl 1). – P. S49–53. – DOI 10.1016/S1353-8020(13)70014-2. – PMID: 24262187.
167. Granadillo, E. Visual Ratings of Medial Temporal Lobe Atrophy Correlate with CSF Tau Indices in Clinical Variants of Early-Onset Alzheimer Disease / E. Granadillo, P. Paholpak, M. F. Mendez, E. Teng // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2017. – N 44 (1-2). – P. 45–54. – DOI 10.1159/000477718. – Epub 2017 Jul 5. – PMID: 28675901. – PMCID: PMC5575973.
168. Grossman, M. Linguistic Aspects of Primary Progressive Aphasia / M. Grossman // *Annu. Rev. Linguist.* – 2018. – N 4. – P. 377–403. – DOI 10.1146/annurev-linguistics-011516-034253. – Epub 2017 Oct 20. – PMID: 30112427. – PMCID: PMC6089544.
169. Grossman, M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia / M. Grossman // *Lancet Neurol.* – 2012 Jun. – N 11(6). – P. 545–555. – DOI 10.1016/S1474-4422(12)70099-6. – Epub 2012 May 16. – PMID: 22608668. – PMCID: PMC3361730.
170. Guo, J. Altered dynamics of brain segregation and integration in poststroke aphasia / J. Guo, B. B. Biswal, S. Han [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* – 2019 Aug 1. – N 40 (11). – P. 3398–3409. – DOI 10.1002/hbm.24605. – Epub 2019 Apr 23. – PMID: 31016854. – PMCID: PMC6865422.
171. Guo, Y. E. Validation of the Stroke and Aphasia Quality of Life Scale in a multicultural population / Y. E. Guo, L. Togher, E. Power, G. C. Koh // *Disabil. Rehabil.* – 2016 Dec. – N 38 (26). – P. 2584–2592. – DOI 10.3109/09638288.2016.1138551. – Epub 2016 Feb 10. – PMID: 26860472.
172. Hage, S. R. Dual Neural Network Model for the Evolution of Speech and Language / S. R. Hage, A. Nieder // *Trends Neurosci.* – 2016 Dec. – N 39 (12). – P. 813–829. – DOI 10.1016/j.tins.2016.10.006. – Epub 2016 Nov 22. – PMID: 27884462.
173. Hagedorn, C. Characterizing Articulation in Apraxic Speech Using Real-Time Magnetic Resonance Imaging / C. Hagedorn, M. Proctor, L. Goldstein [et al.] // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 2017 Apr 14. – N 60 (4). – P. 877–891. – DOI 10.1044/2016_JSLHR-S-15-0112. – PMID: 28314241. – PMCID: PMC5548083.
174. Hammer, M. J. Aerodynamic assessment of phonatory onset in Parkinson's disease: evidence of decreased scaling of laryngeal and respiratory control / M. J. Hammer // *J. Parkinsons Dis.* – 2013. – N 3 (2). – P. 173–179. – DOI 10.3233/JPD-130180. – PMID: 23750188. – PMCID: PMC3673725.
175. Hammer, M. J. Laryngeal somatosensory deficits in Parkinson's disease: implications for speech respiratory and phonatory control / M. J. Hammer, S. M. Barlow // *Exp. Brain Res.* – 2010 Mar. – N 201 (3). – P. 401–409. – DOI 10.1007/s00221-009-2048-2. – Epub 2009 Dec 15. – PMID: 20012947. – PMCID: PMC2834233.
176. Hardy, C. J. D. Functional neuroanatomy of speech signal decoding in primary progressive aphasias / C. J. D. Hardy, J. L. Agustus, C. R. Marshall [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2017 Aug. – N 56. – P. 190–201. – DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.026. – Epub 2017 May 10. – PMID: 28571652. – PMCID: PMC5476347.
177. Hardy, C. J. D. Retained capacity for perceptual learning of degraded speech in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease / C. J. D. Hardy, C. R. Marshall, R. L. Bond [et al.] // *Alzheimers. Res. Ther.* – 2018 Jul 25. – N 10 (1). – P. 70. – DOI 10.1186/s13195-018-0399-2. – PMID: 30045755. – PMCID: PMC6060531.

178. Harris, J. M. Classification and pathology of primary progressive aphasia / J. M. Harris, C. Gall, J. C. Thompson [et al.] // *Neurology*. – 2013 Nov 19. – N 81 (21). – P. 1832–1839. – DOI 10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b. – Epub 2013 Oct 18. – PMID: 24142474.
179. Hartwigsen, G. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia – Insights into plasticity of the human language network / G. Hartwigsen, D. Saur // *Neuroimage*. – 2019 Apr 15. – N 190. – P. 14–31. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2017.11.056. – Epub 2017 Nov 23. – PMID: 29175498.
180. Havstam, C. Speech recognition and dysarthria: a single subject study of two individuals with profound impairment of speech and motor control / C. Havstam, M. Buchholz, L. Hartelius // *Logoped. Phoniatr. Vocol.* – 2003. – N 28 (2). – P. 81–90. – DOI 10.1080/14015430310015372. – PMID: 14582831.
181. Henry, M. L. Assessment of Individuals with Primary Progressive Aphasia / M. L. Henry, S. M. Grasso // *Semin Speech Lang.* – 2018 Jul. – N 39 (3). – P. 231–241. – DOI 10.1055/s-0038-1660782. – Epub 2018 Jun 22. – PMID: 29933490. – PMCID: PMC6464628.
182. Henry, M. L. Phonological Processing in Primary Progressive Aphasia / M. L. Henry, S. M. Wilson, M. C. Babiak [et al.] // *J. Cogn. Neurosci.* – 2016 Feb. – N 28 (2). – P. 210–222. – DOI 10.1162/jocn_a_00901. – Epub 2015 Nov 6. – PMID: 26544920. – PMCID: PMC4855288.
183. Henry, M. L. Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia / M. L. Henry, H. I. Hubbard, S. M. Grasso [et al.] // *Brain*. – 2018 Jun 1. – N 141 (6). – P. 1799–1814. – DOI 10.1093/brain/awy101. – [Erratum in: *Brain*. 2018 Jul 1. – N 141 (7). – P. e57. – PMID: 29718131. – PMCID: PMC5972572].
184. Henry, M. L. The logopenic variant of primary progressive aphasia / M. L. Henry, M. L. Gorno-Tempini // *Curr. Opin. Neurol.* – 2010 Dec. – N 23 (6). – P. 633–637. – DOI 10.1097/WCO.0b013e32833fb93e. – PMID: 20852419. – PMCID: PMC3201824.
185. Herd, C. P. Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease / C. P. Herd, C. L. Tomlinson, K. H. Deane [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012 Aug 15. – N 2012 (8). – P. CD002814. – DOI 10.1002/14651858.CD002814.pub2. – PMID: 22895931. – PMCID: PMC7120320.
186. Herman, A. B. Parsing the phonological loop: activation timing in the dorsal speech stream determines accuracy in speech reproduction / A. B. Herman, J. F. Houde, S. Vinogradov, S. S. Nagarajan // *J Neurosci.* – 2013 Mar 27. – N 33 (13). – P. 5439–5453. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.1472-12.2013. – PMID: 23536060. – PMCID: PMC3711632.
187. Hickok, G. Neural basis of speech perception / G. Hickok, D. Poeppel // *Handb. Clin. Neurol.* – 2015. – N 129. – P. 149–160. – DOI 10.1016/B978-0-444-62630-1.00008-1. – PMID: 25726267.
188. Hickok, G. The cortical organization of speech processing: feedback control and predictive coding the context of a dual-stream model / G. Hickok // *J. Commun. Disord.* – 2012 Nov–Dec. – N 45 (6). – P. 393–402. – DOI 10.1016/j.jcomdis.2012.06.004. – Epub 2012 Jun 20. – PMID: 22766458. – PMCID: PMC3468690.
189. Hickok, G. The functional neuroanatomy of language / G. Hickok // *Phys. Life Rev.* – 2009 Sep. – N 6 (3). – P. 121–143. – DOI 10.1016/j.plrev.2009.06.001. – PMID: 20161054. – PMCID: PMC2747108.
190. Hillis, A. E. Predicting recovery in acute poststroke aphasia / A. E. Hillis, Y. Y. Beh, R. Sebastian [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2018 Mar. – N 83 (3). – P. 612–622. – DOI 10.1002/ana.25184. – Epub 2018 Mar 10. – PMID: 29451321. – PMCID: PMC5867273.
191. Ho, A. K. Volume perception in parkinsonian speech / A. K. Ho, J. L. Bradshaw, T. Iansak // *Mov Disord.* – 2000 Nov. – N 15 (6). – P. 1125–1131. – DOI 10.1002/1531-8257(200011)15:6<1125::aid-mds1010>3.0.co. – N 2-r. – PMID: 11104195.
192. Hodgson, J. C. Speech lateralization and motor control / J. C. Hodgson, J. M. Hudson // *Prog. Brain Res.* – 2018. – N 238. – P. 145–178. – DOI 10.1016/bs.pbr.2018.06.009. – Epub 2018 Jul 9. – PMID: 30097191.
193. Høgh, P. Alzheimer's disease / P. Høgh // *Ugeskr. Laeger.* – 2017 Mar 20. – N 179 (12). – P. V09160686 [Danish]. – PMID: 28330540.

194. Holt, R. Listener characteristics modulate the semantic processing of native vs. foreign-accented speech / R. Holt, C. Kung, K. Demuth // *PLoS One*. – 2018 Dec 5. – N 13 (12). – P. e0207452. – DOI 10.1371/journal.pone.0207452. – PMID: 30517122. – PMCID: PMC6281179.
195. Hreha, K. Assessing chronic stroke survivors with aphasia sheds light on prevalence of spatial neglect / K. Hreha, C. Mulry, M. Gross [et al.] // *Top Stroke Rehabil.* – 2017 Mar. – N 24 (2). – P. 91–98. – DOI 10.1080/10749357.2016.1196906. – Epub 2016 Jun 20. – PMID: 27322860. – PMCID: PMC5173432.
196. Hsieh, S. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease / S. Hsieh, S. Schubert, C. Hoon [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2013. – N 36 (3-4). – P. 242–250. – DOI 10.1159/000351671. – Epub 2013 Aug 15. – PMID: 23949210.
197. Hyam, J. A. Comparison of contralateral pallidotomy vs. pallidal stimulation after prior unilateral pallidotomy for Parkinson's disease / J. A. Hyam, C. Joint, A. L. Green, T. Z. Aziz // *Neuromodulation*. – 2011 Mar-Apr. – N 14 (2). – P. 117–122 [discussion 122]. – DOI 10.1111/j.1525-1403.2010.00318.x. – Epub 2010 Dec 13. – PMID: 21992197.
198. Ilie, G. Prosodic processing post traumatic brain injury – a systematic review / G. Ilie, M. D. Cusimano, W. Li // *Syst. Rev.* – 2017 Jan 4. – N 6 (1). – P. 1. – DOI 10.1186/s13643-016-0385-3. – PMID: 28077170. – PMCID: PMC5225621.
199. Im, H. Effect of Levodopa on Speech Dysfluency in Parkinson's Disease / H. Im, S. Adams, A. Abeyesekera [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2018 Dec 30. – N 6 (2). – P. 150–154. – DOI 10.1002/mdc3.12714. – [Erratum in *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2019 Apr 10. – N 6 (4). – P. 340. – PMID: 30838314. – PMCID: PMC6384169].
200. Ishihara, K. Argyrophilic grain disease presenting with frontotemporal dementia: a neuropsychological and pathological study of an autopsied case with presenile onset / K. Ishihara, S. Araki, N. Ithori [et al.] // *Neuropathology*. – 2005 Jun. – N 25 (2). – P. 165–170. – DOI 10.1111/j.1440-1789.2005.00598.x. – PMID: 15875911.
201. Jahn, H. Memory loss in Alzheimer's disease / H. Jahn // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2013 Dec. – N 15 (4). – P. 445–454. – DOI 10.31887/DCNS.2013.15.4/hjahn. – PMID: 24459411. – PMCID: PMC3898682.
202. Jakobson, R. Los fundamentos del lenguaje / R. Jakobson. – Mexico : Ed. Ayuyo, 1973.
203. Jellinger, K. A. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies / K. A. Jellinger // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2018 Apr. – N 125 (4). – P. 615–650. – DOI 10.1007/s00702-017-1821-9. – Epub 2017 Dec 8. – PMID: 29222591.
204. Johannsen, P. Frontotemporal dementia / P. Johannsen, H. Gottrup, J. Stokholm // *Ugeskr. Laeger*. – 2017 Mar 20. – N 179 (12). – P. V11160837 [Danish]. – PMID: 28330541.
205. Johari, K. A dissociation between syntactic and lexical processing in Parkinson's disease / K. Johari, M. Walenski, J. Reifegerste [et al.] // *J. Neurolinguistics*. – 2019 Aug. – N 51. – P. 221–235. – DOI 10.1016/j.jneuroling.2019.03.004. – Epub 2019 Apr 1. – PMID: 31777416. – PMCID: PMC6880793.
206. Johnen, A. Apraxia profiles-A single cognitive marker to discriminate all variants of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease / A. Johnen, S. Reul, H. Wiendl [et al.] // *Alzheimers Dement. (Amst.)*. – 2018 May 16. – N 10. – P. 363–371. – DOI 10.1016/j.dadm.2018.04.002. – PMID: 30003137. – PMCID: PMC6039699.
207. Johnson, J. A. Speech, Voice, and Communication / J. A. Johnson // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2017. – N 134. – P. 1189–1205. – DOI 10.1016/bs.irn.2017.04.014. – Epub 2017 Jul 6. – PMID: 28805569.
208. Johnson, J. C. S. Impaired phonemic discrimination in logopenic variant primary progressive aphasia / J. C. S. Johnson, J. Jiang, R. L. Bond [et al.] // *Ann. Clin. Transl Neurol.* – 2020 Jul. – N 7 (7). – P. 1252–1257. – DOI 10.1002/acn3.51101. – Epub 2020 Jun 18. – PMID: 32558373. – PMCID: PMC7359108.

209. Jordan, L. C. Disorders of speech and language: aphasia, apraxia and dysarthria / L. C. Jordan, A. E. Hillis // *Curr. Opin. Neurol.* – 2006 Dec. – N 19 (6). – P. 580–585. – DOI 10.1097/WCO.0b013e3280109260. – PMID: 17102697.
210. Josephs, K. A. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech / K. A. Josephs, J. R. Duffy, E. A. Strand [et al.] // *Brain.* – 2012 May. – N 135 (Pt. 5). – P. 1522–1536. – DOI 10.1093/brain/aws032. – Epub 2012 Mar 1. – PMID: 22382356. – PMCID: PMC3338923.
211. Josephs, K. A. The evolution of primary progressive apraxia of speech / K. A. Josephs, J. R. Duffy, E. A. Strand [et al.]. // *Brain.* – 2014 Oct. – N 137 (Pt. 10). – P. 2783–2795. – DOI 10.1093/brain/awu223. – Epub 2014 Aug 11. – PMID: 25113789. – PMCID: PMC4229741.
212. Jouanne, M. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents / M. Jouanne, S. Rault, A. S. Voisin-Chiret // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017 Oct 20. – N 139. – P. 153–167. – DOI 10.1016/j.ejmech.2017.07.070. – Epub 2017 Jul 29. – PMID: 28800454.
213. Jung, Y. Primary progressive aphasia and apraxia of speech / Y. Jung, J. R. Duffy, K. A. Josephs // *Semin. Neurol.* – 2013 Sep. – N 33 (4). – P. 342–347. – DOI 10.1055/s-0033-1359317. – Epub 2013 Nov 14. – PMID: 24234355. – PMCID: PMC4215934.
214. Juste, F. S. Frequency of speech disruptions in Parkinson's Disease and developmental stuttering: A comparison among speech tasks / F. S. Juste, F. C. Sassi, J. B. Costa, C. R. F. de Andrade // *PLoS One.* – 2018 Jun 18. – N 13 (6). – P. e0199054. – DOI 10.1371/journal.pone.0199054. – PMID: 29912919. – PMCID: PMC6005540.
215. Kakinuma, K. Logopenic aphasia due to Lewy body disease dramatically improved with donepezil / K. Kakinuma, T. Baba, M. Ezura [et al.] // *eNeurologicalSci.* – 2020 May 8. – N 19. – P. 100241. – DOI 10.1016/j.ensci.2020.100241. – PMID: 32455171. – PMCID: PMC7235623.
216. Kamath, V. Meta-Analysis of Neuropsychological Functioning in the Logopenic Variant of Primary Progressive Aphasia: Comparison with the Semantic and Non-Fluent Variants / V. Kamath, E. R. Sutherland, G. A. Chaney // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2020 Mar. – N 26 (3). – P. 322–330. – DOI 10.1017/S1355617719001115. – Epub 2019 Oct 29. – PMID: 31658919.
217. Kaplan, E. The Boston Naming Test (2nd ed.) / E. Kaplan, H. Goodglass, S. Weintraub. – Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2000 [Google Scholar]
218. Karlsson, F. Assessment of speech impairment in patients with Parkinson's disease from acoustic quantifications of oral diadochokinetic sequences / F. Karlsson, E. Schalling, K. Laakso [et al.] // *J. Acoust. Soc. Am.* – 2020 Feb. – N 147 (2). – P. 839. – DOI 10.1121/10.0000581. – PMID: 32113309.
219. Kasselimis, D. S. The unbridged gap between clinical diagnosis and contemporary research on aphasia: A short discussion on the validity and clinical utility of taxonomic categories / D. S. Kasselimis, P. G. Simos, C. Peppas [et al.] // *Brain Lang.* – 2017 Jan. – N 164. – P. 63–67. – DOI 10.1016/j.bandl.2016.10.005. – Epub 2016 Oct 31. – PMID: 27810646.
220. Kato, S. Detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from elderly speech: Binary discrimination using logistic regression / S. Kato, A. Homma, T. Sakuma, M. Nakamura // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2015 Aug. – N 2015. – P. 5569–5572. – DOI 10.1109/EMBC.2015.7319654. – PMID: 26737554.
221. Kato, S. Easy Screening for Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment from Elderly Speech / S. Kato, A. Homma, T. Sakuma // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2018. – N 15 (2). – P. 104–110. – DOI 10.2174/1567205014666171120144343. – PMID: 29165082.
222. Kearney, E. Sentence-Level Movements in Parkinson's Disease: Loud, Clear, and Slow Speech / E. Kearney, R. Giles, B. Haworth [et al.] // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 2017 Dec 20. – N 60 (12). – P. 3426–3440. – DOI 10.1044/2017_JSLHR-S-17-0075. – PMID: 29209727.
223. Kearney, E. Treating Speech Movement Hypokinesia in Parkinson's Disease: Does Movement Size Matter? / E. Kearney, B. Haworth, J. Scholl [et al.] // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 2018 Nov 8. – N 61 (11). – P. 2703–2721. – DOI 10.1044/2018_JSLHR-S-17-0439. – PMID: 30383207. – PMCID: PMC6693569.

224. Kertesz, A. Primary progressive aphasia / A. Kertesz, M. Harciarek // *Scand. J. Psychol.* – 2014 Jun. – N 55 (3). – P. 191–201. – DOI 10.1111/sjop.12105. – Epub 2014 Apr 10. – PMID: 24716649.
225. Kim, E. S. The Impact of Aphasia Camp Participation on Quality of Life: A Primary Progressive Aphasia Perspective / E. S. Kim, M. Figeys, H. I. Hubbard, C. Wilson // *Semin. Speech Lang.* – 2018 Jul. – N 39 (3). – P. 270–283. – DOI 10.1055/s-0038-1660785. – Epub 2018 Jun 22. – PMID: 29933493.
226. Kirova, A. M. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease / A. M. Kirova, R. B. Bays, S. Lagalwar // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – N 2015. – P. 748212. – DOI 10.1155/2015/748212. – Epub 2015 Oct 15. – PMID: 26550575. – PMCID: PMC4624908.
227. Kocagoncu, E. Decoding the Cortical Dynamics of Sound-Meaning Mapping / E. Kocagoncu, A. Clarke, B. J. Devereux, L. K. Tyler // *J. Neurosci.* – 2017 Feb 1. – N 37 (5). – P. 1312–1319. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.2858-16.2016. – Epub 2016 Dec 27. – PMID: 28028201. – PMCID: PMC6596862.
228. Koh, J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders / J. Koh, H. Ito // *Nihon. Rinsho.* – 2017 Jan. – N 75 (1). – P. 56–62 [English, Japanese]. – PMID: 30566295.
229. Komeili, M. Talk2Me: Automated linguistic data collection for personal assessment / M. Komeili, C. Pou-Prom, D. Liaqat [et al.] // *PLoS One.* – 2019 Mar 27. – N 14 (3). – P. e0212342. – DOI 10.1371/journal.pone.0212342. – [Erratum in: *PLoS One.* – 2019 Apr 30. – N 14 (4). – P. e0216375. – PMID: 30917120. – PMCID: PMC6436678].
230. König, A. Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease / A. König, A. Satt, A. Sorin [et al.] // *Alzheimers Dement. (Amst.)*. – 2015 Mar 29. – N 1 (1). – P. 112–124. – DOI 10.1016/j.dadm.2014.11.012. – PMID: 27239498. – PMCID: PMC4876915.
231. Kovacs, G. G. Concepts and classification of neurodegenerative diseases / G. G. Kovacs // *Handb. Clin. Neurol.* – 2017. – N 145. – P. 301–307. – DOI 10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3. – PMID: 28987178.
232. Krainik, A. Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: role of the supplementary motor area / A. Krainik, S. Lehericy, H. Duffau [et al.] // *Neurology.* – 2003 Feb 25. – N 60 (4). – P. 587–594. – DOI 10.1212/01.wnl.0000048206.07837.59. – PMID: 12601097.
233. Krajcovicova, L. Gray Matter Changes in Parkinson's and Alzheimer's Disease and Relation to Cognition / L. Krajcovicova, P. Klobusiakova, I. Rektorova // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2019 Nov 13. – N 19 (11). – P. 85. – DOI 10.1007/s11910-019-1006-z. – PMID: 31720859. – PMCID: PMC6854046.
234. Krick, C. M. Funktionelle MRT der Sprache [Functional MRI of speech] / C. M. Krick, M. Backens, M. Pützer, W. Reith // *Radiologe.* – 2013 Jul. – N 53 (7). – P. 592–597 [German]. – DOI 10.1007/s00117-013-2480-y. – PMID: 23818013.
235. Krishnan, K. Varying Degrees of Temporoparietal Hypometabolism on FDG-PET Reveal Amyloid-Positive Logopenic Primary Progressive Aphasia is not a Homogeneous Clinical Entity / K. Krishnan, M. M. Machulda, J. L. Whitwell [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* – 2017. – N 55 (3). – P. 1019–1029. – DOI 10.3233/JAD-160614. – PMID: 27802232. – PMCID: PMC5894338.
236. Lai, T. W. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection / T. W. Lai, S. Zhang, Y. T. Wang // *Prog. Neurobiol.* – 2014 Apr. – N 115. – P. 157–188. – DOI 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006. – Epub 2013 Dec 17. – PMID: 24361499.
237. Lamb, R. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options / R., Lamb J. D. Rohrer, A. J. Lees, H. R. Morris // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2016 Sep. – N 18 (9). – P. 42. – DOI 10.1007/s11940-016-0422-5. – PMID: 27526039. – PMCID: PMC4985534.
238. Lane, C. A. Alzheimer's disease / C. A. Lane, J. Hardy, J. M. Schott // *Eur. J. Neurol.* – 2018 Jan. – N 25 (1). – P. 59–70. – DOI 10.1111/ene.13439. – Epub 2017 Oct 19. – PMID: 28872215.

239. Lazar, R. M. Aphasia As a Predictor of Stroke Outcome / R. M. Lazar, A. K. Boehme // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2017 Sep 19. – N 17 (11). – P. 83. – DOI 10.1007/s11910-017-0797-z. – PMID: 28929424.
240. Lebouvier, T. Update on tauopathies / T. Lebouvier, F. Pasquier, Buée L. // *Curr. Opin. Neurol.* – 2017 Dec. – N 30 (6). – P. 589–598. – DOI 10.1097/WCO.0000000000000502. – PMID: 28914736.
241. Levy, R. La paralysie supra-nucléaire progressive en 2010 et après [Progressive supranuclear palsy: what's new?] / R. Levy // *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* – 2011 Jun. – N 9 (2). – P. 191–201 [French]. – DOI 10.1684/pnv.2011.0271. – PMID: 21690028.
242. Leyton, C. E. Distinctive pathological mechanisms involved in primary progressive aphasia / C. E. Leyton, A. K. Britton, J. R. Hodges [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2016 Feb. – N 38. – P. 82–92. – DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.017. – Epub 2015 Oct 26. – PMID: 26827646.
243. Leyton, C. E. Is the logopenic-variant of primary progressive aphasia a unitary disorder? / C. E. Leyton, J. R. Hodges, C. A. McLean [et al.] // *Cortex.* – 2015 Jun. – N 67. – P. 122–133. – DOI 10.1016/j.cortex.2015.03.011. – Epub 2015 Apr 1. – PMID: 25955499.
244. Leyton, C. E. Phonologic errors as a clinical marker of the logopenic variant of PPA / C. E. Leyton, K. J. Ballard, O. Piguet, J. R. Hodges // *Neurology.* – 2014 May 6. – N 82 (18). – P. 1620–1627. – DOI 10.1212/WNL.0000000000000387. – Epub 2014 Apr 4. – PMID: 24706011.
245. Liang, B. The Functional Neuroanatomy of Lexical Tone Perception: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis / B. Liang, Y. Du // *Front Neurosci.* – 2018 Jul 24. – N 12. – P. 495. – DOI 10.3389/fnins.2018.00495. – PMID: 30087589. – PMCID: PMC6066585.
246. Liebenthal, E. Neural dynamics of phonological processing in the dorsal auditory stream / E. Liebenthal, M. Sabri, S. A. Beardsley [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013 Sep 25. – N 33 (39). – P. 15414–15424. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.1511-13.2013. – PMID: 24068810. – PMCID: PMC3782621.
247. Lim, J. S. Stroke Connectome and Its Implications for Cognitive and Behavioral Sequela of Stroke / J. S. Lim, D. W. Kang // *J. Stroke.* – 2015 Sep. – N 17 (3). – P. 256–267. – DOI 10.5853/jos.2015.17.3.256. – Epub 2015 Sep 30. – PMID: 26437992. – PMCID: PMC4635721.
248. Liu, L. Characteristics of language impairment in Parkinson's disease and its influencing factors / L. Liu, X. G. Luo, C. L. Dy [et al.] // *Transl. Neurodegener.* – 2015 Jan 27. – N 4 (1). – P. 2. – DOI 10.1186/2047-9158-4-2. – PMID: 25685335. – PMCID: PMC4328233.
249. Liu, X. A Longitudinal Study of a Chinese Man Presenting with Non-Fluent/Agrammatic Variant of Primary Progressive Aphasia / X. Liu, F. He, Z. Chen [et al.] // *Front. Neurol.* – 2018 Feb 16. – N 9. – P. 75. – DOI 10.3389/fneur.2018.00075. – PMID: 29503630. – PMCID: PMC5820293.
250. Lopez, F. V. Does the Geriatric Depression Scale measure depression in Parkinson's disease? / F. V. Lopez, M. Split, J. V. Filoteo [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2018 Dec. – N 33 (12). – P. 1662–1670. – DOI 10.1002/gps.4970. – Epub 2018 Sep 25. – PMID: 30251374.
251. Ludlow, C. L. Central Nervous System Control of Voice and Swallowing / C. L. Ludlow // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2015 Aug. – N 32 (4). – P. 294–303. – DOI 10.1097/WNP.0000000000000186. – PMID: 26241238. – PMCID: PMC4526113.
252. Lukic, S. Neurocognitive basis of repetition deficits in primary progressive aphasia / S. Lukic, M. L. Mandelli, A. Welch [et al.] // *Brain Lang.* – 2019 Jul. – N 194. – P. 35–45. – DOI 10.1016/j.bandl.2019.04.003. – Epub 2019 May 2. – PMID: 31055171. – PMCID: PMC6669076.
253. Ma, X. Neurons in dorsal premotor cortex represent the switching of intended hand path in a delayed reaching task / X. Ma, C. Ma, P. Zhang [et al.] // *J. Integr. Neurosci.* – 2017. – N 16 (3). – P. 365–382. – DOI 10.3233/JIN-170024. – PMID: 28891520.
254. Macoir, J. Dysexecutive Symptoms in Primary Progressive Aphasia: Beyond Diagnostic Criteria / J. Macoir, M. Lavoie, R. Laforce Jr. [et al.] // *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* – 2017 May. – N 30 (3). – P. 151–161. – DOI 10.1177/0891988717700507. – Epub 2017 Mar 30. – PMID: 28355946.
255. Magdalinou, N. K. Verbal adynamia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate / N. K. Magdalinou, H. L. Golden, J. M. Nicholas [et al.] // *Neurocase.* – 2018 Aug. – N 24 (4). – P. 204–212. – DOI 10.1080/13554794.2018.1527368. – Epub 2018 Oct 6. – PMID: 30293517. – PMCID: PMC6234546.

256. Magnin, E. Particularités du variant logopénique au sein des aphasies progressives primaires [Specificities of the logopenic variant of primary progressive aphasia] / E. Magnin, M. Teichmann, O. Martinaud [et al.] // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2015 Jan. – N 171 (1). – P. 16–30 [French]. – DOI 10.1016/j.neurol.2014.08.004. – Epub 2014 Oct 13. – PMID: 25444173.
257. Mahler, L. A. Evidence-based treatment of voice and speech disorders in Parkinson disease / L. A. Mahler, L. O. Ramig, C. Fox // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2015 Jun. – N 23 (3). – P. 209–215. – DOI 10.1097/MOO.000000000000151. – PMID: 25943966.
258. Mandelli, M. L. Frontal white matter tracts sustaining speech production in primary progressive aphasia / M. L. Mandelli, E., Caverzasi R. J. Binney [et al.] // *J. Neurosci.* – 2014 Jul 16. – N 34 (29). – P. 9754–9767. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.3464-13.2014. – PMID: 25031413. – PMCID: PMC4099550.
259. Mandelli, M. L. Healthy brain connectivity predicts atrophy progression in non-fluent variant of primary progressive aphasia / M. L. Mandelli, E. Vilaplana, J. A. Brown [et al.] // *Brain*. – 2016 Oct. – N 139 (Pt 10). – P. 2778–2791. – DOI 10.1093/brain/aww195. – Epub 2016 Aug 6. – PMID: 27497488. – PMCID: PMC5035819.
260. Mandelli, M. L. Two insular regions are differentially involved in behavioral variant FTD and nonfluent/agrammatic variant PPA / M. L. Mandelli, P. Vitali, M. Santos [et al.] // *Cortex*. – 2016 Jan. – N 74. – P. 149–157. – DOI 10.1016/j.cortex.2015.10.012. – Epub 2015 Nov 14. – PMID: 26673947. – PMCID: PMC4755480.
261. Mann, D. M. A. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype / D. M. A. Mann, J. S. Snowden // *Brain Pathol.* – 2017 Nov. – N 27 (6). – P. 723–736. – DOI 10.1111/bpa.12486. – Epub 2017 Mar 2. – PMID: 28100023.
262. Mantzavinos, V. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis / V. Mantzavinos, A. Alexiou // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2017. – N 14 (11). – P. 1149–1154. – DOI 10.2174/1567205014666170203125942. – PMID: 28164766. – PMCID: PMC5684784.
263. Marcotte, K. White Matter Disruption and Connected Speech in Non-Fluent and Semantic Variants of Primary Progressive Aphasia / K. Marcotte, N. L. Graham, K. C. Fraser [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*. – 2017 Mar 2. – N 7(1). – P. 52–73. – DOI 10.1159/000456710. – PMID: 28611820. – PMCID: PMC5465709.
264. Marinelli, C. V. Different Cognitive Profiles of Patients with Severe Aphasia / C. V. Marinelli, S. Spaccavento, A. Craca [et al.] // *Behav. Neurol.* – 2017. – N 2017. – P. 3875954. – DOI 10.1155/2017/3875954. – Epub 2017 May 29. – PMID: 28659661. – PMCID: PMC5467392.
265. Marshall, C. R. Primary progressive aphasia: a clinical approach / C. R. Marshall, C. J. D. Hardy, A. [et al.] Volkmer // *J. Neurol.* – 2018 Jun. – N 265 (6). – P. 1474–1490. – DOI 10.1007/s00415-018-8762-6. – Epub 2018 Feb 1. – PMID: 29392464. – PMCID: PMC5990560.
266. Martínez-Sánchez, F. Speech rate in Parkinson's disease: A controlled study / F. Martínez-Sánchez, J. J. Meilán, J. Carro [et al.] // *Neurologia*. – 2016 Sep. – N 31 (7). – P. 466–472 [English, Spanish]. – DOI 10.1016/j.nrl.2014.12.002. – Epub 2015 Feb 3. – PMID: 25660139.
267. Matchin, W. The Cortical Organization of Syntax / W. Matchin, G. Hickok // *Cereb. Cortex*. – 2020 Mar 14. – N 30 (3). – P. 1481–1498. – DOI 10.1093/cercor/bhz180. – PMID: 31670779. – PMCID: PMC7132936.
268. Matías-Guiu, J. A. Primary progressive aphasia: from syndrome to disease / J. A. Matías-Guiu, R. García-Ramos // *Neurologia*. – 2013 Jul–Aug. – N 28 (6). – P. 366–374 [English, Spanish]. – DOI 10.1016/j.nrl.2012.04.003. – Epub 2012 Jun 14. – PMID: 22703637.
269. Matías-Guiu, J. A. Reading difficulties in primary progressive aphasia in a regular language-speaking cohort of patients / J. A. Matías-Guiu, F. Cuetos, M. N. Cabrera-Martín [et al.] // *Neuropsychologia*. – 2017 Jul 1. – N 101. – P. 132–140. – DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2017.05.018. – Epub 2017 May 19. – PMID: 28532703.
270. Megna, M. Pharmacological aspects and neurological speech therapy: target of dysphonia, dysarthria and dysphagia / M. Megna, R. Cortese, A. Dellomonaco [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2012 Jan–Mar. – N 25 (1 suppl). – P. 29S–33S. – DOI 10.1177/03946320120250s105. – PMID: 22652159.

271. Mendez, M. F. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants / M. F. Mendez // *Continuum (Minneapolis)*. – 2019 Feb. – N 25 (1). – P. 34–51. – DOI 10.1212/CON.0000000000000687. – PMID: 30707186. – PMCID: PMC6538053.
272. Mendez, M. F. The Progressive Acalculia Presentation of Parietal Variant Alzheimer's Disease / M. F. Mendez, N. Moheb, R. E. Desarant, E. H. Teng // *J. Alzheimers Dis.* – 2018. – N 63 (3). – P. 941–948. – DOI 10.3233/JAD-180024. – PMID: 29710718. – PMCID: PMC6535210.
273. Mesulam, M. M. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia / M. M. Mesulam, S. Weintraub, E. J. Rogalski [et al.] // *Brain.* – 2014 Apr. – N 137 (Pt. 4). – P. 1176–1192. – DOI 10.1093/brain/awu024. – Epub 2014 Feb 25. – PMID: 24574501. – PMCID: PMC3959558.
274. Mesulam, M. M. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network / M. M. Mesulam, E. J. Rogalski, C. Wieneke [et al.] // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014 Oct. – N 10 (10). – P. 554–569. – DOI 10.1038/nrneuro.2014.159. – Epub 2014 Sep 2. – PMID: 25179257. – PMCID: PMC4201050.
275. Mesulam, M. M. Primary Progressive Aphasia and the Left Hemisphere Language Network / M. M. Mesulam // *Dement. Neurocogn. Disord.* – 2016 Dec. – N 15 (4). – P. 93–102. – DOI 10.12779/dnd.2016.15.4.93. – Epub 2016 Dec 31. – PMID: 30906349. – PMCID: PMC6428021.
276. Meyer, A. M. Phonological short-term memory in logopenic variant primary progressive aphasia and mild Alzheimer's disease / A. M. Meyer, S. F. Snider, R. E. Campbell, R. B. Friedman // *Cortex.* – 2015 Oct. – N 71. – P. 183–189. – DOI 10.1016/j.cortex.2015.07.003. – Epub 2015 Jul 16. – PMID: 26232551. – PMCID: PMC4521400.
277. Michon, M. Origin and evolution of human speech: Emergence from a trimodal auditory, visual and vocal network / M. Michon, V. López, F. Aboitiz // *Prog. Brain Res.* – 2019. – N 250. – P. 345–371. – DOI 10.1016/bs.pbr.2019.01.005. – Epub 2019 Feb 25. – PMID: 31703907.
278. Miller, Z. A. Cortical developmental abnormalities in logopenic variant primary progressive aphasia with dyslexia / Z. A. Miller, S. Spina, M. Pakvasa [et al.] // *Brain Commun.* – 2019. – N 1 (1). – P. fcz027. – DOI 10.1093/braincomms/fcz027. – Epub 2019 Oct 23. – PMID: 32699834. – PMCID: PMC7364264.
279. Millian-Morell, L. Relations between Sensorimotor Integration and Speech Disorders in Parkinson's Disease / L. Millian-Morell, T. Lopez-Alburquerque, A. Rodriguez-Rodriguez [et al.] // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2018. – N 15 (2). – P. 149–156. – DOI 10.2174/1567205014666170829103019. – PMID: 28847285.
280. Minkina, I. Short-Term Memory and Aphasia: From Theory to Treatment / I. Minkina, S. Rosenberg, M. Kalinyak-Fliszar, N. Martin // *Semin. Speech Lang.* – 2017 Feb. – N 38 (1). – P. 17–28. – DOI 10.1055/s-0036-1597261. – Epub 2017 Feb 15. – PMID: 28201834. – PMCID: PMC5773285.
281. Mioshi, E. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening / E. Mioshi, K. Dawson, J. Mitchell [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2006 Nov. – N 21 (11). – P. 1078–1085. – DOI 10.1002/gps.1610. – PMID: 16977673.
282. Molholm, S. Mapping phonemic processing zones along human perisylvian cortex: an electro-corticographic investigation / S. Molholm, M. R. Mercier, E. Liebenthal [et al.] // *Brain Struct. Funct.* – 2014 Jul. – N 219 (4). – P. 1369–1383. – DOI 10.1007/s00429-013-0574-y. – Epub 2013 May 26. – PMID: 23708059. – PMCID: PMC4414312.
283. Montembeault, M. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review / M. Montembeault, S. M. Brambati, M. L. Gorno-Tempini, R. Migliaccio // *Front Neurol.* – 2018 Aug 21. – N 9. – P. 692. – DOI 10.3389/fneur.2018.00692. – PMID: 30186225. – PMCID: PMC6110931.
284. Morgan, A. T. A Brain Marker for Developmental Speech Disorders / A. T. Morgan, M. Su, S. Reilly [et al.] // *J. Pediatr.* – 2018 Jul. – N 198. – P. 234–239.e1. – DOI 10.1016/j.jpeds.2018.02.043. – Epub 2018 Apr 25. – PMID: 29705112.
285. Mueller, K. D. Connected speech and language in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A review of picture description tasks / K. D. Mueller, B. Hermann, J. Mecollari, L. S. Turkstra

- // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 2018 Nov. – N 40 (9). – P. 917–939. – DOI 10.1080/13803395.2018.1446513. – Epub 2018 Apr 19. – PMID: 29669461. – PMCID: PMC6198327.
286. Murakami, T. Left dorsal speech stream components and their contribution to phonological processing / T. Murakami, C. A. Kell, J. Restle [et al.] // *J. Neurosci.* – 2015 Jan 28. – N 35 (4). – P. 1411–1422. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.0246-14.2015. – PMID: 25632119. – PMCID: PMC4308592.
287. Murdoch, B. E. Non-invasive brain stimulation: a new frontier in the treatment of neurogenic speech-language disorders / B. E. Murdoch, C. H. Barwood // *Int. J. Speech Lang. Pathol.* – 2013 Jun. – N 15 (3). – P. 234–244. – DOI 10.3109/17549507.2012.745605. – Epub 2012 Dec 17. – PMID: 23244025.
288. Murdoch, B. E. Surgical approaches to treatment of Parkinson's disease: Implications for speech function / B. E. Murdoch // *Int. J. Speech Lang. Pathol.* – 2010 Oct. – N 12 (5). – P. 375–384. – DOI 10.3109/17549507.2010.495785. – PMID: 20602579.
289. Murley, A. G. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes / A. G. Murley, I. Coyle-Gilchrist, M. A. Rouse [et al.] // *Brain.* – 2020 May 1. – N 143 (5). – P. 1555–1571. – DOI 10.1093/brain/awaa097. – PMID: 32438414. – PMCID: PMC7241953.
290. Murray, L. The use of standardised short-term and working memory tests in aphasia research: a systematic review / L. Murray, C. Salis, N. Martin, J. Dralle // *Neuropsychol. Rehabil.* – 2018 Apr. – N 28 (3). – P. 309–351. – DOI 10.1080/09602011.2016.1174718. – Epub 2016 May 4. – PMID: 27143500. – PMCID: PMC5263213.
291. Naj, A. C. Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC). Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: An overview / A. C. Naj, G. D. Schellenberg // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2017 Jan. – N 174 (1). – P. 5–26. – DOI 10.1002/ajmg.b.32499. – PMID: 27943641. – PMCID: PMC6179157.
292. Nasios, G. From Broca and Wernicke to the Neuromodulation Era: Insights of Brain Language Networks for Neurorehabilitation / G. Nasios, E. Dardiotis, L. Messinis // *Behav. Neurol.* – 2019 Jul 22. – N 2019. – P. 9894571. – DOI 10.1155/2019/9894571. – PMID: 31428210. – PMCID: PMC6679886.
293. Navalkele, D. Vision, Aphasia, Neglect Assessment for Large Vessel Occlusion Stroke / D. Navalkele, F. Vahidy, S. Kendrick [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2020 Jan. – N 29 (1). – P. 104478. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104478. – Epub 2019 Nov 6. – PMID: 31704124.
294. Nicholas, M. L. Evolution of severe aphasia in the first two years post onset / M. L. Nicholas, N. Helm-Estabrooks, J. Ward-Lonergan, A. R. Morgan // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1993 Aug. – N 74 (8). – P. 830–836. – DOI 10.1016/0003-9993(93)90009-y. – PMID: 7688503.
295. Ogawa, K. Clinical study of the responsible lesion for dysarthria in the cerebellum / K. Ogawa, H. Yoshihashi, Y. Suzuki [et al.] // *Intern. Med.* – 2010. – N 49 (9). – P. 861–864. – DOI 10.2169/internalmedicine.49.2913. – Epub 2010 Apr 30. – PMID: 20453409.
296. Okada, Y. Effects of Levodopa on Vowel Articulation in Patients with Parkinson's Disease / Y. Okada, M. Murata, T. Toda // *Kobe J. Med. Sci.* – 2015 Apr 27. – N 61 (5). – P. E144–154. – PMID: 27363398.
297. Olthoff, A. Erkrankungen der Sprache und des Sprechens im Alter [Speech and Language Disorders in the Elderly] / A. Olthoff // *Laryngorhinootologie.* – 2018 Dec. – N 97 (12). – P. 846–851. German. – DOI 10.1055/a-0652-7074. – Epub 2018 Dec 10. – PMID: 30536283.
298. Ossenkoppele, R. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease / R. Ossenkoppele, D. R. Schonhaut, M. Schöll [et al.] // *Brain.* – 2016 May. – N 139 (Pt. 5). – P. 1551–1567. – DOI 10.1093/brain/aww027. – Epub 2016 Mar 8. – PMID: 26962052. – PMCID: PMC5006248.
299. Palomar-García, M. Á. The dynamic imprint of word learning on the dorsal language pathway / M. Á. Palomar-García, A. Sanjuán, E. Bueichekú [et al.] // *Neuroimage.* – 2017 Oct 1. – N 159. – P. 261–269. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2017.07.064. – Epub 2017 Jul 31. – PMID: 28774649.
300. Parrell, B. Impaired Feedforward Control and Enhanced Feedback Control of Speech in Patients with Cerebellar Degeneration / B. Parrell, Z. Agnew, S. Nagarajan [et al.] // *J. Neurosci.* – 2017

Sep 20. – N 37 (38). – P. 9249–9258. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.3363-16.2017. – Epub 2017 Aug 23. – PMID: 28842410. – PMCID: PMC5607467.

301. Peña-Casanova, J. Assessment of aphasia: dialectical and cultural considerations in neurology / J. Peña-Casanova, L. Vinaixa, F. Diéguez-Vide [et al.] // *Neurologia*. – 2019 Nov 25. – P. S0213–4853(19)30104-5 [English, Spanish]. – DOI 10.1016/j.nrl.2019.07.002. – Epub ahead of print. – PMID: 31780323.

302. Peterson, K. A. Language impairment in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome / K. A. Peterson, K. Patterson, J. B. Rowe // *J. Neurol.* – 2019 Jul 18. – DOI 10.1007/s00415-019-09463-1. – Epub ahead of print. – PMID: 31321513.

303. Pinho, P. Impact of levodopa treatment in the voice pattern of Parkinson's disease patients: a systematic review and meta-analysis / P. Pinho, L. Monteiro, M. F. P. Soares [et al.] // *Codas*. – 2018 Oct 4. – N 30(5). – P. e20170200. – DOI 10.1590/2317-1782/20182017200. – PMID: 30304100.

304. Pîrșcoveanu, D. F. V. Tau protein in neurodegenerative diseases – a review / D. F. V. Pîrșcoveanu, I. Pirici, V. Tudorică [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2017. – N 58 (4). – P. 1141–1150. – PMID: 29556602.

305. Plant, C. Category norm data and relationships with lexical frequency and typicality within verb semantic categories / C. Plant, J. Webster, A. Whitworth // *Behav. Res. Methods*. – 2011 Jun. – N 43 (2). – P. 424–440. – DOI 10.3758/s13428-010-0051-y. – PMID: 21298568.

306. Polychronis, S. Speech difficulties in early de novo patients with Parkinson's disease / S. Polychronis, F. Niccolini, G. Pagano [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2019 Jul. – N 64. – P. 256–261. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2019.04.026. – Epub 2019 May 7. – PMID: 31078401.

307. Poole, M. L. Motor Speech Phenotypes of Frontotemporal Dementia, Primary Progressive Aphasia, and Progressive Apraxia of Speech / M. L. Poole, A. Brodtmann, D. Darby, A. P. Vogel // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 2017 Apr 14. – N 60 (4). – P. 897–911. – DOI 10.1044/2016_JSLHR-S-16-0140. – PMID: 28289749.

308. Price, C. J. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009 / C. J. Price // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010 Mar. – N 1191. – P. 62–88. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x. – PMID: 20392276.

309. Pulvermüller, F. Can language-action links explain language laterality?: an ERP study of perceptual and articulatory learning of novel pseudowords / F. Pulvermüller, J. Kiff, Y. Shtyrov // *Cortex*. – 2012 Jul. – N 48 (7). – P. 871–881. – DOI 10.1016/j.cortex.2011.02.006. – Epub 2011 Feb 13. – PMID: 21440252.

310. Puschmann, S. The Right Temporoparietal Junction Supports Speech Tracking During Selective Listening: Evidence from Concurrent EEG-fMRI / S. Puschmann, S. Steinkamp, I. Gillich [et al.] // *J. Neurosci.* – 2017 Nov 22. – N 37 (47). – P. 11505–11516. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.1007-17.2017. – Epub 2017 Oct 23. – PMID: 29061698. – PMCID: PMC6596752.

311. Rahul, D. R. Language impairment in primary progressive aphasia and other neurodegenerative diseases / D. R. Rahul, J. R. Ponniah // *J. Genet.* – 2019 Nov. – N 98. – P. 95. – PMID: 31767822.

312. Ramig, L. Speech treatment in Parkinson's disease: Randomized controlled trial (RCT) / L. Ramig, A. Halpern, J. Spielman [et al.] // *Mov. Disord.* – 2018 Nov. – N 33 (11). – P. 1777–1791. – DOI 10.1002/mds.27460. – Epub 2018 Sep 28. – PMID: 30264896. – PMCID: PMC6261685.

313. Rauschecker, J. P. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing / J. P. Rauschecker, S. K. Scott // *Nat. Neurosci.* – 2009 Jun. – N 12 (6). – P. 718–724. – DOI 10.1038/nn.2331. – Epub 2009 May 26. – PMID: 19471271. PMCID: PMC2846110.

314. Reich, S. G. Parkinson's Disease / S. G. Reich, J. M. Savitt // *Med. Clin. North Am.* – 2019 Mar. – N 103 (2). – P. 337–350. – DOI 10.1016/j.mcna.2018.10.014. – Epub 2018 Dec 3. – PMID: 30704685.

315. Rektorova, I. Speech prosody impairment predicts cognitive decline in Parkinson's disease / I. Rektorova, J. Mekyska, E. Janousova [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2016 Aug. – N 29. – P. 90–95. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2016.05.018. – Epub 2016 May 20. – PMID: 27237105.

316. Ricciardi, L. Speech and gait in Parkinson's disease: When rhythm matters / L. Ricciardi, M. Ebreo, A. Graziosi [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2016 Nov. – N 32. – P. 42–47. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2016.08.013. – Epub 2016 Aug 15. – PMID: 27545684.

317. Richardson, J. D. The Relationship Between Confrontation Naming and Story Gist Production in Aphasia / J. D. Richardson, S. G. Dalton, D. Fromm [et al.] // *Am. J. Speech Lang. Pathol.* – 2018 Mar 1. – N 27 (1S). – P. 406–422. – DOI 10.1044/2017_AJSLP-16-0211. – PMID: 29497752. – PMCID: PMC6111489.

318. Richlan, F. The Functional Neuroanatomy of Letter-Speech Sound Integration and Its Relation to Brain Abnormalities in Developmental Dyslexia / F. Richlan // *Front Hum. Neurosci.* – 2019 Feb 1. – N 13. – P. 21. – DOI 10.3389/fnhum.2019.00021. – PMID: 30774591. – PMCID: PMC6367238.

319. Riedeman, S. Knowledge, Confidence, and Practice Patterns of Speech-Language Pathologists Working With Adults With Traumatic Brain Injury / S. Riedeman, L. Turkstra // *Am. J. Speech Lang. Pathol.* – 2018 Feb 6. – N 27 (1). – P. 181–191. – DOI 10.1044/2017_AJSLP-17-0011. – PMID: 29387881.

320. Ries, S. K. Roles of ventral versus dorsal pathways in language production: An awake language mapping study / S. K. Ries, V. Piai, D. Perry, S. Griffin [et al.] // *Brain Lang.* – 2019 Apr. – N 191. – P. 17–27. – DOI 10.1016/j.bandl.2019.01.001. – Epub 2019 Feb 12. – PMID: 30769167. – PMCID: PMC6402581.

321. Ripamonti, E. Disentangling phonological and articulatory processing: A neuroanatomical study in aphasia / E. Ripamonti, M. Frustaci, G. Zonca [et al.] // *Neuropsychologia.* – 2018 Dec. – N 121. – P. 175–185. – DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.015. – Epub 2018 Oct 25. – PMID: 30367847.

322. Robson, H. Phonological and semantic processing during comprehension in Wernicke's aphasia: An N400 and Phonological Mapping Negativity Study / H. Robson, E. Pilkington, L. Evans [et al.] // *Neuropsychologia.* – 2017 Jun. – N 100. – P. 144–154. – DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.012. – Epub 2017 Apr 20. – PMID: 28433347.

323. Roelofs, A. A dorsal-pathway account of aphasic language production: the WEAVER++/ARC model / A. Roelofs // *Cortex.* – 2014 Oct. – N 59. – P. 33–48. – DOI 10.1016/j.cortex.2014.07.001. – Epub 2014 Jul 17. – PMID: 25128898.

324. Rogalski, E. J. A Life Participation Approach to Primary Progressive Aphasia Intervention / E. J. Rogalski, B. Khayum // *Semin. Speech Lang.* – 2018 Jul. – N 39 (3). – P. 284–296. – DOI 10.1055/s-0038-1660786. – Epub 2018 Jun 22. – PMID: 29933494. – PMCID: PMC6350508.

325. Rogalski, E. J. Clinical and cortical decline in the aphasic variant of Alzheimer's disease / E. J. Rogalski, J. Sridhar, A. Martersteck [et al.] // *Alzheimers. Dement.* 2019 Apr. – N 15 (4). – P. 543–552. – DOI 10.1016/j.jalz.2018.12.003. – Epub 2019 Feb 11. – PMID: 30765195. – PMCID: PMC6461481.

326. Rohde, A. Diagnosis of aphasia in stroke populations: A systematic review of language tests / A. Rohde, L. Worrall, E. Godecke [et al.] // *PLoS One.* – 2018 Mar 22. – N 13 (3). – P. e0194143. – DOI 10.1371/journal.pone.0194143. – PMID: 29566043. – PMCID: PMC5863973.

327. Rong, F. The neuroanatomy of speech sequencing at the syllable level / F. Rong, A. L. Isenberg, E. Sun, G. Hickok // *PLoS One.* – 2018 Oct 9. – N 13 (10). – P. e0196381. – DOI 10.1371/journal.pone.0196381. – PMID: 30300341. – PMCID: PMC6177116.

328. Rossi, M. Challenges in PD Patient Management After DBS: A Pragmatic Review / M. Rossi, V. Bruno, J. Arena [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2018 Feb 28. – N 5 (3). – P. 246–254. – DOI 10.1002/mdc3.12592. – PMID: 30363375. – PMCID: PMC6174419.

329. Rosso, C. Repetitive sessions of tDCS to improve naming in post-stroke aphasia: Insights from an individual patient data (IPD) meta-analysis / C. Rosso, C. Arbizu, C. Dhennain [et al.] // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2018. – N 36 (1). – P. 107–116. – DOI 10.3233/RNN-170783. – PMID: 29439369.

330. Rusz, J. Distinctive speech signature in cerebellar and parkinsonian subtypes of multiple system atrophy / J. Rusz, T. Tykalová, G. Salerno [et al.] // *J. Neurol.* – 2019 Jun. – N 266 (6). – P. 1394–1404. – DOI 10.1007/s00415-019-09271-7. – Epub 2019 Mar 11. – PMID: 30859316.

331. Rusz, J. Speech disorders reflect differing pathophysiology in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy / J. Rusz, C. Bonnet, J. Klempíř [et al.] // *J. Neurol.* – 2015. – N 262 (4). – P. 992–1001. – DOI 10.1007/s00415-015-7671-1. – Epub 2015 Feb 17. – PMID: 25683763.
332. Sabe, L. Desarrollo y validación de una batería corta de evaluación de la afasia: 'bedside de lenguaje'. Utilización en un centro de rehabilitación [=Development and validation of a short battery of tests for the assessment of aphasia: 'bedside assessment of language'. Its use in a rehabilitation centre] / L. Sabe, M. J. Curtis, M. M. Saavedra [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2008 Apr 16–30. – N 46 (8). – P. 454–460 [Spanish]. – PMID: 18428101.
333. Sachdeva, P. S. Predictive, and Interpretable Functional Connectomics with UoI_{Lasso} / P. S. Sachdeva, S. Bhattacharyya, K. E. Bouchard // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2019 Jul. – N 2019. – P. 1965–1968. – DOI 10.1109/EMBC.2019.8856316. – PMID: 31946284.
334. Sajjadi, S. A. Can MRI Visual Assessment Differentiate the Variants of Primary-Progressive Aphasia? / S. A. Sajjadi, N. Sheikh-Bahaei, J. Cross [et al.] // *AJNR (Am. J. Neuroradiol.)*. – 2017 May. – N 38 (5). – P. 954–960. – DOI 10.3174/ajnr.A5126. – Epub 2017 Mar 24. – PMID: 28341715.
335. Salis, C. An International Survey of Assessment Practices for Short-Term and Working Memory Deficits in Aphasia / C. Salis, L. Murray, K. Bakas // *Am. J. Speech Lang. Pathol.* – 2018 May 3. – N 27 (2). – P. 574–591. – DOI 10.1044/2017_AJSLP-17-0057. – PMID: 29466549.
336. Salis, C. Systematic review of subjective memory measures to inform assessing memory limitations after stroke and stroke-related aphasia / C. Salis, L. Murray, J. M. J. Vonk // *Disabil. Rehabil.* – 2019 Sep 27. – P. 1–19. – DOI 10.1080/09638288.2019.1668485. – Epub ahead of print. – PMID: 31559870.
337. Salmon, E. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease / E., Salmon D. Perani, K. Herholz [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* – 2006 Jul. – N 27 (7). – P. 588–597. – DOI 10.1002/hbm.20203. – PMID: 16247783. – PMCID: PMC6871369.
338. Santos-Santos, M. A. Rates of Amyloid Imaging Positivity in Patients With Primary Progressive Aphasia / M. A. Santos-Santos, G. D. Rabinovici, L. Iaccarino [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2018 Mar 1. – N 75 (3). – P. 342–352. – DOI 10.1001/jamaneurol.2017.4309. – PMID: 29309493. – PMCID: PMC5885868.
339. Sapir, S. Speech and swallowing disorders in Parkinson disease / S. Sapir, L. Ramig, C. Fox // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* – 2008 Jun. – N 16 (3). – P. 205–210. – DOI 10.1097/MOO.0b013e3282febd3a. – PMID: 18475072.
340. Särkämö, T. Music and speech listening enhance the recovery of early sensory processing after stroke / T. Särkämö, E. Pihko, S. Laitinen [et al.] // *J. Cogn. Neurosci.* – 2010 Dec. – N 22 (12). – P. 2716–2727. – DOI 10.1162/jocn.2009.21376. – PMID: 19925203.
341. Saxena, S. An update on medications and noninvasive brain stimulation to augment language rehabilitation in post-stroke aphasia / S. Saxena, A. E. Hillis // *Expert Rev. Neurother.* – 2017 Nov. – N 17 (11). – P. 1091–1107. – DOI 10.1080/14737175.2017.1373020. – Epub 2017 Sep 8. – PMID: 28847186.
342. Schirinzi, T. Speech and Language Disorders in Friedreich Ataxia: Highlights on Phenomenology, Assessment, and Therapy / T. Schirinzi, A. Sancesario, E. Bertini [et al.] // *Cerebellum*. – 2020 Feb. – N 19 (1). – P. 126–130. – DOI 10.1007/s12311-019-01084-8. – PMID: 31701351.
343. Schmithorst, V. J. Diffusion tensor imaging reveals white matter microstructure correlations with auditory processing ability / V. J. Schmithorst, S. K. Holland, E. Plante // *Ear. Hear.* – 2011 Mar–Apr. – N 32 (2). – P. 156–167. – DOI 10.1097/AUD.0b013e3181f7a481. – PMID: 21063207. – PMCID: PMC3057932.
344. Schwartz, M. F. What the classical aphasia categories can't do for us, and why / M. F. Schwartz // *Brain Lang.* – 1984 Jan. – N 21 (1). – P. 3–8. – DOI 10.1016/0093-934x(84)90031-2. – PMID: 6697169.
345. Schwedt, T. J. Temporal lobe cortical thickness correlations differentiate the migraine brain from the healthy brain / T. J. Schwedt, V. Berisha, C. D. Chong // *PLoS One*. – 2015 Feb 13. – N 10 (2). – P. e0116687. – DOI 10.1371/journal.pone.0116687. – PMID: 25679805. – PMCID: PMC4332661.

346. Scott, A. D. Speech MRI: morphology and function / A. D. Scott, M. Wylezinska, M. J. Birch, M. E. Miquel // *Phys. Med.* – 2014 Sep. – N 30 (6). – P. 604–618. – DOI 10.1016/j.ejmp.2014.05.001. – Epub 2014 May 28. – PMID: 24880679.
347. Sebkhii, N. Multimodal Speech Capture System for Speech Rehabilitation and Learning / N. Sebkhii, D. Desai, M. Islam [et al.] // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 2017 Nov. – N 64 (11). – P. 2639–2649. – DOI 10.1109/TBME.2017.2654361. – Epub 2017 Jan 18. – PMID: 28103545. – PMCID: PMC5685840.
348. Seghier, M. L. Functional subdivisions in the left angular gyrus where the semantic system meets and diverges from the default network / M. L. Seghier, E. Fagan, C. J. Price // *J. Neurosci.* – 2010 Dec 15. – N 30 (50). – P. 16809–16817. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.3377-10.2010. – PMID: 21159952. – PMCID: PMC3105816.
349. Semler, E. FTL D consortium. A language-based sum score for the course and therapeutic intervention in primary progressive aphasia / E. Semler, S. Anderl-Straub, I. Uttner [et al.] // *Alzheimers Res Ther.* – 2018 Apr 25. – N 10 (1). – P. 41. – DOI 10.1186/s13195-018-0345-3. – PMID: 29695300. – PMCID: PMC5922300.
350. Senda, M. Diagnostic utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination – III (ACE-III), Mini-ACE, Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Hasegawa Dementia Scale-Revised for detecting mild cognitive impairment and dementia / M. Senda, S. Terada, S. Takenoshita [et al.] // *Psychogeriatrics.* – 2020 Mar. – N 20 (2). – P. 156–162. – DOI 10.1111/psyg.12480. – Epub 2019 Aug 26. – PMID: 31448862.
351. Shakespeare, T. J. Abnormalities of fixation, saccade and pursuit in posterior cortical atrophy / T. J. Shakespeare, D. Kaski, K. X. Yong [et al.] // *Brain.* – 2015 Jul. – N 138 (Pt. 7). – P. 1976–1991. – DOI 10.1093/brain/awv103. – Epub 2015 Apr 19. – PMID: 25895507. – PMCID: PMC4572483.
352. Shimohata, T. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration / T. Shimohata, I. Aiba, M. Nishizawa // *Brain Nerve.* – 2015 Apr. – N 67 (4). – P. 513–523 [Japanese]. – DOI 10.11477/mf.1416200168. – PMID: 25846600.
353. Shinagawa, S. Language Symptoms of Alzheimer's Disease / S. Shinagawa // *Brain Nerve.* – 2016 May. – N 68 (5). – P. 551–557 [Japanese]. – DOI 10.11477/mf.1416200437. – PMID: 27156508.
354. Shook, A. The Bilingual Language Interaction Network for Comprehension of Speech / A. Shook, V. Marian // *Biling. (Camb. Engl.).* – 2013 Apr 1. – N 16 (2). – P. 10.1017/S1366728912000466. – DOI 10.1017/S1366728912000466. – PMID: 24363602. – PMCID: PMC3866103.
355. Silveri, M. C. Contribution of the Cerebellum and the Basal Ganglia to Language Production: Speech, Word Fluency, and Sentence Construction-Evidence from Pathology / M. C. Silveri // *Cerebellum.* – 2020 Oct 29. – DOI 10.1007/s12311-020-01207-6. – Epub ahead of print. – PMID: 33120434.
356. Singh, T. A novel computational model to probe visual search deficits during motor performance / T. Singh, J. Fridriksson, C. M. Perry [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2017 Jan 1. – N 117 (1). – P. 79–92. – DOI 10.1152/jn.00561.2016. – Epub 2016 Oct 12. – PMID: 27733596. – PMCID: PMC5209551.
357. Skrabal, D. Dysarthria enhancement mechanism under external clear speech instruction in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy / D. Skrabal, T. Tykalo, J. Klempir [et al.] // *J. Neural. Transm. (Vienna).* – 2020 Jun. – N 127 (6). – P. 905–914. – DOI 10.1007/s00702-020-02171-5. – Epub 2020 Mar 19. – PMID: 32193733.
358. Smith, K. M. Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language / K. M. Smith, D. N. Caplan // *Brain Lang.* – 2018 Oct. – N 185. – P. 38–46. – DOI 10.1016/j.bandl.2018.08.002. – Epub 2018 Aug 6. – PMID: 30092448.
359. Soria Lopez, J. A. Alzheimer's disease / J. A. Soria Lopez, H. M. González, G. C. Léger // *Handb. Clin. Neurol.* – 2019. – N 167. – P. 231–255. – DOI 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3. – PMID: 31753135.
360. Spalding, K. N. Ventromedial Prefrontal Cortex Is Necessary for Normal Associative Inference and Memory Integration / K. N. Spalding, M. L. Schlichting, D. Zeithamova [et al.] // *J. Neurosci.*

– 2018 Apr 11. – N 38 (15). – P. 3767–3775. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.2501-17.2018. – Epub 2018 Mar 19. – PMID: 29555854. – PMCID: PMC5895999.

361. Spinelli, E. G. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants / E. G. Spinelli, M. L. Mandelli, Z. A. Miller [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2017 Mar. – N 81 (3). – P. 430–443. – DOI 10.1002/ana.24885. – Epub 2017 Mar 20. – PMID: 28133816. – PMCID: PMC5421819.

362. Stahl, B. Efficacy of intensive aphasia therapy in patients with chronic stroke: a randomised controlled trial / B. Stahl, B. Mohr, V. Büscher [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2018 Jun. – N 89 (6). – P. 586–592. – DOI 10.1136/jnnp-2017-315962. – Epub 2017 Dec 22. – PMID: 29273692. – PMCID: PMC6031278.

363. Strand, E. A. The Apraxia of Speech Rating Scale: a tool for diagnosis and description of apraxia of speech / E. A. Strand, J. R. Duffy, H. M. Clark, K. Josephs // *J. Commun. Disord.* – 2014 Sep–Oct. – N 51. – P. 43–50. – DOI 10.1016/j.jcomdis.2014.06.008. – Epub 2014 Jul 14. – PMID: 25092638. – PMCID: PMC4254321.

364. Suárez-González, A. Neuropsychiatric Symptoms in Posterior Cortical Atrophy and Alzheimer Disease / A. Suárez-González, S. J. Crutch, E. Franco-Macías, E. Gil-Néciga // *J. Geriatr Psychiatry. Neurol.* – 2016 Mar. – N 29 (2). – P. 65–71. – DOI 10.1177/0891988715606229. – Epub 2015 Sep 24. – PMID: 26404166. – PMCID: PMC4748542.

365. Suriyakumara, V. Validation of the Sinhala Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for the Detection of Dementia in Sri Lanka: Comparison with the Mini-Mental Status Examination and the Montreal Cognitive Assessment / V. Suriyakumara, S. Srikanth, R. Wijeyekoon [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2019. – N 47 (4-6). – P. 198–208. – DOI 10.1159/000497743. – Epub 2019 Jul 16. – PMID: 31311022.

366. Szatloczki, G. Speaking in Alzheimer's Disease, is That an Early Sign? Importance of Changes in Language Abilities in Alzheimer's Disease / G. Szatloczki, I. Hoffmann, V. Vincze [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2015 Oct 20. – N 7. – P. 195. – DOI 10.3389/fnagi.2015.00195. – PMID: 26539107. – PMCID: PMC4611852.

367. Takakura, Y. Sub-classification of apraxia of speech in patients with cerebrovascular and neurodegenerative diseases / Y. Takakura, M. Otsuki, S. Sakai [et al.] // *Brain Cogn.* – 2019 Mar. – N 130. – P. 1–10. – DOI 10.1016/j.bandc.2018.11.005. – Epub 2019 Jan 7. – PMID: 30622034.

368. Tamburrini, G. Cerebellar mutism / G. Tamburrini, P. Frassanito, D. Chieffo [et al.] // *Childs Nerv. Syst.* – 2015 Oct. – N 31 (10). – P. 1841–1851. – DOI 10.1007/s00381-015-2803-6. – Epub 2015 Sep 9. – PMID: 26351234.

369. Tanaka, Y. Longitudinal Speech Change After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients: A 2-Year Prospective Study / Y. Tanaka, T. Tsuboi, H. Watanabe [et al.] // *J. Parkinsons Dis.* – 2020. – N 10 (1). – P. 131–140. – DOI 10.3233/JPD-191798. – PMID: 31884493.

370. Tankus, A. Degradation of Neuronal Encoding of Speech in the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease / A. Tankus, I. Fried // *Neurosurgery.* – 2019 Feb 1. – N 84 (2). – P. 378–387. – DOI 10.1093/neuros/nyy027. – PMID: 29566177.

371. Tee, B. L. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease / B. L. Tee, M. L. Gorno-Tempini // *Curr. Opin. Neurol.* – 2019 Apr. – N 32 (2). – P. 255–265. – DOI 10.1097/WCO.0000000000000673. – PMID: 30694922. – PMCID: PMC6602793.

372. Tetzloff, K. A. Clinical and imaging progression over 10 years in a patient with primary progressive apraxia of speech and autopsy-confirmed corticobasal degeneration / K. A. Tetzloff, J. R. Duffy, E. A. Strand [et al.] // *Neurocase.* – 2018 Apr. – N 24 (2). – P. 111–120. – DOI 10.1080/13554794.2018.1477963. – Epub 2018 May 25. – PMID: 29799310. – PMCID: PMC6095655.

373. Tetzloff, K. A. Longitudinal structural and molecular neuroimaging in agrammatic primary progressive aphasia / K. A. Tetzloff, J. R. Duffy, H. M. Clark [et al.] // *Brain.* – 2018 Jan 1. – N 141 (1). – P. 302–317. – DOI 10.1093/brain/awx293. – PMID: 29228180. – PMCID: PMC5837339.

374. Tetzloff, K. A. Quantitative Analysis of Agrammatism in Agrammatic Primary Progressive Aphasia and Dominant Apraxia of Speech / K. A. Tetzloff, R. L. Utianski, J. R. Duffy [et al.] // *J. Speech*

Lang. Hear. Res. – 2018 Sep 19. – N 61 (9). – P. 2337–2346. – DOI 10.1044/2018_JSLHR-L-17-0474. – PMID: 30098169. – PMCID: PMC6195051.

375. Thommessen, B. Screening by nurses for aphasia in stroke – the Ullevaal Aphasia Screening (UAS) test / B. Thommessen, G. E. Thoresen, E. Bautz-Holter, K. Laake // *Disabil. Rehabil.* – 1999 Mar. – N 21 (3). – P. 110–115. – DOI 10.1080/096382899297846. – PMID: 10206350.

376. Tippett, D. C. Classification of primary progressive aphasia: challenges and complexities / D. C. Tippett // *F1000Res.* – 2020 Jan 30. – P. F1000 Faculty Rev-64. – DOI 10.12688/f1000research.21184.1. – PMID: 32047619. – PMCID: PMC6993834.

377. Tsuboi, T. Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder / T. Tsuboi, H. Watanabe, Y. Tanaka [et al.] // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2015 Dec. – N 122 (12). – P. 1663–1672. – DOI 10.1007/s00702-015-1436-y. – Epub 2015 Aug 9. – PMID: 26254905.

378. Tsuboi, T. Clinical correlates of repetitive speech disorders in Parkinson's disease / T. Tsuboi, H. Watanabe, Y. Tanaka [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2019 Jun 15. – N 401. – P. 67–71. – DOI 10.1016/j.jns.2019.04.012. – Epub 2019 Apr 11. – PMID: 31029883.

379. Tsuboi, T. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation / T. Tsuboi, H. Watanabe, Y. Tanaka [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2015 Aug. – N 86 (8). – P. 856–864. – DOI 10.1136/jnnp-2014-308043. – Epub 2014 Oct 3. – PMID: 25280914.

380. Tsuboi, T. Early detection of speech and voice disorders in Parkinson's disease patients treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation: a 1-year follow-up study / T. Tsuboi, H. Watanabe, Y. Tanaka [et al.] // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2017 Dec. – N 124 (12). – P. 1547–1556. – DOI 10.1007/s00702-017-1804-x. – Epub 2017 Nov 2. – PMID: 29098450.

381. Tykalová, T. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study / T. Tykalová, J. Rusz, R. Čmejla [et al.] // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2015 Aug. – N 122 (8). – P. 1135–1142. – DOI 10.1007/s00702-015-1363-y. – Epub 2015 Jan 13. – PMID: 25583417.

382. Utianski, R. L. Clinical Progression in Four Cases of Primary Progressive Apraxia of Speech / R. L. Utianski, J. R. Duffy, H. M. Clark [et al.] // *Am. J. Speech Lang. Pathol.* – 2018 Nov 21. – N 27 (4). – P. 1303–1318. – DOI 10.1044/2018_AJSLP-17-0227. – PMID: 30458509. – PMCID: PMC6436456.

383. Utianski, R. L. Prosodic and phonetic subtypes of primary progressive apraxia of speech / R. L. Utianski, J. R. Duffy, H. M. Clark [et al.] // *Brain Lang.* – 2018 Sep. – N 184. – P. 54–65. – DOI 10.1016/j.bandl.2018.06.004. – Epub 2018 Jul 4. – [Erratum in: *Brain Lang.* – 2020 Jun. – N 205. – P. 104792. – PMID: 29980072. – PMCID: PMC6171111].

384. Utianski, R. L. Tau-PET imaging with [18F]AV-1451 in primary progressive apraxia of speech / R. L. Utianski, J. L. Whitwell, C. G. Schwarz [et al.] // *Cortex*. – 2018 Feb. – N 99. – P. 358–374. – DOI 10.1016/j.cortex.2017.12.021. – Epub 2018 Jan 2. – PMID: 29353121. – PMCID: PMC5800944.

385. Vallar, G. Unilateral spatial neglect after posterior parietal damage / G. Vallar, E. Calzolari // *Handb. Clin. Neurol.* – 2018. – N 151. – P. 287–312. – DOI 10.1016/B978-0-444-63622-5.00014-0. – PMID: 29519463.

386. Van der Linden, L. Cognate effects and cognitive control in patients with parallel and differential bilingual aphasia / L. Van der Linden, N. Verreyt, M. De Letter [et al.] // *Int. J. Lang. Commun. Disord.* – 2018 May. – N 53 (3). – P. 515–525. – DOI 10.1111/1460-6984.12365. – Epub 2018 Jan 4. – PMID: 29314421.

387. Vas, A. K. Language impairments in traumatic brain injury: a window into complex cognitive performance / A. K. Vas, S. B. Chapman, L. G. Cook // *Handb. Clin. Neurol.* – 2015. – N 128. – P. 497–510. – DOI 10.1016/B978-0-444-63521-1.00031-5. – PMID: 25701903.

388. Villarejo-Galende, A. Amyloid pet in primary progressive aphasia: case series and systematic review of the literature / A. Villarejo-Galende, S. Llamas-Velasco, A. Gómez-Grande [et al.] // *J. Neurol.*

- 2017 Jan. – N 264 (1). – P. 121–130. – DOI 10.1007/s00415-016-8324-8. – Epub 2016 Nov 4. – PMID: 27815682.
389. Vizza, P. Methodologies of speech analysis for neurodegenerative diseases evaluation / P. Vizza, G. Tradigo, D. Mirarchi [et al.] // *Int. J. Med. Inform.* – 2019 Feb. – N 122. – P. 45–54. – DOI 10.1016/j.ijmedinf.2018.11.008. – Epub 2018 Nov 26. – PMID: 30623783.
390. Vonk, J. M. J. Semantic and lexical features of words dissimilarly affected by non-fluent, logopenic, and semantic primary progressive aphasia / J. M. J. Vonk, R. Jonkers, H. I. Hubbard [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2019 Nov. – N 25 (10). – P. 1011–1022. – DOI 10.1017/S1355617719000948. – Epub 2019 Sep 12. – PMID: 31511121. – PMCID: PMC6879829.
391. Walker, G. M. A cognitive psychometric model for assessment of picture naming abilities in aphasia / G. M. Walker, G. Hickok, J. Fridriksson // *Psychol. Assess.* – 2018 Jun. – N 30 (6). – P. 809–826. – DOI 10.1037/pas0000529. – Epub 2018 Mar 19. – PMID: 29553762. – PMCID: PMC5980659.
392. Wall, K. J. Using technology to overcome the language barrier: the Cognitive Assessment for Aphasia App / K. J. Wall, T. B. Cumming, S. T. Koenig [et al.] // *Disabil. Rehabil.* – 2018 Jun. – N 40 (11). – P. 1333–1344. – DOI 10.1080/09638288.2017.1294210. – Epub 2017 Mar 8. – PMID: 28271907.
393. Watanabe, H. Sentence composition ability in two patients with non-fluent/agrammatic variant primary progressive aphasia / H. Watanabe, M. Matsuda, S. Ota [et al.] // *Psychogeriatrics.* – 2018 May. – N 18 (3). – P. 231–234. – DOI 10.1111/psyg.12311. – Epub 2018 Feb 6. – PMID: 29409157.
394. Watila, M. M. Factors predicting post-stroke aphasia recovery / M. M. Watila, S. A. Balarabe // *J. Neurol. Sci.* – 2015 May 15. – N 352 (1-2). – P. 12–18. – DOI 10.1016/j.jns.2015.03.020. – Epub 2015 Mar 20. – PMID: 25888529.
395. Webster, J. Treating verbs in aphasia: exploring the impact of therapy at the single word and sentence levels / J. Webster, A. Whitworth // *Int. J. Lang. Commun. Disord.* – 2012 Nov-Dec. – N 47 (6). – P. 619–636. – DOI 10.1111/j.1460-6984.2012.00174.x. – Epub 2012 Jul 18. – PMID: 23121523.
396. Weekes, B. S. H. Aphasia in Alzheimer's Disease and Other Dementias (ADOD): Evidence From Chinese / B. S. H. Weekes // *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.* – 2020 Jan–Dec. – N 35. – P. 1533317520949708. – DOI 10.1177/1533317520949708. – PMID: 33040568.
397. Weller, J. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment / J. Weller, A. Budson // *F1000Res.* – 2018 Jul 31. – N 7. – P. F1000 Faculty Rev-1161. – DOI 10.12688/f1000research.14506.1. – PMID: 30135715. – PMCID: PMC6073093.
398. Whitwell, J. L. An Evaluation of the Progressive Supranuclear Palsy Speech/Language Variant / J. L. Whitwell, C. A. Stevens, J. R. Duffy [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2019 May 29. – N 6 (6). – P. 452–461. – DOI 10.1002/mdc3.12796. – PMID: 31392246. – PMCID: PMC6660227.
399. Whitwell, J. L. Elevated occipital β -amyloid deposition is associated with widespread cognitive impairment in logopenic progressive aphasia / J. L. Whitwell, V. J. Lowe, J. R. Duffy [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2013 Dec. – N 84 (12). – P. 1357–1364. – DOI 10.1136/jnnp-2013-305628. – Epub 2013 Aug 14. – PMID: 23946416. – PMCID: PMC3920541.
400. Whitwell, J. L. FTD spectrum: Neuroimaging across the FTD spectrum / J. L. Whitwell // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2019. – N 165. – P. 187–223. – DOI 10.1016/bs.pmbts.2019.05.009. – Epub 2019 Jun 18. – PMID: 31481163. – PMCID: PMC7153045.
401. Whitwell, J. L. Microbleeds in the logopenic variant of primary progressive aphasia / J. L. Whitwell, C. R. Jack Jr., J. R. Duffy [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2014 Jan. – N 10 (1). – P. 62–66. – DOI 10.1016/j.jalz.2013.01.006. – Epub 2013 Apr 3. – PMID: 23562427. – PMCID: PMC3706560.
402. Wilson, S. M. The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia / S. M. Wilson, S. M. Brambati, R. G. Henry [et al.] // *Brain.* – 2009 Jan. – N 132 (Pt. 1). – P. 71–86. – DOI 10.1093/brain/awn300. – Epub 2008 Nov 20. – PMID: 19022856. – PMCID: PMC2638692.
403. Wright, P. Differentiating hemispheric contributions to syntax and semantics in patients with left-hemisphere lesions / P. Wright, E. A. Stamatakis, L. K. Tyler // *J. Neurosci.* – 2012 Jun 13. – N 32 (24). – P. 8149–8157. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.0485-12.2012. – PMID: 22699896. – PMCID: PMC3575031.

404. Xie, Y. Changes in speech characters of patients with Parkinson's disease after bilateral subthalamic nucleus stimulation / Y. Xie, Y. Zhang, Z. Zheng [et al.] // *J. Voice*. – 2011 Nov. – N 25 (6). – P. 751–758. – DOI 10.1016/j.jvoice.2010.08.002. – Epub 2011 Jan 12. – PMID: 21227642.
405. Xing, S. Right hemisphere grey matter structure and language outcomes in chronic left hemisphere stroke / S. Xing, E. H. Lacey, L. M. Skipper-Kallal [et al.] // *Brain*. – 2016 Jan. – N 139 (Pt. 1). – P. 227–241. – DOI 10.1093/brain/awv323. – Epub 2015 Oct 31. – PMID: 26521078. – PMCID: PMC4990653.
406. Yourganov, G. Multivariate Connectome-Based Symptom Mapping in Post-Stroke Patients: Networks Supporting Language and Speech / G. Yourganov, J. Fridriksson, C. Rorden [et al.] // *J. Neurosci*. – 2016 Jun 22. – N 36 (25). – P. 6668–6679. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.4396-15.2016. – PMID: 27335399. – PMCID: PMC4916245.
407. Yue, Q. Non-perceptual Regions in the Left Inferior Parietal Lobe Support Phonological Short-term Memory: Evidence for a Buffer Account? / Q. Yue, R. C. Martin, A. C. Hamilton, N. S. Rose // *Cereb. Cortex*. – 2019 Apr 1. – N 29 (4). – P. 1398–1413. – DOI 10.1093/cercor/bhy037. – PMID: 29522178.
408. Zhang, J. Constraint-induced aphasia therapy in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Zhang, J. Yu, Y. Bao [et al.] // *PLoS One*. – 2017 Aug 28. – N 12 (8). – P. e0183349. – DOI 10.1371/journal.pone.0183349. – PMID: 28846724. – PMCID: PMC5573268.
409. Zhang, J. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / J. Zhang, R. Wei, Z. Chen, B. Luo // *CNS Drugs*. – 2016 Jul. – N 30 (7). – P. 575–587. – DOI 10.1007/s40263-016-0348-1. – PMID: 27236454.
410. Zhao, W. Transcranial Magnetic Stimulation over Left Inferior Frontal and Posterior Temporal Cortex Disrupts Gesture-Speech Integration / W. Zhao, K. Riggs, I. Schindler, H. Holle // *J. Neurosci*. – 2018 Feb 21. – N 38 (8). – P. 1891–1900. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.1748-17.2017. – Epub 2018 Jan 22. – PMID: 29358361. – PMCID: PMC6705889.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А (рекомендуемое).

Речевые задания, рекомендуемые для диагностического обследования в остром периоде.

Вид речевой деятельности	Задания	
	Легкие пробы	Сложные пробы
Понимание	Выполнение устных инструкций	
	«закройте глаза», «покажите язык», «улыбнитесь»	«указательным пальцем левой руки дотроньтесь до правой брови»
	Ответы на да/нет вопросы	
	«Вас зовут Михаил?»	«Траву косят топором?»
Называние	Называние высокочастотных реальных предметов (чашка, тарелка), частей тела (рука, глаз)	Называние низкочастотных предметов по картинкам (крокодил, палитра) Подбор слова к определению («как называется чувство тоски по прошлому»)
Повторение	Повторение отдельных слогов и простых слов («па», «мама», «кот»)	Повторение развернутых предложений («За высоким забором росли развесистые яблони»)
Спонтанная речь	Счет от 1 до 10, перечисление дней недели Описание простой сюжетной картинки	Развернутый диалог Описание своих должностных обязанностей на работе
Чтение	Чтение отдельных простых упроченных слов («дом») и коротких предложений («закройте глаза»)	Чтение абзаца с последующим ответом на вопросы по содержанию и пониманию прочитанного

Письмо*	Написание собственных ФИО, простых слов под диктовку («река»)	Написание письменных ответов на вопросы
---------	---	---

(*Письменные пробы стоит проводить, независимо от того может ли больной пользоваться своей ведущей рукой. Во избежание негативных реакций следует объяснить пациенту необходимость подключения в деятельность неведущей руки в целях стимуляции работы сохранного полушария мозга).

Приложение Б.
Языковые задания для более углубленного изучения функции речи

Импрессивная речь (понимание речи):

- дифференциация звучащих фонем (дифференциация пар звуков типа «па-ба», звуки варьируются по фонетическим признакам (с разной фонематической дистанцией));
- понимание деривационной и словоизменительной морфологии на слух (приставок, суффиксов и флексий);
- лексическое решение на слух (на слух предъявляются слова и псевдослова, которые необходимо отличать друг от друга, при этом образность и частотность слов, а также сходство псевдослов с реальными словами варьируется);
- понимание смысла услышанных слов – существительных и глаголов (соотнесение слов, предъявляемых на слух, с картинками, среди которых один целевой рисунок и три дистрактора: фонетический, семантический, несвязанный);
- понимание различных синтаксических конструкций на слух (соотнесение синтаксических конструкций, предъявляемых на слух, с картинками);
- понимание звучащего дискурса (понимание основной линии нарратива и оценочно-прагматического компонента – ответы на да/нет и открытые вопросы по прослушанному нарративу).

Экспрессивная речь (порождение речи):

- повторение фонем и слогов (повторение гласных отдельно и согласных в слогах, варьирующихся по фонетическим принципам);
- повторение слов и псевдослов (повторение слов простых и сложных в произносительном и морфологическом плане);
- порождение деривационной и словоизменительной морфологии (приставок, суффиксов и флексий);
- устное порождение слов (называние предметов и действий по картинкам);

- составление и заканчивание предложений (порождение предложений по картинкам и с использованием заданных слов);
- актуализация квазиспонтанного (пересказ) и спонтанного дискурса (составление рассказа по серии сюжетных картинок - в рассказе оцениваются: беглость, связность текста, содержательность);
- автоматизированная и дезавтоматизированная речь (называние цифрового ряда в прямом и обратном порядке, дней недели; завершение автоматизированных рядов – пословицы);
- задание на оценку моторного компонента речи, в первую очередь артикуляционной апраксии (неоднократное повторение сложных в произносительном плане слов).

Чтение:

- узнавание букв (называние написанных букв);
- понимание смысла написанных слов – существительных и глаголов (соотнесение написанного слова с картинкой);
- понимание написанных предложений, содержащих различные синтаксические конструкции (соотнесение написанного предложения с картинкой);
- понимание написанного текста (ответы на вопросы по тексту);
- чтение вслух букв, слогов, псевдослов, слов, предложений, текста.

Письмо:

- написание под диктовку и копирование букв и слогов;
- написание слов под диктовку;
- письменное порождение слов (по рисунку, описанию, вербальным ассоциациям);
- письменное составление и заканчивание предложений с различными синтаксическими конструкциями;
- актуализация квазиспонтанного и спонтанного письменного дискурса (составление рассказа по картинке);

- написание автоматизированных рядов (собственные Ф.И.О, адрес, алфавит, цифры).

Приложение В.
Карта обследования больного с афазией.

Анкетные данные больного

I. Предварительная беседа с больным

ФИО _____

Дата рождения _____

Домашний адрес _____

Какое сейчас время года _____

Какое у Вас образование _____

Дата заболевания _____

Где Вы работаете _____

Как ваше самочувствие _____

Дата заполнения речевой карты _____

Логопед: _____

Данные обследования невербальных психических функций

II. Обследование неречевого гнозиса и праксиса

1. Исследование двигательных функций руки:

А) Перечислить пальцы _____

Перебрать пальцев _____

Сводить и разводить пальцы _____

Сжимать и разжимать пальцы обеих рук _____

Б) Исследование праксиса позы:

Показать 2 и 3 палец, 2 и 5 палец _____

Сложить 2 и 3 палец в кольцо _____

В) Исследование динамической организации двигательного акта:

Кулак, кольцо _____

2. Исследование орального праксиса:

- А) Вытянуть губы _____
- Б) Оскалить зубы _____
- В) Показать язык лопаткой/свернуть трубочкой _____
- Г) Надувание щек _____
- Д) Поместить язык между губами _____
- Е) Поместить язык между зубами _____
- Ж) Исследование динамической организации оральных движений, произвести 3-4 упражнения подряд:

Показать язык лопаткой, оскалить зубы, надуть щеки, поместить язык между зубами _____

3. Исследование речевой регуляции двигательного акта

- А) Срисовать простые фигуры _____
- Б) Серия простых геометрических фигур _____

Заключе-

ние: _____

III. Исследование слухо-моторной координации

1. Исследование восприятия и воспроизведения звуковысотных музыкальных мелодий:

- А) Дифференциация по высоте двух звуков _____
- Б) Восприятие и воспроизведение звуковысотных музыкальных мелодий _____

2. Исследование восприятия и воспроизведения ритмических структур:

- А) Отстукивание простых ритмов (одиночные удары) _____
- Б) Отстукивание серии ритмов (два сильных, два слабых удара) _____

В) Многократное повторение ритмов (два сильных, два слабых, два быстрых, один отставленный по времени) _____

Заключение: _____

IV. Исследования зрительного восприятия

1. Предъявления предметов или их изображений:

А) Назвать предмет/ изображение _____

Б) Описать предмет/изображение _____

2. Предъявляются сложные или недостаточно четкие изображения предметов:

А) Назвать отдельные детали изображенного предмета _____

3. Предъявляются перечеркнутые, зашумленные или наложенные друг на друга предметы:

А) Назвать перечеркнутое изображение _____

Б) Описать перечеркнутое изображение _____

В) Назвать наложенные предметы _____

Г) Проба Ровена _____

Заключение: _____

V. Исследование ориентировки в пространстве

1. Предъявляется ряд графических проб:

А) Показать правую и левую руку _____

Б) Показать предметы спереди, сзади, слева, справа, вверху, внизу по отношению к себе _____

В) Складывание фигур из палочек по образцу, по памяти _____

2. Пробы с часами:

А) Поместить стрелки часов на указанное время _____

3. Сравнить правильно или нет, написаны буквы и цифры:

А) Узнавание букв написанных разным шрифтом _____

Б) Сравнение правильного написания букв и цифр при зеркальном расположении

Заключе-

ние: _____

Особенности речи

VI. Исследование импрессивной речи

1. Исследование фонематического слуха:

А) Повторите звуки: б, р, м, д, к, с, н _____

Б) Повторите близкие оппозиционные фонемы: ба-па, па-ра, да-та, да-та-да

В) Повторите пары звуков: п-б, б-п, г-к, к-г, л-р, р-л _____

Г) Повторите серию из 3-х звуков: а-у-о, у-а-и, б-р-к, м-с-д _____

Д) Повторите серию из 3-х звуков (близкие звуки): б-п-б, п-б-п, д-т-д, т-д-т

Е) Показать на разрезной азбуке звуки: д, н, с, б, к, м, р _____

Ж) При произнесении звука «Б» поднять руку, при произнесении звука «П» держать руку на столе _____

2. Исследование понимания слов:

А) Покажите предметы на картинках, которые я назову в правильной последовательности: диван, телевизор, стол, холодильник и тд. _____

Б) Покажите предметы, которые лежат на столе в правильной последовательности

В) Покажите в правильной последовательности: ухо, глаз, ухо, нос _____

Г) Найдите картинку, которую я назову (из 3, из 5, из 7) _____

Д) Что означает слово «кошка» _____

Что означает слово «дерево» _____

Что означает слово «чистотел» _____

Е) Слуховая дифференциация слов квазиомонимов:

Повторите за мной мышка- миска, коса – козас, уточка- удочка, бочка- почка, трава- дрова _____

3. Исследование понимания простых предложений:

А) Предлагается выполнить три действия в одной просьбе

- Возьмите карандаш, положите его под книгу, а ножницы дайте мне _____

Б) Предлагается ответить на вопросы на картинном материале

Покажите, чем режут хлеб _____

Покажите, что наливают в чайник _____

В) Предлагается выполнить пробу: «конфликтная ситуация».

Если сейчас ночь, то поставьте «0» в белом квадратике, если сейчас день, поставьте нолик «0» в черном квадратике _____

4. Исследование понимания логико – грамматических структур

А) Афлексивная конструкция: больному предлагается показать два последовательно называемых предмета «кисточка - карандаш», «ручка - тетрадь», «линейка - ластик» _____

Б) Больному предлагается те же слова, поставленные в творительный падеж: «покажите кисточкой карандаш», «покажите ручкой тетрадь», «покажите линейкой ластик» _____

В) Больному предлагается те же слова, но инструкция усложняется и меняется последовательность слов: «покажите карандашом кисточку», «тетрадью ручку», «ластиком линейку» _____

Г) Понимание конструкций атрибутивного родительного падежа: больному предлагается изображение мамы и дочери, затем просят показать, где «мама дочери», а где «дочка мамы» _____

«Брат отца» _____

«Отец брата» _____

«Брат начальника» _____

«Начальник брата» _____

Д) Понимание предложных конструкций: больному предлагается поставить «крест под кругом», «круг над крестом», «точку под треугольником»

Е) Больному предлагается «положи ручку справа от линейки и слева от карандаша» _____

Ж) Больному нужно определить какая из двух фраз будет верной: «осень бывает перед зимой», «зима бывает перед осенью».

З) Понимание сравнительных конструкций: Коля выше Вани и ниже Саши. Кто здесь Коля, Ваня и Саша? (проводится на картинном материале) _____

И) Понимание инвертированных грамматических структур: «Петя ударил Колю. Кто драчун?» _____

Заключение: _____

VII. Исследование экспрессивной речи

1. Состояние артикуляционной моторики.

- Движения нижней челюсти:

Открыть и закрыть рот _____ От-

крыть и закрыть рот, преодолевая сопротивление ладони _____

подвигать нижней челюстью вправо-влево _____

- Движения губ:

растянуть губы в «улыбку» _____ ВЫ-

тянуть губы вперед «трубочкой» _____

чередовать выполнение указанных упражнений

поднять верхнюю губу, обнажив верхние зубы _____ опустить нижнюю губу, обнажив нижние зубы _____

- Движения языка:

показать широкий язычок — «лопатка» _____

показать узкий язычок — «жало» _____

чередовать упражнения _____

«качели» _____

маятник» _____

«вкусное варенье» _____

- Движения мягкого нёба:

Широко открыть рот и зевнуть _____

Отрывистое на твёрдой атаке голоса при широко открытом рте произнесение буквы «А» _____

Заключение: (наличие или отсутствие движений, тонус, объем, способность к переключению, замены, синкинезий, тремор, обильная саливация, отклонение кончика языка - заполняется после проведения тестовых упражнений)

2. Исследование артикуляции звуков речи, изолировано: больного просят повторить

С, М _____

З, Б _____

Сь, Бь _____

А, У _____

Зь, Мь _____

Ш, Д _____

Щ, Л _____

Ж, Дь _____

Ч, ЛЬ _____
 Р, КЬ _____
 РЬ, ХЬ _____
 Л, К _____
 О, Ы _____
 ТЬ, В _____
 ГЬ, П _____
 Х, Т _____
 Й, ПЬ _____
 Н, ВЬ _____
 НЬ, Ф _____
 ФЬ, Г _____
 И, Э _____

3. Исследование сопряжённой и отраженной речи:

А) Больному предлагается сначала послушать, а затем повторить

Стол, торт, ток, волк, сон _____

Труба, пакет, ваза, пирог, тропа. _____

Дорога, пирожок, перина, крапива, бегунья _____

Занавеска, парашютист, магнитофон, заполярье _____

Академия, математика, поведение, обучение _____

Г) Больному предлагается сначала послушать, а затем повторить:

Девочка бежала в свою комнату _____

Она работает в почтовом отделении _____

По прозрачному небу бегут облака _____

Ветер срывает одинокие листочки с деревьев _____

На солнечных полянах краснеют гроздья рябины _____

Свистит сильная метель зимой _____

4. Исследование номинативной функции речи.

А) Названия частей тела и предметов (на больном, на предметах проводится на картинном материале).

Нос -	Живот -	Руки -	Сиденье -	Руль
Рот -	Грудь -	Воротник -	Спинка -	Фары
Шея -	Затылок -	Пуговицы -	Ножки -	
Уши -	Ладонь -	Молния -	Кабина -	
Глаза -	Висок -	Петля -	Кузов -	
Голова -	Ноги -	Рукав -	Колёса -	

Б) Обобщающие понятия:

Картофель, помидор, капуста _____

Груша, яблоко, апельсин _____

Кукла, пирамидка, мяч, кубики _____

Штаны, юбка, кофта _____

Чашка, поварешка, кастрюля _____

Пила, молоток, отвертка _____

Кровать, шкаф, стол _____

Самолет, машина, автобус _____

Туфли, сапоги, валенки _____

Ворона, синичка, воробей _____

Корова, свинья, курица _____

Лисичка, белка, заяц _____

Берёза, рябина, ель _____

В) Название профессий: что делает врач, парикмахер, учитель, пожарный, продавец, стоматолог, повар, почтально, швея

5. Исследование повествовательной речи.

А) Больному предлагается перечислить цифровой ряд от 1 до 10

Перечислить дни недели _____

Перечислить месяцы _____

Б) Больному предлагается анализ диалогической речи: сначала больному задаются вопросы, в которых есть ответ (ты сегодня обедал?) _____

В) Больному задаются вопросы, в которых нет ответа (Что вы сегодня смотрели по телевизору?) _____

Г) Исследуется самостоятельная продуктивная повествовательная речь: больного просят рассказать содержание показанных картинок или пересказать только что прослушанный _____ текст

6. Исследуется умение оперировать сложными грамматическими высказываниями.

А) Больному даются написанные предложения и предлагается вставить пропущенное слово:

В Машиной _____ было много грибов.

Снег повалил большими _____.

Под ногами шуршат сухие _____.

Б) Больному даются три изолированных слова, из которых нужно составить предложение: лес, зонт, дождь

В) Больному дается готовая фраза с нарушенным порядком слов, нужно составить правильный порядок : появились, лесу, проталинки, только, в

Заключение:

Письменная речь

VII. Исследование чтения и письма

1. Исследование звукового анализа и синтеза слов.

А) Предлагается определить количество звуков в простых словах: кот, сон, рак, нос, вес _____

-Определение количества звуков в слове: баранка, дерево, цветок, стакан

Б) Предлагается выделить отдельные звуки из слов:

-Какой звук 1-й в слове «Кот» _____

-Какой звук 2-й в слове «Стол» _____

-Какой звук 3-й в слове «Паук» _____

В) Исследуется позиция звука в словах:

Какой звук после звука «м» в слове «комок» _____

Какой звук после звука «т» в слове «потолок» _____

Какой звук после звука «в» в слове «повар» _____

Г) Исследование звукового синтеза:

- Назвать слово, произнесённое, по слогам (слоговой синтез)

Кро-вать _____

Па-ра-шют _____

Ско-во-ро-да _____

Ма-ши-на _____

Пло-ща-ди _____

Назвать, предложение, произнесённое, по словам (слоговой синтез)

В гор-шке рас-тет цве-ток _____

на ок-не ле-жит кош-ка _____

в ле-су за-цве-ли под-снеж-ни-ки _____

за ок-ном све-тит сол-ныш-ко _____

2. Исследование письма.

А) Списывание букв, слогов, слов

Б) Больному предлагается написать Ф.И.О.

В) Написать под диктовку отдельные звуки, коротки слова (дом, ухо, окно):

Г) Написание диктанта словосочетаний, предложений (Дети идут в лес. На улице плохая погода. Путешествие окончилось благополучно)

Д) Предлагается письменно перечислить окружающие предметы

Е) Предлагается написать о прочитанном им произведении или о том, что он делал последние дни

3. Исследование чтения.

А) Предлагается посмотреть на изображение написанных букв письменным шрифтом, заштрихованных, перечеркнутых и назвать их

Дата _____

Логопед _____

**Приложение Г.
Адденбрукская когнитивная шкала**

АДДЕНБРУКСКАЯ ШКАЛА, ИСПРАВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ (ВАРИАНТ А)

Addenbrooke's cognitive examination – ACE-R (2005)

Фамилия, инициалы	Дата рождения
Дата исследования	Образование (общее число лет)
Профессия	Доминирующая рука

Ориентация

Какие сегодня...?	Число	День недели	Месяц	Год	Время года	Оценка (0-5) <input type="checkbox"/>
Где Вы находитесь...?	Кабинет ИЛИ этаж	Учреждение ИЛИ Подразделение	Улица ИЛИ район ИЛИ местный ориентир	Город	Страна	Оценка (0-5) <input type="checkbox"/>

Запоминание

<p>«Я назову Вам три слова и хотел бы, чтобы Вы повторили их за мной: ЛИМОН СТОЛ КЛЮЧ». После повторения: «Постарайтесь запомнить их, я попрошу Вас припомнить их позднее». Если необходимо, повторите слова (не более 3 раз). Оценивается первое повторение слов обследуемым.</p> <p>Число повторений: _____</p>	Оценка (0-3) <input type="checkbox"/>
--	--

Внимание и концентрация

<p>«Попробуйте отнять 7 от 100». Затем попросите продолжать отнимать по 7 (всего до 5 раз). При ошибке нужно учесть ее и оценить правильность следующих вычислений (например 93 84 77 70 63 – оценка 4).</p> <p>_____</p> <p>После 5 вычитаний попросите обследуемого остановиться (93. 86, 79, 72, 65)</p> <p>«Пожалуйста повторите слово ГРУНТ по буквам». Затем попросите повторить задом наперед:</p> <p>_____</p>	Оценка (0-5) (лучший результат из двух заданий) <input type="checkbox"/>
--	--

ВНИМАНИЕ И ОРИЕНТАЦИЯ

Память (воспроизведение)

«Какие три слова я просил Вас повторить и запомнить?» _____	Оценка (0-3) <input type="checkbox"/>
--	--

Память (антероградная)

«Я собираюсь назвать имя и адрес и хотел бы, чтобы Вы повторили за мной. Мы повторим 3 раза, чтобы Вы лучше запомнили их. Позднее я попрошу Вас их припомнить»			Оценка (0-7)	
Оценивается третья попытка				
	1 попытка	2 попытка		3 попытка
Алексей Костин				
Садовый Проспект 73				
Троицк				
Краснодарский край				

Память (ретроградная)

Фамилия действующего президента России Фамилия предыдущего президента России Фамилия президента СССР Фамилия действующего президента США	Оценка (0-4)
---	--------------

Речевая активность

Я назову Вам букву алфавита и хотел бы, что Вы назвали, как можно больше слов, начинающихся на эту букву (за исключением имен людей и географических названий). Готовы? У Вас есть минута для выполнения задания, буква «Л».				Оценка (0-7)	
				>17	7
				14-17	6
				11-13	5
				8-10	4
				6-7	3
				4-5	2
				2-3	1
				<2	0
				Всего слов:	Правильных слов:

«А теперь назовите как можно больше названий животных, начинающихся на любую букву»				Оценка (0-7)	
				>21	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
				Всего слов:	Правильных слов:

РЕЧЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Речь (понимание)

Покажите исследуемому напечатанное задание:	Оценка (0-1)
<input type="checkbox"/>	
Закройте глаза	

3-этапная команда: «Возьмите лист бумаги в правую руку, сложите его пополам, положите лист на пол»	Оценка (0-3)
<input type="checkbox"/>	

Письмо

Попросите составить предложение и написать ниже...	Оценка (0-1)
1 балл присваивается, если в предложении есть сказуемое и подлежащее. (Подлежащее может подразумеваться. См. примеры в руководстве).	<input type="checkbox"/>

Речь (повторение)

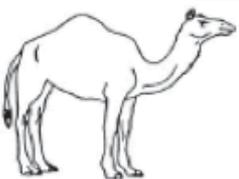
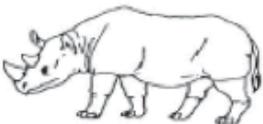
«Повторите ГИППОПОТАМ, ЭКСЦЕНТРИЧНОСТЬ, НЕЧЛЕНОРАЗДЕЛЬНЫЙ, СТАТИСТИЧЕСКИЙ »	Оценка (0-2)
Правильно повторены все 4 слова – 2 балла; 3 слова – 1 балл; 2 и меньше – 0 баллов	
Повторите « НАД, ЗА И ПОД »	Оценка (0-1)
Повторите « НЕ ТО ЧТОБЫ И ДА »	Оценка (0-1)
<input type="checkbox"/>	

РЕЧЬ

Речь (называние)



Попросите обследуемого назвать то, что изображено на картинках

			Оценка (0-2) (Часы и карандаш)
			Оценка (0-10)
			
			

РЕЧЬ

Речь (понимание)

<p>«Покажите на то, что связано с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • монархией _____ • сумчатыми _____ • Антарктикой _____ • мореплаванием _____ 	Оценка (0-4)
---	--------------

Речь (чтение)

Прочитайте следующие слова: втрник првтльство кржво грмкй прврка	Оценка (0-1)
--	--------------

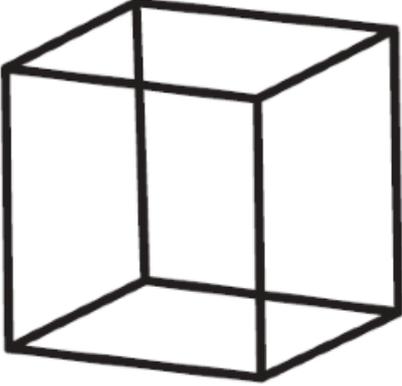
-

Зрительно-пространственные функции

Скопируйте этот рисунок	Оценка (0-1)
	

РЕЧЬ

ЗРИТЕЛЬНО-ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ФУНКЦИИ

Скопируйте этот рисунок	Оценка (0-2)
	
«Нарисуйте циферблат часов с цифрами и стрелками, показывающими 10 минут шестого» (Оценка: круг (циферблат) – 1, все цифры – 2, стрелки в правильном положении – 2. Более подробные инструкции см. в руководстве)	Оценка (0-5)

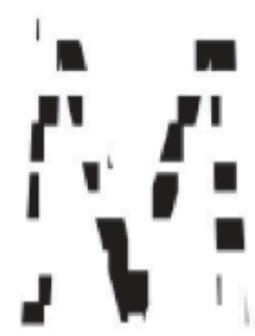
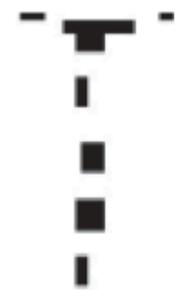
Восприятие

Пересчитайте все точки не показывая на них

Оценка (0-4)

ЗРИТЕЛЬНО-ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ФУНКЦИИ

Восприятие

Назовите буквы	Оценка (0-4)
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div> <div style="text-align: center;"> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>	

Воспроизведение

«А теперь припомните, какие имя и адрес мы повторяли в начале»		Оценка (0-7)
<p>Алексей Костин</p> <p>Садовый Проспект 73</p> <p>Троицк</p> <p>Краснодарский край</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

Оценка 0 -7

ACE-A-R Russian final 26-Oct-2009

Узнавание

<p>Это задание выполняется только, если предыдущее задание (Воспроизведение) было выполнено с ошибками. Если ошибок не было, 5 баллов ставится без тестирования.</p> <p>Вначале в правой колонке таблицы отмечают правильные ответы на предыдущее задание. Затем обследуемого просят распознать те части адреса, которые не были воспроизведены корректно, например: «Хорошо, я подскажу Вам возможные варианты: это был Олег Костин, Алексей Костин или Алексей Круглов?» За каждый правильный ответ дается 1 балл, который суммируется с числом правильных ответов в правой колонке.</p>				Оценка (0-5)	
Олег Костин	Алексей Костин	Алексей Круглов	верно		
Садовый Проезд	Лесной Проспект	Садовый Проспект	верно		
37	73	76	верно		
Бронск	Троицк	Краснов	верно		
Краснодарский край	Ставропольский край	Красноярский край	верно		

Общий балл	/100
MMSE	/30
Субшкалы:	
Внимание и ориентация	/18
Память	/26
Речевая активность	/14
Речь	/26
Зрительно-пространственные функции	/16
Нормативные данные на основе обследования 142 больных с деменцией (возраст 46-86 лет) и 63 лиц без когнитивных нарушений (возраст 52-75 лет).	
Достоверность диагностики деменции:	
Общий балл <88 – чувствительность 94%, специфичность 89%	
Общий балл <82 – чувствительность 84%, специфичность 100%	

ПАМЯТЬ

ПОДСЧЕТ БАЛЛОВ

Приложение Д. Критерии болезни Паркинсона

MDS критерии БП:

I. Критерии паркинсонизма

Предпосылкой для применения MDS критериев БП является диагностика паркинсонизма, которая основывается на выявлении трех основных двигательных синдромов. Паркинсонизм определяется как брадикинезия в сочетании с тремором покоя либо ригидностью, или с ними обоими. Их проявления должны быть очевидны и не относиться к сопутствующим заболеваниям. Определение главных симптомов паркинсонизма должно осуществляться с помощью III части MDS-UPDRS шкалы [Goetz C. G., Tilley B. C., Shaftman S. R. et al., 2008].

II. Диагностические критерии БП

Установив у пациента паркинсонизм, MDS критерии БП используются для подтверждения соответствия выявленных симптомов БП как причины возникновения паркинсонизма.

Диагноз клинически достоверной БП требует:

- 1) отсутствия абсолютных критериев исключения;
- 2) по крайней мере, два подтверждающих критерия;
- 3) отсутствия красных флажков.

Диагноз клинически вероятной БП может быть установлен:

- 1) при отсутствии абсолютных критериев исключения;
- 2) при наличии красных флажков, компенсированных подтверждающими критериями, то есть, если один красный флажок присутствует, он должен быть оспорен хотя бы одним подтверждающим критерием; если имеют место два красных флажка, по крайней мере, два подтверждающих критерия необходимы для его компенсации; если имеют место более двух красных флажков, диагноз вероятной БП не может быть установлен.

Подтверждающие критерии

1. Очевидный и драматический ответ на дофаминергическую терапию. Чтобы удовлетворить этому критерию во время стартовой терапии, пациенты должны достигнуть нормальной или почти нормальной двигательной функции. При отсутствии четкого подтверждения исходного ответа (например, стартовая терапия с низкой эффективностью препаратов или очень низкие дозы), драматический ответ также может быть классифицирован как:

а) заметное улучшение с увеличением дозы или ухудшение со снижением дозы. Незначительная динамика в ответ на изменение дозы не учитывается. Это может быть подтверждено объективно (как более 30%-е улучшение по III части UPDRS в ответ на терапию) или субъективно по отчетливой положительной динамике, зафиксированной со слов вызывающего доверие пациента или ухаживающего лица;

б) явные и заметные флуктуации включения/выключения, которые должны на определенном этапе включать феномен изнашивания конца дозы.

2. Наличие леводопы-индуцированной дискинезии.

3. Тремор покоя в конечностях, подтвержденный путем клинического обследования (на прошлом или текущем посещении).

4. Положительные результаты, по крайней мере, одного вспомогательного диагностического теста, имеющего специфичность более 80%, для дифференциальной диагностики БП от других паркинсонических состояний. В настоящее время к тестам, отвечающим этому критерию относят:

– потерю обоняния (в anosmическом или явном гипосмическом диапазонах с поправкой на возраст и пол);

– метайодобензилгуанидин сцинтиграфию, определенно выявляющую сердечную симпатическую денервацию.

Абсолютные критерии исключения

Для всех абсолютных критериев исключения и красных флажков, предполагается отсутствие критерия по причине альтернативного независимого состояния. Например, односторонние мозжечковые симптомы, вызванные инсультом в

полушарии мозжечка или прикованность к инвалидной коляске вследствие травмы спинного мозга не обязательно будут критериями исключения.

Наличие любого из этих признаков исключает БП:

1) явная мозжечковая симптоматика при осмотре, такая как мозжечковая походка, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные расстройства (например, стойкий установочный нистагм, крупноразмашистый клонический нистагм, гиперметрические саккады);

2) нисходящий вертикальный надъядерный паралич взора или селективное замедление нисходящих вертикальных саккад;

3) диагноз вероятного поведенческого варианта лобно-височной деменции или первичной прогрессирующей афазии, установленных согласно единым диагностическим критериям [Rascovsky K., Hodges J. R., Knopman D. et al., 2011] в первые 5 лет заболевания;

4) проявления паркинсонизма ограничиваются нижними конечностями на протяжении более чем 3 лет;

5) терапия блокаторами дофаминовых рецепторов или препаратами, истощающими содержание дофамина в дозах и курсом, согласующимися с лекарственным паркинсонизмом;

6) отсутствие наблюдаемого ответа на высокие дозы леводопы, несмотря на, по крайней мере, умеренную тяжесть заболевания;

7) неоспоримое снижение корковой чувствительности (т. е. графестезия, стереогноз на фоне сохранения первичных сенсорных модальностей), очевидная идеомоторная апраксия в конечностях или первичная прогрессирующая афазия;

8) нормальная функциональная нейровизуализация пресинаптической дофаминергической системы;

9) подтвержденное альтернативное состояние, известное как проявляющееся синдромом паркинсонизма и убедительно интегрированное в симптомы пациента, или экспертное мнение клинициста, основанное на подробном диагностическом обследовании, убежденного в более вероятной принадлежности симптомов альтернативному состоянию, нежели БП.

Красные флажки

1. Быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидной коляски в пределах пяти лет от начала заболевания.

2. Полное отсутствие прогрессирования двигательных симптомов или признаков в течении 5 или более лет, если постоянство не связано с терапией.

3. Ранние бульбарные нарушения, которые определяются как тяжелая дисфония, дизартрия (речь непонятна большую часть времени) или тяжелая дисфагия (требующая мягкой пищи, назогастрального зонда или гастростомы) в первые 5 лет болезни.

4. Дыхательные (инспираторно-респираторные) нарушения, проявляющиеся в дневное или ночное время в виде инспираторного стридора или частых вздохов на вдохе.

5. Тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет болезни. Она может включать в себя,

а) ортостатическую гипотензию [Gilman S., Lost D., Low P.A. et al., 2008]: ортостатическое снижение артериального давления в течение 3 мин. стояния по меньшей мере на 30 мм рт. ст. систолического и 15 мм рт. ст. диастолического, при отсутствии обезвоживания, приема медикаментов или других заболеваний, которые могли бы убедительно объяснять вегетативную дисфункцию;

б) тяжелые недержание мочи или задержка мочи в первые 5 лет болезни (за исключением давнего малообъемного стрессового недержания мочи у женщин), которые не являются простым функциональным недержанием (т. е. неспособностью добраться до ванной в разумные сроки). У мужчин задержка мочи не должны быть вызвана заболеванием предстательной железы и должна быть ассоциирована с эректильной дисфункцией.

6. Периодические падения (> 1/год), связанные с нарушениями равновесия в первые три года от начала заболевания.

7. Наличие несоразмерных антеколлуса (дистонической природы) или контрактуры в руках или ногах в первые 10 лет заболевания.

8. Отсутствие любого из общеизвестных немоторных проявлений заболевания, несмотря на длительность заболевания 5 лет. К ним относятся:

– нарушения сна: бессонница поддержания сна, чрезмерная дневная сонливость, симптомы нарушения поведения в фазу быстрых движений глаз;

– вегетативные расстройства: запоры, дневные частые позывы к мочеиспусканию (т. е. не просто никтурия), ортостатическая гипотензия;

– гипосмия;

– психиатрические нарушения: депрессия, тревога или галлюцинации.

9. Необъяснимые иными состояниями признаки поражения пирамидного тракта, представленные центральными парезами или очевидной патологической гиперрефлексией (исключая незначительную анизорефлексию на стороне более затронутой болезнью и изолированный патологический подошвенный рефлекс (симптом Бабинского)).

10. Двусторонний симметричный паркинсонизм на протяжении всей болезни. Пациент или ухаживающее лицо сообщают о двустороннем возникновении симптомов без преобладания на какой-либо одной стороне, а также в случаях, когда убедительной латерализации симптомов не выявляется при осмотре пациента.

Приложение Е. Критерии ПНП (MDS-PSP)

В качестве обязательных признаков в них остались прогрессирующее течение и постепенное прогрессирование, а все клинические проявления были вынесены в отдельный раздел «ключевые клинические симптомы», с разделением их на 4 функциональных домена (глазодвигательные нарушения, постуральная неустойчивость, акинезия и когнитивные нарушения). Для каждого из разделов было выделено 3 уровня, по степени чувствительности и специфичности признака (Таблица А.1).

Кроме того, обозначено 4 клинических и 2 нейровизуализационных подтверждающих критерия.

Клинические:

- 1) резистентность к леводопе,
- 2) гипокинетическая, спастическая дизартрия,
- 3) дисфагия,
- 4) фотофобия.

Таблица А.1

Уровень	Глазодвигательные нарушения (Г)	Постуральная неустойчивость (П)	Акинезия (А)	Когнитивные проявления (К)
Уровень 1	Вертикальный паралич взора	Повторяющиеся «спонтанные» падения (3 года)	Прогрессирующие застывания в течение 3 лет	Речевые нарушения в том числе агрППА или прогрессирующая апраксия речи
Уровень 2	Замедление вертикальных саккад	Тенденция к падению в постуральной пробе (3 года)	Акинетико-ригидный, аксиальный паркинсонизм, резистентный к леводопе	Дизрегуляторный когнитивный или поведенческий дефицит
Уровень 3	Апраксия открывания век, корректирующие саккады	Более 2 шагов в постуральной пробе (3 года)	Паркинсонизм с тремором и/или асимметрией и/или леводопочувствительный	Кортикобазальный синдром

Нейровизуализационные признаки включают атрофию (МРТ) или гипометаболизм (фМРТ) в области среднего мозга, либо выявление постсинаптической стриарной дегенерации по данным ПЭТ.

Клинически «вероятный» ПНП:

– **ПНП с синдромом Ричардсона** (Г1/Г2 + П1/П2): надъядерный паралич вертикального взора или замедление вертикальных саккад + падения в течение 3 лет или тенденция к падению в постуральной пробе. Паркинсонизм симметричный, акинетико-ригидный, без реакции на препараты леводопы;

– **ПНП-паркинсонизм** (Г1/Г2 + А2/А3): надъядерный паралич вертикального взора или замедление вертикальных саккад. Паркинсонизм может быть асимметричный, с наличием тремора. Может отмечаться положительная реакция на препараты леводопы (сходство с БП). Но не бывает моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Нет галлюцинаций на поздних стадиях;

– **ПНП с прогрессирующими застываниями при ходьбе** (Г1/Г2 + А1): надъядерный паралич вертикального взора или замедление вертикальных саккад + значимые застывания при ходьбе в течение 3 лет;

– **ПНП с преимущественно лобной симптоматикой** (Г1/Г2 + К2): надъядерный паралич вертикального взора или замедление вертикальных саккад + выраженные лобные поведенческие симптомы и/или дизрегуляторный когнитивный дефицит. (20% пациентов с ПНП с грубым нарушением поведения, 35% связаны с мутацией МАРТ, что дает «перекрывание с ЛВД).

«Возможный» ПНП как основной диагноз предлагается рассматривать при следующей комбинации клинических проявлений:

– **ПНП с преимущественно речевыми нарушениями** (Г1/Г2 + К1): надъядерный паралич вертикального взора или замедление вертикальных саккад + аграмматическая форма ППА или прогрессирующая апраксия речи;

– **ПНП с кортикобазальным синдромом** (Г1/Г2 + К3): надъядерный паралич вертикального взора или замедление вертикальных саккад + клиника классического кортикобазального синдрома;

– **ПНП с преимущественно глазодвигательными нарушениями** (Г1): надъядерный паралич вертикального взора;

– **ПНП с синдромом Ричардсона** (Г2 + П3): замедление вертикальных саккад + положительная постуральная проба;

– ПНП с прогрессирующими застываниями при ходьбе (А1): застывания при ходьбе вне других симптомов

При наличии какой-либо симптоматики по 4 функциональным доменам, которая, однако, не комбинируется с другими «облигатными» симптомами, критерии MDS-PSP 2017 года позволяют оставлять диагноз «предполагаемого» ПНП по тем же формам (ПНП с преимущественно глазодвигательными нарушениями (Г2/Г3), постуральными нарушениями (П1/П2), речевыми нарушениями (К1), лобной симптоматикой (К2), кортико-базальным синдромом (К3), синдромом Ричардсона (Г3 + П2/П3), ПНП-паркинсонизм (А2/А3).

Приложение Ж.
Международные консенсусные критерии пвЛВД

I. *Нейродегенеративное заболевание* со следующим обязательным симптомом: А. Прогрессирующее нарушение поведения и/ или когнитивных функций.

II. *Возможный диагноз пвЛВД*: наличие 3 постоянных или возникающих повторно (но не однократно или редко) симптомов из следующих 6 (А-F) возможных:

А. Ранняя расторможенность поведения в виде одного из следующих симптомов:

А.1. Социально неуместное поведение.

А.2. Утрата манер или внешнего приличия.

А.3. Импульсивные, необдуманные или непредусмотрительные поступки.

В. Раннее появление 1 из следующих симптомов:

В.1. Апатия.

В.2. Инертность.

С. Ранняя потеря симпатий или эмпатий в виде 1 из следующих симптомов:

С.1. Низкая отзывчивость на потребности и чувства других людей.

С.2. Сужение социальных интересов, уменьшение взаимозависимости или сердечности.

Д. Раннее персеверативное, стереотипное или компульсивное/ ритуальное поведение в виде 1 из следующих симптомов:

Д.1. Простые повторяющиеся движения.

Д.2. Сложное компульсивное или ритуальное поведение.

Д.3. Стереотипность речи.

Е. Гипероральность и пищевые изменения в виде 1 из следующих симптомов:

Е.1. Измененные пищевые пристрастия.

Е.2. Переедание, чрезмерное потребление алкоголя или сигарет.

Е.3. Оральное использование и употребление несъедобных объектов.

Ф. Нейропсихологический профиль: дефицит регуляторных функций с относительной недостаточностью памяти и зрительно-пространственных функций с обязательным присутствием следующих 3 симптомов:

Г.1. Дефицит регуляторных функций.

Г.2. Относительная недостаточность эпизодической памяти.

Г.3. Относительная недостаточность зрительно-пространственных навыков.

III. **Вероятный диагноз пвЛВД** с обязательным наличием следующих критериев:

А. Удовлетворяет критериям возможного пвЛВД.

В. Выявляется значительное функциональное снижение (со слов ухаживающих лиц или по результатам клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR) или опросника функциональной активности (FAQ).

С. Данные инструментальной нейровизуализации (1 из 2 следующих вариантов) согласуются с диагнозом пвЛВД.

С.1. Фронтальная и/ или передневисочная атрофия по данным МРТ или КТ.

С.2. Фронтальная и/ или передневисочная гипоперфузия или гипометаболизм по данным ПЭТ или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

IV. **Поведенческий вариант ЛВД с подтвержденной ЛВД** с обязательным присутствием двух критериев: критерия А в сочетании с В или С.

А. Удовлетворяет критериям возможного и вероятного диагноза пвЛВД.

В. Гистопатологически выявленная ЛВД по результатам биопсии или при вскрытии.

С. Наличие известной патогенетической мутации.

V. **Критерии, исключающие диагноз пвЛВД:**

А. Представленный дефицит больше характерен для недегенеративного заболевания нервной системы или соматического заболевания.

В. Поведенческие нарушения укладываются в психиатрический диагноз.

С. Наличие у пациента характерных для болезни Альцгеймера или иного нейродегенеративного процесса биомаркеров. Данный критерий не исключает возможный диагноз пвЛВД.

Таблица Б.1 – Критерии диагностики аграмматической ППА

Ключевые признаки	1. Позднее начало и постепенное прогрессирование 2. Нарушение беглости речи с хотя бы одним из симптомов: аграмматизмы, фонемические парафазии, аномия
-------------------	---

	Речь	Поведение	Неврологический осмотр	Нейropsихологическое тестирование	Инструментальная диагностика
Подтверждающие признаки	1. Заикание, запинки и/или оральная апраксия 2. Нарушение повторения слов 3. Алексия, аграфия 4. Ранние этапы: сохранение понимания значения слов 5. Поздние: речевой мутизм	1. Ранние этапы: сохранение всех социальных навыков 2. Поздние: проявления поведенческого варианта ЛВД	На поздних стадиях: лобные знаки, акинезия, ригидность, тремор	Нарушение беглости речи, выраженное снижение речевой активности; сохранность мнестических функций, зрительно-пространственных навыков	ЭЭГ: норма или ассиметричная медленноволновая активность МРТ: Атрофия задних отделов лобной доли и височной доли преимущественно левого полушария

Таблица Б.2 – Критерии диагностики семантической деменции

Ключевые признаки	1. Позднее начало и постепенное прогрессирование 2. Речевые нарушения (беглая речь, но с ограниченным набором используемых слов; утрата понимания смысла слов с нарушением называния; семантические парафазии) и/или 3. Нарушение восприятия (прозопагнозия, нарушение распознавания лиц и/или ассоциативная агнозия) 4. Сохранение способности к описанию объекта, его рисованию 5. Сохранность повторения простых слов 6. Сохранность чтения и письма простых быденных слов				
	Речь	Поведение	Неврологический осмотр	Нейropsихологическое тестирование	Инструментальная диагностика
Подтверждающие признаки	1. Ограниченность речи (в наборе слов) 2. Непереносимость использования слов 3. Отсутствие фонемических парафазия 4. Частичная дислексия, дисграфия 5. Сохраненный счет	1. Утрата понимания и сострадания 2. Потребность в порядке 3. Бережливость, скупость	На поздних стадиях: лобные знаки, акинезия, ригидность, тремор	Утрата понимания значения слов и называния и/или распознавания (восприятия) лиц. Сохранность памяти, зрительно-простр. ф-ций	ЭЭГ: норма МРТ: Чаще ассиметричная атрофия передних отделов височных долей

Таблица Б.3 – Критерии диагностики логопенической ППА

«Клинически вероятный» диагноз логопенической формы ППА (2 ключевых + 3 основных признака)	
Ключевые признаки	
1	Нарушение в виде поиска слов как в спонтанной речи так и в назывании предметов
2	Нарушение повторения слов и предложений
Основные признаки клинического диагноза	
1	Речевые (фонематические) ошибки в спонтанной речи и назывании
2	Сохранность понимания отдельных слов и значений предметов
3	Сохранность речевой продукции.
4	Отсутствие значимых аграмматизмов
Нейровизуализационные критерии для подтверждения диагноза (1 из 2)	
1	Атрофия задних отделов лобной и теменной доли преимущественно левого полушария по данным МРТ головного мозга
2	Гипоperfузия по данным SPECT или ПЭТ в задних отделах лобной и теменной доли левого полушария.