

Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии

Е.Е. Васенина✉, ORCID: 0000-0002-2600-0573, e-mail: hel_vas@mail.ru

О.С. Левин, ORCID: 0000-0003-3872-5923

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Нарушение речи при болезни Паркинсона (БП) является очень распространенным клиническим симптомом. К настоящему моменту структура речевых расстройств до конца не понятна, не существует единых подходов к классификации, не изучен эффект терапии.

Цель исследования: изучение и классификация возможных нарушений речи при БП, изучение взаимосвязи речевых расстройств с моторными и немоторными симптомами, а также поиск оптимальных терапевтических стратегий.

Материалы и методы. В исследование первично было включено 324 пациента с БП, из которых на основании тестирования было отобрано 77 пациентов (22,4%) с клинически значимым нарушением речи. Всем пациентам проводилась оценка двигательных нарушений (UPDRS-3), когнитивных нарушений при помощи Адденбрукской когнитивной шкалы, а также оценка аффективных нарушений.

Результаты. Методом кластерного анализа было выделено 4 подтипа речевых расстройств, которые были обозначены как дисфазия (адинамическая, диспросодическая, конструктивная и логопеническая). Ни одна из выделенных форм не была связана с тяжестью паркинсонизма и общей выраженностью когнитивного снижения, что позволило рассматривать дисфазию как отдельный клинический синдром. Диспросодическая дисфазия отличалась выраженностью аксиальных симптомов (F value = 3,279, $p < 0,05$), адинамическая была связана с более выраженной апатией (F value = 4,2, $p < 0,01$), конструктивная – с нарушением зрительно-пространственных функций (F value 29,93, $p < 0,0001$), а логопеническая – с более грубым дефицитом внимания.

Заключение. Речевые нарушения при БП гетерогенны и могут быть расценены как проявления дисфазии. Выделение различных ее подтипов позволит оптимизировать лечение пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дисфазия, речь, аксиальные симптомы, апатия, зрительно-пространственные функции, антидепрессанты

Для цитирования: Васенина Е.Е., Левин О.С. Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2020;(2):55–66. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Heterogeneity of speech disorders in Parkinson's disease: potential for classification, diagnostics and therapy

Elena E. Vasenina✉, ORCID: 0000-0002-2600-0573, e-mail: hel_vas@mail.ru

Oleg S. Levin, ORCID: 0000-0003-3872-5923

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Speech disorders in Parkinson's disease are a very common clinical sign. The structure of speech disorders is at the moment not fully understood, there is no unified approach to classification, therapy effects have not been studied.

Materials and methods: 324 PD patients were primarily included in the study, and from those the patients showing clinically significant speech disorders (22,4%) were selected. All the patients were assessed for motor disorders (UPDRS part 3), cognitive disorders (Addenbrooke's cognitive examination), as well as affective disorders.

Results: by means of cluster analysis we identified 4 subtypes of speech disorders as dysphasia (adynamic, disprosodic, constructive, and logopenic). None of the forms was associated with parkinsonism severity and general severity of cognitive impairment, which allowed to consider dysphasia as a separate clinical syndrome. Disprosodic dysphasia differentiated by severity of axial symptoms (F value = 3.279, $p < 0,05$), adynamic dysphasia was associated with more pronounced apathy (F value = 4,2, $p < 0,01$), constructive dysphasia – with impairment of visual-spatial functioning (F value 29,93, $p < 0,0001$), while logopenic dysphasia was associated with more severe attention deficiency.

Conclusion: Speech disorders in PD are heterogeneous and can be regarded as manifestations of dysphasia. Identification of various subtypes will allow for optimizing the treatment of PD patients.

Keywords: Parkinson's disease, dysphasia, speech, axial, apathy, visual-spatial, antidepressant

For citation: Vasenina E.E., Levin O.S. Heterogeneity of speech disorders in Parkinson's disease: potential for classification, diagnostics and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):55–66. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение речи при болезни Паркинсона (БП) является очень важным клиническим симптомом, который, по сути, находится на стыке моторных и немоторных проявлений. Частота речевых расстройств при БП широко варьирует в зависимости от классификации и методов оценки и, по некоторым данным, достигает 89% [1, 2]. Речевые расстройства могут возникать на самых ранних стадиях течения заболевания со значительным увеличением распространенности по мере прогрессирования болезни.

Классическим нарушением речи при БП является гипокинетическая дизартрия, которая рассматривается как один из моторных аксиальных симптомов. В основе развития нарушений речи в этом случае лежит гипокинезия и нарушение тонуса мускулатуры, которая участвует в производстве речи, что в итоге проявляется нарушением фонации (гипофония), монотонностью речи, «штампованной» усиленной артикуляцией, направленной на преодоление этих ограничений. 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 [3]. Речь становится прерывистой, напряженной, у некоторых пациентов выявляются повторения отдельных звуков и слогов, запинки и заикания, нарушение артикуляции [4]. Дополнительные трудности речевой продукции могут быть связаны с тремором, который, помимо конечностей, может вовлекать подбородок, язык, губы, усиливая нарушения произношения. Основной теорией развития гипокинетической дизартрии, как и других проявлений гипокинезии, является дофаминергический дефицит, что подтверждается выявленной рядом авторов связью нарушения речи со степенью дегенеративных изменений nigrostriарных зон [3].

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. Так, в исследовании Rusc J. с соавт. (2016) было показано, что увеличение дозы леводопы, наряду с улучшением движений в конечностях, может способствовать усилению громкости голоса и улучшению артикуляции гласных [5]. В то же время в другой работе отмечены противоположные данные: длительный прием леводопы не просто не улучшал показатели речи, а, наоборот, способствовал снижению мелодичности голоса [6]. Концепцию «гиподофаминергической» природы развития нарушений речи при БП ставит под сомнение и тот факт, что у пациентов с моторными флуктуациями не отмечается зависимости заиканий и других повторяющихся речевых феноменов (палилалии) от фазы «включения» или «выключения» [7]. Кроме того, у пациентов с лекарственными дискинезиями даже было отмечено усиление речевых нарушений в фазу «включения», что коррелировало с интенсивностью гиперкинезов. Это привело к тому, что парадоксальные ускорения речи и

многократные повторения букв и слогов в ряде источников даже рассматривались как одно из проявлений дискинезии, что позволяет их отнести не к гипо-, а к гипердофаминергическому симптому, который возникает на фоне избыточной сенситизации дофаминергических рецепторов [8]. Таким образом, даже при рассмотрении нарушений речи при БП исключительно как одного из двигательных нарушений данный симптом видится очень гетерогенным по природе возникновения, нейромедиаторному дисбалансу и, как следствие, вариабельному отклику на дофаминергическую терапию, что подчеркивает необходимость и целесообразность поиска подходов к его дифференцировке. Это актуально не только с позиции оптимизации медикаментозной терапии, но и при выборе кандидатов на нейрохирургическое лечение, учитывая, что и стимуляция глубинных структур, и деструктивные операции показывают очень неоднозначное влияние на нарушение речи у пациентов с БП [1].

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 клинически это может проявляться сходными с дизартрией проявлениями: 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 проявления афазии (дисфазии). Так, при использовании развернутых шкал для оценки афазии у значительного количества пациентов с БП выявляется снижение показателей спонтанной речи, называния, трудности генерации и активации речевого высказывания, что подчеркивает корковый генез этих нарушений и, как следствие, находит отражение в общем высоком коэффициенте афазии [9, 10]. В исследовании 2018 года у пациентов с БП с нарушением речи было отмечено снижение речевой активности (как фонетической, так и семантической), а также значительные трудности в назывании действий и подборе глаголов, соответствующих изображению. Пациенты демонстрировали снижение индекса и скорости генерации предложений и фраз, причем как произвольно, так и из предложенных слов и компонентов предложений, что было расценено авторами статьи как проявления вербальной адинамии. Отсутствие отклонений в тестах на невербальную активность (генерацию символов), а также отсутствие связи с другими когнитивными и поведенческими симптомами позволило расценивать речевые нарушения как изолированный симптом, а не только как следствие общей аспонтанности и брадифрении. Несмотря на отмеченный в исследовании положительный эффект леводопы, дофаминергическая терапия способствовала улучшению показателей речевой активности, при этом не оказывая существенного влияния на генерацию высказываний и подбор предложений, что позволяет предположить иные механизмы формирования данных расстройств [10].

В 2019 году были опубликованы результаты исследования Karim Johari с соавт., в которых, помимо нарушения «генерации» речевого высказывания у больных с БП, были отмечены трудности в интерпретации грамматически и синтаксически сложных конструкций, особенно если это было связано с изменением порядка слов, связующим местоимением или какими-то вложенными подчиненными предложениями [11]. Пациенты испытывали сложности при оценке соответствия фразы изображению, когда в предложении использовались местоимения, замена действующих лиц местами, а также при необходимости учета дополнительных условий (например, «девочка, которая обливает их из шланга» или «они обливают из шланга девочек» (тест: Paradis с соавт., 1987 г.)). В группе БП, по сравнению с контролем, отмечены трудности разграничения таких конструкций, как «скатерть на столе»/«стол под скатертью», при этом не было выявлено достоверных различий в понимании категорий типа «сын отца»/«отец сына», что говорит о нарушении сложных механизмов грамматической и синтаксической регуляции при сохранности понимания и семантических компонентов речи [11].

По некоторым данным, у пациентов с БП отмечается нарушение лексической структуры речи. Так, пациенты демонстрировали нарушение называния, особенно тех предметов, с которыми необходимо производить какие-то действия (например, молоток), при этом в «статичных» словах (гора) никакой аномии не выявлялось. Несмотря на то что не все исследования подтверждают лексические нарушения при БП, связь с движением, полученная в этой работе, а также трудности называния и подбора глаголов, по всей видимости, образуют какой-то «единый» комплекс, природа которого представляет несомненный интерес для дальнейшего изучения [11].

Помимо вербальной адинамии, нарушения синтаксиса и сложных грамматических конструкций, у пациентов с БП отмечено нарушение модулирования громкости речи и интонаций [12]. Несмотря на то что эти нарушения часто рассматриваются в аспекте гипокинетической дизартрии, причины и механизмы их возникновения выходят за рамки «мышечной» дисфонии. 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. 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 голоса у пациентов с БП [13].

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. 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.

Целью нашей работы являлось изучение и классификация возможных нарушений речи при БП, изучение взаимосвязи речевых расстройств с моторными и немоторными симптомами, а также поиск оптимальных терапевтических стратегий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 312 пациентов с установленным диагнозом БП согласно критериям Международного Общества Расстройств Движений (MDS, 2015 г.) [14]. Из них 64% составили женщины и 36% мужчины. Пациенты набирались методом сплошной выборки из тех, кто был направлен на консультацию в Центр экстрапиримидных заболеваний ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Средняя продолжительность заболевания по общей группе составила $5,4 \pm 3,1$ лет, средний возраст дебюта – $66,8 \pm 8,4$ лет. 18% пациентов находились на 1-й стадии заболевания, 45% – на 2-й и 37% – на 3-й стадии. Пациенты на 4-й и 5-й стадии в исследование не включались в связи с влиянием большого количества факторов и трудностями дифференцированной оценки речевых нарушений. Критерием исключения также было наличие умеренно тяжелой и тяжелой деменции.

Всем пациентам общей группы был проведен скрининговый тест на выявление нарушений речи, включавший тест на речевую активность (фонетическую и семантическую), называние (картинок и глаголов), а также оценку диалоговой речи в течение 3 минут с оценкой скорости, наличия пауз и различных вариантов парафазий, аграмматизмов, «наполненности» речи уточняющими словами, а также синтаксической структуры и грамотности построения предложений.

У 77 пациентов общей группы БП были выявлены значимые нарушения речи, выходящие за пределы изолированной дизартрии, что составило 24,7%. Эти пациенты вошли в основную группу. 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 также были включены в дальнейшее исследование как группа контроля.

Всем пациентам были проведены:

Для оценки речевых нарушений:

■ Разработанная нами и адаптированная на русский язык Шкала оценки афазии (в основу взята Бостонская шкала диагностики афазии (Boston Diagnostic Aphasia Examination, third edition, Edith Kaplan и Barbara Barresi, 2001 год) [15].

Для оценки когнитивных нарушений:

■ Адденбрукская когнитивная шкала (ACE-R) (Mioshi E., 2006, Левин О.С. и соавт., 2015) [16, 17].

Для оценки двигательных нарушений:

■ Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона, часть III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS, Fahn S., Elton R.L. и соавт., 1987) [18].

Для оценки аффективных и психотических нарушений:

■ Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983 г.) [19].

■ Шкала апатии (Starkstein S. et al., 2002) [20].

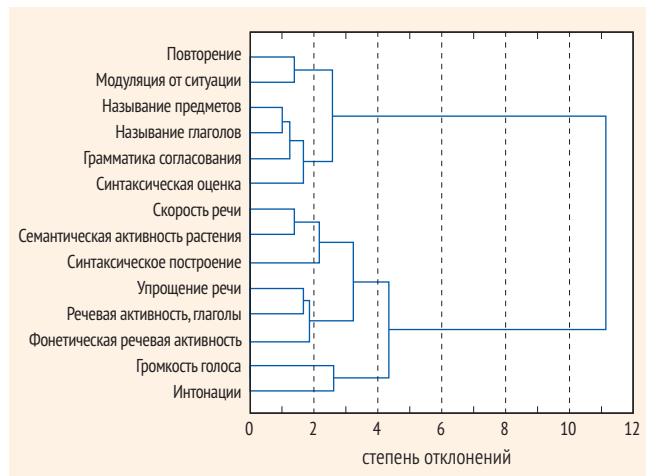
Статистическая обработка проводилась при помощи программ Statistica 8,0 и программного пакета статистического анализа R, версия 3.6.2 (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019 г.), с использованием базовых статистических анализов, корреляционного анализа, кластерного анализа, методов дисперсионного анализа (ANOVA): однофакторный, многофакторный – и повторных измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов основной группы оценивались речевые нарушения с применением разработанной нами Шкалы оценки афазии с последующим проведением кластерного анализа для выделения подтипов нарушений речи при БП. Результаты представлены на *рис. 1*.

● **Рисунок 1.** Результаты кластерного анализа пациентов основной группы

● **Figure 1.** Results of cluster analysis of patients of the main group



Было выделено 4 кластера, что позволило распределить и отнести пациентов к одному из подтипов:

1-й подтип характеризовался снижением потенции речевой продукции (снижением речевой активности, снижением генерации предложений и фраз, трудностями подбора глаголов), с общим замедлением скорости речи, нарушением модуляции речи, дополнительными паузами, которые преимущественно отмечались в самом начале фразы, на старте высказывания. Структура произносимого слова при этом не нарушалась. У этих пациентов не было выявлено аномии, не нарушалось повторение цифр, слов и фраз. Синтаксические, лексические компоненты речи,

а также понимание оставались интактными. Методом кофакторного анализа дизартрия была выявлена как значимый сопутствующий фактор ($F = 0,748, p < 0,05$).

2-й подтип был близок к первому, однако наиболее значимыми нарушениями в этом случае являлись грубое снижение модуляции речи и нарушение интонационного регулирования, а также разделение речи по слогам с акцентом на гласные, что отличало этот подтип от первого подтипа. Отмечались длинные паузы, связанные с продолжением гласных звуков в словах, а также появление дополнительных гласных между слогами и словами. Как и при первом подтипе, не было выявлено нарушения лексики и синтаксиса, аномии, понимание речи не страдало.

3-й подтип характеризовался нарушением построения и понимания синтаксически-сложных конструкций, трудностями генерации предложения, но в отличие от первого подтипа в этом случае трудности были связаны не с первичной инициацией, а с построением самой фразы и предложения. Понимание сложных конструкций значимо отмечалось в тех случаях, когда представленный материал касался взаимодействия объектов между собой, согласования первичного и подчиненного действия. Речь, так же как и в первых 2 подтипах, была замедленна, но паузы преимущественно выявлялись в ходе произнесения длинной фразы, не были заполнены дополнительными гласными. Сама структура произнесения слова не страдала. Отмечалось значительное «упрощение» фраз с ограниченным набором дополнительных слов.

4-й подтип проявлялся длительными паузами в речи с невозможностью подобрать нужное слово, причем это отмечалось не по отношению к целой фразе (как при 3-м), а в середине фразы, в итоге пациент мог прерваться прямо в середине произносимого предложения. Отмечены трудности генерации предложений, выбора глагола, у части пациентов выявлялась аномия. Наиболее значимые нарушения по Шкале афазии были выявлены в разделе «повторение», что отличало этих пациентов от 1-го подтипа, у которых нарушения повторения не выявлялись. Понимание речи оставалось интактным.

Все 4 подтипа могли сочетаться с дизартрией, однако явно выявляемый дефект был шире, чем просто проявление гипокинезии. Нам не удалось классифицировать выявленные нарушения в имеющиеся классификации афазии (несколько подтипов удовлетворяло одному и тому же типу афазии). Кроме того, часть случаев вообще было сложно расценить как проявления афатического дефекта. Поэтому нами был предложен термин «дисфазия» как интегративное понятие, которое позволило объединить различные подтипы нарушений речи в единую группу. По ключевому нарушению мы обозначили 4 подтипа дисфазии при БП:

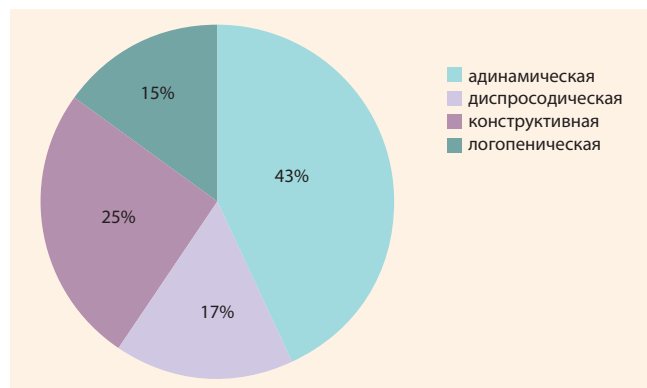
- 1-й подтип – адинамическая дисфазия,
- 2-й подтип – диспросодическая дисфазия,
- 3-й подтип – конструктивная дисфазия,
- 4-й подтип – логопеническая дисфазия.

Наибольшее количество пациентов основной группы соответствовали адинамической и конструктивной дис-

фазии (43 и 25% соответственно), другие формы отмечались реже. Распределение по типам дисфазии основной группы представлено на *рис. 2*.

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов основной группы по подтипам афазии

● **Figure 2.** Distribution of main group patients by aphasia subtypes

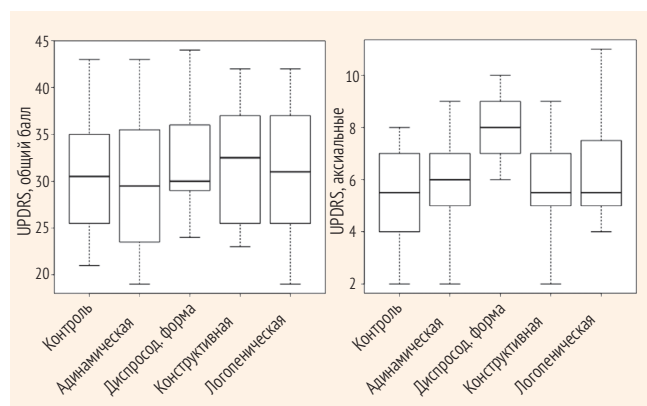


Связь подтипов дисфазии с двигательными нарушениями

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. Результаты представлены на *рис. 3*.

● **Рисунок 3.** Связь подтипов дисфазии с двигательными нарушениями при БП

● **Figure 3.** Connection of dysphasia subtypes to PD motor disorders

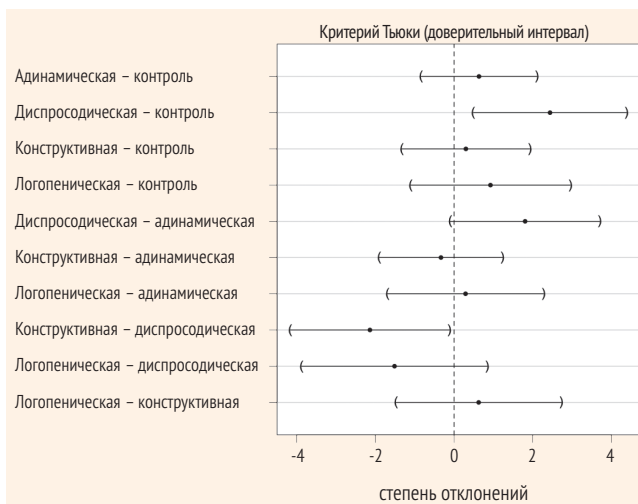


По общему баллу 3-го раздела шкалы UPDRS не было получено достоверной разницы ни между группами дисфазии, ни с контрольной группой, что говорит об отсутствии связи между нарушением речи и степенью тяжести двигательных нарушений при БП. Однако при сравнении только аксиальных симптомов 3-го раздела шкалы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

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 адинамической дисфазией ($p = 0,06$). Результаты представлены на *рис. 4*.

● **Рисунок 4.** Результаты сравнения различных групп дисфазии и контрольной группы по выраженности аксиальных нарушений

● **Figure 4.** Results of comparison of different groups of dysphasia and control group by the severity of axial disorders



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.

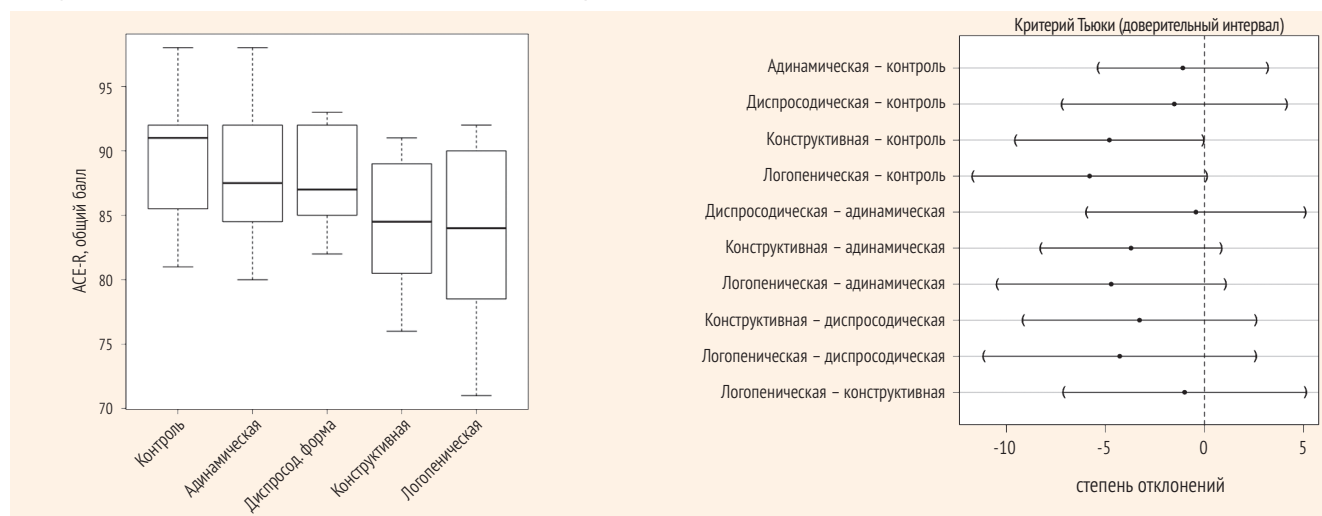
По общему баллу Адденбрукской шкалы группы достоверно отличались между собой ($Df = 4$, $\text{Sum Sq} = 341,7$, $\text{Mean Sq} = 85,44$, $F \text{ value} = 3,333$, $p < 0,05$). Сравнение групп представлено на *рис. 5*.

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

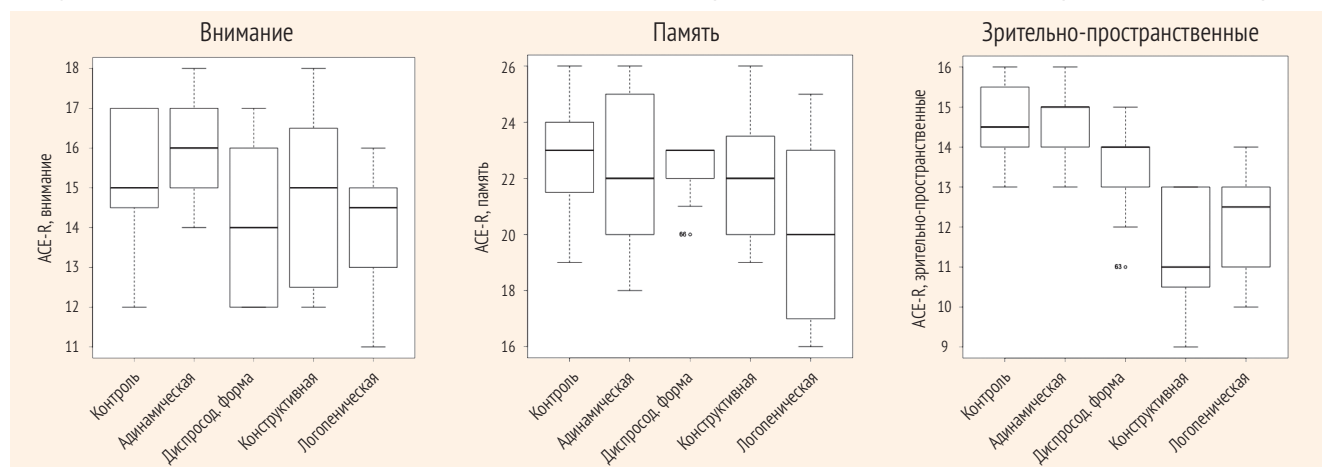
Группы достоверно различались по субтестам ACE-R «Речевая активность», причем как с контрольной группой, так и между собой ($Df = 4$, $\text{Sum Sq} = 128,54$, $\text{Mean Sq} = 32,14$, $F \text{ value} = 28,8$, $p < 0,0001$), а также по субшкале «Речь» ($Df = 4$, $\text{Sum Sq} = 39,83$, $\text{Mean Sq} = 9,96$, $F \text{ value} = 3,43$, $p < 0,05$). Причем именно речевая активность являлась наиболее значимым признаком, отличающим все подтипы дисфазии от контрольной группы.

Кроме того, мы сравнили группы по субтестам Адденбрукской шкалы «Внимание», «Память» и «Зрительно-пространственные функции». Результаты представлены на *рис. 6*.

- **Рисунок 5.** Зависимость общей оценки Адденбрукской когнитивной шкалы от типа выявленной дисфазии при БП
- **Figure 5.** Dependence of the overall Addenbroke's Cognitive Examination assessment on the type of dysphasia detected in PD



- **Рисунок 6.** Сравнение различных субтестов Адденбрукской когнитивной шкалы по группам дисфазии и с контрольной группой
- **Figure 6.** Comparison of different subtests of the Addenbroke's Cognitive Examination by dysphasia groups and control group



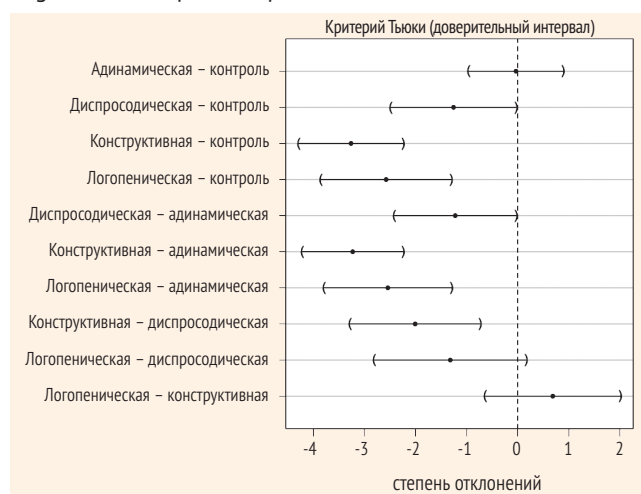
По показателям уровня внимания 5 групп достоверно отличались между собой ($Df = 4$, $\text{Sum Sq} = 34,24$, $\text{Mean Sq} = 8,56$, F value – 3,01, $p < 0,05$), при этом попарное сравнение контрольной группы и группы дисфазии между собой не выявило достоверно значимых различий, за исключением разницы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

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 ($Df = 4$, $\text{Sum Sq} = 143,95$, $\text{Mean Sq} = 35,99$, F value – 29,93, $p < 0,0001$) (рис. 7).

Наиболее значимые различия были получены между контрольной группой и конструктивной дисфазией ($p < 0,001$), а также логопенической дисфазией ($p < 0,001$). Кроме того, зрительно-пространственные нарушения достоверно различались между различными подтипами

- **Рисунок 7.** Сравнение различных вариантов дисфазий по степени зрительно-пространственных нарушений
- **Figure 7.** Comparison of different variants of dysphasias by degree of visuospatial impairment



дисфазий: конструктивной и адинамической ($p < 0,001$), конструктивной и диспросодической ($p < 0,001$), а также логопенической и адинамической ($p < 0,001$). Была отмечена разница диспросодической дисфазии с контрольной группой и адинамической дисфазией ($p < 0,05$).

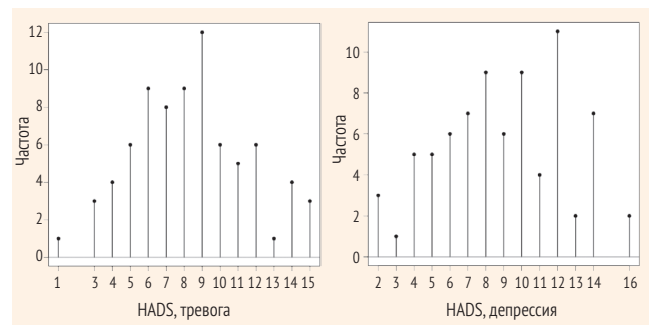
Связь подтипов дисфазии с аффективными нарушениями

Клинически значимые тревожные нарушения выявлялись у 46 пациентов (59,7%) по основной группе, причем у 58,7% из них 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 (рис. 8). 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 ($Df = 4$, $\text{Sum Sq} = 52,7$, $\text{Mean Sq} = 13,17$, $F \text{ value} = 1,33$, $p = 0,27$), так

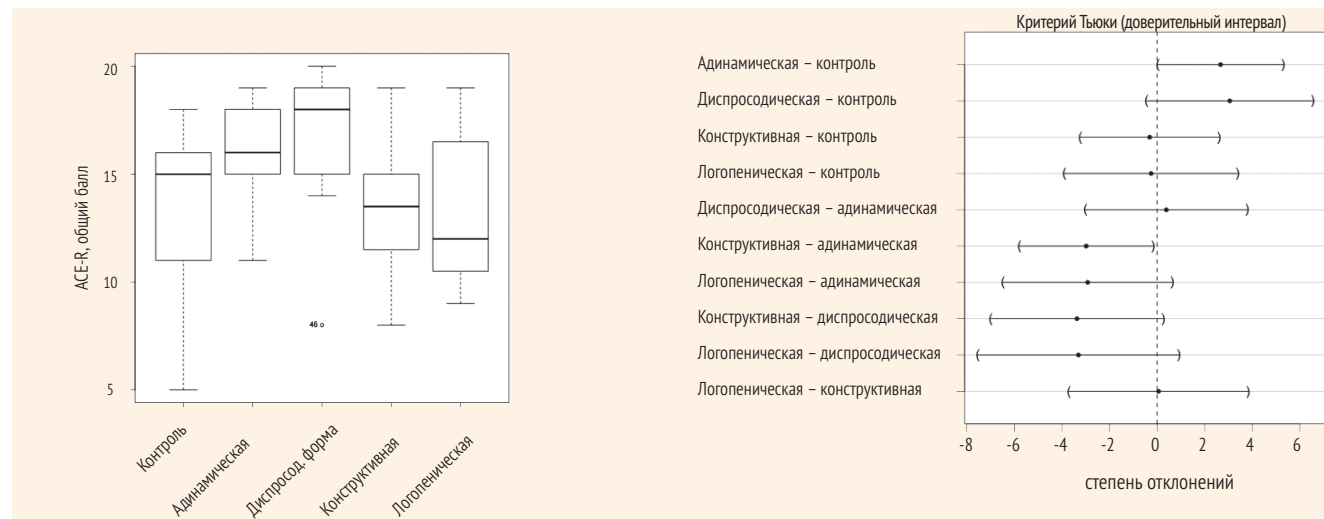
● **Рисунок 8.** Распределение оценок по Госпитальной шкале тревоги и депрессии в основной группе

● **Figure 8.** Distribution of ratings according to the Hospital Anxiety and Depression Scale in the main group



● **Рисунок 9.** Сравнение контрольной и основной групп по степени выраженности апатии

● **Figure 9.** Comparison of the control and main groups by the degree of severity of apathy



и по оценке депрессии ($Df = 4$, $\text{Sum Sq} = 12,7$, $\text{Mean Sq} = 3,19$, $F \text{ value} = 0,26$, $p = 0,9$). 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.

Средний балл в основной группе по шкале апатии составил $14,6 \pm 3,4$, при этом были выявлены достоверные различия между различными подгруппами дисфазии и контрольной группой ($Df = 4$, $\text{Sum Sq} = 164,0$, $\text{Mean Sq} = 41,01$, $F \text{ value} = 4,2$, $p < 0,01$) (рис. 9).

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

Прогностическая оценка эффективности симптоматической терапии в зависимости от подтипа дисфазии

Из включенных 107 пациентов (77 основная группа и 30 контрольная), 92 пациента прошли повторное обследование через 6 месяцев и 84 пациента через 12 месяцев. Целью проспективного наблюдения была оценка влияния симптоматической терапии (усиление дофаминергической терапии, добавление к лечению ингибитора холинэстеразы (ИХЭ) или мемантина, назначение антидепрессантов группы селективных ингибиторов серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов серотонина и

норадреналина) на показатели речевой функции. Первично выбор препаратов симптоматической терапии был ориентирован на основные симптомы (двигательные, когнитивные и аффективные нарушения), их эффект на речевую функцию оценивался вторично. Динамика показателей субшкалы ACE-R «Речевая активность» в период через 6 и 12 месяцев по основной группе представлена на рис. 10.

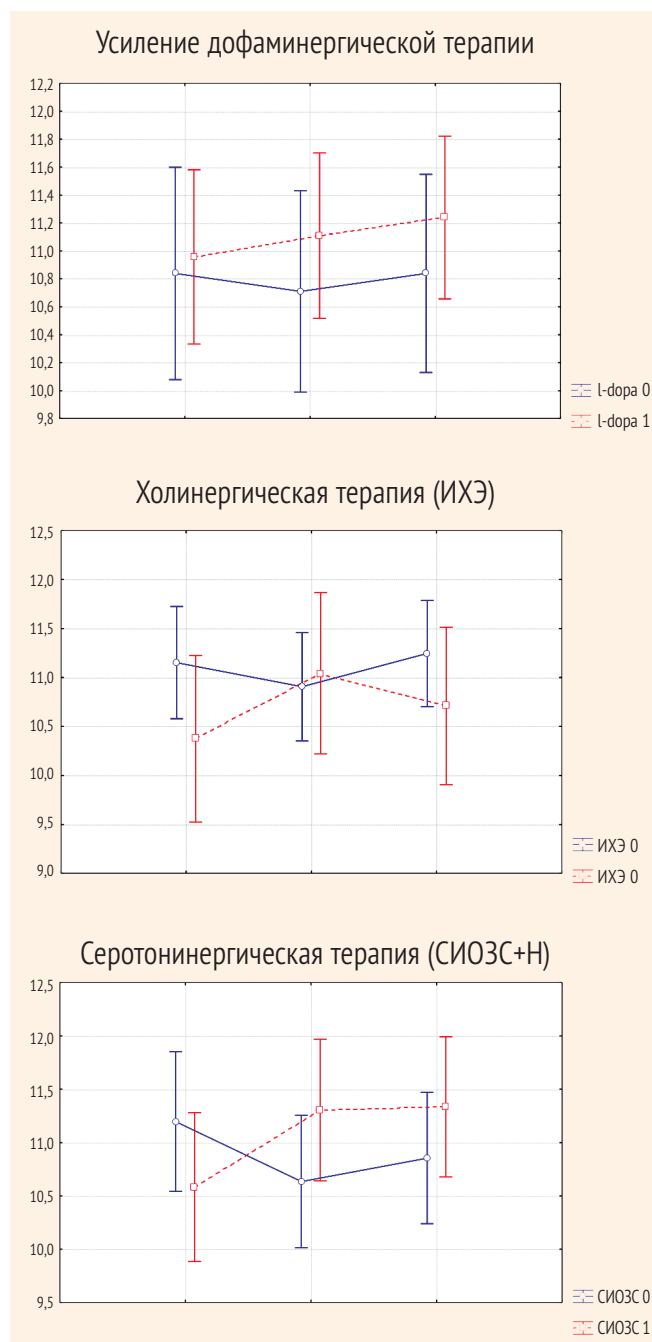
Достоверный эффект в виде улучшения показателей речевой активности был достигнут при назначении антидепрессантов группы СИОЗС и СИОЗСН, однако при учете других изменений терапии (усиление дофаминергической терапии, добавление ИХЭ) в качестве кофакторов значимость данной разницы нивелировалась, что, возможно, было связано с недостаточной репрезентативностью выборки. При анализе отдельно по группам дисфазии была отмечена разница по эффекту различных терапевтических стратегий, которая, однако, не достигала статистической достоверности, что требует расширения исследования с включением большего количества пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере достаточной большой выборки пациентов с БП нам удалось выявить нарушения речи, выходящие за пределы дизартрии у 22,4% пациентов. Можно предположить, что частота 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 стадией 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 к тому или иному подтипу. Для обозначения речевых нарушений при БП нами был предложен термин «дисфазия», который позволил объединить сложный симптомокомплекс тех нарушений, которые были выявлены у пациентов. Учитывая наличие дизартрии, снижение мотивации и другие аффективные нарушения, общую брадифрению, а также сопутствующий когнитивный дефицит, даже при «наличии» коркового уровня поражения термин «афазия» в этом случае не очень применим. В целом трудности классификации и методологии оценки нарушений речи отмечены при большинстве нейродегенеративных заболеваний. В тех случаях, когда речевые нарушения развиваются первично (фокальные дегенерации, речевая форма деменции с тельцами Леви или атипичный вариант болезни Альцгеймера), их возможно рассматривать как афатическое расстройство, что и привело к созданию термина «первично прогрессирующая афазия» (ППА) [21, 22]. Выделены аграмматический вариант ППА, семантическая деменция и логопенический вариант ППА, обсуждается первично прогрессирующая апраксия

● **Рисунок 10.** Динамика оценки речевой активности при проспективном наблюдении в зависимости от назначенной симптоматической терапии

● **Figure 10.** Dynamics of speech activity assessment in prospective observation depending on the prescribed symptomatic therapy



речи как отдельная нозологическая форма [23, 24]. Однако при более диффузных нейродегенеративных процессах может вовлекаться достаточно большое количество речевых зон, корковый уровень тесно переплетается с субкортикальным уровнем поражения, определенный вклад вносят когнитивные и аффективные нарушения, что требует поиска иных подходов к оценке и классификации. На примере более 1000 пациентов с нейродегенеративными заболеваниями нами было

выделено 8 различных подтипов речевых нарушений, которые были объединены общим термином «дисфазия». В этом случае тип дисфазии (в отличие от традиционной классификации афазии) определяется не поражением «типичной» зоны, а нарушением речи на каком-то определенном уровне (инициация, программирование (синтаксическое, лексическое и т. д.), реализация, обратный контроль и т. д.). Такой системный подход в случае диффузных нейродегенеративных процессов более применим, учитывая многоуровневость поражения. В данной работе 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. с соавт. для обозначения подобных вариантов нарушений речи у пациентов с БП [10]. Не было выявлено достоверной связи адинамической дисфазии с тяжестью симптомов паркинсонизма, а также когнитивными нарушениями, что позволяет ее расценивать как отдельный синдром, развивающийся вне общей гипокинезии и брадифрении, 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) [25]. Диспросодические нарушения типичны для прогрессирующего надъядерного

паралича, кортикобазального 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 постральными нарушениями и расстройством ходьбы [26], 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. [11], 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. А.Р. Лурия отмечал, что для составления общей программы и речевой структуры различные части планируемого высказывания помещаются в своеобразное квазипространство, что и определяет их взаимодействие и соотношение друг с другом, то есть человек как бы визуализирует то, что он хочет сказать [27]. 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 развитие 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 «фоноло-

гической» обратной речевой петли, что проявляется доминирующим нарушением повторения в структуре речевых расстройств [23]. 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, вариabельность ее форм и патогенетических механизмов. Было показано, что есть формы с дополнительными семантическими нарушениями, аномией, а в ряде случаев может отмечаться изолированное нарушение повторения [28]. 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 [29]. 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 дисfazией в целом отмечены более значимые когнитивные нарушения, что связано с тем, что функция внимания является общей для многих когнитивных процессов.

Нам видится выделение различных подтипов дисfazии важным не только с теоретической, но и с практической точки зрения. Учитывая разный уровень поражения, вариabельный нейромедиаторный дисбаланс, можно предполагать, что выявление того или иного речевого нарушения может стать важной основой выбора препаратов симптоматической терапии. Дифференцированный подход к дисfazиям, возможно, будет важен и при выборе кандидатов на нейрохирургическое лечение, при котором показаны очень вариabельные и неоднозначные данные по эффекту на речевую функцию. Например, при адинамической дисfazии, которая нами была отнесена к «гиподофаминергическому» состоянию, можно предполагать положительный эффект стимуляции, а вот в случае конструктивной и логопенической, скорей всего, нет, однако, естественно, это требует дальнейшего изучения.

Нами был проведен анализ эффективности дофаминергической, холинергической (ИХЭ) терапии и добавления антидепрессантов группы СИОЗС+Н в целом по основной группе с клинически значимым нарушением речи. Достоверное улучшение было отмечено только у тех пациентов, которые получали СИОЗСН (в нашем исследовании большинство пациентов получали венлафаксин). Дофаминергическая и холинергическая терапия по-разному действуют в зависимости от типа дисfazии и,

безусловно, эффективны, однако в рамках данной статьи эти данные мы не приводим. Положительный эффект серотонинергической терапии на речь и ранее был отмечен целой серией работ. В 2012 году были опубликованы данные, что у пациентов с большим депрессивным расстройством на фоне терапии СИОЗС отмечалось улучшение не просто подбора слов, но и акустических параметров речи, что позволило предположить единство патогенетических механизмов депрессии и нарушений речи [30]. В плацебо-контролируемом исследовании была показана способность СИОЗС улучшать речь у пациентов с мультисистемной атрофией, а у пациентов с инсультом эта группа препаратов уменьшала проявление дисfazии [31, 32]. Серотонинергические антидепрессанты являются препаратами первой линии в лечении лобно-височной деменции, при котором был показан положительный эффект этой группы как на поведенческие, так и речевые нарушения [33]. Учитывая очень высокий уровень депрессии, тревоги и апатии, полученный нами по основной группе, что коррелировало с развитием некоторых вариантов дисfazии, назначение серотонинергических антидепрессантов у пациентов с БП в качестве симптоматической терапии абсолютно оправданно. Тревога при любом состоянии, особенно с асимметричными двигательными нарушениями (инсульт, БП), резко усугубляет нарушение устойчивости за счет влияния на автоматическую регуляцию баланса. Апатия и депрессия тесно связаны с когнитивным снижением, что требует обязательного учета сопутствующих аффективных нарушений при ведении пациента. В большинстве случаев у пациентов с БП мы используем венлафаксин (СИОЗСН) в качестве препарата первого выбора с учетом его противотревожного действия и возможности уменьшать проявления апатии. За счет дополнительного норадренергического компонента можно улучшить уровень внимания и когнитивных функций в целом. Кроме того, именно норадренергические нарушения часто обсуждаются как один из компонентов постуральных нарушений, устойчивости и других аксиальных симптомов, что и делает венлафаксин предпочтительным среди других антидепрессантов [34]. Доза колеблется в зависимости от выраженности дефицита, но в среднем составляет 150 мг, которые удобнее и целесообразнее принимать в виде пролонгированных форм (Велаксин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение речи при БП имеет гетерогенный генез, поэтому выделение дисfazии как отдельного клинического синдрома позволяет дифференцировать различные подтипы речевых расстройств. Выявленные нами корреляции различных подтипов дисfazии позволяют оптимизировать и дифференцировать подходы к терапии пациентов.



Поступила / Received 15.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2020
Принята в печать / Accepted 05.02.2020

Список литературы

- Арефьева А.П., Скрипкина Н.А., Васенина Е.Е. Речевые нарушения при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(9):32–36. doi: 10.17116/jnevro201911909232.
- Dashtipour K., Tafreshi A., Lee J., Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches. *Neurodegenerative Disease Management*. 2018;8(5):337–348. doi: 10.2217/nmt-2018-0021.
- Sapir S. Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 2014;57(4):1330–1343. doi: 10.1044/2014_jsl-hr-s-13-0039.
- Rusz J., Cmejla R., Ruzickova H., Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2011;129(1):350–367. doi: 10.1121/1.3514381.
- Rusz J., Tykalová T., Klempíř J. et al. Effects of dopaminergic replacement therapy on motor speech disorders in Parkinson's disease: longitudinal follow-up study on previously untreated patients. *J Neural Transm*. 2016;123:379–387. doi: 10.1007/s00702-016-1515-8.
- Wolfe V.I., Garvin J.S., Bacon M., Waldrop W. Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-DOPA. *Journal of Communication Disorders*. 1975;8(3):271–279. doi: 10.1016/0021-9924(75)90019-2.
- Fabbri M., Guimarães I., Cardoso R. et al. Speech and Voice Response to a Levodopa Challenge in Late-Stage Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*. 2017;8:432. doi: 10.3389/fneur.2017.00432.
- Tykalová T., Rusz J., Čmejla R. et al. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study. *J Neural Transm*. 2015;122:1135–1142. doi: 10.1007/s00702-015-1363-y.
- Herrera E., Cuertos F., Ribacoba R. Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*. 2012;50(14):3636–3640. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016.
- Magdalinou N.K., Golden H.L., Nicholas J.M., Wittonpanich P. et al. Verbal dyspraxia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate. *Neurocase*. 2018;24(4):204–212. doi: 10.1080/13554794.2018.1527368.
- Johari K., Walenski M., Reifegerste J. et al. A dissociation between syntactic and lexical processing in Parkinson's disease. *J Neuro-linguistics*. 2019;51:221–235. doi: 10.1016/j.jneuroling.2019.03.004.
- Chen Y.-W., Watson P.J. Speech production and sensory impairment in mild Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am*. 2017;141(5):3030–3041. doi: 10.1121/1.4980138.
- Friedman J.H. Misperceptions and Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;374:42–46. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.059.
- Postuma R.B., Berg D., Stern M. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
- Fong M.W.M., Van Patten R., Fucetola R.P. The Factor Structure of the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Third Edition. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25(7):772–776. doi: 10.1017/S1555617719000237.
- Mioshi E., Dawson K., Mitchell J., Arnold R., Hodges J.R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1078–1085. doi: 10.1002/gps.1610.
- Левин О.С., Лавров А.Ю., Ляшенко Е.А., Васенина Е.Е., Трусова Н.А., Датиева В.К., Макотрова Т.А., Пилипенко А.Ю. Валидизация русскоязычной версии модифицированной Адденбрукской когнитивной шкалы для диагностики болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(6):36–39. doi: 10.17116/jnevro20151156236-39.
- Fahn S., Elton R.L. UPDRS program members Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Goldstein M., Calne D.B. (eds.). *Recent developments in Parkinson's disease*. Macmillan Healthcare Information, Florham Park; 1987. Vol. 2, pp. 153–163.
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- Starkstein S. Apathy in Parkinson's disease: Diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord*. 2012;27(2):174–178. doi: 10.1002/mds.24061.
- Mesulam M.-M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49(4):425–432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/11310619>.
- Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
- Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(6):3–12. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-va-2/2014/6/031997-72982014620/annotation>.
- Botha H., Josephs K.A. Primary Progressive Aphasia and Apraxia of Speech. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):101–127. doi: 10.1212/CON.0000000000000699.
- Utianski R.L., Duffy J.R., Clark H.M. et al. Prosodic and phonetic subtypes of primary progressive apraxia of speech. *Brain Lang*. 2018;184:54–65. doi: 10.1016/j.bandl.2018.06.004.
- Kotagal V. Is PIGD a legitimate motor subtype in Parkinson disease? *Annals of clinical and translational neurology*. 2016;3(6):473–477. doi: 10.1002/acn3.312.
- Лурья А.Р. О патологии грамматических операций. В: Смирнов А.А. (ред.). *Известия АПН РСФСР. Выпуск 3: Вопросы педагогической психологии*. М.; Л.: Изд-во Акад. пед. наук РСФСР; 1946. С. 61–98. Режим доступа: http://elib.gnpbu.ru/text/izvestiya-apn_vyp3_1946/go_2/fs/0/.
- Leyton C.E., Hodges J.R. Towards a Clearer Definition of Logopenic Progressive Aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(11):396. doi: 10.1007/s11910-013-0396-6.
- Giannini L., Irwin D.J., McMillan C.T. et al. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. *Neurology*. 2017;88(24):2276–2284. doi: 10.1212/WNL.0000000000004034.
- Mundt J.C., Vogel A.P., Feltner D.E., Lenderking W.R. Vocal acoustic biomarkers of depression severity and treatment response. *Biol Psychiatry*. 2012;72(7):580–587. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.015.
- Friess E., Kuempfel T., Modell S. et al. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(7):432–437. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.04.002.
- Huang J., Liu X., Luo X. et al. Effects of Fluoxetine on Poststroke Dysphagia: A Clinical Retrospective Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(11):3320–3327. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.034.
- Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Нейропсихиатрические нарушения при деменции: механизмы развития и подходы к коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(6):58–65. doi: 10.17116/jnevro20171176258-65.
- Richard I.H., Mc Dermott M.P., Kurlan R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(16):1229–1236. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182516244.

References

- Arefyeva A.P., Skripkina N.A., Vasenina E.E. Speech disorders in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(9):32–36. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911909232.
- Dashtipour K., Tafreshi A., Lee J., Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches. *Neurodegenerative Disease Management*. 2018;8(5):337–348. doi: 10.2217/nmt-2018-0021.
- Sapir S. Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 2014;57(4):1330–1343. doi: 10.1044/2014_jsl-hr-s-13-0039.
- Rusz J., Cmejla R., Ruzickova H., Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2011;129(1):350–367. doi: 10.1121/1.3514381.
- Rusz J., Tykalová T., Klempíř J. et al. Effects of dopaminergic replacement therapy on motor speech disorders in Parkinson's disease: longitudinal follow-up study on previously untreated patients. *J Neural Transm*. 2016;123:379–387. doi: 10.1007/s00702-016-1515-8.
- Wolfe V.I., Garvin J.S., Bacon M., Waldrop W. Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-DOPA. *Journal of Communication Disorders*. 1975;8(3):271–279. doi: 10.1016/0021-9924(75)90019-2.

7. Fabbri M., Guimarães I., Cardoso R. et al. Speech and Voice Response to a Levodopa Challenge in Late-Stage Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*. 2017;8:432. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00432>.
8. Tykalová T., Rusz J., Čmejla R. et al. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study. *J Neural Transm*. 2015;122:1135–1142. doi: 10.1007/s00702-015-1363-y.
9. Herrera E., Cuetos F., Ribacoba R. Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*. 2012;50(14):3636–3640. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016.
10. Magdalinou N.K., Golden H.L., Nicholas J.M., Witoonpanich P. et al. Verbal adynamia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate. *Neurocase*. 2018;24(4):204–212. doi: 10.1080/13554794.2018.1527368.
11. Johari K., Walenski M., Reifegerste J. et al. A dissociation between syntactic and lexical processing in Parkinson's disease. *J Neurolinguistics*. 2019;51:221–235. doi: 10.1016/j.jneuroling.2019.03.004.
12. Chen Y.-W., Watson P.J. Speech production and sensory impairment in mild Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am*. 2017;141(5):3030–3041. doi: 10.1121/1.4980138.
13. Friedman J.H. Misperceptions and Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;374:42–46. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.059.
14. Postuma R.B., Berg D., Stern M. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
15. Fong M.W.M., Van Patten R., Fucetola R.P. The Factor Structure of the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Third Edition. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25(7):772–776. doi: 10.1017/S1355561719000237.
16. Mioshi E., Dawson K., Mitchell J., Arnold R., Hodges J.R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1078–1085. doi: 10.1002/gps.1610.
17. Levin O.S., Lavrov A.Y., Lyashenko E.A., Vasenina E.E., Trusova N.A., Datieva V.K., Makotrova T.A., Pilipenko A.Y. Validation of the Russian version of the modified Addenbrooke's cognitive examination for Alzheimer's disease diagnosis. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(6):36–39. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151156236-39.
18. Fahn S., Elton R.L. UPDRS program members Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Goldstein M., Calne D.B. (eds.). *Recent developments in Parkinson's disease*. Macmillan Healthcare Information, Florham Park; 1987. Vol. 2, pp. 153–163.
19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
20. Starkstein S. Apathy in Parkinson's disease: Diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord*. 2012;27(2):174–178. doi: 10.1002/mds.24061.
21. Mesulam M.-M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49(4):425–432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11310619>.
22. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
23. Vasenina E.E., Levin O.S. Primary progressive aphasia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(6):3–12. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/6/031997-72982014620/annotation>.
24. Botha H., Josephs K.A. Primary Progressive Aphasia and Apraxia of Speech. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25(1):101–127. doi: 10.1212/CON.0000000000000699.
25. Utianski R.L., Duffy J.R., Clark H.M. et al. Prosodic and phonetic subtypes of primary progressive apraxia of speech. *Brain Lang*. 2018;184:54–65. doi: 10.1016/j.bandl.2018.06.004.
26. Kotagal V. Is PIGD a legitimate motor subtype in Parkinson disease? *Annals of clinical and translational neurology*. 2016;3(6):473–477. doi: 10.1002/acn3.312.
27. Luria A.R. On the pathology of grammatical operations. In the book: Smirnov A.A. (ed.). *Izvestiya APN RSFSR. Issue 3: Issues of pedagogical psychology*. Moscow, Leningrad: Publishing house of the Academy of Sciences of the RSFSR; 1946. pp. 61–98. (In Russ.) Available at: http://elib.gnpbu.ru/text/izvestiya-apn_vyp3_1946/go_2.fs,0/.
28. Leyton C.E., Hodges J.R. Towards a Clearer Definition of Logopenic Progressive Aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(11):396. doi: 10.1007/s11910-013-0396-6.
29. Giannini L., Irwin D.J., McMillan C.T. et al. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. *Neurology*. 2017;88(24):2276–2284. doi: 10.1212/WNL.0000000000004034.
30. Mundt J.C., Vogel A.P., Feltner D.E., Lenderking W.R. Vocal acoustic biomarkers of depression severity and treatment response. *Biol Psychiatry*. 2012;72(7):580–587. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.015.
31. Friess E., Kuempfel T., Modell S. et al. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(7):432–437. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.04.002.
32. Huang J., Liu X., Luo X. et al. Effects of Fluoxetine on Poststroke Dysphagia: A Clinical Retrospective Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(11):3320–3327. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.034.
33. Vasenina E.E., Gan'kina O.A. Neuropsychiatric disorders in dementia: mechanisms and treatment approach. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6):58–65. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171176258-65.
34. Richard I.H., Mc Dermott M.P., Kurlan R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(16):1229–1236. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182516244.

Информация об авторах:

Васенина Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент, кафедра неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: hel_vas@mail.ru

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Information about the authors:

Elena E. Vasenina, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: hel_vas@mail.ru

Oleg S. Levin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia