

DOI: 10.26693/jmbs06.05.028

УДК 616.831-005.1-06:616.89-008.434.5-07-08

Некрасова Н. О., Руденко С. Ю., Тихонова Л. В.

## ПОСТІНСУЛЬТНА АФАЗІЯ У КОНТЕКСТІ СУЧАСНИХ ПОГЛЯДІВ НА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЮ МОВНОЇ ФУНКЦІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

**Мета.** Дана робота висвітлює клінічний досвід фахівців з різних країн, клінік та неврологічних напрямків, для формування актуального погляду на нейрофізіологію мовної функції, а також особливості патології, діагностики та лікування афазії, як одного з найбільш інвалідизуючих проявів, що супроводжують ішемічний інсульт.

**Результати.** У зв'язку з активним використанням сучасних методів нейровізуалізації при проведенні наукових досліджень, з'явилася велика кількість нових даних про особливості роботи головного мозку в нормі і при патології. Зважаючи на суттєві недоліки, класична модель функціонування такого когнітивного домену, як мова, не просто зазнала значних змін, а була переглянута практично повністю. Тепер вона не обмежується лише рамками двох ключових ділянок – Брока і Верніке, а також не ігнорує існування підкоркових структур та зв'язків. Вся сукупність структур, що забезпечують функцію мовлення, об'єднують у поняття «мовний коннектом». До нього відносять чотири основних групи асоціативних зв'язків: лобово-скроневі, потилично-тім'яні, потилично-скроневі і міжлобові (або фронтально-фронтальні). Ураження кожної з груп має певну симптоматику, яку об'єднують у декілька типових клінічних патернів. Такий підхід дозволяє клініцистам по-новому поглянути на діагностику мовних порушень, а також істотно розширити терапевтичні можливості в цій області.

**Висновки.** Використання діагностичних шкал та тестів, нейровізуалізаційних методів, а також біомаркерів когнітивно-афатичного зниження тепер спрямовано не тільки на пошук уражених структур кори великих півкуль, а й на інтерпретацію клінічної картини у вигляді так званих дисконнекційних синдромів, що є наслідком ураження зв'язків у білій речовині. А терапевтичні та реабілітаційні опції, що ґрунтуються на сучасних нейровізуалізаційних даних (зокрема, з використанням дифузно-зв'язаної магнітно-резонансної томографії), дозволяють значно покращити ефективність лікування та відновлення втрачених функцій. Проте, ця область залишається дуже перспективною для подальшого вивчення та проведення більш масштабних наукових досліджень.

**Ключові слова:** афазія, постінсультна афазія, ішемічний інсульт, когнітивні порушення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР «Клініко-інструментальні, нейропластичні та ендотеліальні зміни при судинних та травматичних захворюваннях», № держ. реєстрації 0119U002892.

**Вступ.** Ішемічний інсульт є найбільш інвалідизуючим станом серед усіх неврологічних розладів [1]. Афазія, як одна з безпосередніх причин інвалідизації, виникає в середньому у 21-37% пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт [2]. Вона не тільки обмежує комунікацію між лікарем і пацієнтом, але і є важливим фактором, що ускладнює збір анамнезу та інтерпретацію результатів неврологічного огляду. Крім того, якість життя хворих з порушеннями мови суттєво знижується, вони відчувають значні труднощі при взаємодії з соціумом, перестают будувати нові комунікативні зв'язки.

У зв'язку активним використанням сучасних методів нейровізуалізації при проведенні наукових досліджень, з'явилася велика кількість нових даних про особливості роботи головного мозку в нормі і при патології. Зокрема, класична модель функціонування такого когнітивного домену, як мова, не просто зазнала значних змін, а була переглянута практично повністю [3]. Це дозволяє клініцистам по-новому поглянути на діагностику мовних порушень, а також істотно розширити терапевтичні можливості в цій області.

**Мета дослідження.** Поєднання клінічного досвіду фахівців різних країн, клінік та неврологічних напрямків, для формування актуального погляду на нейрофізіологію мовної функції, а також особливості патології, діагностики та лікування афазії є сучасним та актуальним, що і зумовлює мету даної роботи.

### Класична модель Брока-Верніке-Ліхтгейма-Гешвінда

Класична модель нейрофізіології мови, на якій частково базується і сучасна теорія, заснована переважно на роботах фахівців XIX століття – П. Брока, К. Верніке та Л. Ліхтгейма, а згодом (друга половина XX століття) переглянута та доповнена американським неврологом Н. Гешвіндом. Класична модель певною мірою стала революційною в галузі нейронаук, так як її основною ідеєю є теорія про функціональну спеціалізацію різних областей головного мозку (що було вкрай спірним

питанням в той час). Зокрема, автори поділяли мову як когнітивний домен на дві основні сфери - розуміння (сенсорна функція) і відтворення (моторна функція) [4].

Кожній з функцій, згідно з моделлю, відповідає певна ділянка на поверхні кори великих півкуль - моторна ділянка Брока і сенсорна ділянка Верніке. Проблема полягає в тому, що досі не існує єдиного загальноприйнятого визначення того, які саме структури входять до складу цих областей. Безумовно, усереднений варіант – це задня частина нижньої лобової звивини для області Брока, і задня частина верхньої скроневої звивини для сенсорної області Верніке [5].

Завдяки доповненням Гешвінда, деякі неоднозначні аспекти оригінальних праць були істотно конкретизовані. Він припустив, що звернена усна мова спочатку обробляється слуховою корою, а потім направляється в область Верніке для забезпечення подальшого розуміння почутого. При читанні, інформація спочатку потрапляє в зорову кору, звідти перенаправляється в кору кутової звивини, а потім в область Верніке. Після цього, при необхідності формування вербальної відповіді (або при читанні вголос), інформація перенаправляється по дугоподібному пучку в область Брока, де створюється певна рухова програма, яка потім передається на первинну моторну кору (в нижній відділі прецентральної звивини), а звідти направляється до ядер черепних нервів, що забезпечує безпосередньо артикуляційний компонент мови. Зв'язок між перерахованими структурами (а головним чином між зонами Брока і Верніке) забезпечується за допомогою дугоподібного пучка (це одне з ключових нововведень, внесених Гешвіндом) [4].

Попри загальну думку наукової спільноти [6] щодо застарілості класичної моделі, вона продовжує використовуватися як у повсякденній клінічній практиці, так і в сфері медичної освіти. Водночас, класична модель має три основних, і що важливо, істотні недоліки [7]:

1. Обмеження моделі в рамках двох ключових областей – Брока і Верніке.
2. Відсутність єдиної думки про межі цих областей.
3. Ігнорування підкіркових структур і зв'язків (крім дугоподібного пучка).

Наявність цих недоліків свідчить про те, що класична модель втратила насамперед свою клінічну актуальність. Наприклад, при діагностиці та лікуванні набутих розладів мови зовсім не враховуються симптоми, що виникають при ураженні структур або зв'язків, що не входять в класичну модель (мозочок, таламус та ін.).

Безумовно, класична модель залишається основою нашого розуміння того, що таке мова у

нейрофізіологічному сенсі, проте наука не стоїть на місці, і організація цієї системи, а також зв'язків всередині неї, виявилися набагато більш складними, ніж уявлялося спочатку [8].

### Сучасні уявлення про нейрофізіологію мови, або мовний коннектом

Згідно з сучасними літературними даними, до так званого мовного коннектому слід відносити чотири основних групи асоціативних зв'язків: лобово-скроневої, потилично-тім'яні, потилично-скроневої і міжлобової (або фронто-фронтальні). Також певну роль відіграють променистість таламусу і корково-підкіркові петлі, що з'єднують кору великих півкуль з базальними гангліями, мозочком і стовбуром мозку [9]. Далі ми більш детально розглянемо коннект з типів.

Лобово-скроневої зв'язки містять у собі дугоподібний та гачкоподібний пучки, систему волокон крайньої капсули і нижній лобово-потиличний пучок. Зокрема, гачкоподібний пучок з'єднує орбітальну і латеральну частини кори лобової частки зі скроневою полюсом, передньою частиною кори скроневої частки, парагіпокампулярною звивиною і мигдалиною. Він забезпечує семантичну обробку мовної інформації, що було певною мірою підтверджено появою семантичних розладів у пацієнтів, яким з тих чи інших причин проводили резекцію гачкоподібного пучка [10].

Другий елемент лобово-скроневої групи – це система волокон крайньої капсули (в англійській літературі – EmC або «extreme capsule fiber system»). Вона містить в собі пучки, розташовані між острівцем (латерально) і огорожею (медіально). Цей альтернативний шлях пов'язує передню-нижню частину лобової частки з корою скроневої частки, і забезпечує синтаксичну та семантичну обробку мовних даних [11].

Остання складова лобово-скроневої групи – це нижній лобово-потиличний пучок. Він пов'язує нижню і медіальну частини потиличної частки спочатку зі скроневою часткою, а потім з нижньою лобовою звивиною і ще декількома зонами кори лобової частки. Передбачається, що даний пучок також відіграє роль у семантичній обробці [12].

Потилично-тім'яні і потилично-скроневої зв'язки містять у собі середній і нижній поздовжні пучки, а також вертикальний потиличний пучок. Поздовжні пучки з'єднують кору скроневої частки (скронева поле, верхня скронева звивина) з корою потиличної частки (вторинна зорова кора), і частковотім'яної частки (кутова звивина). За наявними даними, ці зв'язки можуть бути важливі для забезпечення розуміння мови, або семантичної обробки [13]. Вертикальний потиличний пучок, що з'єднує латеральну потилично-скроневою (веретеноподібну) звивину з нижньою і верхньою. Передбачається,

що він забезпечує вміння будувати граматично правильні конструкції, а також здатність рахувати [14].

Міжлобові (фронтально-фронтальні) волокна представлені, здебільшого лобовим косим пучком, який з'єднує нижні відділи лобової частки з пре-супплементарною моторною корою. За даними авторів [15] цей пучок відіграє основну роль у забезпеченні відтворення усної мови, що частково підтверджується результатами сучасних досліджень. Крім перерахованих вище типів довгих асоціативних зв'язків, також важливу роль в обробці мови грають і більш короткі волокна, що з'єднують сусідні ділянки кори.

### Афазія і її місце в спектрі когнітивних порушень

Когнітивні функції – це основа людської сутності та індивідуальності. Коректна робота цієї сфери дозволяє нам не просто існувати як живий організм, а виконувати свої перш за все людські завдання – мислити, працювати, займатися творчістю, інше. У цьому сенсі мова – це найважливіший аспект соціальної взаємодії, і різні порушення мови не просто значно знижують якість життя, а певною мірою відгороджують людину від соціуму.

За визначенням, афазія – це набуте порушення мови, викликане вогнищевим пошкодженням головного мозку [16]. Таке визначення дозволяє відмежувати афазію від вроджених порушень, рухових мовних розладів (дизартрії, дисфонії, заїкання та апраксії мови), а також психіатричної патології (мутизму, шизофазії, інше).

Ішемічний інсульт є найбільш частою причиною виникнення афазії, вона виникає в середньому у 21-37% пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт [2, 17]. Результати декількох незалежних досліджень показують, що має місце певний зв'язок між віком пацієнтів і наявністю у них афазії. Так, хворі з афазією, в середньому, старше і мають більший ризик її виникнення, при цьому більше двох третин ішемічних інсультів трапляється після 65 років [18].

Серед хворих, що мають один тип афазії, існує певна варіабельність у клінічній картині, уражених структурах та інших критеріях [19].

Тому, на цю мить існує два принципово різних підходи до класифікації афазії. Перший, більш традиційний, бере за основу уражені зони кори (англійською – region-wise lesion symptom mapping – RLSM), а другий, більш інноваційний – уражені зв'язки білої речовини (connectome lesion-symptom mapping – CLSM) [20]. Обидва підходи можуть застосовуватися в повсякденній клінічній практиці, проте друга, коннектом-орієнтована концепція, має кілька вагомих переваг. Зокрема, вона дозволяє знаходити логічне пояснення складним

атиповим випадкам, і виділяти їх в так звані дисконекційні синдроми. Це важливий момент через те, що в основі постінсультних афатичних порушень лежить не тільки пряме пошкодження кори в межах певного судинного басейну, але і пошкодження субкортикальних волокон білої речовини. Відповідно, дана концепція дозволяє брати до уваги не тільки безпосередню зону інфаркту, а й віддалені ділянки, які хоч і не зазнали ішемії, проте були «відключені» за рахунок пошкодження структур білої речовини [21]. Крім того, описаний підхід також враховує певний ступінь індивідуальних біологічних особливостей кожної людини, що за останніми даними в два рази підвищує точність прогнозу відновлення мовних здібностей [3]. При цьому необхідно мати на увазі, що структури, відповідальні за когнітивні функції (в тому числі і мову) мають набагато більшу анатомо-фізіологічну варіабельність у різних індивідів, ніж структури, що забезпечують примітивні функції [3]. Це обумовлено як індивідуальною анатомо-фізіологічною варіабельністю, так і можливою наявністю якогось атипового вогнища основного захворювання (у контексті ішемічного інсульту – ішемічного вогнища), або відразу декількох вогнищ, або присутністю супутньої патології. Більш того, варіабельність проявів афазії при ішемічному інсульті в рази вище, ніж при нейродегенеративних розладах. Саме тому при комплексній діагностиці так важливо оцінювати індивідуальний патерн мовних порушень для кожного конкретного пацієнта. Існує декілька типових клінічних патернів постінсультної афазії:

1. **Повільна (nonfluent) афазія.** За Бостонською класифікацією була відома як «афазія Брока». Основна відмінна риса даного типу - бідність і зайва простота відтворюваної мови. Характерні аграматизм і телеграфізм (замість «я пішов на футбол з сином», пацієнт може сказати «я пішов футбол син»), фонологічні (іноді семантичні) парафазії, неможливість проговорити більш-менш довгу послідовність слів, між окремими мовними конструкціями виникають тривалі паузи. Мова гіпофонічна та інтонаційно не забарвлена [22]. Можуть зберігатися часто вживані прості фрази («як справи», «котра година») і дискурсиви (слова-паразити). Характерний ТОТ-феномен («на кінчику язика»), тобто пацієнт може згадати якесь забуте слово, якщо нагадати йому перші літери. Крім того, порушені письмова мова і повторення, при цьому здатність до розуміння зберігається. Якщо попросити пацієнта виконати якусь команду, яка не вимагає вербальної комунікації, наприклад, закрити очі, то він зможе це зробити [16, 23].

Всупереч класичному переконанню, такий тип афазії виникає не тільки при ураженні задньої частини нижньої лобової звивини («ділянки

Брока»). Ті чи інші елементи можуть проявлятися при ураженні верхньої скроневої звивини, надкрайової звивини, задньої частини острівцевої частки, латеральної частини префронтальної кори, центральної премоторної кори, пре-супплементарної моторної кори [19, 24] і звісно, структур білої речовини, а саме системи міжлобових зв'язків (лобового косоного пучка), лобово-скроневи зв'язків (передньої частини дугоподібного пучка) і частково потилично-скроневи зв'язків (вертикального потиличного пучка) [15]. При цьому, якщо мова йде про ураження нервових шляхів, то найбільший ступінь дефіциту буде спостерігатися в зонах так званого «пляшкового горлечка», тобто в тих місцях, де починається або закінчується певний пучок.

**2. Швидка (fluent) афазія.** За Бостонською класифікацією була відома як «афазія Верніке». При такій афазії первинним дефектом є порушення сприйняття окремих фонетичних елементів, тобто звуків та їх комбінацій. Це клінічно проявляється у вигляді порушення розуміння мови (як усної, так і письмової) при збереженні її швидкості. Характерний феномен «відчуження», при якому пацієнт не може пов'язати звукову оболонку слова з його змістом, при цьому кожен раз один і той же звук може сприйматися з різним ступенем варіативності і викривленості [22]. Усне мовлення відносно збережено, пацієнт говорить багато і досить швидко, проте розповідь не несе ніякого смислового навантаження («словесна окрошка»). Іноді має місце ТОТ-феномен. Присутня велика кількість парафазій, як правило, семантичних. Іноді характерний феномен ехолалії (пацієнт повторює звернені до нього питання, а не відповідає на них) [16, 23].

Швидка афазія виникає не тільки при ураженні задньої частини верхньої скроневої звивини («ділянки Верніке»), але також і більш передніх її відділів, нижньої скроневої звивини, кутовий звивини, передньо-нижнього відділу тім'яної частки, системи потилично-тім'яних і потилично-скроневи зв'язків [15, 19, 24]. При цьому ураження скроневого полюса більше співвідноситься з порушеною семантичною обробкою (тобто побудовою логікограматичних зв'язків), а ураження нижньої скроневої звивини - з розумінням сенсу слів. Більшість наявних на цю мить досліджень показують, що варіанти «швидкої» афазії характерні для більш літніх пацієнтів, а варіанти «повільної» афазії - для більш молодих [18].

**3. Тотальна (глобальна) афазія.** Поєднує в собі елементи як повільної, так і швидкої афазії – втрачається здатність і до відтворення, і до розуміння, і до повторення [16, 23]. Виникає при великих інсультах з масивним ураженням лобової і скроневої часток, а також білої речовини. Часто асоційована з порушенням інших когнітивних

сфер, а також геміпарезом, гемігіпестезією і геміанопсією.

**4. Провідникова афазія.** Особливий варіант, що характеризується порушенням здатності до повторення, а розуміння і відтворення при цьому збережені. Мовлення супроводжується великою кількістю парафазій, які хворі не усвідомлюють, а отже, не намагаються виправити [16, 23]. Виникає при ураженні дугоподібного пучка, часто в області кутової та надкрайової звивин. Однак, ураження скроневої і тім'яної часток, переважно в області задньої частини надкрайової звивини, що не залучають верхню скроневу звивину, також можуть супроводжуватися провідниковою афазією [25].

**5. Аномічна афазія.** Характеризується порушенням здатності до називання об'єктів, при збереженні швидкості мови та її розуміння. Пацієнт не може підібрати потрібне слово для того, щоб назвати той чи інший предмет, у важких випадках мова стає «порожньою», тобто у реченнях практично відсутні будь-які іменники. Аномічна афазія не має чіткої локалізації ураження [26]. У разі коркових синдромів, то аномія виникає при ураженні кутової звивини, задньої частини верхньої скроневої звивини, частково - надкрайової звивини. Однак, в структурі дисконекційних синдромів розлади називання можуть зустрічатися при ураженні досить великої кількості структур, включаючи скронево-потилічні, скронево-тім'яні, і лобово-скроневи групи зв'язків [19].

### Діагностика

Спектр діагностичних можливостей, які використовуються для визначення афазії, досить широкий. Класифікувати їх можна наступним чином:

- Шкали та тести.
- Методи нейровізуалізації.
- Методи лабораторної діагностики (біомаркери когнітивно-афатичного зниження).

Найбільш відомі на даний момент діагностичні шкали і тести:

1. Western Aphasia Battery-Revised, WAB-R (Західна батарея афазії) – комплексний тест, що дозволяє глибоко і якісно оцінити всі лінгвістичні компоненти, проте вимагає значних тимчасових витрат (понад 90 хвилин), додаткової кваліфікації та платних матеріалів у вигляді картинок і візуальних інструкцій [27].
2. Boston Diagnostic Aphasia Examination, BDAE (Бостонський тест діагностики афазії) – ще один комплексний тест для оцінки всіх лінгвістичних компонентів. Вимагає від 90 до 120 хвилин на виконання, додаткової кваліфікації, а також матеріали у вигляді картинок і візуальних інструкцій.

3. Philadelphia Naming Test, PNT (Філадельфійський тест називання) – дозволяє діагностувати розлади називання, швидкості, розуміння і повторення. Однак, не залучає сфери читання і письма. Має довгий (90 хвилин) і короткий (30 хвилин) варіанти [28].
4. Mini linguistic state examination, MLSE – новий тест (2020 рік), спрямований на раннє виявлення насамперед первинно прогресуючої афазії при нейродегенеративній патології, проте підходить і для постінсультної афазії [29].
5. Aphasia Rapid Test (Швидкий тест на афазію) і Aphasia Bedside Check (Швидке підтвердження афазії) - скринінгові тести, що дозволяють швидко (до 10 хвилин) оцінити мову пацієнта і зафіксувати наявні порушення. Ці тести сучасні (2013 і 2014 рік), високочутливі, високоспецифічні, та не вимагають додаткової кваліфікації [30].

Найбільш раціональним з точки зору часових витрат, рівня специфічності та чутливості буде використання біля ліжка хворого одного з «швидких» тестів, описаних вище, а також однієї з популярних «когнітивних» шкал, наприклад MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Це дозволить провести комплексну оцінку когнітивних функцій хворого і виявити можливі порушення. Варто відзначити, що шкали, розроблені для діагностики афазії, є досить стійкими до змін мови, пов'язаних з віком. Тому, якщо при проведенні оцінки мови хворого за допомогою таких шкал було виявлено якесь відхилення, то воно найімовірніше пов'язане з афазією, ніж з віковими змінами мови (age related language changes, ARLC) [18].

У контексті афазії, нейровізуалізаційні методи (КТ, МРТ) грають лише допоміжну роль. Вони дозволяють виявити вогнище основного захворювання в головному мозку (наприклад, ділянку ішемії або інфаркту при ішемічному інсульті), а безпосередньо мовні порушення та їх характеристики оцінюються клінічно за допомогою перерахованих вище тестів. Однак, такий сучасний метод, як дифузійно-зважена МРТ (DWI), дозволяє оцінити стан зв'язків в підкірковій білій речовині, що є важливим елементом в діагностиці дисконнекційних синдромів [21]. DWI-MPT враховує певний ступінь індивідуальних біологічних особливостей кожної людини, що, підвищує точність прогнозу по відновленню мовлення, і дозволяє знайти логічне пояснення атипичним клінічним випадкам. Зокрема, при використанні DWI можна оцінити розміри і товщину окремих структур білої речовини, наприклад дугоподібного пучка. У дослідженні Forkel і співавторів (2014) була виявлена наступна закономірність

у хворих, що перенесли ішемічний інсульт: чим більший дугоподібний пучок в здоровій півкулі, тим краще прогноз по відновленню мовних функцій [3].

Клінічні дані, отримані за допомогою діагностичних шкал та тестів необхідно підкріплювати даними більш об'єктивних методів обстеження. Одним з перспективних напрямків у цій галузі є визначення біомаркерів когнітивно-афатичного зниження в сироватці крові, плазмі та лікворі [31]. Їх можна розділити на 3 групи:

1. Біомаркери запалення (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-1 $\beta$ , СРБ).
2. Біомаркери оксидативного стресу (8-OHdG, МДА).
3. Фактори росту (BDNF, ІФР-1).

Біомаркери запалення включають в себе в першу чергу клас інтерлейкінів (ІЛ). Це ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-16 і ІЛ-1 $\alpha$ . Вони відіграють важливу роль в імунній регуляції та формуванні запальної відповіді. У нормі концентрація цих речовин в центральній нервовій системі досить низька, проте при пошкодженні (наприклад, такому як ішемічний інсульт) вона істотно зростає. Зокрема, було відзначено, що рівні ІЛ-6 в сироватці крові, а також ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 в лікворі у постінсультних хворих з когнітивними порушеннями (в тому числі з афазією) істотно вище, ніж у таких без когнітивних порушень. Крім того, була виявлена певна кореляція між високими рівнями зазначених цитокінів і зниженими результатами при виконанні нейропсихологічних тестів (коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальська Когнітивна шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)) [32]. В дослідженні [33] було встановлено, що високі рівні ІЛ-8 свідчать про базове когнітивне зниження (в гострому періоді), в той час, як ІЛ-12 – про подальше когнітивне зниження (в ранньому відновному періоді).

Інформативним з групи біомаркерів запалення є С-реактивний білок (СРБ). Підвищення його концентрації може впливати на когнітивні функції (в тому числі мову) шляхом реалізації двох патогенетичних механізмів. По-перше, порушується функція ендотелію, що знижує активність проліферації гладком'язових елементів в стінці судин, а це своєю чергою сприяє атерогенезу та утворення пінистих клітин. Пінисті клітини здатні викликати безпосереднє пошкодження нервової тканини, а отже, і порушення когнітивних функцій. По-друге, високі рівні СРБ активують систему комплементу, яка запускає каскад реакцій, що деструктивно впливають на речовину головного мозку [34]. В дослідженні [35] було встановлено, що при концентрації СРБ вище 30,35 мг/л ризик виникнення когнітивних порушень істотно зростає (чутливість ~ 80,42%).

Біомаркери оксидативного стресу, а саме 8-гидрокси-дезоксигуанозин (8-OHdG) і малондіальдегід (MDA), також можуть бути пов'язані з когнітивно-афатичним зниженням. Причому 8-OHdG корелює з порушеннями, що з'являються в перший місяць після інсульту [36], а MDA не має такої часової залежності [37].

Наступна група біомаркерів – це фактори росту. Найбільш перспективною речовиною є нейротрофічний фактор мозку (BDNF), який залучений в процеси нейропластичності після перенесеного ішемічного інсульту. Причому концентрація речовини в крові знижується при пошкодженні нервової тканини, і саме його низькі рівні асоційовані з когнітивно-афатичним зниженням (позитивна кореляція з даними MMSE) [38]. Наступний біомаркер з цієї групи - інсуліноподібний фактор росту - 1 (ІФР-1), високі концентрації якого асоційовані з кращим відновленням втрачених функцій, і більш сприятливим прогнозом. У тому числі прогноз по відновленню мовних функцій частково залежить і від базового рівня ІФР-1 в гострому періоді ішемічного інсульту [39].

#### Лікування та реабілітація хворих з афазією

Відновлення мовних функцій є частиною загального процесу реабілітації постінсультних пацієнтів і проводиться в комплексі з корекцією інших порушень [22]. Можливості відновлення мовного дефекту залежать від великої кількості факторів. Це локалізація і розміри інфаркту, наявність супутньої патології, дегенеративно-атрофічних змін, стать і вік пацієнта, його преморбідний когнітивний рівень, а також різні соціальні обставини: побутові умови, підтримка родичів, доступність засобів реабілітації, інше [40].

Комплексний підхід до лікування хворих з постінсультною афазією, містить у собі кілька складових. Це логопедична терапія, когнітивно-поведінкова терапія, лікувальна фізкультура, і фармакологічна підтримка, причому для досягнення найкращого ефекту, стратегія лікування повинна охоплювати всі ці методи [22].

Мовна логопедична терапія (speech-language therapy, SLT) є золотим стандартом і невід'ємною частиною лікування афазії. Вона являє собою комплекс вправ, спрямованих на корекцію порушень, пов'язаних з різними мовними компонентами (фонологічним, семантичним, інше). Результат такої терапії визначають своєчасність, регулярність, системність, а також динамічний підбір навантажень з урахуванням зворотного зв'язку, що формується в ході занять [17]. При цьому важливо створювати максимально стимулюючі умови для спонтанного відновлення мови – як в рамках ло-

гопедичних занять, так і під час звичайної повсякденної активності [22]. Для SLT справедлива теза «чим раніше-тим краще», тобто необхідно починати інтенсивну терапію якомога раніше (в перші три місяці після інсульту), так як в подальшому ефективність реабілітаційних заходів значно знижується. У сучасних дослідженнях з використанням фМРТ було показано, що SLT допомагає не тільки відновлювати нормальну роботу нейронів, але і дозволяє будувати нові нейрональні зв'язки. Це свідчить про те, що ступінь відновлення порушених мовних функцій залежить, по-перше, від нейропластичності і нейрореактивності тканини, що оточує ядро інфаркту, тобто зони так званої «ішемічної напівтіні», і по-друге, від функціональної реорганізації ділянок, розташованих в невідомантній півкулі симетрично вогнищу інфаркту [41]. Зокрема, Forkel і співавтори. (2014) виявили наступну закономірність: чим більший за розмірами дугоподібний пучок в здоровій півкулі, тим краще прогноз по відновленню мовних функцій [3].

Медикаментозна терапія постінсультної афазії є скоріше додатковим підтримуючим елементом, ніж основним методом лікування. Найбільш перспективним в контексті збільшення реабілітаційного потенціалу, вважається вплив на нейро-медіаторні системи (холінергічну, глутаматергічну, серотонінергічну) з метою стимуляції нейрональної активності в зазначених вище зонах («ішемічної напівтіні» і певних ділянках в невідомантній півкулі). У ряді досліджень показана певна ефективність інгібіторів холінергези, антидепресантів з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), антагоністів N-метіл-D-аспартат-рецепторів (NMDA-рецепторів). Зокрема, застосування донепезилу, інгібітора холінергези (ІХЕ), у пацієнтів з постінсультною афазією сприяло поліпшенню відновлення спонтанного мовлення, а також показників розуміння і називання. СІЗЗС покращують мовні здібності за рахунок зменшення тривоги і депресії, а також сприяють більшій залученості пацієнта в процес реабілітації. А антагоністи NMDA рецепторів зменшують ексайтотоксичність, тобто гіперактивація глутаматних рецепторів, що має доведену ефективність у відстроченій терапії постінсультної афазії [40].

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** У роботі надано актуальний погляд світової наукової спільноти на нейрофізіологію мовної функції, а також особливості патології, діагностики та лікування афазії, як одного з найбільш інвалідизуючих проявів, що супроводжують ішемічний інсульт. Ця область і надалі залишається перспективною для подальшого вивчення та проведення більш масштабних наукових досліджень.

## References

1. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, et al. Early rehabilitation after stroke: A narrative review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):59. PMID: 29116473. PMCID: PMC5802378. doi: 10.1007/s11883-017-0686-6
2. Safronova MN, Kovalenko AV, Mizyurkina OA, Ten SB. Faktory, vliyayushchie na vosstanovlenie rechi pri postinsultnykh afaziyakh [Factors affecting the recovery of speech during post-add-on aphasias]. *Meditsina v Kuzbasse.* 2018;(4):34-9. [Russian]
3. Forkel SJ, Catani M. Lesion mapping in acute stroke aphasia and its implications for recovery. *Neuropsychologia.* 2018;115:88-100. PMID: 29605593. PMCID: PMC6018610. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.036
4. Tremblay P, Dick AS. Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain Lang.* 2016;162:60-71. PMID: 27584714. doi: 10.1016/j.bandl.2016.08.004
5. Mesulam M-M, Thompson CK, Weintraub S, Rogalski EJ. The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. *Brain.* 2015;138(Pt8):2423-37. PMID: 26112340. PMCID: PMC4805066. doi: 10.1093/brain/awv154
6. Poeppel D, Emmorey K, Hickok G, Pytkkänen L. Towards a new neurobiology of language. *J Neurosci.* 2012;32(41):14125-31. PMID: 23055482. PMCID: PMC3495005. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3244-12.2012
7. Hagoort P. The neurobiology of language beyond single-word processing. *Science.* 2019;366(6461):55-8. PMID: 31604301. doi: 10.1126/science.aax0289
8. Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Kalra L, Murphy DGM, Williams SCR, et al. Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain.* 2014;137(Pt7):2027-39. PMID: 24951631. doi: 10.1093/brain/awu113
9. CORRIGENDUM to the language connectome: New Pathways, New Concepts: New Pathways, New Concepts. *Neuroscientist.* 2017;23(1):95. PMID: 32048907. doi: 10.1177/1073858416688145
10. Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain.* 2013;136(Pt6):1692-707. PMID: 23649697. PMCID: PMC3673595. doi: 10.1093/brain/awt094
11. Griffiths JD, Marslen-Wilson WD, Stamatakis EA, Tyler LK. Functional organization of the neural language system: dorsal and ventral pathways are critical for syntax. *Cereb Cortex.* 2013;23(1):139-47. PMID: 22275482. PMCID: PMC3601415. doi: 10.1093/cercor/bhr386
12. Sarubbo S, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Struct Funct.* 2013;218(1):21-37. PMID: 22200882. doi: 10.1007/s00429-011-0372-3
13. Bouhali F, Thiebaut de Schotten M, Pinel P, Poupon C, Mangin J-F, et al. Anatomical connections of the visual word form area. *J Neurosci.* 2014;34(46):15402-14. PMID: 25392507. PMCID: PMC6608451. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4918-13.2014
14. Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, Malik F, Martersteck A, Wieneke C, et al. A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain.* 2013;136(Pt8):2619-28. PMID: 23820597. PMCID: PMC3722349. doi: 10.1093/brain/awt163
15. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, editors. *Bradley and daroff's neurology in clinical practice.* 2-volume set. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2021.
16. Saxena S, Hillis AE. An update on medications and noninvasive brain stimulation to augment language rehabilitation in post-stroke aphasia. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(11):1091-107. PMID: 28847186. doi: 10.1080/14737175.2017.1373020
17. Ellis C, Urban S. Age and aphasia: a review of presence, type, recovery and clinical outcomes. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23(6):430-9. PMID: 26916396. doi: 10.1080/10749357.2016.1150412
18. Fridriksson J, den Ouden D-B, Hillis AE, Hickok G, Rorden C, Basilakos A, et al. Anatomy of aphasia revisited. *Brain.* 2018;141(3):848-62. PMID: 29360947. PMCID: PMC5837461. doi: 10.1093/brain/awx363
19. Yourganov G, Fridriksson J, Rorden C, Gleichgerrcht E, Bonilha L. Multivariate connectome-based symptom mapping in post-stroke patients: Networks supporting language and speech. *J Neurosci.* 2016;36(25):6668-79. PMID: 27335399. PMCID: PMC4916245. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4396-15.2016
20. Bonilha L, Nesland T, Rorden C, Fillmore P, Ratnayake RP, Fridriksson J. Mapping remote subcortical ramifications of injury after ischemic strokes. *Behav Neurol.* 2014;2014:215380. PMID: 24868120. PMCID: PMC4017848. doi: 10.1155/2014/215380
21. Kurushina OV, Barulin AE, Kurakova EA, Ansarov KhSh. Narusheniya rechi i ikh korrektsiya u patsientov posle insulta [Violations of speech and their correction in patients after stroke]. *Meditsinskiy sovet.* 2017;(5):28-32. [Russian]

22. Brust JCM. *Current diagnosis & treatment neurology*. Third edition. 3rd ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2018.
23. Halai AD, Woollams AM, Lambon Ralph MA. Predicting the pattern and severity of chronic post-stroke language deficits from functionally-partitioned structural lesions. *NeuroImage Clin*. 2018;19:1-13. PMID: 30038893. PMCID: PMC6051318. doi: 10.1016/j.nicl.2018.03.011
24. Forkel SJ, Rogalski E, Drossinos Sancho N, D'Anna L, Luque Laguna P, Sridhar J, et al. Anatomical evidence of an indirect pathway for word repetition. *Neurology*. 2020;94(6):e594-606. PMID: 31996450. PMCID: PMC7136066. doi: 10.1212/WNL.0000000000008746
25. Yourganov G, Smith KG, Fridriksson J, Rorden C. Predicting aphasia type from brain damage measured with structural MRI. *Cortex*. 2015;73:203-15. PMID: 26465238. PMCID: PMC4689665. doi: 10.1016/j.cortex.2015.09.005
26. Kertesz A. The Western Aphasia Battery: a systematic review of research and clinical applications. *Aphasiology*. 2020;2020:1-30. doi: 10.1080/02687038.2020.1852002
27. Walker GM, Schwartz MF. Short-form Philadelphia naming test: rationale and empirical evaluation. *Am J Speech Lang Pathol*. 2012;21(2):S140-53. doi: 10.1044/1058-0360(2012/11-0089)
28. Patel N, Peterson KA, Ingram R, Storey I, Cappa SF, Catricala E, et al. The Mini Linguistic State Examination (MLSE): a brief but accurate assessment tool for classifying Primary Progressive Aphasias [Internet]. bioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.06.02.20119974
29. Buivolova O, Vinter O, Bastiaanse R, Dragoy O. The Aphasia Rapid Test: adaptation and standardisation for Russian. *Aphasiology*. 2021;35(5):730-44. doi: 10.1080/02687038.2020.1727836
30. Zhang X, Bi X. Post-stroke cognitive impairment: A review focusing on molecular biomarkers. *J Mol Neurosci*. 2020;70(8):1244-54. PMID: 32219663. doi: 10.1007/s12031-020-01533-8
31. Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, Nekrasova I, Shestakov V. Cytokine response, tract-specific fractional anisotropy, and brain morphometry in post-stroke cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(7):1752-9. PMID: 29610037. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.004
32. Narasimhalu K, Lee J, Leong YL, Ma L, De Silva DA, Wong MC, et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline. *Int J Stroke*. 2015;10(4):513-8. PMID: 23489773. doi: 10.1111/ijs.12001
33. Guo J, Su W, Fang J, Chen N, Zhou M, Zhang Y, et al. Elevated CRP at admission predicts post-stroke cognitive impairment in Han Chinese patients with intracranial arterial stenosis. *Neurol Res*. 2018;40(4):292-6. PMID: 29451096. doi: 10.1080/01616412.2018.1438224
34. Irimie C-A, Vârciu M, Irimie M, Ifteni P-I, Minea D-I. C-reactive protein and T3: New prognostic factors in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(10):2731-7. PMID: 30056003. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.047
35. Liu Z, Liu Y, Tu X, Shen H, Qiu H, Chen H, et al. High serum levels of malondialdehyde and 8-OHdG are both associated with early cognitive impairment in patients with acute ischaemic stroke. *Sci Rep*. 2017;7(1):9493. PMID: 28842715. PMCID: PMC5573400. doi: 10.1038/s41598-017-09988-3
36. Simani L, Ryan F, Hashemifard S, Hooshmandi E, Madahi M, Sahraei Z, et al. Serum coenzyme Q10 is associated with clinical neurological outcomes in acute stroke patients. *J Mol Neurosci*. 2018;66(1):53-8. PMID: 30094579. doi: 10.1007/s12031-018-1115-1
37. Hassan TM, Yarube IU. Peripheral brain-derived neurotrophic factor is reduced in stroke survivors with cognitive impairment. *Pathophysiology*. 2018;25(4):405-10. PMID: 30243460. doi: 10.1016/j.pathophys.2018.08.003
38. Ploughman M, Eskes GA, Kelly LP, Kirkland MC, Devasahayam AJ, Wallack EM, et al. Synergistic benefits of combined aerobic and cognitive training on fluid intelligence and the role of IGF-1 in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(3):199-212. PMID: 30816066. doi: 10.1177/1545968319832605
39. Vasenina EE, Levin OS. Farmakoterapiya postinsultnoy afazii [Post-Pharmacotherapy Post-Stroke Aphasia]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2018;(2):29-37. [Russian]
40. Alferova VV, Mayorova LA, Ivanova EG, Guekht AB, Shklovskij VM. Functional neuroimaging of the brain structures associated with language in healthy individuals and patients with post-stroke aphasia. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2017;117(2):71-8. PMID: 28665373. doi: 10.17116/jnevro20171173271-78

УДК 616.831-005.1-06:616.89-008.434.5-07-08

### ПОСТИНСУЛЬТНАЯ АФАЗИЯ В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННЫХ ВЗГЛЯДОВ НА НЕЙРОФИЗИОЛОГИЮ РЕЧЕВОЙ ФУНКЦИИ

**Некрасова Н. А., Руденко С. Ю., Тихонова Л. В.**

**Резюме.** Цель. Данная работа освещает клинический опыт специалистов из различных стран, клиник и неврологических направлений, для формирования актуального взгляда на нейрофизиологию речевой функции, а также особенности патологии, диагностики и лечения афазии, как одного из наиболее инвалидизирующих проявлений, сопровождающих ишемический инсульт.



*Результаты.* В связи с активным использованием современных методов нейровизуализации при проведении научных исследований, появилось большое количество новых данных об особенностях работы головного мозга в норме и при патологии. Учитывая существенные недостатки, классическая модель функционирования такого когнитивного домена, как речь, не просто претерпела значительные изменения, а была пересмотрена практически полностью. Теперь она не ограничивается лишь рамками двух ключевых участков – Брока и Вернике, а также не игнорирует существование подкорковых структур и связей. Всю совокупность структур, обеспечивающих функцию речи, объединяют в понятие «речевой коннектом». К нему относят четыре основных группы ассоциативных связей: лобно-височные, затылочно-теменные, затылочно-височные и межлобные (или фронто-фронтальные). Поражение каждой из групп проявляется определенной симптоматикой, которую объединяют в несколько типичных клинических паттернов. Такой подход позволяет клиницистам по-новому взглянуть на диагностику речевых нарушений, а также существенно расширить терапевтические возможности в этой области.

*Выводы.* Использование диагностических шкал и тестов, нейровизуализационных методов, а также биомаркеров когнитивно-афатического снижения теперь направлено не только на поиск пораженных структур коры больших полушарий, но и на интерпретацию клинической картины в виде так называемых дисконнекционных синдромов, которые являются следствием поражения связей в белом веществе. А терапевтические и реабилитационные опции, основанные на современных нейровизуализационных данных (в частности, с использованием диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии), позволяют значительно улучшить эффективность лечения и восстановления утраченных функций. Тем не менее эта область остается очень перспективной для дальнейшего изучения и проведения более масштабных научных исследований.

**Ключевые слова:** афазия, постинсультная афазия, ишемический инсульт, когнитивные нарушения.

UDC 616.831-005.1-06:616.89-008.434.5-07-08

***Post-Stroke Aphasia in the Context of Modern Views  
on the Neurophysiology of Speech Function  
Nekrasova N. O., Rudenko S. Yu., Tykhonova L. V.***

**Abstract.** *The purpose of the study* is to highlight the clinical experience of specialists from various countries, clinics and neurological specialties, in order to form an up-to-date review of the speech function neurophysiology, as well as the features of pathology, diagnosis and treatment of aphasia, as one of the most disabling symptoms accompanying ischemic stroke.

**Results.** The speech function does not only limit communication options between doctor and patient, but it is also an important factor that makes it difficult to collect anamnesis and interpret the results of a neurological examination. In addition, the quality of life of patients with speech disorders is significantly reduced, they experience remarkable difficulties in interacting with society, and they stop building new communication connections.

Taking into account the intensive use of modern neuroimaging methods in scientific studies, a large amount of new data has appeared about the brain functioning in normal and pathological conditions. Due to significant disadvantages, the classical model of the functioning of such a cognitive domain as speech has not just undergone significant changes, but has been almost completely revised. Now, it is not limited only by the two key regions – Broca and Wernicke, and also does not ignore the existence of subcortical structures and connections. The whole set of structures that provide the speech functioning is combined into the concept of «speech connectome». It includes four main groups of associative connections: frontotemporal, occipito-parietal, occipito-temporal and fronto-frontal. The lesion of each of the groups is manifested by certain symptoms, which are combined into several typical clinical patterns. This approach allows clinicians to take a fresh look at the diagnosis of speech disorders, as well as significantly expand therapeutic opportunities in this area. Usage of diagnostic scales and tests, neuroimaging methods, as well as biomarkers of cognitive-aphasic decline is now focused not only on finding the affected structures of the cerebral cortex, but also at interpreting the clinical picture in the form of so-called disconnection syndromes, which is the result of lesions of the neural pathways in the white matter.

**Conclusion.** Speech-language therapy remains the gold standard and an integral part of the treatment of aphasia, and the use of drugs is mainly focused on modulating the work of various neurotransmitter systems. But therapeutic and rehabilitation options based on modern neuroimaging data (in particular, using diffusion-weighted magnetic resonance imaging) can significantly improve the effectiveness of treatment and functional recovery. However, this area remains very promising for further study and more extensive scientific research.

**Keywords:** aphasia, poststroke aphasia, ischemic stroke, cognitive impairment.

**ORCID and contributionship:**Nataliya O. Nekrasova : 0000-0002-0900-4441 <sup>A, E, F</sup>Serhii Y. Rudenko : 0000-0002-3352-0649 <sup>A, B, D</sup>Liudmyla V. Tykhonova : 0000-0003-1028-3553 <sup>C, E</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR****Serhii Y. Rudenko**

Kharkiv national medical university,

Department of Neurology

56, Gagarina Avenue, apt. 283, Kharkiv 61140, Ukraine

tel: +380990341837, e-mail: sergickrudpl@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 28.08.2021 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*