

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дробаха Виктор Евгеньевич

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАГНИТНОРЕЗОНАНСНЫХ МАКРО- И МИКРОСТРУКТУРНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Шестаков В.В.

Пермь – 2017

Оглавление

Введение	
ГЛАВА I. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1 Диагностические возможности нейровизуализационных методов при ишемическом инсульте.	
1.2 Метод ДТИ при острых нарушениях мозгового кровообращения	
1.3 Характеристика проводящих путей головного мозга.	
1.4 Характеристика серых зон	
1.5 Оценка повреждения проводящих путей с изменением ФА при инсульте.	
1.6 Факторы риска развития инсульта	
1.7 Ишемическое прекондиционирование	
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика наблюдений	
2.2. Дизайн исследования	
2.3. Общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования	
2.4. Общее нейровизуализационное обследование с оценкой морфометрических показателей.	
2.5. Специальное нейровизуализационное обследование	
2.6. Методы статистической обработки данных	
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ МРТ-МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ.	
3.1 Общая характеристика МРТ-морфометрических данных.	
3.2. Общая характеристика диффузионно-тензорных данных.	
3.3. Взаимосвязь между церебральными морфометрическими и диффузионно-тензорными показателями.	
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ С MORFOMETPИЧЕСКИМИ И ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ	
4.1 Корреляционный анализ ФА зон интереса с клиничко-инструментальными данными	
4.2. Корреляционный анализ морфометрических показателей с клиничко-инструментальными данными	
ГЛАВА 5. ВВЛИЯНИЕ MORFOMETPИЧЕСКИХ И ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	
5.1. Влияние морфометрических показателей на клиничческие и функциональные характеристики в остром периоде ишемического инсульта.	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ВЫВОДЫ	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	

Список сокращений

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса
NIHSS – шкала инсульта Национального Института Здоровья
БМС – болезнь мелких сосудов
АД – артериальное давление
ВПП – верхний продольный пучок
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ВИ – взвешенное изображение
ДТИ – диффузионно-тензорное изображение
ЗНВК – задняя ножка внутренней капсулы
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КИМ – комплекс «интима-медиа»
КН – когнитивные нарушения
КСТ – кортикоспинальный тракт
КДР – конечный диастолический размер
КДО – конечный диастолический объем
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТ – мозолистое тело
МЖП – межжелудочковая перегородка
НФОП – нижний фронто-окципитальный пучок
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
Ог – объем гиппокампа
Ож – объем желудочков
Ом – объем мозга
ПБВ – патология белого вещества
ПНВК – передняя ножка внутренней капсулы
СД – средняя диффузия
ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска
ТИА – транзиторная ишемическая атака
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФА – фракционная анизотропия
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЦП – цингулярный пучок
ЭКГ - электрокардиограмма
ЯМР - ядерный-магнитный резонанс

Введение

Актуальность проблемы. Инсульт является актуальной медицинской и социальной проблемой во всем мире. Согласно мировой статистике более 15 миллионов человек ежегодно переносят ишемический инсульт, из них 5 миллионов умирают, а 6 миллионов имеют признаки стойкой утраты трудоспособности [162]. В Российской Федерации ежегодно фиксируются от 400 до 450 тысяч новых случаев ишемического инсульта, и на сегодняшний день в нашей стране проживает более одного миллиона человек, перенесших ишемический инсульт, при этом лица трудоспособного возраста среди них составляют более трети. После лечения и реабилитации к трудовой деятельности возвращается лишь каждый четвертый больной. [5].

В условиях каждодневного совершенствования оказания медицинской помощи эффективная и быстрая диагностика инсульта и верификация факторов, определяющих его исход, имеют решающее значение, и, во многом, предопределяет прогноз заболевания. Наряду с применением традиционных клинических методов, все большее значение придается методикам нейровизуализации, главным образом мультипараметрическому магнитно-резонансному исследованию [131]. Повышение информативности классической МРТ при инсульте может быть достигнуто путем более пристального анализа показателей, характеризующих состояние паренхимы головного мозга в целом, в числе которых основными являются гиперинтенсивность белого вещества и церебральная атрофия [88].

Новое направление в нейровизуализации при ишемическом инсульте связано с внедрением методики диффузионно-тензорной МРТ, основанной на количественной оценке диффузии молекул воды в веществе мозга, что позволяет оценить целостность проводящих путей *in vivo* [25.]. Основным параметром, отражающим неизменность параллельно устроенных трактов является значение показателей фракционной анизотропии. В немногочисленных исследованиях, которые проводились, преимущественно, в восстановительном периоде

ишемического инсульта показано, что имеет место нарушение структуры кортикоспинального тракта на разных уровнях, сопряженное с прогнозом двигательного восстановления [151]. Исследования, касающиеся изучения параметров диффузионно-тензорной МРТ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта практически не проводилось. Этим объясняется отсутствие убедительных данных об изменении показателей диффузионно-тензорной МРТ в остром периоде инфаркта мозга. Остаются не изученными и влияния макро- и микроструктурных показателей на клинические характеристики и течение ишемического инсульта.

Нами сформулирована основная гипотеза исследования, согласно которой, изменение фракционной анизотропии определенных зон головного мозга и церебральных морфометрических параметров сопряжено с функциональным исходом острого периода ишемического инсульта вне зависимости от выраженности острого ишемического поражения и характеристик ядерной зоны инфаркта.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения и функциональные исходы острого периода ишемического инсульта в зависимости от характера макро- и микроструктурных изменений головного мозга.

Для реализации цели исследования в работе поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить особенности макро- и микроструктурных изменений головного мозга в остром периоде ишемического инсульта.
2. Определить факторы, влияющие на особенности макро- и микроструктурных изменений некоторых зон головного мозга в остром периоде ишемического инсульта.
3. Оценить степень влияния ядерной зоны острого инфаркта мозга и других церебральных макроструктурных изменений на клинический и функциональный исход острого периода заболевания.
4. Проанализировать роль микроструктурных церебральных нарушений в отношении клинического и функционального исхода острого периода заболевания.
5. Изучить взаимосвязь морфометрических изменений головного мозга, сформировавшихся до развития острого нарушения мозгового

кровообращения, развившихся в момент инсульта и возникших в острый его период как различных стадий цереброваскулярной болезни, определяющих ее клинический и функциональный исход.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования.

1. Впервые у больных в остром периоде ишемического инсульта детально изучены микроструктурные параметры основных проводящих путей головного мозга в пределах пораженного и непораженного полушарий.

2. Впервые комплексно проанализировано воздействие сердечно-сосудистых факторов риска и лабораторно-инструментальных характеристик на макро- и микроструктурную целостность вещества головного мозга в остром периоде заболевания.

3. Впервые изучена роль острого инфаркта мозга, изменений структуры белого вещества, дилатации боковых желудочком и атрофии гиппокампа в отношении клинического и функционального исхода острого периода заболевания.

4. Впервые продемонстрировано влияние микрососудистых изменений стратегических зон головного мозга на клинический и функциональный исход острого периода ишемического инсульта.

Полученные в результате нашего исследования данные позволили сформулировать и обосновать теорию о фазности течения цереброваскулярной болезни, дать морфометрическую характеристику каждой фазе и продемонстрировать их взаимосвязь. Первая фаза формируется под воздействием факторов риска. Инсульт (вторая фаза), является триггером, запускающим влияние доинсультных изменений на третью фазу – острый период инсульта. При этом влияние морфологических изменений вне ядерной зоны инсульта, в том числе, возникших и в первую (доинсультную) фазу являются основными факторами, определяющими клинический и функциональный исход острого инфаркта головного мозга.

Практическая значимость работы.

Полученные в исследовании данные подтверждают необходимость применения мультипараметрической МРТ и важность включения в протокол

исследования МР-морфометрии и диффузионно-тензорной трактографии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Идентифицированы морфометрические МР-маркеры, ассоциированные с клиническим и функциональным исходом инсульта.

Определены МР-предикторы выраженности неврологического дефицита, функции кисти, мобильности и уровня функциональной независимости пациентов на момент завершения первого этапа лечебно-реабилитационных мероприятий.

Выявлены стратегические зоны головного мозга, нарушение микроструктурной целостности которых сопряжено с клиническим и функциональным исходом острого периода ишемического инсульта.

Положения, выносимые на защиту.

1. Целостность проводящих путей в остром периоде ишемического инсульта характеризуется наиболее низкими значениями фракционной анизотропии в пределах пораженного полушария, а также снижением данного показателя в «интактном» полушарии.
2. Макро- и микроструктурная целостность вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта, определяется совокупностью параметров, преимущественно, характеризующих преморбидный сердечно-сосудистый статус пациентов.
3. Клинические и функциональные проявления острого периода ишемического инсульта ассоциированы не только с размером ядерной зоны ишемического очага, но и спектром морфометрических параметров, наиболее информативными из которых являются изменение структуры белого вещества и гипотрофия гиппокампов.
4. Клинический и функциональный исход острого периода ишемического инсульта детерминирован микроструктурной целостностью стратегических зон головного мозга, в первую очередь, нижнего фронто-окципитального, цингулярного пучков и мозолистого тела.

Связь диссертационной работы с научными программами.

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №03/15 от 28.05.2015). Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы

НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (номер государственной регистрации темы 115030310058). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Личный вклад диссертанта в исследование. В выполненной работе автор самостоятельно произвел подбор и анализ литературы по проблемам, отраженным в диссертации, определил цель и задачи научного исследования. Самостоятельно были проанализированы магнитно-резонансные изображения головного мозга пациентов принимающих участие в исследовании, вычислены все необходимые морфометрические показатели. Магнитно-резонансная морфометрия и трактография, лабораторные данные и данные инструментальных исследований были собраны и сопоставлены на базе ГАУЗ ПК ГКБ№4. Приносим искреннюю благодарность главному врачу ГАУЗ ПК ГКБ№4 г. Перми, к.м.н. Ронзину Андрею Владимировичу. Статистический анализ полученной информации, анализ результатов исследования, оформление, а так же формулировка научных положений проведены лично автором.

Апробация работы. Материалы работы доложены и обсуждены на циклах обучающих семинаров для врачей терапевтического профиля «Пациент с нарушением памяти в практике невролога и терапевта» (Пермь, 2012), научной сессии ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию медицинского образования на Урале» (Пермь, 2015), Роль дисфункциональных расстройств», посвященная 100-летию медицинского образования на Урале» (Пермь, 2016), на краевых научно-практических конференциях неврологов Пермского края в 2014, 2015, 2016 гг.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 7 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактический и реабилитационный процесс неврологического отделения для больных с ОНМК и отделения медицинской

реабилитации Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ№4» и первичного сосудистого отделения ГАУЗ ПК «ГКБ№3» г. Перми. Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для врачей-интернов, клинических ординаторов и курсантов кафедр неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор В.В. Шестаков), неврологии имени В.П. Первушина (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Каракулова).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список содержит 11 работ отечественных и 158 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 19 рисунками.

Глава 1. Диагностические возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в остром периоде ишемического инсульта (обзор литературы)

1.1 Диагностические возможности нейровизуализационных методов при ишемическом инсульте.

Известно, что мозг человека состоит из более чем 100 млрд. нейронов, и это, возможно, самая сложная структура в нашем организме [44].

В те времена, когда медицина базировалась преимущественно на результатах физикального обследования человека, наименее доступным для исследования оставался головной мозг. Применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии совершило переворот в медицине, позволив объективно оценивать состояние вещества головного мозга. Эти методы были объединены понятием нейровизуализация [9].

На сегодняшний день нейровизуализация является одним из условий адекватной диагностики, лечения и прогнозирования многих заболеваний нервной системы [6].

История магнитно-резонансной томографии (МРТ) начинается с 1946 года, когда Феликсу Блоху удалось открыть новые свойства ядра атома, за что ему была присуждена Нобелевская премия. В 1960 году были разработаны спектрометры ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) для аналитических целей. За последние годы МРТ стала широко доступным методом диагностики [31].

В настоящее время метод МРТ продолжает активно развиваться, и для повышения информативности исследования постоянно разрабатываются новые импульсные последовательности и методы обработки данных, позволяющие обеспечить наилучшую визуализацию изучаемых структур с учетом диагностических задач [3].

Диффузионно взвешенные изображения (ДВИ) являются одной из разновидностей магнитно-резонансных изображений, основанных на измерении

Броуновского движения молекул в вокселе мягких тканей [90]. Применение этой импульсной последовательности позволило более глубоко изучить анатомические структуры головного мозга в естественных условиях [68].

Установлено, что повышение плотности клеток в ткани снижет коэффициент их диффузии. Методика ДВИ высоко информативна в отношении характеристики состояния ткани при онкологических заболеваниях и, особенно, при ишемических изменениях головного мозга. [67].

Обладая наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике ишемического инсульта, последовательность ДВИ приобрела широкое применение в практической нейрорадиологии [121]. В остром периоде ишемического инсульта местный отек клеток вызывает увеличение ограничения подвижности молекул воды за счет цитотоксического отека и, следовательно, характеризуется «свечением» из-за высокой интенсивности сигнала в области очага поражения [168].

На основе ДВИ была разработана последовательность диффузионного тензора. Последовательность диффузионного тензора применяется при МРТ для количественного измерения диффузии молекул воды в биологических тканях.

Диффузия является анизотропной, то есть ее направление в пределах белого вещества головного мозга разнонаправлено. Аксоны мембран и миелиновых оболочек, являющихся барьерами для движения молекул воды, не параллельны их собственной ориентации. Было установлено, что регистрируемая скорость максимальной диффузии совпадает с ориентацией волокон трактов головного мозга. Полученные данные отражают сущность тензора диффузии, являясь, по своей сути трехмерной математической моделью.

Таким образом, тензор диффузии – это абстрактный математический объект, имеющий определенные свойства, которые позволяют визуализировать, а так же количественно измерить сложные физические явления. Иначе говоря, тензор диффузии является матрицей чисел, полученных из измерений диффузии в нескольких различных направлениях, используя которые можно оценить

коэффициент диффузии в любом произвольном заданном направлении или определить направление максимальной диффузии.

Матрицу тензора диффузии легко представить в виде эллипсоида, диаметр которого в любом направлении определяет коэффициент диффузии. Наибольшим диаметром будет обладать та ось, максимальная диффузия в направлении которой имеет наибольшее значение коэффициента, а наименьший диаметр будет в направлении оси с минимальным значением коэффициента диффузии.

Степень анизотропии и локальное направление проводящих путей дают нам возможность картирования проводящих путей головного мозга в виде объемного вокселя, а так же позволяют изучить архитектуру белого вещества в естественных условиях [13].

Использование методики ДТИ дает возможность визуализировать и характеризовать проводящие пути белого вещества в трех измерениях в норме, а так же при различных заболеваниях ЦНС, таких как рассеянный склероз, инсульт, деменция, шизофрения, и т.д. [91.].

Последовательность ДТИ постоянно совершенствуется, разрабатываются новые схемы сбора данных, обработки, анализа и интерпретации изображений. Несмотря на то, что ДТИ является мощным инструментом для изучения и визуализации белого вещества, ему присущи артефакты и ограничения во время сканирования. Частичный объемный эффект и отсутствие негауссовской диффузии являются двумя основными недостатками ДТИ [23].

Применяя соответствующие градиенты в относительно однородном магнитном поле, МР-система может быть чувствительна к случайным, термически-зависимым потокам молекул воды, то есть диффузии, в направлении прилаемого градиента.

Из полученного тензора диффузии можно вывести некоторые скалярные индексы, не чувствительнее к системе отсчета, которые отражают непосредственно диффузионные характеристики, характеризуя тем самым целостность и организацию белого вещества [38].

Эти показатели включают в себя среднюю диффузию (СД), фракционную анизотропию (ФА), аксиальную и радиальную диффузии. Оценивая физические характеристики каждого показателя, можно сказать, что ФА отражает плотность волокна, диаметр аксонов, характеризует уровень миелинизации белого вещества. ФА является скалярной единицей, значение которой находится между 0 и 1, и полученный результат описывает степень анизотропии диффузии. Нулевое значение означает, что диффузия является изотропной, т.е. неограниченной (либо равномерно ограниченной) во всех направлениях. Значение равное единице означает, что диффузия происходит только вдоль одной оси и полностью ограничена по всем другим направлениям.

Значение СД характеризует общую диффузию и рассчитывается как среднее из трех собственных значений тензора диффузии или усредненное значение измеряемого коэффициента диффузии [165].

Аксиальная диффузия отражает измеряемый коэффициент диффузии вдоль главной оси и характеризует тем самым степень аксональной дегенерации.

Радиальная диффузия характеризует уровень снижения миелинизации [13].

1.2 Метод ДТИ при острых нарушениях мозгового кровообращения

Метод ДТИ имеет все большее применение при инсульте, в том числе, с целью определения реабилитационного прогноза. Контроль и прогнозирование восстановления моторной функции имеет важное значение в определении эффективности оценки реабилитации после инсульта. ДТИ позволяет оценить базовую структурную целостность вещества головного мозга и может служить предиктором в оценке прогноза восстановления моторной функции [138].

Было установлено, что снижение диффузии и повышение значения ФА задней ножки внутренней капсулы (ЗНВК) на стороне очага достоверно коррелирует с улучшением показательней восстановления моторной функции верхней конечности. Базовые значения измерений ДТИ достоверно связаны со степенью восстановления моторной функции через месяц после инсульта. Снижение диффузии и повышение значения фракционной анизотропии ЗНВК на

ипселатеральной стороне способствует более благоприятному восстановлению моторной функции верхней конечности после инсульта. Поэтому показатели ДТИ могут служить клиническими биомаркерами, используемыми для отслеживания и прогнозирования восстановления моторной функции у пациентов перенесших инсульт [138].

В дополнение к характеристике первичного поражения методика ДТИ может предоставить информацию о дегенерации волокон дистальнее очага инсульта (Валлериевская дегенерация). Кроме того, развитие воксельного объемного анализа позволило сопоставить индивидуальные значения ФА со стандартной матрицей и статистически сравнить полученные результаты на уровне всего головного мозга [167].

В проспективном исследовании 503 пожилых людей была установлена прямая взаимосвязь между высокой СД и риском возникновения деменции при наличии заболевания мелких сосудов в течение последующих пяти лет, не зависящая от объема гиппокампа и объема всего белого вещества [156].

При рассеянном склерозе методики ДВИ и ДТИ дают обширную информацию о структурных изменениях – воспаление и дегенерация, которая не доступна при обычной МРТ. Найденные гиперинтенсивные по T2 ВИ очаги при рассеянном склерозе имеют в своей структуре повышенную диффузию воды, при этом значения ФА ниже, чем соответствующие величины в неизменном белом веществе. Значения средней диффузии и фракционной анизотропии большей части мозга отличаются у пациентов с рассеянным склерозом в сравнении со здоровыми пациентами. Эти различия обусловлены поражением белого вещества, а так же отражают разрушение барьеров ограничения молекулярной диффузии в структурах головного мозга у больных с рассеянным склерозом [38].

Анализируя публикации последних лет можно сделать вывод о том, что изучение структурных изменений белого вещества головного мозга имеет очень важное клиническое значение в диагностике и прогнозе различных неврологических заболеваний. Единственным, наиболее информативным из неинвазивных методов изучения структурных изменений белого вещества

головного мозга является метод МРТ с применением последовательности диффузионного тензора. Среди методик изучения наиболее информативным (статистически достоверным, клинически доказанным) является метод измерения ФА. Данная методика изучения структурных изменений вещества головного мозга применяется при большом количестве заболеваний, в первую очередь для изучения структурных изменений при ишемическом инсульте, различных видах деменции и при рассеянном склерозе.

1.3 Характеристика проводящих путей головного мозга.

Проходящие внутри головного и спинного мозга нервные волокна имеют различную протяженность, одни из них вступают в контакт с нейронами, расположенными близко, другие с нейронами, находящимися на большем расстоянии, а третьи далеко удаляются от тела своей клетки. В связи с этим можно выделить три вида проводников, осуществляющих передачу импульса в пределах центральной нервной системы.

К первым относят проекционные проводники, осуществляющие связь вышележащих отделов центральной нервной системы с отделами, расположенными ниже. Эти проводящие пути в свою очередь делятся на два вида: нисходящие (центробежные), являющиеся двигательными и восходящее (центростремительные) являющиеся чувствительными.

Ко вторым относятся комиссуральные проводники (спаечные), соединяющие между собой полушария головного мозга. Такие проводники локализованы в мозолистом теле, передней спайке, спайке крючковидной извилины, а так же в серой спайке зрительного бугра.

К третьему виду относят ассоциативные (сочетательные) проводники, которые участвуют в соединении участков мозга в пределах одного полушария.

К таким проводникам относят:

- верхний продольный пучок находящийся в верхней части белого вещества полушария большого мозга. Он соединяет кору лобной доли с корой теменной и затылочной долей.

- нижний продольный пучок, лежащий в нижних отделах полушария, он соединяет кору височной доли с корой затылочной доли.

- крючковидный пучок, который, дугообразно изгибаясь впереди островка, соединяет кору в области лобного полюса с корой передней части височной доли.

- нижний лобно-затылочный пучок, располагается кнаружи от поясного пучка, соединяя участки коры в лобных извилинах и извилинах латеральной поверхности височной доли. Пучок обеспечивает связь корковой части зрительного анализатора и участков коры, отвечающих за психические функции.

- центральный пучок покрышки Бехтерева. Этот путь начинается еще в промежуточном мозге, проходит через покрышку всего мозгового ствола и оканчивается в нижней оливе заднего мозга. Аксоны клеток нижней оливы переходят на противоположную сторону и в составе нижней мозжечковой ножки оканчиваются в полушарии мозжечка [7].

Внутренняя капсула - это анатомическая структура конечного мозга, состоящая из проекционных нервных волокон, восходящих и нисходящих проводящих путей. В структуре внутренней капсулы различают переднюю и заднюю ножки, а так же колена внутренней капсулы.

Через внутреннюю капсулу проходят все нервные волокна, которые связывают кору большого мозга с нижележащими структурами центральной нервной системы. Такие пути как корково-ядерный путь, корково-спинномозговой путь, таламокортикальные волокна, лобно-мостовой путь [76].

Через структуры мозолистого тела проходят волокна, соединяющие корковые центры правого и левого полушарий. Волокна мозолистого тела в белом веществе полушарий веерообразно расходятся, образуя лучистость мозолистого тела.

Комиссуральные волокна, идущие в колене и клюве мозолистого тела, соединяют друг с другом участки коры лобных долей правого и левого полушарий большого мозга. В стволе мозолистого тела проходят нервные волокна, соединяющие кору центральных извилин, теменных и височных долей двух полушарий большого мозга. Валик мозолистого тела состоит из

комиссуральных волокон, которые соединяют кору затылочных долей и задние отделы теменных долей правого и левого полушарий большого мозга [10].

Известно, что значение фракционной анизотропии структурах единиц внутренней капсулы, мозолистого тела естественно снижаются с возрастом, и могут быть предикторами в диагностике заболеваний мозга. Был проведен корреляционный анализ между значениями фракционной анизотропии белого вещества среди трех возрастных групп от 25 до 35 лет, 45-55 лет, 65 лет и старше, не страдающих выраженной соматической патологией. В исследование входило измерения значений фракционной анизотропии в колене и валике мозолистого тела, задней и передней ножек внутренней капсулы, семиовальном центре, таламусе и головке хвостатого ядра. Было доказано, что снижение значений фракционной анизотропии в колене мозолистого тела, семиовальном центре, и белом веществе лобной доли снижается с увеличением возраста [98].

1.4 Характеристика серых зон

Таламус - парный орган, образованный главным образом серым веществом. Он является подкорковым центром всех видов чувствительности, в нем насчитывают несколько десятков ядер, которые получают информацию от всех органов чувств и передают ее в кору головного мозга. Таламус связан с лимбической системой, ретикулярной формацией, гипоталамусом, мозжечком, базальными ганглиями.

В таламусе оканчиваются аксоны большинства сенсорных нейронов. Таким образом, таламус играет роль перерабатывающего, интегрирующего и переключающего центра для всей сенсорной информации, осуществляет связи между корой, с одной стороны, и мозжечком и базальными ганглиями с другой координируя сознательные автоматические движения [4].

Базальные ганглии — комплекс подкорковых нейронных узлов, расположенных в центральном белом веществе полушарий большого мозга. Базальные ганглии обеспечивают регуляцию двигательных и вегетативных

функций, участвуют в осуществлении интегративных процессов высшей нервной деятельности.

В структуре базальных ганглиев различают три парных образования: неостриатум (хвостатое ядро и скорлупа), палеостриатум (бледный шар) и ограда.

Неостриатум: функции любых образований головного мозга определяются прежде всего их связями, которых у базальных ядер достаточно много. Эти связи имеют четкую направленность и функциональную очерченность.

Хвостатое ядро и скорлупа получают нисходящие связи преимущественно от экстрапирамидной коры через подмозолистый пучок. Другие поля коры большого мозга также посылают большое количество аксонов к хвостатому ядру и скорлупе.

Основная часть аксонов хвостатого ядра и скорлупы идет к бледному шару, отсюда — к таламусу и только от него — к сенсорным полям. Между этими образованиями имеется замкнутый круг связей. Хвостатое ядро и скорлупа имеют также функциональные связи со структурами, лежащими вне этого круга: с черной субстанцией, красным ядром, люисовым телом, ядрами преддверия, мозжечком, γ -клетками спинного мозга.

Обилие и характер связей хвостатого ядра и скорлупы свидетельствуют об их участии в интегративных процессах, организации и регуляции движений, регуляции работы вегетативных органов [8].

Палеостриатум: связи бледного шара с таламусом, скорлупой, хвостатым ядром, средним мозгом, гипоталамусом, соматосенсорной системой свидетельствуют об его участии в организации простых и сложных форм поведения.

При повреждении бледного шара определяется снижение мышечного тонуса, замедление движений, нарушение координации движений. При сосудистых поражениях бледного шара нарушаются сложные двигательные функции, мимическая активность, возникает тремор, который усиливается в состоянии покоя.

Ограда: образует связи преимущественно с корой большого мозга. Глубокая локализация и малые размеры ограды представляют определенные трудности для ее физиологического исследования. Это ядро имеет форму узкой полоски серого вещества, расположенного под корой большого мозга в глубине белого вещества [2].

Таким образом, базальные ядра головного мозга являются интегративными центрами организации моторики, эмоций, высшей нервной деятельности, причем каждая из этих функций может быть усилена или заторможена активацией отдельных образований базальных ядер.

Гиппокамп: расположен в глубине височных долей мозга и является основной структурой лимбической системы. Морфологически гиппокамп представлен стереотипно повторяющимися модулями, связанными между собой и с другими структурами.

Модульное строение обуславливает способность гиппокампа генерировать высокоамплитудную ритмическую активность. Связь модулей создает условие циркулирования активности в гиппокампе при обучении. Многочисленные связи гиппокампа со структурами как лимбической системы, так и других отделов мозга определяют его многофункциональность.

Повреждение гиппокампа у человека нарушает память на события, близкие к моменту повреждения. Нарушаются запоминание, обработка новой информации, различие пространственных сигналов. Повреждение гиппокампа ведет к снижению эмоциональности, инициативности, замедлению скорости основных нервных процессов, повышаются пороги вызова эмоциональных реакций [11].

Являясь большой, интегрированной системой регулирования нейрофизиологических процессов, основные анатомические структуры, участвующие в формировании проводящих путей головного мозга, с момента их повреждения приводят к нарушению механизма взаимодействия. Среди повреждающих факторов выделяют в первую очередь локальные ишемические

нарушения, с последующей дегенерацией проводящих путей головного мозга, демиелинизирующие, заболевая, атрофические изменения.

Такой измеряемый показатель, как фракционная анизотропия, отражающий целостность структуры проводящего пути на разных измеряемых уровнях, после момента повреждения будет иметь тенденцию к снижению измеряемого числового показателя, что, в свою очередь, будет отражать степень и глубину вовлечения в патологический процесс изучаемого проводящего пути.

1.5 Оценка повреждения проводящих путей с изменением ФА при инсульте.

Больше количество публикаций последних лет посвящено изучению вопроса повреждения проводящих волокон при инсульте головного мозга. Большая часть их них связана с изучением проводящих путей на основе ДТИ с измерением значений фракционной анизотропии.

Наиболее информативными зонами, отражающими целостность проводящих волокон являются анатомические структуры, участвующие в формировании коммуникационного пути, такие как внутренняя капсула, хвостатое ядро, бледный шар, гиппокампы, таламус, мозолистое тело.

Как правило, ДТИ используется для измерения воксельной ФА ряда зона интереса по ходу кортикоспинального тракта. Зоны интереса обычно включают в себя весь КСТ или заднюю ножку внутренней капсулы. После того как зона интереса определена, значения ФА может быть представлено абсолютными цифрами на ипсилатеральной и контрлатеральной сторонах. Оба КСТ и ручное выставление зоны интереса определяется индивидуально для каждого пациента перенесшего инсульт. Показатели ФА между двумя трактами были сравнены с использованием четырех точек: ФА ипсилатеральной стороны, ФА контрлатеральной стороны, отношения ФА ипс- к контрлатеральной стороне, и ФА асимметрии между двумя сторонами и двух основных зона интереса (весь тракт и поперечная выборка ЗНВК). Так же было установлено, что значение ФА связаны с наличием двигательных нарушений после инсульта [128].

Описана закономерность, что у пациентов и инфарктом мозга значения ФА кортикоспинального тракта снижается по сравнению с симметричными точками на противоположной стороне, а так же в контрольных группах исследования. Данная закономерность прослеживается в измерениях на 7-ой, 14-й, и 30-й дни после инсульта. Повышение значения ФА отмечались на 90 и 180 дни. Полученные значения коррелировали с клиническими тестами. Последующие исследования ДТИ определяли регенерацию и реорганизацию двигательных путей. Авторами сообщается, что вторичная дегенерация КСТ может быть обнаружена при ДТИ на ранних стадиях после инфаркта мозга и является предиктором двигательного восстановления. Так же авторы отмечают, что ДТИ может позволить визуализировать регенерацию и реорганизацию двигательных проводящих путей в течение восстановления после перенесенного инсульта [169].

Используя методику ДВИ, D.Rong с соавторами (2014), на примере трех пациентов изучил состояние кортикоспинального тракта при одностороннем инфаркте продолговатого мозга. У пациентов на седьмой, четырнадцатый и тридцатый дни после инсульта были измерены значения ФА в продолговатом мозге, в ножках мозга и внутренней капсуле. Так же был реконструирован трехмерный кортикоспинальный тракт с использованием ДТ-трактографии. Первый и второй пациенты показали хорошие способности к двигательному восстановлению уже на четырнадцатый день, значения ФА по ходу пораженного кортикоспинального тракта были равномерно снижены. Трёхмерная ДТ-трактография показала, что вовлеченный кортикоспинальный тракт, проходящий через преинфарктную область, сохранил свою целостность. Третий пациент имел более значимое снижение значений ФА вдоль вовлеченного кортикоспинального тракта и нарушение движений правой руки сохранялось даже после 30 дней от начала заболевания. Кортикоспинальный тракт, проходящий через зону инфаркта, был поврежден в продолговатом мозге. В заключении авторы указывают, что методика ДТИ способна выявить вовлеченный и измененный КСТ у пациентов с инфарктом мозга в период восстановления. Степень дегенерации и

вовлечения КСТ в зону ишемии позволяет прогнозировать временные рамки восстановления [123].

В исследованиях Yang M. с соавторами (2015), было установлено, что объединение исследования ДТИ с подсчетом значений ФА и объемных значений серого вещества, в частности хвостатого ядра, может дать лучшее объяснение долгосрочных моторных дефицитов у пациентов, перенесших инсульт, чем при использовании этих методик по отдельности [166].

Показательное исследование было проведено Koyama T (2013) у больных в остром периоде ишемического инсульта с визуализацией зоны лучистого венца, клинически проявляющимся гемипарезом. Пациентам проводилась МРТ с применением последовательности ДТИ с 14 по 18 день от начала заболевания. Моторная функция объективизировалась с использованием тестов оценки восстановления моторной функции (The Brunnstrom Approach). Соотношение значений ФА в пострадавшем полушарии и симметричных точках на противоположной стороне оценивали по отношению к данным тестов оценки восстановления моторной функции. Анализ показал наличие статистически значимых связей между значениями ФА на противоположной стороне и функцией верхних и нижних конечностей. Таким образом, ДТИ может быть применим для прогнозирования восстановления моторной функции у пациентов, перенесших инсульт в зоне лучистого венца [84].

Еще одно исследование Granziera C (2012) доказывает, что использование последовательности ДТИ с последующим подсчетом значений ФА, может отражать структурные изменения проводящих путей головного мозга у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. Обследовано 16 человек с ишемическим инсультом. Пациентам было проведена нейропсихологическая оценка когнитивного статуса (от 3 до 12 баллов по NIHSS) и функционального состояния с согласно модифицированной шкале Рэнкина со значениями показателей ≤ 1 , то есть имеющих хорошее восстановление моторной функции. Авторы регистрировали значения измеряемого коэффициента диффузии (ADC) и значения ФА в ядре инфаркта и полутени, а так же в участках неизмененного

мозгового вещества на контралатеральной стороне. При анализе было установлено выраженное снижение значений ADC в зоне инфаркта в остром и восстановительном периоде, в то время как значения ADC с противоположной стороны повышено, так же как и значения ФА. Авторы пришли к выводу, что у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта DTI на контралатеральной инфаркту стороне имеет большую чувствительность к структурным изменениям головного мозга [61].

При исследовании изменений показателей ФА при транзиторных ишемических атаках и малых инсультах было установлено, что снижение данного показателя может помочь в дифференциальной диагностике этих двух состояний. Продемонстрировано более значимое снижение показателей ФА у больных перенесших малый инсульт в сравнении с пациентами перенесшими ТИА. По данным авторов, этот показатель так же может быть точным предиктором, отражающим длительность восстановления или инвалидности. При анализе проводящих путей оказалось, что КСТ был вовлечен в патологический процесс практически у всех пациентов, перенёсших малый инсульт, и интактен у 68% пациентов с ТИА [152].

Понимание механизма улучшения моторной функции в восстановительном периоде ишемического инсульта предполагает репарацию большого количества нейронных связей головного мозга. Установлено, что хроническое повреждение белого вещества головного мозга является предиктором плохого восстановления после ишемического поражения.

Так, например, Förster A, Griebel M, Ottomeyer C, Rossmannith C, Gass A, Kern R, Hennerici MG, Szabo K. предположили, что степень поражения белого вещества головного мозга оказывает влияние на уровень восстановления двигательной функции после перенесенного стволового инсульта при котором нарушается целостность супратенториальных нейронных связей. Было обследовано 17 пациентов перенесших односторонний инсульт ствола головного мозга по стандартному протоколу, включающего МРТ с добавлением DTI. После определения степени поражения белого вещества с использованием шкалы

Фазекаса и исчисления объема поражения белого вещества, а так же анализа значений ФА в мозолистом теле, таламусе и нижнем фронто-окципитальном пучке был сделан вывод, что хроническое поражение белого вещества головного мозга предполагает менее благоприятный клинический исход при стволовом инсульте [51].

Как известно, гиперинтенсивный МР-сигнал на ДВИ характеризует ограничения диффузии молекул воды. Например, свечение вдоль ипсилатерального КСТ на ДВИ может быть интерпретировано как свежий инфаркт и позволяет прогнозировать инвалидизацию.

Изучены восемь пациентов со свечением по ДВИ вдоль ипсилатерального КСТ с 3 по 21 день после ишемического инсульта. Также была обследована контрольная группа без зоны свечения. Всем испытуемым была проведена последовательность ДВИ с последующим подсчетом значений ФА по ходу кортикоспинального тракта, а так же последовательность ДВИ с последующим построением карт ADC. Выяснилось, что с течением времени свечение вдоль ипсилатерального КСТ на ДВИ исчезает. Оба значения ADC и ФА были значительно снижены в сравнении с контрлатеральной стороной. Определялась выраженная корреляция значений ипсилатеральной ФА со шкалами моторной функции в обеих группах.

Гиперинтенсивность на ДВИ является переходным патологическим процессом для формирования Валлеровской дегенерации после ишемического инсульта. Его диффузионные характеристики включают в себя одновременное снижение значений ипсилатеральных ADC и ФА. Ипсилатеральные значения ФА могут потенциально быть предиктором восстановления моторной функции у таких пациентов [97].

В исследованиях Lindberg PG (2011), было описано наличие Валлеровой дегенерации после инсульта по ходу нисходящего двигательного тракта на уровне капсулы и ствола головного мозга.

Lindberg PG с группой авторов исследовали 4 больных с хроническим гемипарезом, возникших после ишемического инсульта. Была проведена DTI на

уровне шейного отдела спинного мозга. Ишемические изменения затрагивали целостность кортикоспинального тракта. Группа контроля включала в себя 12 здоровых пациентов. В измеряемые диффузионные параметры вошли правая и левая гемисферы мозга, а так же боковые части шейного отдела позвоночника на уровне С2-С7. Результаты исследования продемонстрировали, что значения ФА в боковых путях на стороне поражения в сравнении с непораженной стороной были снижены у пациентов перенесших инсульт. Наиболее низкое значение ФА наблюдалось у пациентов с тяжелым гемипарезом верхних конечностей. Это исследование предварительно доказывает, что ДВИ может быть использована для идентификации и количественного определения валлеровой дегенерации белого вещества в боковых зонах шейного отдела спинного мозга у пациентов перенесших инсульт [96].

Таким образом, анализ исследований последних лет, посвященных роли ДТИ при инсульте позволили перейти к заключению, что целый ряд вопросов остаются не решенными. Имеющиеся исследования в этом направлении ограничиваются изучением показателей лишь у ограниченного числа больных, что не позволяет сделать статистически обоснованные выводы. Так, не изучена взаимосвязь фракционной анизотропии серого и белого вещества головного мозга в остром периоде инсульта с социо-демографическими характеристиками и показателями сердечно-сосудистого риска. Не исследовано влияние ишемического очага на результаты трактографии в непораженных отделах головного мозга. Не выявлены наиболее информативные в отношении прогнозирования динамики двигательных нарушений изменения белого и серого вещества в остром периоде инсульта. Следовательно, нет соответствующих стандартов для измерения фракционной анизотропии с целью прогнозирования функциональных исходов инфаркта мозга.

Наконец, не разработано интегральных прогностических моделей, которые бы включали как морфометрические характеристики ишемического очага головного мозга, так и данные трактографии в интактных отделах, а также совокупность перечисленных показателей.

1.6 Факторы риска развития инсульта

Цереброваскулярные заболевания являются первой причиной смертности среди женщин и второй причиной смертности среди мужчин. Инсульт является основной причиной приобретаемой инвалидности у лиц трудоспособного возраста. У 90% пациентов с инсультом остаются неврологические расстройства, треть лиц, перенесших инсульт, не могут вернуться к обычной трудовой деятельности на том уровне, который был до инсульта [77, 113]. Цереброваскулярные расстройства также являются важной причиной развития когнитивных расстройств и деменции [12, 14, 16]. Таким образом, определение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является ключом к разработке первичных профилактических программ и обеспечению вторичных профилактических мер у пациентов, перенесших острый ишемический инсульт.

Установлено, что этиология инсульта является многофакторной проблемой, а терапевтические действия, направленные на сосудистые факторы риска, особенно, в период профилактики вторичного инсульта, снижают риск развития повторного инсульта [103, 104, 148, 149].

Инсульт, являясь гетерогенным многофакторным заболеванием, предопределяется множеством факторов риска, которые обычно делятся на не изменяемые (возраст, пол, этническая принадлежность, низкий вес при рождении, наследственные заболевания) и изменяемые (гипертония, сахарный диабет, сердечные заболевания, курение, дислипидемия, злоупотребление алкоголем, ожирение, метаболический синдром, прием оральных контрацептивов, гормональная терапия у женщин в постменопаузе, стеноз сонных артерий, болезни периферических артерий, злоупотребление наркотиками, мигрень и др.) [163].

Не изменяемые факторы риска. Установлено, что возраст, пол, этническая принадлежность, низкий вес при рождении, семейный анамнез инсульта, а так же наследственность являются наиболее частыми факторами риска среди не изменяемых [58]. Возраст является постоянным фактором риска возникновения инсульта и деменции. Известно, что после 65 лет, каждые последующие 5 лет

риск развития инсульта увеличивается в два раза, что наиболее выражено у мужчин [55]. Что касается этнической принадлежности, было продемонстрировано, что у чернокожих пациентов частота инсульта выше, чем у представителей белой расы [59, 60]. Наличие инсульта у родственника первой степени родства также увеличивает вероятность развития ишемического инсульта даже после корректировки на другие сосудистые факторы риска. Этот повышенный риск может быть обусловлен различными механизмами, включая унаследованную предрасположенность к факторам риска развития инсульта, генетическую передачу восприимчивости к инсульту, семейному образу жизни, культурные и экологические факторы, а также взаимодействия между генами и факторами окружающей среды [45]. Установлено, что множество генетических нарушений связаны с риском развития ишемического инсульта. Выявлено, что редкие моногенные расстройства могут вызывать инсульт [120], такие как церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CARASIL), церебральная амилоидная ангиопатия, синдром Моя-Моя, болезнь Фабри, синдром Данлоса IV типа, синдром Марфана, синдром Снеддона, митохондриальная энцефаломиопатия с лактацидозом и эпизодами инсульта (MELAS), а также коагулопатии [16, 99].

Изменяемые факторы риска. Установлено, что гипертоническая болезнь в совокупности с возрастом пациента являются ведущими факторами риска развития бессимптомных цереброваскулярных заболеваний [101, 107]. Высокое артериальное давление увеличивает риск инсульта в 4 раза. Оба фактора также связаны с вероятностью возникновения когнитивных нарушений [104]. Показано, что риск развития внутримозгового кровоизлияния у пациентов с гипертонической болезнью в 3,9 раза выше, чем у лиц без гипертензии. При аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии относительный риск выше в 2,8 раз [78, 142]. Диагностика и контроль артериальной гипертензии являются одними из основных задач первичной и вторичной профилактики

инсульта [116]. Влияние хронической гипертензии на сосуды и ткани головного мозга (микрогеморрагии, поражение белого вещества и атрофия) также способствуют развитию патогенетических механизмов когнитивных нарушений [47, 137].

Дислипидемия, гипертензия и ожирение являются атерогенными факторами риска, которые наиболее часто встречаются у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [149]. Кроме того, сахарный диабет является независимым фактором риска ишемического инсульта атеротромботического генеза. Установлено, что влияние сахарного диабета на риск развития инсульта у женщин выше, чем у мужчин [19]. Диабет является основным фактором риска развития церебральной болезни мелких сосудов и идентифицирован как значимая независимая причина рецидива у пациентов с первым лакунарным инсультом [22]. Сочетание гиперхолестеринемии и гипертензии увеличивает частоту сосудистых осложнений у пациентов с диабетом.

Сердечные заболевания являются второй причиной острых цереброваскулярных событий и диагностируются у трети пациентов с инсультом [80]. Фибрилляция и трепетание предсердий являются наиболее важным и изменяемым фактором риска, связанным с развитием кардиоэмболического инсульта. Множество заболеваний сердца являются потенциальными источниками эмболии, в частности, дилатационная миокардиопатия, протезы клапанов, митральный стеноз, инфекционный эндокардит, гипертрофия левого желудочка, миома предсердий и врожденные пороки сердца. Острый коронарный синдром является второстепенной причиной развития кардиоэмболии [21].

Курение сигарет является независимым предиктором цереброваскулярных заболеваний у мужчин и женщин [35]. Курильщики имеют относительный риск ишемического инсульта в 1,9 раза выше по сравнению с некурящими. Курение увеличивает риск образования тромбов в капиллярах и способствует формированию атеросклеротической бляшки. Кроме того курение повышает вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и снижает уровень холестерина

липопротеинов высокой плотности, что вызывает прямое повреждение эндотелия и повышение артериального давления [89,153]. Anstey K.J. с соавторами показали связь курения с деменцией и когнитивным снижением [18].

Липиды и липопротеины плазмы, включающие общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой высокой плотности, оказывают влияние на риск развития инфаркта головного мозга [59]. Установлено, что у пациентов мужского пола показали общего холестерина в сыворотке, превосходящие 240-270 мг/мл, связаны с увеличением частоты ишемического инсульта [69]. В целом, риск ишемического инсульта как у мужчин так и у женщин связан с дислипидемией. Высокий уровень триглицеридов является компонентом метаболического синдрома. В исследовании Goldstein L.V. с соавторами было установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца церебральные инфаркты были в значительной степени связаны с высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови и низким уровнем холестерина ЛПВП [59].

Хроническое употребление алкоголя (> 60 г/сут) связано с увеличением относительного риска инсульта [27]. Этанол является прямым нейротоксином, а хроническое злоупотребление этанолом вызывает различные нейродегенеративные процессы, включая деменцию [124]. Ожирение определяется как увеличение массы тела более чем на 25% от нормальной в зависимости от возраста и пола. Увеличение жировой ткани связано с более высоким риском развития резистентности к инсулину, диабета, гипертонической болезни, дислипидемии и других заболеваний. Установлена связь между ожирением, гиперинсулинемией, наличием диабета и деменцией [28].

Allen C.L. с соавт. (2008) установили, что от 5% до 10% мужчин и женщин старше 65 лет имеют разные степени стеноза сонной артерии [15], который также является фактором риска развития инсульта [59].

Arboix A. и Tarruella M с соавт. (2004) показали, что у пациентов с перемежающейся хромотой существует высокий риск преждевременной смерти

из-за ишемической болезни сердца и инсульта. Кроме того люди с заболеваниями периферических сосудов имеют более высокий риск развития инсульта [20].

Таким образом, комплексное воздействие факторов риска детерминирует развитие и течение ишемического инсульта, а в совокупности с другими параметрами может определять исход заболевания.

1.7 Ишемическое прекондиционирование

Возможность адаптации является неотъемлемой составляющей жизни живых организмов, и в процессе эволюции эти навыки постоянно совершенствуются. Степень агрессивного воздействия на организм может достигать фатальных проявлений. Повторное воздействие угрожающих факторов провоцирует клетки не только к адаптации, но и к перестройке защитных механизмов, к менее выраженному патогенному воздействию при повторном воздействии [1].

Ишемические изменения вещества головного мозга способны инициировать систему биохимических реакций внутри клеток вещества головного мозга, направленных на формирование защитных механизмов от воздействия вторичных ишемических атак. Это явление обуславливает «подготовку» тканей мозга к последующим ишемическим событиям и способствует менее выраженному агрессивному воздействию. Данный феномен был назван «ишемическим прекондиционированием» (ишемическая подготовка).

В случае острой ишемии тканей головного мозга механизм прекондиционирования может предотвратить развитие инсульта, а в случае неотвратимости события явление ишемического прекондиционирования может обеспечить меньшие размеры зоны поражения.

Недавнее исследование показало, что ряд множественных, повторяющихся гипоксических прекондиционирующих состояний могут вызывать нейропротекцию в сетчатке глаза, которая может длиться до нескольких недель. Такая долговременная толерантность может быть связана с нейронной

пластичностью, включая долгосрочное потенцирование, или являться проявлением продолжительной клеточной памяти, связанная с иммунной толерантностью [140].

Так же установлено, что ответ организма на ишемические изменения сопровождается изменением экспрессии генов, которые отвечают за перепрограммирование клеток, обеспечивающих цистопротекцию. Геномный ответ после ишемического прекондиционирования является результатом сложного взаимодействия множества сигнальных путей. Эти узкоспециализированные пути в разных типах клеток вещества головного мозга обеспечивают клеточный и системный ответ в борьбе с поражающим ишемическим воздействием. Сотни генов обеспечивают регуляцию или пониженную реакцию в ответ на ишемический стимул прекондиционирования. Гены способны распознавать вредную ишемию и ишемию прекондиционирования. Процессы прекондиционирования смягчают ответ на вновь развившуюся ишемию. Подготовка, вызванная ишемическим прекондиционированием, изменяет экспрессию генов, вовлеченных в супрессию метаболических изменений, формирующийся иммунный ответ, а так же влияет на регуляцию факторов свертывания крови [46].

Таким образом, наряду с общепринятыми механизмами развития патологических процессов вещества мозга после ишемического события так же существует теория самоподготовки к инсульту и теория саморегулирования. Комплексный ответ организма в виде геномной, гистохимической регуляции, проявляющийся в «тренировке» организма к ишемическому событию, являются неотъемлемой частью патогенеза ишемического инсульта.

Глава 2. Общая характеристика наблюдений и методы исследования

2.1. Общая характеристика наблюдений

Исследование проводилось на базе Регионального сосудистого центра (неврологического отделения и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения) ГАУЗ ПК городская клиническая больница №4 г. Перми в период с 2014 по 2016 годы. Было обследовано 103 пациента в остром периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации. Группу контроля составили 15 человек. Диагностика ишемического инсульта проводилась согласно отечественным рекомендациям (З.А. Суслина, М.А. Пирадов, 2008; В.И. Скворцова с соавт., 2009). Все пациенты были обследованы лично автором. Для стандартизации исследования были использованы критерии включения и исключения пациентов в проводимое исследование.

Критериями включения пациентов в проводимое исследование явились:

1. Ишемический инсульт в остром периоде;
2. Подписанное добровольное информированное согласие.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

1. Геморрагический характер инсульта;
2. Транзиторная ишемическая атака;
3. Наличие синдрома острой церебральной недостаточности, проведение ИВЛ, нестабильная гемодинамика;
4. Тяжелая черепно-мозговая травма и другие заболевания головного мозга в анамнезе;
5. Психиатрические заболевания в анамнезе или на момент обследования;
6. Наличие соматических или иных заболеваний в стадии декомпенсации;
7. Летальный исход.

Из группы пациентов, отвечающим критериям включения в исследование, также были исключены пациенты, имеющие противопоказания к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Список стандартных абсолютных и относительных противопоказаний к МРТ исследованию, применяемых для исключения пациентов из исследования:

1. Установленный кардиостимулятор;
2. Большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки;
3. Ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха;
4. Ферромагнитные аппараты Илизарова;
5. Кровостанавливающие клипсы (кроме разрешенных);
6. Первый триместр беременности;
7. Клаустрофобия;
8. Психомоторное возбуждение;
9. Наличие татуировок, выполненных с помощью красителей с содержанием металлических соединений.

Все 103 пациентов, принявших участие в исследовании, удовлетворяли критериям включения. Среди них было 61 (59,2%) мужчин и 42 (40,8%) женщины в возрасте от 28 до 89 лет. Распределение обследуемых лиц по возрастному и половому признаку представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов обследуемой группы по полу и возрасту

Возрастная группа	Всего пациентов	Мужчины	Женщины
21-30	1	0	1
31-40	1	1	0
41-50	7	3	4
51-60	22	17	5
61-70	38	21	17
71-80	26	12	14
>80	8	7	1
Всего	103	61	42

Средний возраст в группе больных инсультом составил $64,31 \pm 11,22$ года ($M \pm StD$). Среди них средний возраст женщин составил $64,69 \pm 11,39$ года, мужчин $64,04 \pm 11,17$ года. Таким образом, средний возраст женщин и мужчин был примерно одинаков. В обследуемых группах среди мужчин и женщин преобладали пациенты в возрастной группе от 61 до 70 лет.

При этом 29 пациентов (28,22%) в группе обследования были не старше 60 лет, а 9 пациентов (8,74%) – не старше 50 лет.

Для каждого пациента была составлена индивидуальная регистрационная карта, в которой были собраны жалобы пациентов с занесением социально-демографических характеристик, анамнестические данные, отражены сопутствующие заболевания, а так же данные о настоящем инсульте.

Распределение обследуемых лиц по уровню образования представлено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение пациентов обследуемой группы по уровню образования

Уровень образования	Всего пациентов	Мужчины	Женщины
Неполное среднее	5	3	2
Полное среднее	11	5	6
Среднее специальное	72	46	26
Высшее	15	7	8
Всего	103	61	42

Большинство обследуемых пациентов имело среднее специальное образование 72 (69,9%). Доля высшего образования среди пациентов составила 14,6%, (15 пациентов). Полное среднее и неполное среднее образование было у 11 (10,7%) и 5 (4,9%) пациентов соответственно.

Лица со средним специальным образованием преобладали как среди мужчин (75,3%), так и среди женщин (61,9%), при этом среди женщин, по сравнению с мужчинами, было больше лиц с высшим образованием (19,1% и 11,4% соответственно).

Стандартное лабораторное и инструментальное обследование. За время лечения в стационаре проводились следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (число эритроцитов, содержание гемоглобина, общее число лейкоцитов, число эозинофилов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, гематокрит, СОЭ), биохимический анализ крови (содержание глюкозы, липидный спектр, общий билирубин, прямой билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, скорость

клубочковой фильтрации, общий белок, КФК, СРП), коагулограмма (ПТВ, АПТВ, МНО).

Инструментальные методы диагностики включали измерение артериального давления (АД), ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с измерением степени стеноза общих сонных артерий (ОСА), комплекса интима-медиа (КИМ), УЗИ сердца с измерением фракции выброса (ФВ), конечного диастолического размера (КДР), конечного систолического размера (КСР), конечный диастолический объем (КДО), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщину левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП).

53 пациентам была выполнена детальная оценка неврологического и функционального статуса с применением следующих шкал:

Стандартизация оценки неврологического статуса проводилась с помощью Шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS) при поступлении и выписке из стационара. По результатам данной шкалы легкому инсульту соответствовала оценка от 1 до 4 баллов, инсульту средней тяжести – от 5 баллов до 15 баллов включительно, и тяжелому инсульту – свыше 15 баллов [55].

В целом по группе степень неврологического дефицита при поступлении варьировала от 1 до 13 баллов и в среднем составила 4 балла. Степень неврологического дефицита при выписке находилась в промежутке от 0 до 12 баллов и в среднем составила 2 балла. Легкая степень тяжести инсульта наблюдалась у 38 пациентов (69,0%), средняя степень у 17 пациентов (31,0%). Пациентов с тяжелым инсультом в группе наблюдения не было. Таким образом, большинство пациентов на момент обследования имели легкую степень неврологического дефицита.

1. Шкала Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale) [154] и тест для руки Френчай [70]. для оценки двигательной функции конечностей.
2. Шкала Ашфорт [32] для оценки мышечного тонуса.

3. Для оценки функционального статуса использовались: шкала Ренкин (Rankin J. 1957), индекс мобильности Ревермид (Collen F.M., 1991), Бартель (Barthel D. 1955).

Также для более полной количественной оценки неврологического и функционального статуса ряд клинических параметров был переведен в численную форму путем создания соответствующих шкал:

1. Шкала оценки функции речи (экспрессивной и импрессивной), согласно которой 0 баллов соответствует наличию ограничений функции, 1 балл – без ограничений функции.
2. Шкала оценки координации движений с применением пробы Ромберга, согласно которой 1 балл соответствовали отсутствию нарушения координации, 2 балла - легкой атаксии, 3 балла - умеренная, 4 балла - выраженная.
3. Шкала оценки бытовых навыков, согласно которой 0 баллов соответствовало затруднению выполнения таких навыков как перемещение, личная гигиена, одевание прием пищи, 4 балла соответствовали их полному выполнению.

Из общего количества обследуемых 58 лиц (56,3%) имели левостороннюю локализацию очага инфаркта, 45 пациентов (43,7%) – правостороннюю. В клинической картине инсульта преобладали двигательные нарушения – у 76 обследуемых пациентов (73,7%), чувствительные нарушения зарегистрированы 21 (22,3%), элементы дисфазии у 33 (32,0%) больных.

Сопутствующая патология наиболее часто была представлена артериальной гипертензией – у 86 пациентов (83,5%), ишемическая болезнь сердца диагностирована – у 27 больных (26,2%), фибрилляция предсердий – у 7 человек (16,5%), сахарный диабет 2 типа – у 13 больных (12,6%).

В группу контроля вошли 15 сопоставимых по полу и возрасту пациентов неврологического отделения, без сосудистых заболеваний головного мозга, лечившиеся с диагнозом «дорсопатия».

2.2. Дизайн исследования

Дизайн настоящего исследования представлен на следующей схеме:

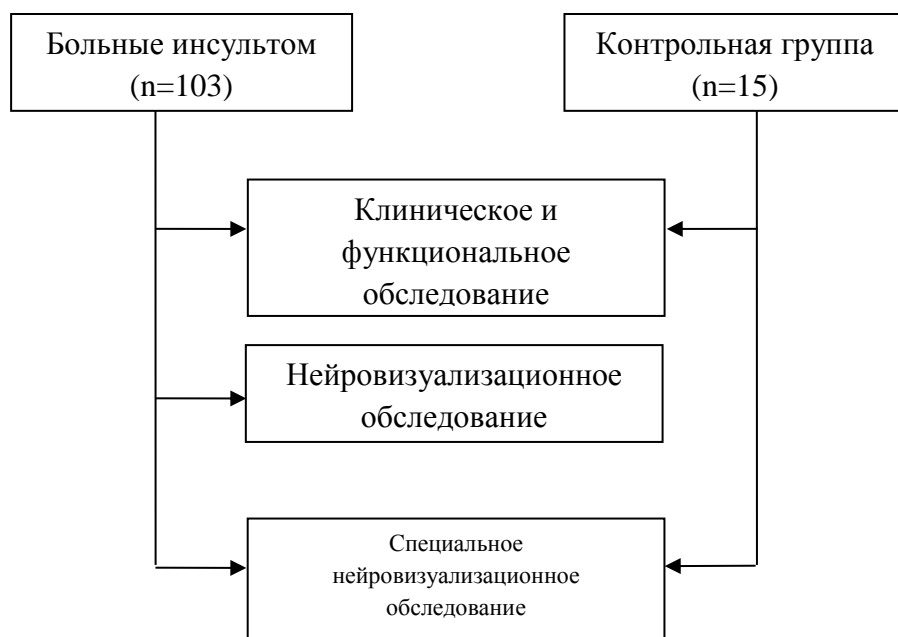


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.3. Общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования

Во время пребывания в стационаре всем пациентам проводилось стандартное обследование с применением лабораторных методов исследования: общий анализ крови, включающий в себя подсчет числа эритроцитов, содержание гемоглобина, общее число лейкоцитов, число эозинофилов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, гематокрита, СОЭ.

Проведение биохимического анализа крови, включало в себя определение содержания глюкозы, общего холестерина, общего билирубина, прямого билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, общего белка, скорости клубочковой фильтрации, липидный спектр.

Среди инструментальных методов исследования пациентам проводилась ультразвуковая дуплексное сканирование БЦА и УЗИ сердца.

2.4. Общее нейровизуализационное обследование с оценкой морфометрических показателей

Всем пациентам проводилось стандартное МРТ обследование на магнитном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Алгоритм сканирования включал в себя импульсные последовательности (ИП) T2, T1, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) со значением b фактора равным 0с/мм² и 1000с/мм² в аксиальной плоскости, а так же ИП T1 в сагиттальной плоскости.

Для вычисления морфометрических показателей всем пациентам была проведена T1 взвешенная импульсная последовательность 3D FSPGR с изотропным вокселем 1x1x1мм. Среди морфометрических показателей были посчитаны: объем головного мозга, объем желудочков, степень атрофических изменений, а так же визуальная оценка степени лейкоареоза согласно шкалы по Fazekas [50].

2.5. Специальное нейровизуализационное обследование

Для оценки проводящих путей головного мозга и вычисления значений фракционной анизотропии (ФА) всем пациентам была проведена импульсная последовательность для получения диффузионно-тензорных изображений (ДТИ) с использованием 12 направлений измерения [164].

Для обработки полученных данных использовалась пакет прикладных программ DTImap, ADCmap входящих в специализированный программный продукт OsiriX v3.6.1.

Программное приложение DTImap использовалось для построения карт фракционной анизотропии, ADCmap для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Для трехмерного построения трактов головного мозга использовалась программное приложение 3D Sliser v4.5.

В анализ значений ФА вошли показатели, полученные в остром ишемическом очаге, скорлупе, таламусе, гиппокампе, колене, теле и валике

мозолистого тела (МТ), передней (ПНВК) и задней (ЗНВК) ножках внутренней капсулы, цингулярном пучке (ЦП), верхнем продольном пучке (ВПП), нижнем фронто-окципитальном пучке (НФОП), а так же в этих зонах на противоположных, симметричных участках. Величина площади измеряемого участка ФА находилась в пределах от 0,1-0,3 см² и зависела от анатомических характеристик тракта.

2.6. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. С учетом характера распределения анализируемых показателей применялись параметрические (среднее значение, стандартное отклонение, t-тест) и непараметрические (медиана, интерквартильный размах) методы, при этом, согласно особенностям распределения признаков в настоящем исследовании, преимущественно использовались непараметрические методы. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни, двух зависимых групп – по критерию Уилкоксона. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана. Построение математической модели проводилось с помощью использования метода множественной регрессии. Критерием статистической значимости получаемых результатов считалась величина $p < 0,05$.

Глава 3. Особенности МРТ-морфометрических и диффузионно-тензорных показателей у больных с острым инсультом

3.1 Общая характеристика МРТ-морфометрических данных.

Общая характеристика МРТ-морфометрических данных в группе исследования и контрольной группе представлена в таблице 3.

Таблица 3. Общая характеристика МРТ-морфометрических данных в группе исследования и контрольной группе.

№	Показатель	Основная группа				Контрольная группа				p
		Me	25%; 75%	ДИ	Размах	Me	25%; 75%	ДИ	Размах	
1	Размер очага максимальный (мм)	15	10 ;30	19;27	5-121	-	-	-	-	1
2	Площадь лейкоареоза (см ²)	89	23;321	172-343	7-1911	13	0;15	23	0-71	<0,001
3	Объем гиппокампов (см ³)	6,7	5,4;8,2	6,3-7,1	5,4-8,2	7	6:9	2	4-11	0,066
4	Объем мозга (см ³)	127 9	1173;1397	1254-1315	1006-1572	131 0	1247;1394	115	1176-1597	0,258
5	Объем желудочков (см ³)	44	29;62	42-54	10-126	36	31:54	21	19-94	0,441

У пациентов, перенесших инсульт, отмечалась большая площадь лейкоареоза по сравнению с контрольными данными. Различий в объеме гиппокампов, желудочков и головного мозга между пациентами обследованных групп не выявлено (табл. 3).

Топографическая характеристика очагов инфаркта мозга представлена в таблице 4.

Таблица 4. Топографическая характеристика очагов инфаркта мозга.

Доля	Количество	%
Теменная	56	64,37
Височная	14	16,09
Затылочная	4	4,56
Мозжечок	3	3,45
Продолговатый мозг	4	4,56
Скорлупа	5	5,75
Таламус	5	5,75
Итого	87	100

У большинства пациентов (64,4%) в очаг инфаркта мозга была вовлечена теменная доля. Поражение височной доли наблюдалось у каждого седьмого пациента. Примерно у одинакового небольшого количества больных отмечалось вовлечение затылочной доли, мозжечка, продолговатого мозга, скорлупы и таламуса (табл. 5).

Таблица 5. Количество вовлеченных в инфаркт долей.

Доля	Количество	%
Одна доля	79	88,76
Две доли	7	7,87
Три доли	1	1,12
Четыре доли	2	2,25
Итого	89	100

При анализе распространенности ишемического поражения было выявлено, что в большинстве случаев имело место локальное ишемическое поражение в пределах одной доли мозга.

Таблица 6. Латерализация инфарктов мозга.

Сторона	Количество	%
Справа	45	43,69
Слева	58	56,31
Итого	103	100

При анализе латерализации распространения инфарктов мозга было выявлено некоторое преобладание (56,31%) левополушарных очагов (табл. 6).

3. 2. Общая характеристика диффузионно-тензорных данных.

Значение ФА в изученных зонах интереса в группе контроля представлено в табл. 7.

Таблица 7. Фракционная анизотропия зон интереса в группе контроля.

Область	ФА справа			ФА слева			P
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	
Скорлупа	0,255	0,214	0,281	0,264	0,215	0,296	0,579
Таламус	0,349	0,326	0,386	0,348	0,324	0,371	1,0
Гиппокамп	0,514	0,422	0,591	0,515	0,467	0,579	1,0
ПНВК	0,556	0,463	0,581	0,553	0,467	0,632	1,0
ЗНВК	0,669	0,621	0,749	0,673	0,653	0,727	0,579
ЦП	0,525	0,435	0,615	0,522	0,471	0,577	1,0

ВПП	0,577	0,525	0,634	0,552	0,514	0,567	0,579
НФОР	0,557	0,498	0,609	0,569	0,526	0,592	0,579

При анализе значений ФА правого и левого полушарий в группе контроля (табл. 7). достоверной разницы выявлено не было, поэтому для сравнения с основной группой в качестве контрольных были взяты значения показателей доминантного по речи (левого) полушария.

Таблица 8. Фракционная анизотропия зон интереса в группе пациентов, перенесших инсульт, и контрольной группе.

Область	ФА ипсил.			ФА контр.			ФА в группе контроля			p1	p2	p3
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%			
Очаг	0,182	0,142	0,259	0,375	0,307	0,134	-	-	-	<0,001	1,0	1,0
Скорлупа	0,246	0,197	0,342	0,274	0,217	0,355	0,255	0,214	0,281	<0,001	0,96	0,48
Таламус	0,319	0,272	0,367	0,339	0,304	0,397	0,349	0,326	0,386	<0,001	0,081	0,74
Гиппокамп	0,233	0,187	0,377	0,268	0,193	0,445	0,514	0,422	0,591	0,007	<0,001	<0,001
ПНВК	0,463	0,394	0,539	0,490	0,417	0,577	0,556	0,463	0,581	0,002	0,007	0,095
ЗНВК	0,635	0,553	0,683	0,654	0,596	0,711	0,669	0,621	0,749	<0,001	0,066	0,21
ЦП	0,515	0,436	0,577	0,523	0,422	0,583	0,525	0,435	0,615	0,42	0,50	0,63
ВПП	0,428	0,386	0,487	0,453	0,396	0,523	0,577	0,525	0,634	0,002	<0,001	<0,001
НФОП	0,489	0,425	0,558	0,525	0,444	0,569	0,557	0,498	0,609	0,002	0,009	0,049

p1 – статистическая значимость различий ФА между полушариями в группе инсульта. p2 – статистическая значимость различий ФА между пораженным полушарием в группе инсульта и группой контроля. p3 – статистическая значимость различий ФА между непораженным полушарием в группе инсульта и группой контроля.

Как представлено в табл. 8, у пациентов, перенесших инсульт, отмечалась более низкая ФА всех зон интереса за исключением ЦП на стороне очага по сравнению с интактным полушарием. При сравнении данными контрольной группы ФА на стороне очага инсульта была снижена в зонах гиппокампа, ПНВК, ВПП и НФОП, а на противоположной стороне выявлены достоверные микроструктуры гиппокампа, ВПП и НФОП (рис. 2).

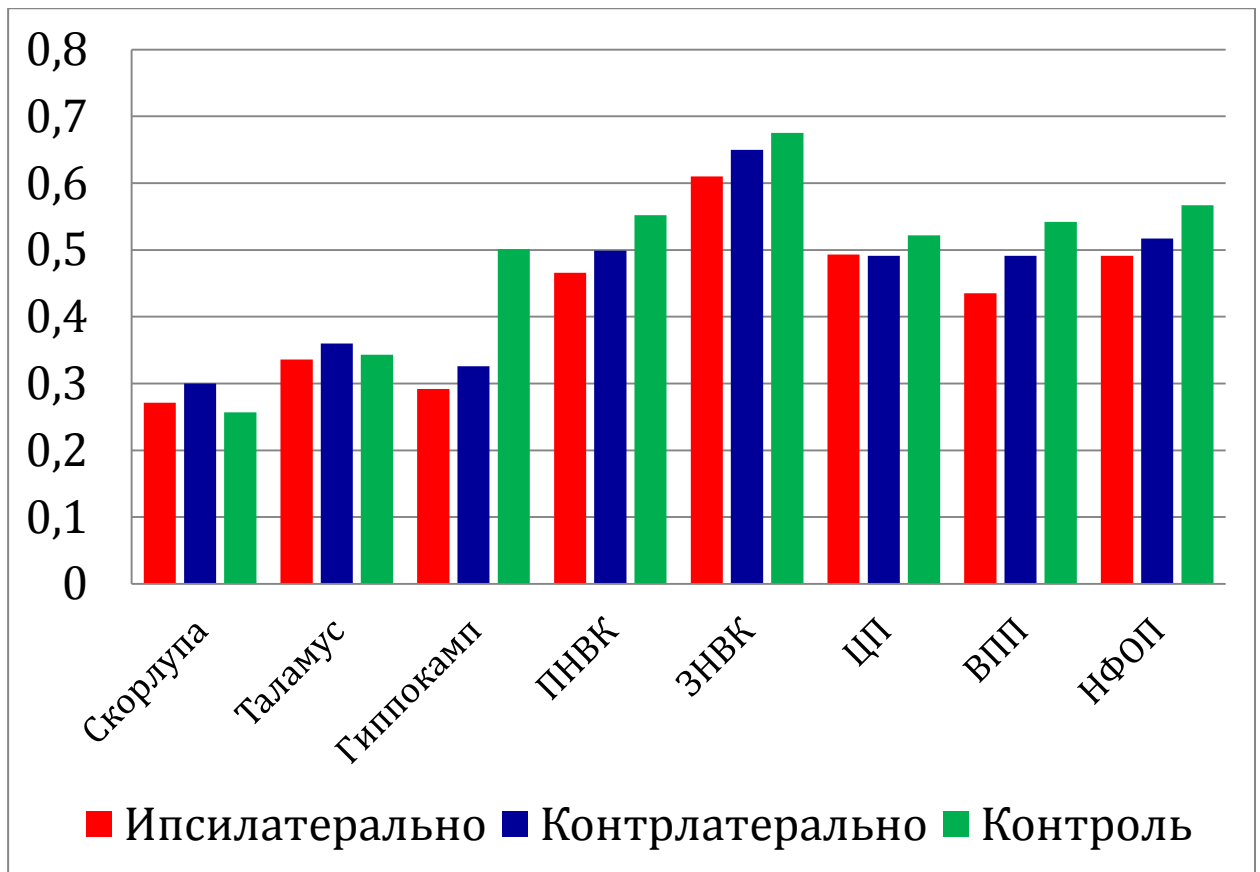


Рисунок 2. Сравнительная характеристика значений ФА по анатомическим зонам ипсилатерально, контрлатерально и в группе контроля.

В табл. 9. отражен анализ вовлечения зон интереса в область инфаркта мозга.

Наименование тракта	Частота встречаемости поражения данной зоны (%)	ФА при расположении очага в данной зоне	ФА при расположении очага вне данной зоны	p
ПНВК	3	0,44 (0,42;0,47)	0,49 (0,41;0,58)	0,71
ЗНВК	23	0,6 (0,50;0,67)	0,64 (0,56;0,69)	0,16
НФОП	20	0,56(0,52;0,62)	0,51(0,43;0,55)	0,63
ЦП	5	0,49 (0,43;0,58)	0,49 (0,42;0,58)	0,12
ВПП	26	0,42 (0,37;0,49)	0,43 (0,38;0,48)	0,56

Таблица 9. Анализ вовлечения зон интереса в область инфаркта мозга.

Как отражено в табл. 9, локализация очага не влияла на показатели ФА. Иначе говоря, различий в ФА рассмотренных зон интереса в зависимости от вовлечения или не вовлечения их в очаг поражения не выявлено.

3.3. Взаимосвязь между церебральными морфометрическими и диффузионно-тензорными показателями.

Таблица 10. Корреляционный анализ значений ФА и морфометрических показателей.

Показатель	Зоны интереса																					
	Очаг		Скорлупа		Таламус		Гиппокамп		MT- колено	MT- тело	MT- валик	ПНВК		ЗНВК		ЦП		ВПП		НФОП		
	И	К	И	К	И	К	И	К				И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	
Кол-во очагов	0,17;	0,01;	0,12;	0,11;	0,05;	0,01;	0,11;	0,07;	-0,09;	0,14;	-0,04;	-0,19;	-0,06;	-0,14;	-0,01;	-0,02;	0,03;	0,01;	-0,02;	-0,14;	-0,18;	
	0,101	0,985	0,246	0,263	0,608	0,983	0,299	0,470	0,386	0,148	0,675	0,057	0,535	0,162	0,893	0,874	0,793	0,897	0,882	0,158	0,066	
Размер очага	-0,40;	-0,34;	0,03;	0,14;	0,13;	0,07;	0,02;	-0,14;	-0,05;	0,01;	-0,13;	0,01;	-0,10;	-0,07;	-0,04;	-0,13;	-0,14;	0,01;	-0,03;	-0,10;	0,04;	
	0,001	0,001	0,767	0,156	0,191	0,488	0,883	0,154	0,631	0,902	0,198	0,936	0,300	0,518	0,699	0,210	0,152	0,933	0,798	0,298	0,729	
ИКД	-0,18;	0,07;	0,11;	0,15;	-0,12;	-0,12;	-0,13;	-0,10;	-0,06;	0,06;	0,10;	-0,10;	-0,09;	0,03;	0,03;	0,01;	-0,05;	-0,07;	-0,13;	-0,05;	0,08;	
	0,066	0,513	0,295	0,124	0,225	0,225	0,186	0,344	0,573	0,573	0,302	0,306	0,394	0,739	0,787	0,910	0,617	0,511	0,201	0,651	0,430	
Пл	0,20;	-0,04;	-0,06;	0,02;	-0,22;	-0,10;	0,04;	0,01;	-0,20;	-0,06;	-0,18;	-0,17;	-0,00;	-0,10;	0,04;	-0,03;	-0,12;	-0,12;	-0,12;	-0,23;	-0,25;	
	0,052	0,710	0,562	0,820	0,023	0,372	0,705	0,949	0,059	0,544	0,072	0,082	0,995	0,340	0,708	0,804	0,063	0,227	0,213	0,003	0,013	
Ом	-0,04;	-0,04;	0,11;	0,06;	0,35;	0,22;	0,14;	0,23;	0,06;	0,05;	0,10;	0,14;	0,18;	-0,00;	0,02;	0,02;	-0,02;	-0,04;	-0,06;	0,01;	0,07;	
	0,673	0,697	0,266	0,571	0,001	0,024	0,146	0,021	0,569	0,607	0,313	0,160	0,068	0,990	0,808	0,874	0,845	0,671	0,566	0,892	0,515	
Ож	-0,01;	-0,09;	-0,09;	-0,00;	-0,01;	-0,07;	0,20;	0,17;	-0,29;	-0,10;	-0,28;	-0,06;	-0,09;	0,02;	0,20;	0,08;	-0,11;	-0,14;	-0,16;	-0,25;	-0,13;	
	0,903	0,365	0,347	0,970	0,917	0,486	0,044	0,090	0,003	0,319	0,005	0,550	0,371	0,827	0,048	0,447	0,291	0,162	0,119	0,011	0,192	
Ог	-0,04;	-0,03;	-0,06;	0,08;	0,06;	0,01;	-0,14;	-0,10;	0,13;	0,13;	0,09;	0,10;	0,02;	-0,02;	-0,01;	0,18;	0,19;	0,03;	-0,02;	-0,00;	0,12;	
	0,676	0,784	0,565	0,429	0,556	0,909	0,152	0,339	0,196	0,194	0,383	0,303	0,882	0,869	0,927	0,076	0,052	0,779	0,841	0,992	0,240	

Количество ишемических очагов так же влияло на характер микроструктурных изменений головного мозга (табл. 10). Однако, наблюдалась обратная корреляционная зависимость между размером очага и значениями ФА как в очаге инфаркта так и в противоположном полушарии. Выявлена обратная корреляционная зависимость между площадью лейкоареоза и значением ФА ипсилатерального таламуса, а также обоих НФОП (рис. 3). Объем головного мозга был ассоциирован с ФА таламусов и интактного гиппокампа. Прямая корреляционная зависимость была выявлена между объемом желудочков мозга и значениями ФА ипсилатерального гиппокампа, контралатеральной ЗНВК, колена и валика мозолистого тела, а так же ипсилатерального НФОП (рис. 4). Корреляционных связей между объемом гиппокампа и значениями ФА зон интереса не выявлено.

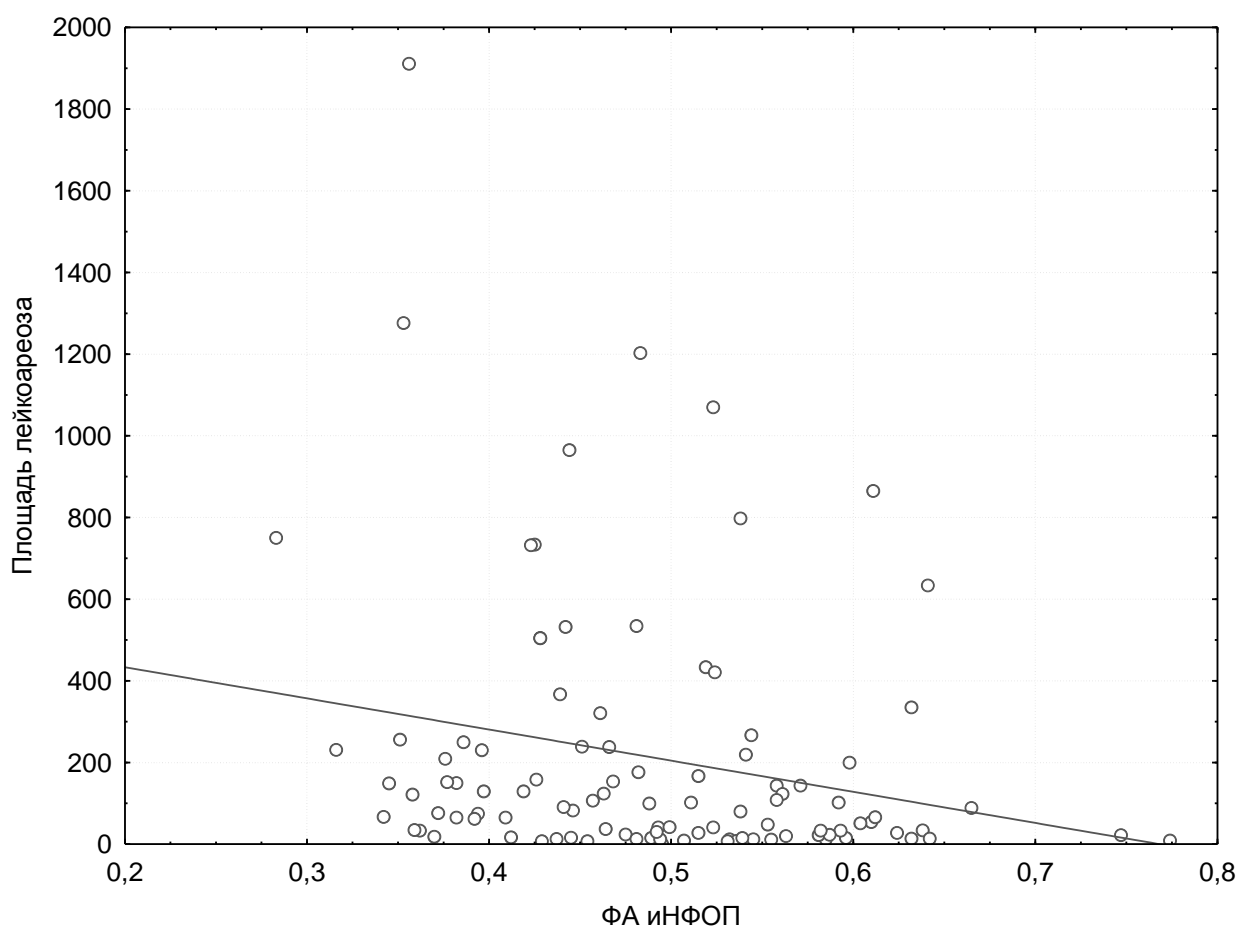


Рисунок 3. Корреляционная взаимосвязь площади лейкоареоза и фракционной анизотропии ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка.

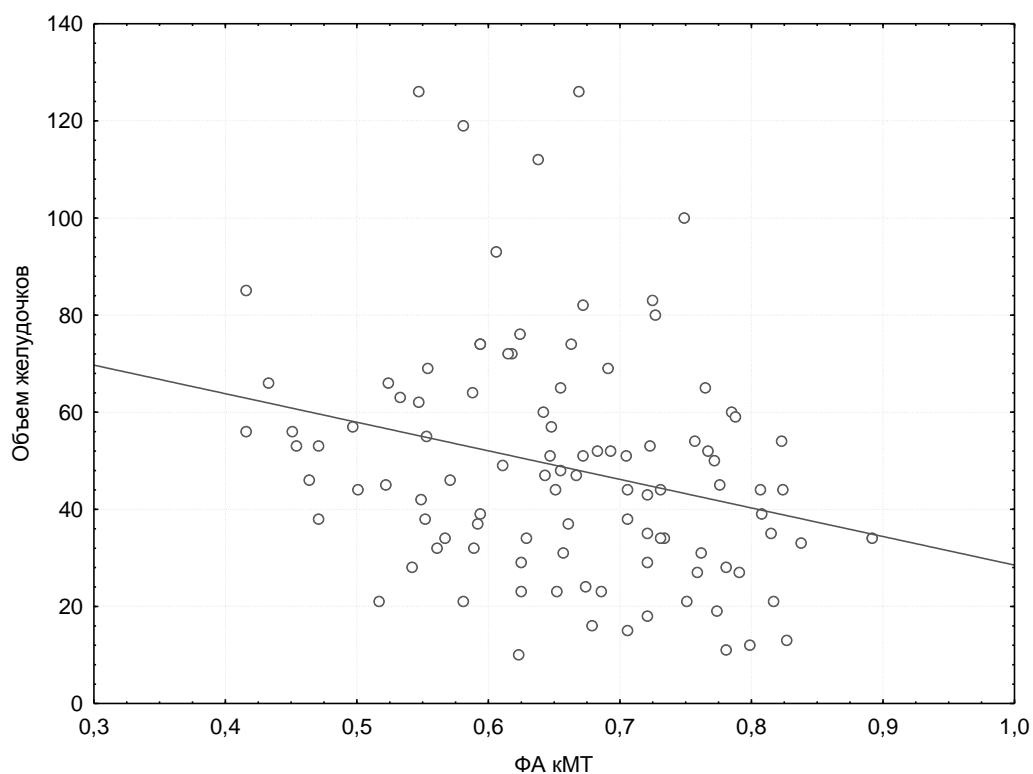


Рисунок 4. Корреляционная взаимосвязь объема желудочков и фракционной анизотропии колена мозолистого тела.

Таким образом, для пациентов в остром периоде ишемического инсульта характерна большая площадь лейкоареоза по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о наличии у них патологии белого вещества головного мозга, развившегося, вероятно, еще до острого нарушения мозгового кровообращения. Поскольку эти изменения белого вещества сформировались до развития инсульта, то данные различия, с нашей точки зрения, связаны с ранней и большей представленностью сердечно-сосудистых факторов риска в группе инсульта.

Наиболее часто при ишемическом инсульте поражалась теменная доля, что свидетельствует о доминирующем поражении бассейна средней мозговой артерии.

У пациентов в остром периоде инсульта отмечается снижение ФА обоих полушарий головного мозга в сравнении с контролем. При этом микроструктура

зон пораженного полушария нарушена в наибольшей степени. Причем степень этого поражения прямо зависит от размера зоны инфаркта.

Снижение ФА в зоне пораженного полушария может свидетельствовать о воздействии очага острой ишемии на рядом расположенные проводниковые структуры. Не исключено, что эти структуры испытали гипоперфузию, оказавшись в зоне пенумбры. Тот факт, что «интактное» полушарие также характеризуется нарушением целостности трактов, по нашему мнению, свидетельствует о поражении проводящих путей еще до развития инсульта, а инсульт, вероятно, развивается на фоне уже сформировавшейся хронической ЦВБ.

Помимо этого снижение ФА на противоположной стороне, отражающее структурные повреждения проводящих трактов, может объясняться и феноменом функционального разобщения или диашиза, который наблюдается в остром периоде инсульта [130].

При больших размерах очага инфаркта выявлено снижение значений ФА как в очаге, так и на контралатеральной стороне. При этом поражение микроструктуры мозга в очаге представляется закономерным.

Взаимосвязь объема мозга с ФА обоих таламусов, по нашему мнению, так же обусловлена предшествующей инсульту хронической мозговой сосудистой недостаточностью или возрастной дегенерацией мозговых структур. Вполне закономерно, что эти изменения приводят также к потере подкоркового серого вещества. Выявленная ассоциация между объемом желудочков и значениями ФА колена, валика мозолистого тела, а также ипсилатерального НФОП свидетельствует о тесном взаимодействии процессов атрофии головного мозга и патологии белого вещества. В результате такой комбинации, развитие внутренней заместительной гидроцефалии происходит параллельно дегенерации и демиелинизации проходящих рядом ассоциативных и комиссуральных волокон.

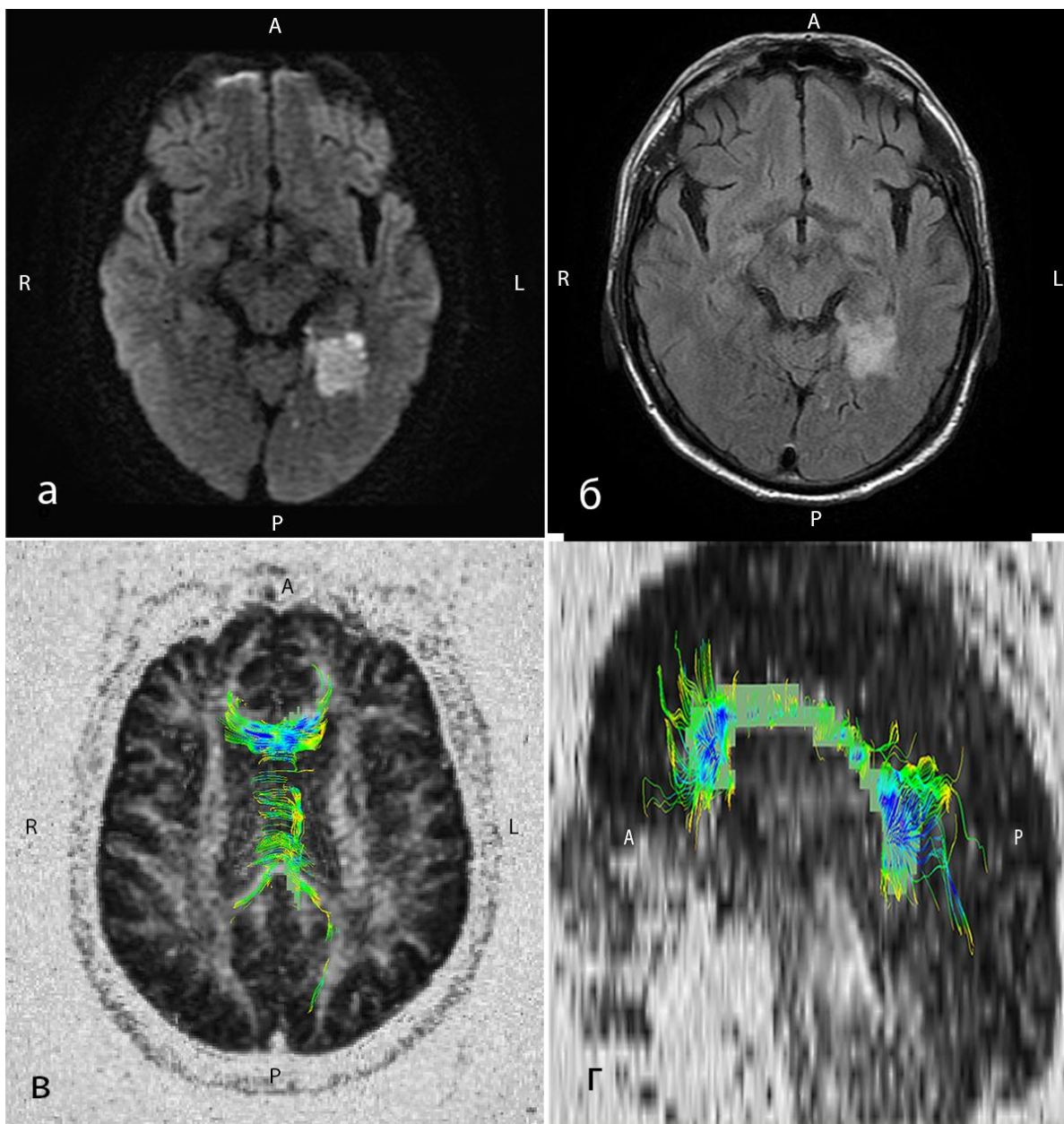


Рисунок 5. 1. МР-изображения головного мозга. а – ДВИ, $b = 1000 \text{ с/мм}^2$; б – FLAIR; в, г – ДТИ трактов мозолистого тела. Обширный участок ишемии в области височной доли слева (а, б). Определяется снижение количества трактов в области ствола мозолистого тела.

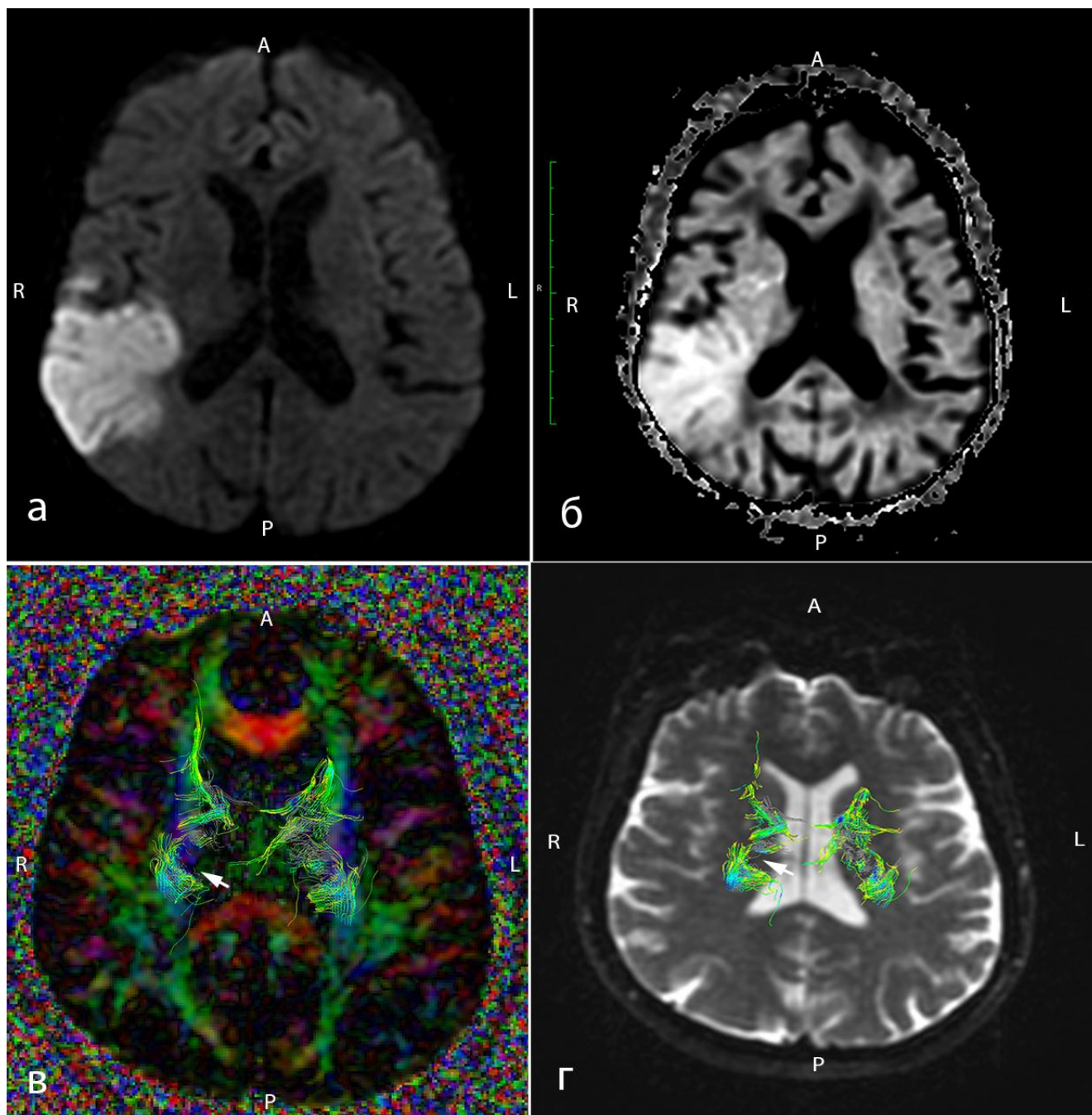


Рисунок 6. МР-изображения головного мозга. а – ДВИ, $b = 1000 \text{ с/мм}^2$; б – ИКД-карта (0, 1000); в – цветная карта ФА с наложением ДТИ трактов области внутренней капсулы, г – ДТИ трактов внутренней капсулы. Определяется участок ишемии в правой теменной области (а, б), снижение количества пучков в области задней ножки внутренней капсулы (г, д).

Глава 4. Взаимосвязь клиники и течения ишемического инсульта в остром периоде с морфометрическими и диффузионно-тензорными показателями

4.1 Корреляционный анализ ФА зон интереса с клинико-инструментальными данными

Выявлена обратная корреляционная зависимость между возрастом пациентов и значениями ФА обоих таламусов, колена мозолистого тела, а также ЗНБК на контралатеральной стороне (таб.11; рис. 7). Возрастные микроструктурные изменения указанных зон серого и белого вещества головного мозга могут быть связаны как с нейродегенерацией, так цереброваскулярной болезнью.

Взаимосвязь между весом пациентов и ДТИ-данными отмечалась только в отношении показателей непораженной стороны. Так, выявлена прямая ассоциация между весом пациентов, индексом массы тела и значениями ФА контралатерального гиппокампа. Данную взаимосвязь мы связываем промежуточной ассоциацией обоих факторов с возрастом пациентов. То есть низкая ФА гиппокампа, как и низкий вес являются индикаторами старения и ассоциированного с ним катаболического статуса. Также, выявлена обратная взаимосвязь между весом пациентов и значениями ФА противоположного НФОП. Данную взаимосвязь можно интерпретировать в контексте того, что ожирение является сердечно-сосудистым фактором риска и может быть ассоциировано с патологией белого вещества головного мозга.

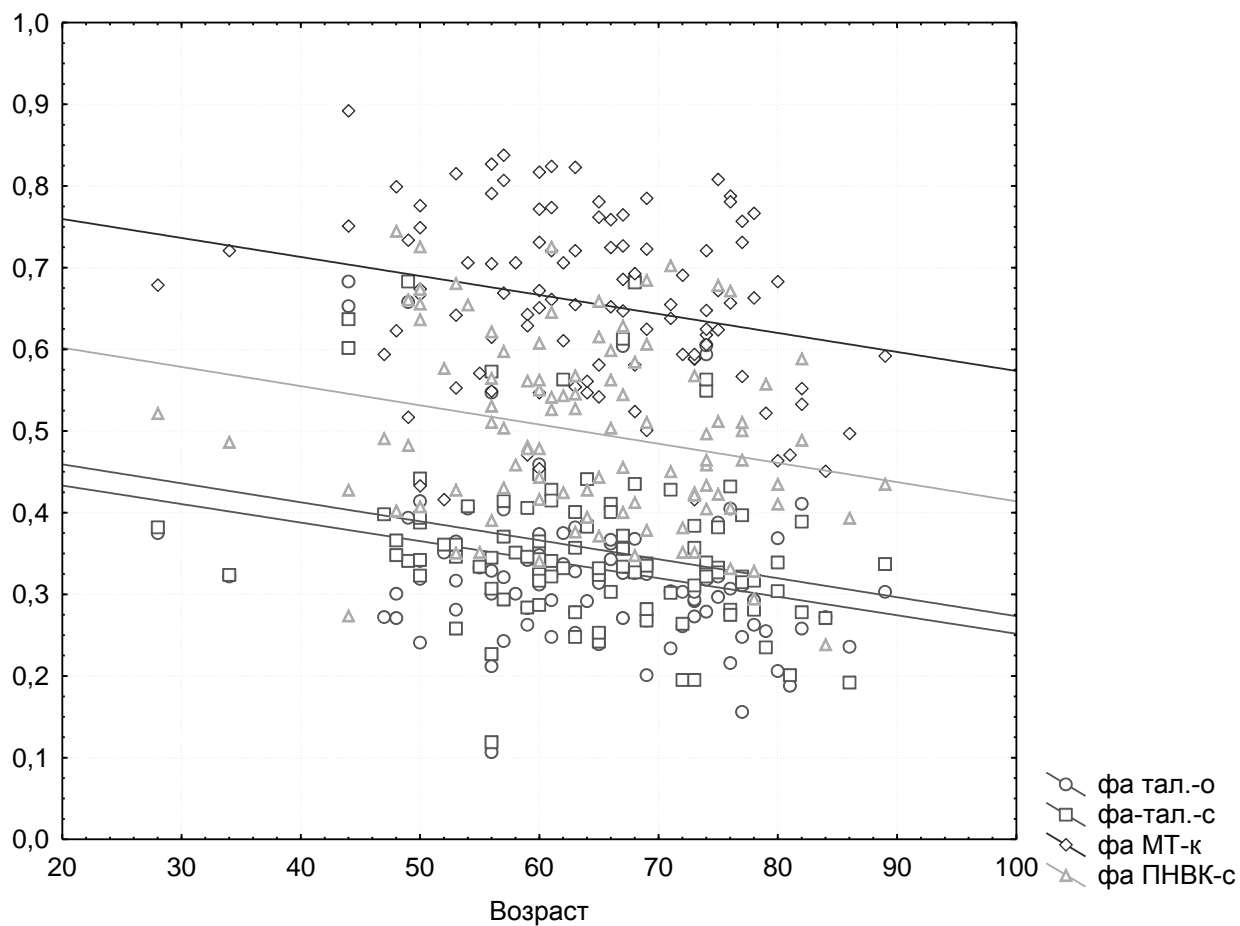


Рисунок 7. Корреляционная зависимость между возрастом пациентов и значениями ФА обоих таламусов, колена мозолистого тела, а также ПНВК на контралатеральной стороне.

Таблица 11. Корреляционный анализ ФА зон интереса с клинико-инструментальными данными.

Показатель	Зоны интереса																					
	Очаг		Скорлупа		Таламус		Гиппокамп		МТ-коллено	МТ-тело	МТ-валик	ПНВК		ЗНВК		ЦП		ВПП		НФОП		
	И	К	И	К	И	К	И	К				И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	
Возраст	0,82;	-0,04;	0,04;	0,09;	-0,26	-0,289;	0,13;	0,06;	-0,23;	-0,10;	-0,01	-0,15;	-0,23;	0,003;	0,09;	-0,00;	-0,12;	-0,09;	0,01;	-0,19;	-0,13;	
	0,414	0,678	0,695	0,352	0,008	0,003	0,188	0,513	0,02	0,296	0,854	0,146	0,022	0,971	0,362	0,951	0,214	0,365	0,884	0,051	0,187	
Рост	0,03;	-0,09	-0,05;	0,002;	0,102;	0,10;	0,02;	0,102;	-0,07;	0,05;	0,00;	0,12;	0,20;	0,02;	-0,13;	-0,03;	-0,06;	-0,02;	-0,04;	-0,05;	-0,09;	
	0,789	0,324	0,644	0,981	0,304	0,315	0,802	0,303	0,465	0,574	0,993	0,235	0,04	0,871	0,181	0,804	0,501	0,815	0,704	0,621	0,383	
Вес	-0,09;	-0,24;	0,16	0,15;	0,18	0,08;	0,09;	0,21;	-0,04;	0,09;	0,03;	0,05;	0,03;	0,16;	0,09;	-0,00;	-0,08;	-0,03;	-0,03;	-0,02;	-0,20;	
	0,374	0,013	0,113	0,123	0,066	0,377	0,341	0,03	0,635	0,349	0,789	0,623	0,801	0,102	0,324	0,961	0,394	0,785	0,738	0,814	0,04	
ИМТ	0,01;	-0,08;	0,13;	0,05;	0,105;	0,00;	0,11;	0,20;	-0,08;	0,03;	0,00;	-0,01;	-0,05;	0,11;	0,26;	0,05;	-0,00;	0,02;	0,01;	-0,00;	-0,07;	
	0,901	0,382	0,185	0,592	0,291	0,971;	0,237	0,04	0,444	0,732	0,969	0,951	0,601	0,293	0,008	0,631	0,992	0,836	0,942	0,997	0,469	
САДпост	0,25;	0,17;	0,06;	0,07;	0,09;	0,17;	-0,007;	0,07;	-0,06;	-0,14;	-0,07;	-0,04;	0,04;	0,07;	0,12;	0,05;	0,05;	0,1;	0,23;	-0,11;	-0,16;	
	0,011	0,087	0,531	0,496	0,359	0,079;	0,943	0,441	0,524	0,148	0,491	0,679	0,685	0,489	0,219	0,623	0,634	0,298	0,02	0,264	0,113	
ОХС	0,14;	0,04;	0,00;	-0,07;	-0,00;	0,04;	-0,08;	-0,04;	-0,06;	0,06;	0,026;	-0,20;	-0,04;	-0,23;	0,06;	0,08;	-0,03;	-0,05;	-0,04;	0,02;	0,00;	
	0,161	0,662	0,986	0,459	0,984	0,709	0,383	0,677	0,545	0,566	0,788	0,04	0,705	0,019	0,561	0,402	0,736	0,619	0,694	0,878	0,6971	
ЛПВП	0,00;	0,03;	0,17;	0,11;	0,07;	0,05;	-0,04;	-0,03;	-0,05;	0,01;	0,06;	-0,30;	-0,12;	0,01;	-0,02;	-0,07;	0,03;	0,13;	0,01;	0,18;	0,05;	
	0,999	0,739	0,078	0,287	0,491	0,639	0,709	0,745	0,597	0,896	0,571	0,002	0,234	0,941	0,877	0,467	0,729	0,118	0,907	0,069	0,603	
ТГ	0,16;	-0,03;	-0,18;	-0,22;	-0,034;	-0,08;	-0,12;	-0,17;	0,16;	-0,01;	0,07;	-0,09;	0,06;	-0,01;	0,05;	-0,03;	0,11;	-0,12;	-0,11;	0,03;	0,05;	
	0,121	0,723	0,074	0,022	0,731	0,403	0,209	0,086	0,098	0,926	0,491	0,381	0,551	0,916	0,631	0,762	0,313	0,242	0,261	0,771	0,604	
ЛПНП	0,09;	0,02;	-0,03;	-0,11;	-0,06;	-0,03;	0,02;	0,19;	-0,11;	0,06;	-0,02;	-0,14;	-0,14;	-0,25;	0,04;	0,06;	-0,09;	-0,10;	-0,06;	-0,12;	-0,07;	

	0,407	0,856	0,769	0,267	0,577	0,768	0,821	0,052	0,268	0,538	0,811	0,149	0,165	0,012	0,702	0,579	0,343	0,294	0,534	0,211	0,511
глюкоза	0,21;	0,05;	0,15;	0,09;	0,07;	-0,04;	0,04;	-0,00;	0,19;	-0,05;	0,06;	0,09;	0,15;	0,03;	-0,08;	-0,06;	-0,03;	0,05;	0,12;	0,09;	-0,02;
	0,033	0,648	0,127	0,354	0,455	0,715	0,675	0,979	0,049	0,648	0,561	0,394	0,121	0,729	0,396	0,547	0,709	0,649	0,336	0,383	0,833
эритроциты	0,09;	0,13;	0,07;	0,13;	0,16;	0,15;	-0,02;	0,03;	0,07;	0,07;	-0,04;	0,12;	0,18;	0,08;	0,113;	0,18;	0,18;	0,09;	0,04;	0,19;	0,13;
	0,324	0,193	0,597	0,181	0,097	0,132	0,771	0,738	0,0502	0,485	0,653	0,237	0,073	0,394	0,257	0,075	0,071	0,371	0,723	0,048	0,203
гемоглобин	-0,07;	-0,04;	0,05;	0,09;	0,09;	0,08;	-0,02;	0,09;	0,08;	0,02;	0,04;	0,19;	0,25;	0,14;	0,07;	0,11;	0,14;	0,05;	0,06;	0,33;	0,17;
	0,464	0,717	0,599	0,346	0,366	0,394	0,851	0,338	0,449	0,873	0,702	0,05	0,01	0,172	0,505	0,254	0,157	0,649	0,551	0,0007	0,094
Лейкоциты	-0,08;	-0,02;	-0,01;	0,15;	0,04;	0,09;	-0,02;	0,02;	-0,02;	0,10;	0,11;	0,01;	0,02;	0,07;	0,03;	0,015;	0,05;	-0,05;	-0,11;	0,06;	-0,04;
	0,409	0,808	0,947	0,121	0,719	0,375	0,844	0,858	0,857	0,311	0,251	0,964	0,844	0,513	0,772	0,876	0,613	0,589	0,277	0,528	0,692
СОЭ	0,06;	0,04;	-0,26;	-0,18;	-0,26;	-0,24;	-0,09;	-0,18;	0,09;	-0,10;	-0,02;	-0,06;	-0,17;	-0,12;	-0,01;	-0,06;	-0,07;	-0,05;	-0,05;	-0,09;	0,05;
	0,542	0,675	0,008	0,068	0,009	0,014	0,361	0,075	0,347	0,315	0,803	0,526	0,093	0,223	0,937	0,539	0,468	0,596	0,645	0,378	0,626
КИМmax	0,13;	-0,05;	-0,14;	-0,08;	-0,14;	-0,15;	0,04;	0,01;	0,00;	-0,00;	-0,11;	-0,22;	-0,11;	-0,02;	0,09;	-0,10;	-0,09;	0,00;	0,17;	-0,05;	-0,07;
	0,202	0,604	0,175	0,441	0,152	0,127	0,693	0,911	0,990	0,980	0,255	0,026	0,257	0,851	0,350	0,306	0,388	0,997	0,084	0,627	0,510
стК-ОСА	-0,18;	-0,13;	-0,11;	-0,00;	-0,07;	-0,17;	0,05;	-0,04;	0,02;	-0,11;	0,12;	-0,11;	-0,01;	0,04;	0,07;	0,01;	0,01;	-0,10;	-0,00;	0,12;	0,17;
	0,067	0,208	0,253	0,968	0,469	0,084	0,600	0,679	0,810	0,271	0,240	0,278	0,907	0,732	0,479	0,964	0,920	0,332	0,972	0,221	0,097
стИ-ОСА	-0,17;	-0,08;	0,04;	0,09;	-0,09;	-0,09;	-0,06;	-0,09;	-0,05;	-0,11;	0,03;	-0,12;	-0,05;	0,07;	-0,05;	-0,03;	-0,05;	-0,19;	-0,10;	0,06;	0,05;
	0,092	0,426	0,673	0,361	0,378	0,382	0,548	0,362	0,600	0,261	0,734	0,225	0,623	0,509	0,592	0,794	0,639	0,053	0,339	0,559	0,642
стИ-ВСА	-0,04;	-0,08;	-0,19;	-0,04;	-0,05;	-0,01;	0,07;	0,03;	-0,15;	-0,14;	-0,05;	-0,23;	-0,04;	0,08;	0,05;	-0,03;	-0,09;	-0,15;	-0,09;	-0,05;	-0,01;
	0,668	0,416	0,053	0,690	0,601	0,915	0,464	0,799	0,135	0,171	0,640	0,023	0,676	0,447	0,622	0,771	0,355	0,131	0,398	0,601	0,963
стК-ВСА	-0,03;	0,08;	-0,06;	0,02;	-0,02;	-0,04;	-0,03;	-0,03;	-0,08;	-0,22;	-0,08;	-0,18;	-0,13;	0,11;	-0,03;	0,04;	-0,05;	-0,20;	-0,07;	0,03;	-0,04;
	0,801	0,431	0,583	0,810	0,855	0,727	0,792	0,806	0,447	0,028	0,401	0,076	0,189	0,275	0,755	0,662	0,656	0,042	0,460	0,800	0,678
КДР	-0,23;	-0,19;	-0,05;	-0,12;	0,09;	0,07;	0,09;	0,13;	-0,10;	-0,14;	0,03;	-0,07;	-0,15;	0,13;	0,00;	-0,16;	-0,08;	0,13;	-0,01;	0,08;	0,05;
	0,019	0,059	0,627	0,220	0,348	0,504	0,372	0,209	0,299	0,167	0,776	0,519	0,135	0,197	0,998	0,115	0,420	0,206	0,945	0,399	0,642

КСР	-0,25;	-0,20;	-0,02;	-0,02;	0,12;	0,11;	0,03;	0,02;	-0,17;	-0,05;	0,03;	0,03;	-0,07;	0,01;	0,04;	-0,08;	-0,077;	0,09;	-0,08;	-0,02;	0,04;
	0,012	0,042	0,834	0,815	0,211	0,292	0,751	0,828	0,090	0,637	0,780	0,787	0,499	0,924	0,684	0,398	0,448	0,347	0,434	0,829	0,730
КДО	0,03;	-0,13;	-0,14;	-0,17;	0,02;	0,06;	0,18;	0,18;	-0,24;	-0,00;	-0,04;	0,04;	-0,06;	-0,06;	-0,05;	-0,05;	-0,19;	-0,04;	-0,19;	-0,17;	-0,05;
	0,788	0,187	0,145	0,086	0,849	0,531	0,077	0,070	0,017	0,966	0,708	0,679	0,541	0,521	0,638	0,634	0,061	0,713	0,058	0,094	0,603
МЖП	0,09;	0,16;	0,01;	-0,04;	-0,04;	-0,21;	-0,00;	0,05;	-0,05;	0,07;	-0,06;	-0,14;	-0,06;	0,03;	0,02;	-0,02;	-0,18;	0,02;	0,12;	-0,03;	-0,25;
	0,351	0,102	0,923	0,687	0,685	0,031	0,980	0,634	0,651	0,487	0,560	0,150	0,544	0,746	0,879	0,836	0,068	0,862	0,235	0,731	0,012
ЗСЛЖ	0,04;	0,07;	0,09;	-0,06;	-0,05;	-0,05;	0,10;	0,12;	-0,19;	0,07;	-0,17;	-0,14;	-0,22;	-0,14;	-0,09;	-0,08;	-0,21;	0,04;	0,06;	-0,06;	-0,25;
	0,677	0,512	0,389	0,512	0,622	0,606	0,301	0,223	0,057	0,512	0,079	0,148	0,026	0,170	0,350	0,398	0,038	0,663	0,533	0,542	0,011
ЛПmax	-0,04;	-0,18;	-0,02;	0,01;	-0,05;	0,05;	0,13;	0,07;	-0,06;	0,18;	0,21;	0,03;	0,05;	0,07;	0,13;	0,09;	0,14;	0,05;	0,14;	0,06;	0,00;
	0,671	0,078	0,843	0,920	0,626	0,600	0,185	0,477	0,582	0,074	0,032	0,751	0,642	0,478	0,178	0,373	0,162	0,635	0,159	0,561	0,999
ППmax	-0,002;	-0,09;	0,05;	0,01;	-0,10;	-0,01;	0,19;	0,06;	-0,18;	0,03;	0,10;	0,03;	-0,09;	0,24;	0,10;	-0,07;	0,02;	-0,05;	-0,09;	-0,07;	-0,13;
	0,985	0,396	0,612	0,887	0,310	0,906	0,056	0,529	0,077	0,773	0,315	0,750	0,383	0,013	0,316	0,505	0,867	0,625	0,376	0,492	0,183
ФВ	0,16;	0,14;	-0,17;	-0,15;	-0,02;	-0,09;	-0,11;	0,06;	0,08;	-0,07;	0,06;	-0,15;	0,06;	0,08;	0,03;	-0,04;	0,05;	0,07;	0,19;	0,02;	-0,13;
	0,123	0,159	0,080	0,124	0,837	0,362	0,266	0,559	0,447	0,462	0,543	0,133	0,553	0,421	0,792	0,708	0,591	0,471	0,057	0,865	0,210

Пациенты с высоким уровнем общего холестерина характеризовались более низкими значениями ФА ипсилатеральных ПНВК и ЗНВК, что указывает на то, что гиперхолестеринемия является фактором риска поражения проекционных трактов. Выявлена обратная корреляционная зависимость между значениями ЛПВП и значением ФА ипсилатеральной стороне ПНВК (рис. 8). При этом значение ФА ипсилатеральной ПНВК было прямо ассоциировано с содержанием данной фракции липидов. Этот факт может указывать на разную роль нейропротекторных ЛПВП в пораженном и интактном полушарии. Вероятно, эти различия отражают с процессы нейропластичности.

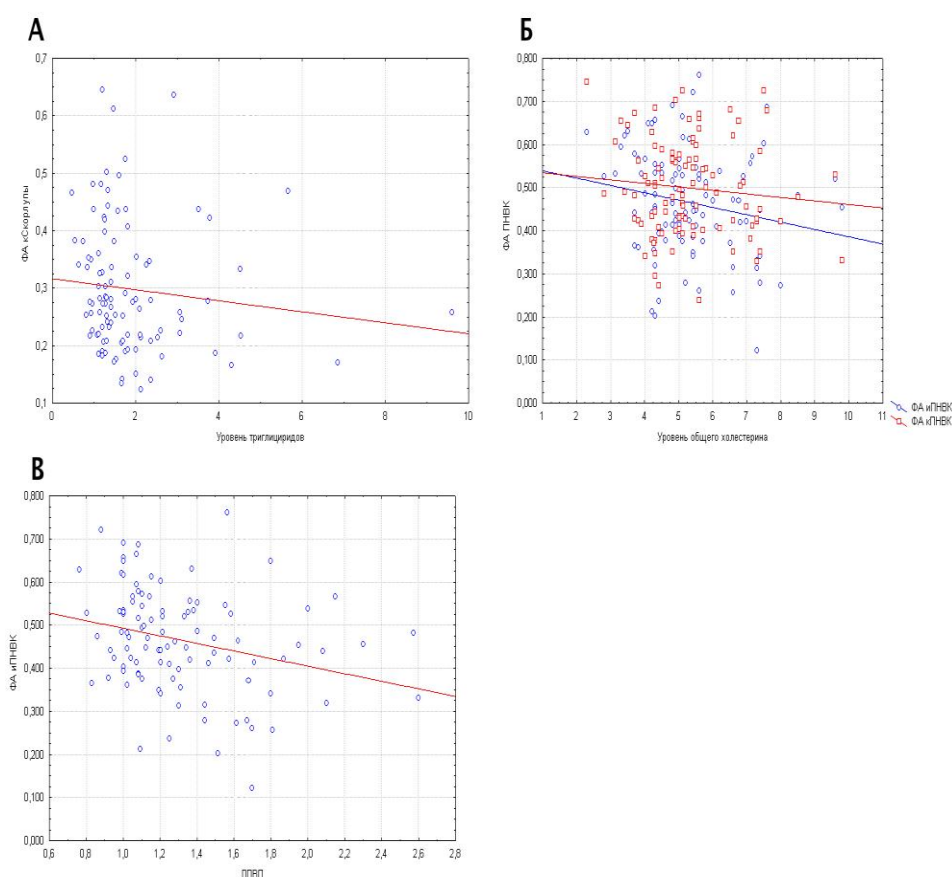


Рисунок 8 А - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии скорлупы на контралатеральной стороне и уровня триглицеридов; Б - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии контралатеральной и ипсилатеральной ПНВК и уровня общего холестерина; В - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии ипсилатеральной ПНВК и липопопротеины высокой плотности.

Еще одним подтверждением взаимосвязи дисбаланса липидного обмена с дегенерацией белого вещества является выявленная нами обратная взаимосвязь между концентрацией триглицеридов и ФА противоположной очагу скорлупы. Таким образом, нарушение липидного обмена, возможно, связано с микроструктурным поражением головного мозга, что может быть интерпретировано как в рамках концепции цереброваскулярных факторов риска, так и теории нейропластичности и реорганизации вещества головного мозга после инсульта.

Пациенты, имеющие большую концентрацию глюкозы крови, характеризовались более высоким значением ФА в очаге и колоне мозолистого тела. Данный факт может указывать на неблагоприятную роль гипогликемии в отношении макроструктурной целостности мозга.

Зафиксирована прямая взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и ФА контралатеральной ПНВК, а также ипсилатерального НФОП, что подтверждает важность системной гипоксии в изменении микроструктуры трактов головного мозга.

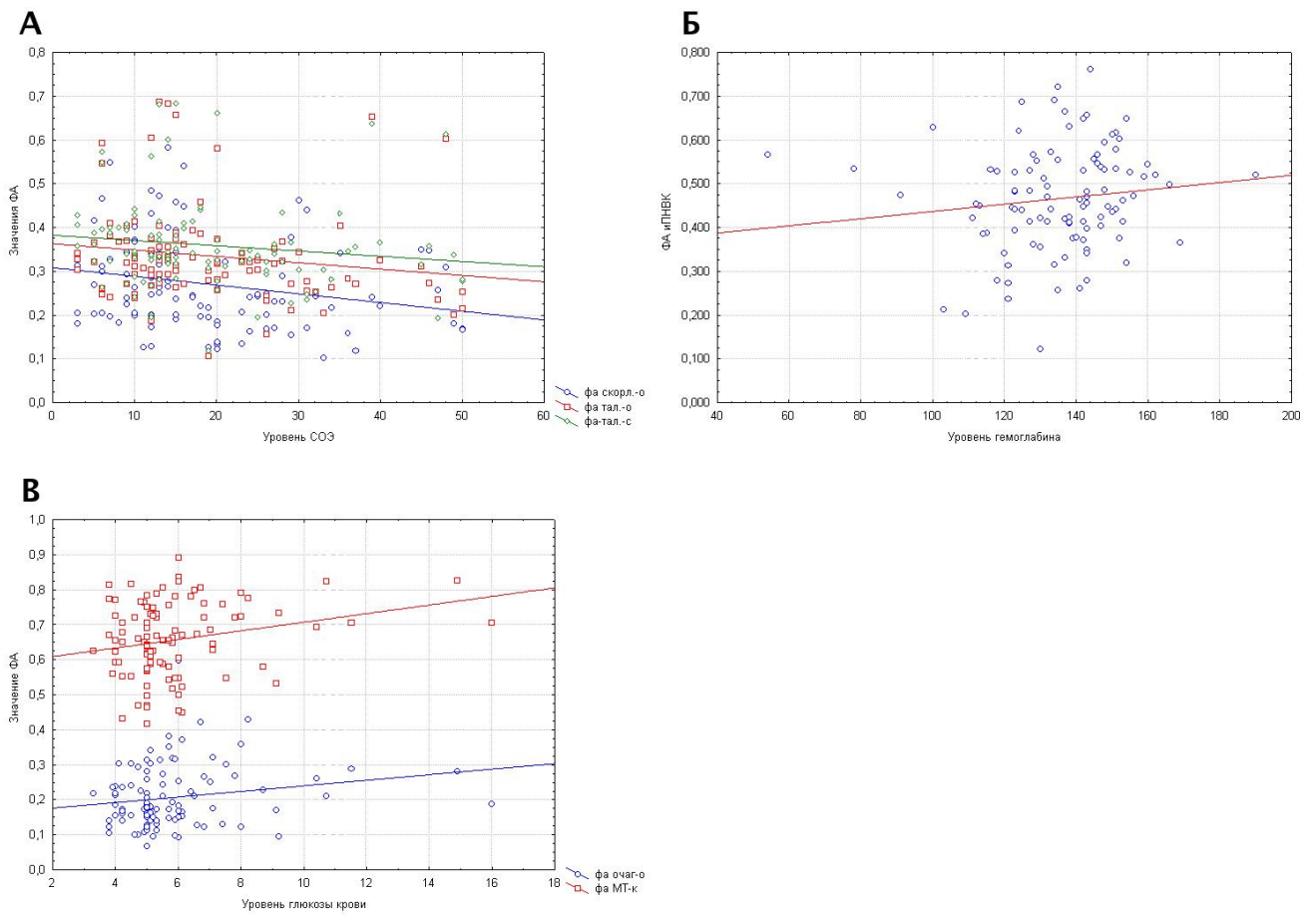


Рисунок 9. А - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии ипсилатеральной скорлупы, ипсилатерального и контралатерального таламусов и уровня СОЭ; Б - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии ипсилатеральной ПНК и уровня гемоглобина; В - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии очага на стороне поражения, колена мозолистого тела и уровня глюкозы.

Обратная корреляционная зависимость была выявлена между СОЭ и значениями ФА ипсилатеральной скорлупы и обоих таламусов (рис. 9). Эта корреляция свидетельствует о роли воспаления в микроструктурном поражении «серых» зон головного мозга.

ФА ПНК на стороне очага была обратно ассоциирована со значением комплекса интима-медиа. Поскольку данный показатель является как маркером

как атеросклероза, так и гипертонической болезни, то его связь с микроструктурой проекционного тракта может быть связана как гипоперфузией, так и с другими патогенетическими механизмами, свойственными обоим заболеваниям.

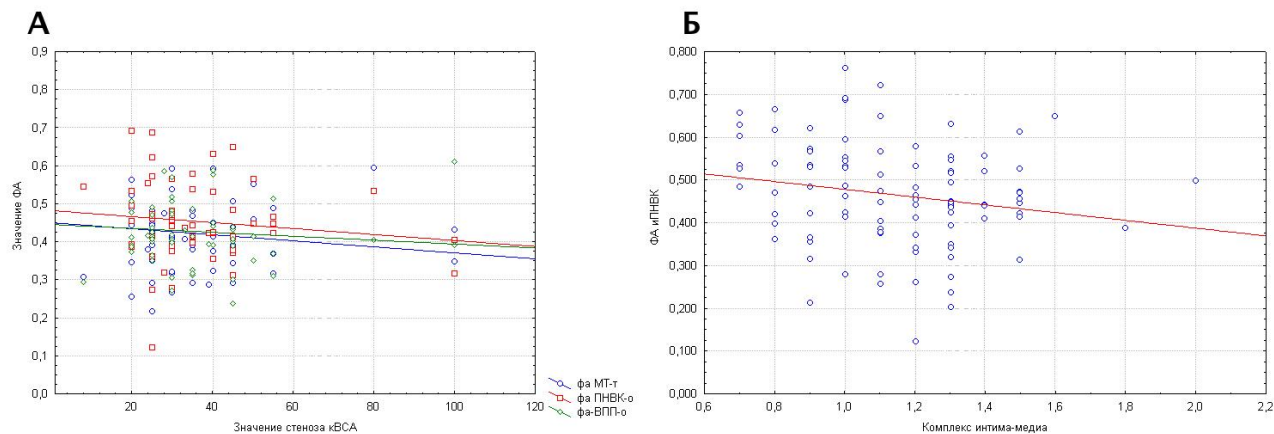


Рисунок 10. А - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии ипсилатеральных ПНВК, ВПП, тела мозолистого тела со значениями стеноза контралатеральной ВСА; Б - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии ипсилатеральной ПНВК и комплекса интима-медиа.

Стеноз контралатеральной ВСА имел обратную корреляционную зависимость со значением ФА центральных структур (тела) мозолистого тела (рис. 10). У пациентов имеющих выраженный стеноз ВСА наблюдалось снижение значений ФА ПНВК на стороне поражения. Так же отрицательная корреляционная зависимость определялась между стенозом контралатеральной ВСА и значением ФА ипсилатерального верхнего продольного пучка.

Выявленные корреляционные зависимости подтверждают важность влияния негативных гемодинамических показателей на формирование микроструктурных нарушений вещества головного мозга, в частности, отражают прямое поражающее воздействие на ассоциативные волокна.

Наблюдалась обратная корреляционная зависимость между толщиной МЖП и значениями ФА контралатерального таламуса и ипсилатерального НФОП (рис.11). Отрицательная корреляционная зависимость была выявлена между толщиной задней стенки левого желудочка и значениями ФА контралатеральной ПНВК, цингулярного пучка и ипсилатерального НФОП. Таким образом, гипертрофия миокарда, являющаяся традиционным маркером гипертонической болезни, ассоциирована с микроструктурной дезинтеграцией стратегических для высших психических процессов трактов. Данная ассоциация еще раз подтверждает, что основной причиной микроструктурных изменений головного мозга является болезнь мелких сосудов.

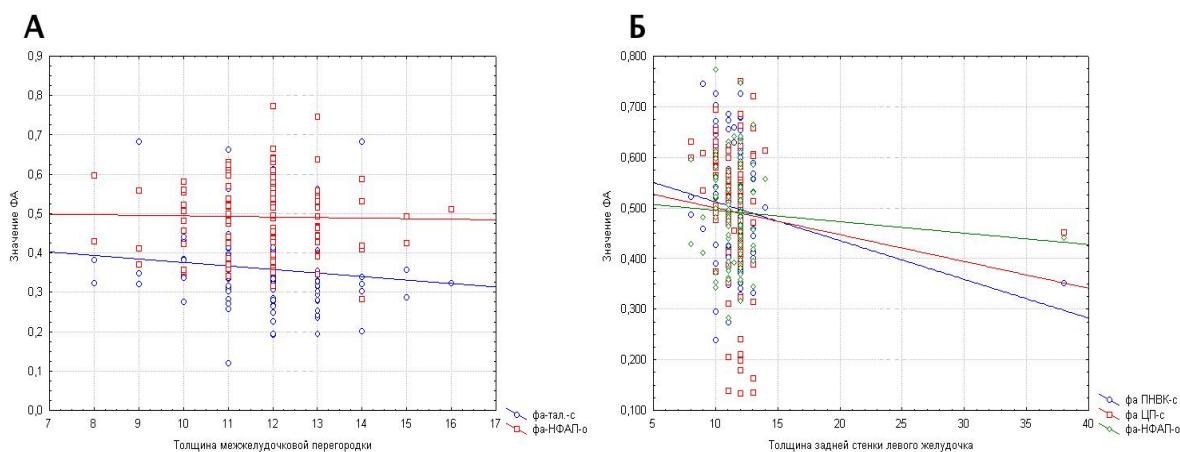


Рисунок 11. А - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии контралатерального таламуса, ипсилатерального НФАП и толщиной межжелудочковой перегородки; Б - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии контралатеральных ПНВК, цингулярного пучка, ипсилатеральной НФАП и толщиной задней стенки левого желудочка.

Выявлена обратная корреляционная зависимость между конечным диастолическим размером (КДР) левого желудочка со значениями ФА в очаге на ипсилатеральной стороне, а так же конечным систолическим размером левого желудочка со значениями ФА в очаге с обеих сторон.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что прогрессирование хронической сердечной недостаточности, с уменьшением насосной функции сердца, обуславливает снижение перфузии головного, что приводит к развитию морфологических дисциркуляторных изменений.

Отрицательная корреляционная зависимость определяется между КДО (конечный диастолический объем) и значениями ФА в структуре колена мозолистого тела.

Снижения качества комиссуральных связей в передних отделах мозолистого тела в целом может обуславливать снижение функций, реализуемых с лобными долями: нарушение организации произвольных движений, двигательных механизмов речи, регуляции сложных форм поведения, процессов мышления, что типично для сосудистых, в частности, постинсультных когнитивных нарушений.

4.2. Корреляционный анализ морфометрических показателей с клинико-инструментальными данными

Таблица 12. Корреляционный анализ морфометрических показателей с клинико-инструментальными данными.

Показатель	Зоны интереса						
	Количество очагов	Размер очагов	ИКД	Слейкарроза	Умозга	Ужелуд	Угиппокамп
Возраст	0,19;	0,09;	0,08;	0,23;	-0,14;	0,27;	-0,10;
	0,051	0,377	0,429	0,002	0,159	0,006	0,324
Рост	-0,01;	0,04;	0,02;	0,05;	0,31;	0,20;	-0,03;
	0,907	0,708	0,812	0,626	0,002	0,057	0,744
Вес	0,18;	-0,09;	-0,05;	0,07;	0,18;	0,20;	0,07;
	0,064	0,386	0,641	0,508	0,064	0,057	0,497
ИМТ	0,16;	-0,14;	-0,11;	0,04;	0,03;	0,10;	-0,02;
	0,108	0,168	0,284	0,714	0,743	0,331	0,808
САДпост	0,13;	-0,21;	-0,05;	0,11;	-0,05;	0,01;	0,05;
	0,193	0,033	0,627	0,264	0,592	0,940	0,657
НИНпост	0,07;	0,29;	-0,12;	0,23;	0,01;	0,20;	-0,14;
	0,502	0,003	0,249	0,019	0,925	0,039	0,176
ОХС	0,15;	-0,22;	-0,06;	0,19;	-0,02;	0,15;	0,00;
	0,122	0,029	0,579	0,059	0,858	0,134	0,979
ЛПВП	0,15;	-0,11;	0,16;	-0,02;	-0,08;	-0,03;	-0,10;
	0,141	0,291	0,110	0,899	0,446	0,795	0,325
ТГ	0,04;	-0,29;	-0,12;	0,12;	-0,03;	0,04;	-0,02;
	0,683	0,003	0,244	0,241	0,740	0,711	0,872
ЛПНП	0,11;	-0,11;	0,08;	0,16;	-0,07;	0,16;	-0,12;
	0,256	0,269	0,947	0,113	0,471	0,115	0,219
глюкоза	-0,07	-0,04	-0,12	-0,07	0,01	-0,15	0,09
	0,514	0,720	0,253	0,468	0,947	0,133	0,375
эритроциты	-0,04	-0,22	-0,09	-0,11	0,07	-0,13	0,10

	0,658	0,026	0,376	0,282	0,485	0,196	0,302
гемоглабин	-0,10	-0,15	-0,12	-0,04	0,21	0,01	-0,04
	0,297	0,124	0,228	0,688	0,038	0,900	0,719
Лейкоциты	-0,09	0,08	0,00	-0,04	-0,05	-0,05	0,03
	0,382	0,431	0,969	0,700	0,585	0,613	0,753
СОЭ	0,02	0,00	0,08	-0,01	-0,23	-0,00	0,07
	0,818	0,971	0,449	0,943	0,018	0,979	0,490
СРП	0,08	0,08	-0,04	0,02	-0,02	0,18	-0,07
	0,407	0,414	0,702	0,822	0,831	0,078	0,520
кИМmax	0,09	0,06	-0,10	0,25	-0,09	0,29	-0,18
	0,378	0,574	0,298	0,011	0,343	0,004	0,071
сТК-ОСА	0,05	0,24	0,02	-0,01	0,07	0,22	0,06
	0,639	0,017	0,828	0,894	0,515	0,027	0,590
сТИ-ОСА	0,02	0,18	0,04	0,03	0,00	0,25	0,05
	0,836	0,076	0,670	0,741	0,983	0,012	0,636
сТИ-ВСА	0,10	0,11	-0,08	0,18	0,14	0,35	-0,03
	0,337	0,292	0,459	0,073	0,158	0,001	0,804
сТК-ВСА	0,06	0,05	-0,01	0,05	0,04	0,26	0,04
	0,565	0,608	0,943	0,622	0,691	0,010	0,726
КДР	0,14	0,04	-0,01	-0,01	0,17	0,07	0,14
	0,171	0,710	0,954	0,949	0,086	0,463	0,178
КСР	0,08	0,14	-0,06	0,02	0,14	0,12	0,20
	0,450	0,153	0,526	0,819	0,148	0,250	0,051
КДО	0,19	-0,04	-0,08	0,08	0,10	0,12	0,12
	0,058	0,665	0,405	0,430	0,301	0,222	0,228
МПЖ	0,09	-0,23	0,16	0,02	0,03	0,18	-0,08
	0,359	0,023	0,106	0,836	0,793	0,074	0,408
ЗСЛЖ	0,19	-0,13	-0,01	0,11	0,04	0,22	-0,10
	0,062	0,193	0,917	0,282	0,662	0,024	0,341
ЛПmax	0,18	0,00	-0,00	0,02	0,13	-0,06	0,07

	0,076	0,995	0,996	0,849	0,207	0,563	0,486
ППmax	0,11	0,02	0,02	0,03	0,04	0,12	-0,01
	0,287	0,941	0,868	0,789	0,658	0,232	0,949
ФВ	-0,05	-0,19	0,06	-0,05	-0,04	-0,22	-0,11
	0,593	0,062	0,536	0,657	0,707	0,024	0,294

Возраст пациентов был прямо ассоциирован с площадью лейкоареоза и объемом желудочков (рис.12), что подтверждает рассмотрение возраста в качестве существенного фактора риска как цереброваскулярной болезни, так и нейродегенерации.

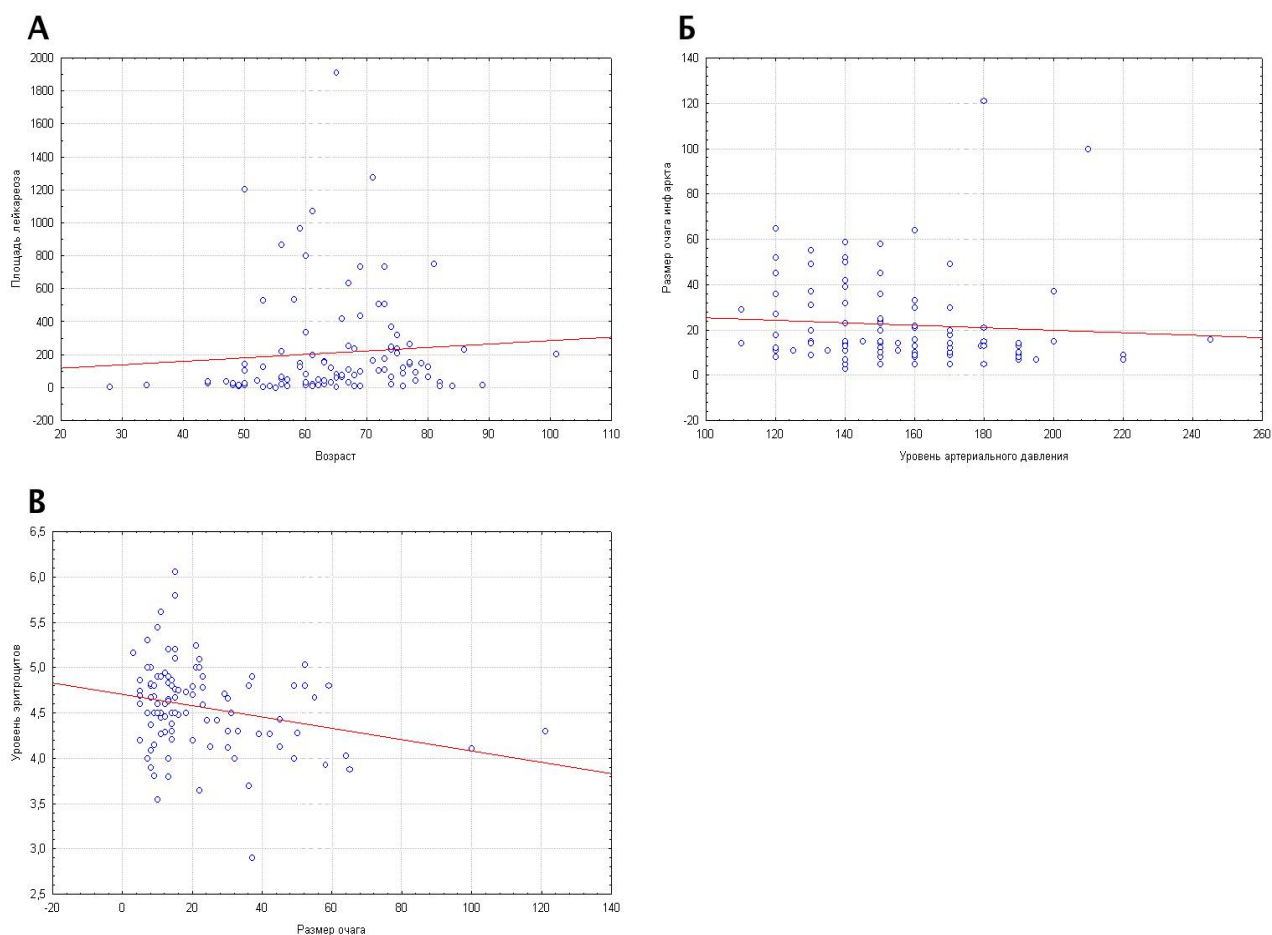


Рисунок 12. А - корреляционная взаимосвязь площади лейкоареоза и возраста пациентов; Б - корреляционная взаимосвязь размеров очага инфаркта и уровня артериального давления, В - корреляционная взаимосвязь уровня эритроцитов и размеров очага.

Между показателями системного артериального давления при поступлении в стационар и размерами очагов была установлена отрицательная корреляционная зависимость (рис.12), что доказывает негативную роль гипотензии, а, значит, гипоперфузии в острейшем периоде заболевания в отношении объема ишемического поражения мозга.

Обратная корреляционная зависимость отмечена между размерами очагов и количеством эритроцитов в группе исследования (рис.12), что указывает на негативную роль анемии в формировании острых ишемических изменений головного мозга и свидетельствует о важности соматического статуса пациента в развитии церебральных проявлений инсульта. Прямая ассоциация была установлена между содержанием гемоглобина крови и объемом мозга пациентов, что, вероятно, опосредовано возрастом пациентов.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между значениями стеноза контралатеральной и ипсилатеральной общей и внутренней сонных артерий с объемом желудочковой системы, что указывает на критическое значение хронической гипоперфузии в развитии атрофических изменений головного мозга. Прямая корреляционная зависимость выявлена также между размерами очага и степенью стеноза контралатеральной ОСА, что свидетельствует о участии компенсаторных геодинамических механизмов со стороны противоположного каротидного бассейна в развитии острого ишемического поражения головного мозга и косвенно указывает на возможность развития монополушарного обкрадывания.

При сопоставлении морфометрических показателей с толщиной межжелудочковой перегородки установлена обратная корреляционная зависимость данного показателя с размером очага инфаркта. Этот факт может быть связан с тем, что у пациентов с гипертрофией миокарда инсульт чаще развивается по лакунарному механизму.

При этом толщина задней стенки левого желудочка, отражающая гипертрофию миокарда при повышении АД, находилась в прямой корреляционной зависимости с объемом желудочков мозга. Такая взаимосвязь подтверждает важность гипертонической болезни как фактора, связанного с церебральной атрофией. Также данная ассоциация свидетельствует и о том, что сосудистые факторы риска являются значимыми как для цереброваскулярной болезни, так и вторичной нейродегенерации.

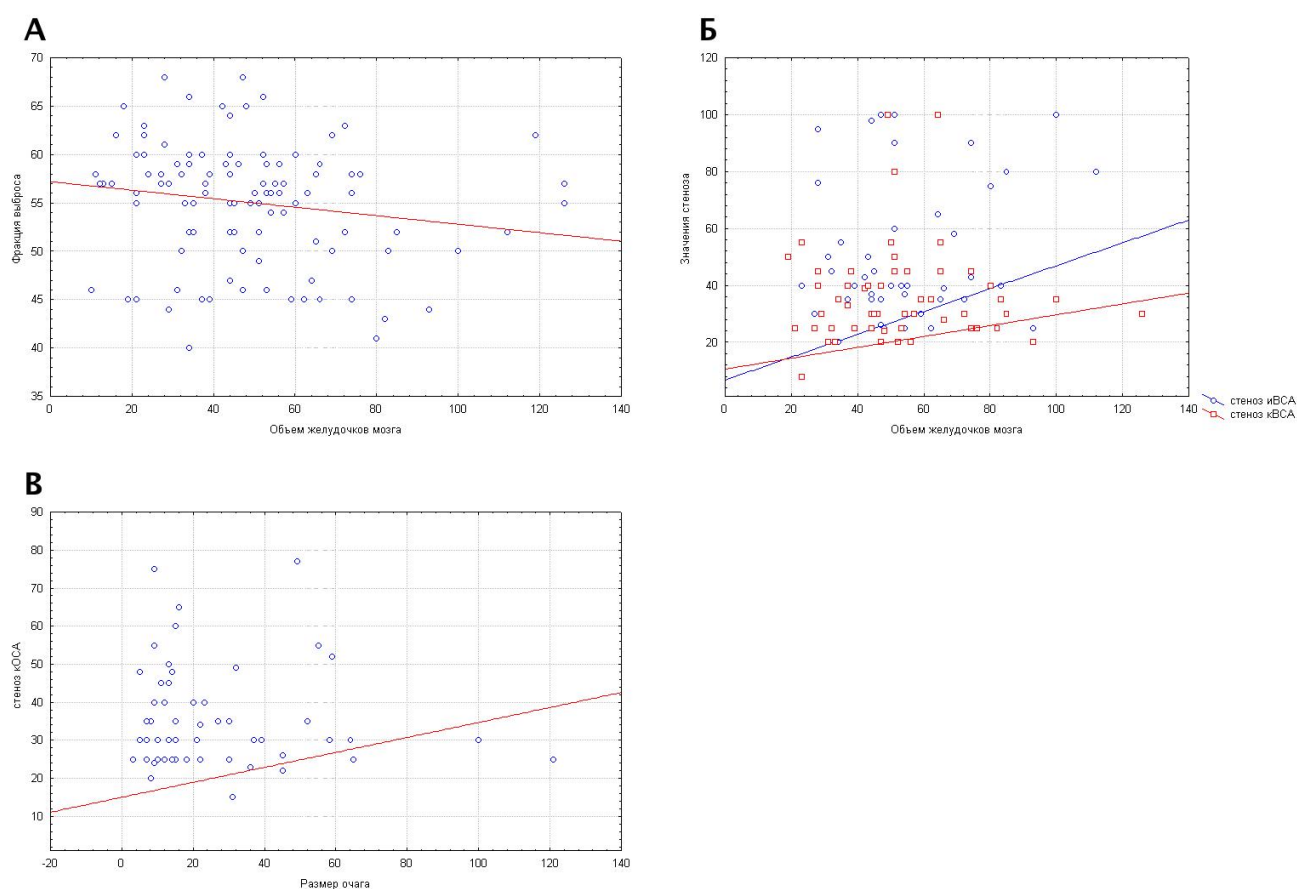


Рисунок 13. А - корреляционная взаимосвязь фракции выброса и объема желудочков мозга; Б - корреляционная взаимосвязь значений стеноза ипсилатеральной и контрлатеральной ВСА и объема желудочков; В - корреляционная взаимосвязь стенозов контрлатеральной ОСА и размером очага.

Фракция выброса сердца находилась в обратной корреляционной зависимости с объемом желудочков головного мозга (рис.13). Таким образом, кардиомиопатия, вызывая снижения насосной функции сердца, приводит к хронической церебральной гипоперфузии и формированию атрофических изменений головного мозга.

В целом, на основании результатов, представленных в данной главе можно сделать вывод о доминирующей роли прецеребральных факторов, характеризующих сердечно-сосудистое здоровье, обуславливающих развитие гипоперфузии и гипоксии в развитии как микро-, так и макроструктурных церебральных изменений. Указанные изменения формируются уже в доинсультном периоде цереброваскулярной болезни и служат структурной предрасположенностью по отношению к острому ишемическому поражению мозга при инсульте.

Глава 5. Влияние морфометрических и диффузионно-тензорных показателей на клинические и функциональные характеристики в остром периоде ишемического инсульта

5.1. Влияние морфометрических показателей на клинические и функциональные характеристики в остром периоде ишемического инсульта.

Таблица 13. Корреляционные взаимосвязи морфометрических показателей с клиническими и функциональными характеристиками в остром периоде ишемического инсульта.

Показатель	Зоны интереса						
	Количество очагов	Размер очагов	ИКД	Пл	Ом	Ож	Ог
Положение тела при поступлении	0,11; 0,424	-0,03; 0,849	-0,18; 0,203	-0,08; 0,582	0,14; 0,325	0,03; 0,851	0,10; 0,501
Положение тела при выписке	0,03; 0,826	-0,19; 0,183	-0,09; 0,528	-0,02; 0,912	0,05; 0,735	0,05; 0,746	0,05; 0,709
Тест Френчай (поступление)	0,02; 0,923	-0,29; 0,036	0,15; 0,280	-0,27; 0,055	0,19; 0,175	-0,08; 0,588	0,27; 0,049
Тест Френчай (выписка)	0,15; 0,295	-0,31; 0,023	-0,05; 0,746	-0,01; 0,970	-0,17; 0,224	-0,18; 0,198	0,25; 0,080
Устойчивость стояния при поступлении	0,11; 0,449	-0,15; 0,296	-0,04; 0,759	-0,19; 0,168	0,09; 0,507	-0,15; 0,292	0,09; 0,535
Устойчивость стояния при выписке	0,11; 0,432	-0,22; 0,122	0,08; 0,577	-0,14; 0,325	0,02; 0,874	-0,02; 0,895	0,22; 0,117
Глубокая чувствительность при	0,13; 0,365	-0,29; 0,038	-0,11; 0,433	0,01; 0,963	0,29; 0,039	0,07; 0,629	0,02; 0,888

поступлении							
Тест Ромберга при поступлении	-0,11; 0,458	0,00; 0,987	0,01; 0,935	0,15; 0,300	0,01; 0,972	0,26; 0,058	-0,07; 0,622
Тест Ромберга при выписке	-0,14; 0,316	-0,09; 0,549	0,01; 0,956	-0,00; 0,993	0,15; 0,290	0,11; 0,459	-0,05; 0,727
ИМР при поступлении	0,16; 0,251	-0,12; 0,377	-0,07; 0,610	-0,11; 0,436	0,13; 0,357	-0,05; 0,734	0,12; 0,384
ИМР при выписке	-0,13; 0,339	-0,08; 0,576	-0,09; 0,543	-0,33; 0,017	-0,02; 0,900	-0,17; 0,222	0,00; 0,992
Экспрессивная речь при поступлении	-0,10; 0,466	-0,29; 0,032	0,11; 0,434	-0,08; 0,557	-0,01; 0,921	0,00; 0,982	-0,03; 0,857
Экспрессивная речь при выписке	-0,16; 0,246	0,02; 0,868	-0,17; 0,229	-0,21; 0,127	-0,18; 0,192	-0,21; 0,131	-0,10; 0,476
Импрессивная речь при поступлении	-0,17; 0,236	-0,10; 0,470	0,16; 0,245	-0,25; 0,067	0,10; 0,471	-0,14; 0,327	0,16; 0,268
Импрессивная речь при выписке	-0,02; 0,906	0,00; 0,981	-0,03; 0,815	-0,15; 0,300	-0,02; 0,888	-0,08; 0,589	-0,01; 0,943
Неглект при поступлении	-0,09; 0,514	-0,06; 0,677	0,15; 0,271	0,05; 0,715	0,01; 0,974	0,14; 0,317	-0,02; 0,892
MMSE при поступлении	-0,043; 0,757	-0,09; 0,508	-0,04; 0,755	-0,37; 0,006	0,33; 0,017	-0,14 ; 0,331	0,18; 0,213
MMSE при выписке	-0,04; 0,792	-0,00; 0,982	-0,05; 0,747	-0,41; 0,002	0,27; 0,048	-0,14; 0,333	0,16; 0,246

Апатия	0,09; 0,514	-0,31; 0,026	0,22; 0,121	0,09; 0,537	0,07; 0,633	0,06; p 0,671	-0,02; 0,871
Навык	-0,02; 0,876	-0,06; 0,690	-0,03; 0,834	-0,14; 0,328	0,07; 0,642	-0,05; 0,706	0,16; 0,260
Простые навыки при поступлении	0,197; 0,157	-0,35; 0,011	0,01; 0,920	-0,25; 0,077	0,09; 0,529	-0,16; 0,254	0,39; 0,005
Бартель	-0,06; 0,676	0,14; 0,313	0,09; 0,508	-0,28; 0,045	-0,07; 0,619	-0,19; =0,181	-0,10; 0,470
Ренкин	-0,03; 0,813	-0,00; 0,979	-0,27; 0,051	0,33; 0,016	-0,05; 0,736	0,23; 0,105	-0,08; 0,581
NIHSS при поступлении	0,00; 0,969	0,30; 0,002	-0,11; 0,451	0,36; 0,009	-0,13; 0,342	0,23; 0,101	-0,10; 0,483
NIHSS при выписке	-0,05; 0,742	0,12; 0,390	-0,11; 0,420	0,35; 0,010	0,07; 0,637	0,33; 0,017	-0,04; 0,757

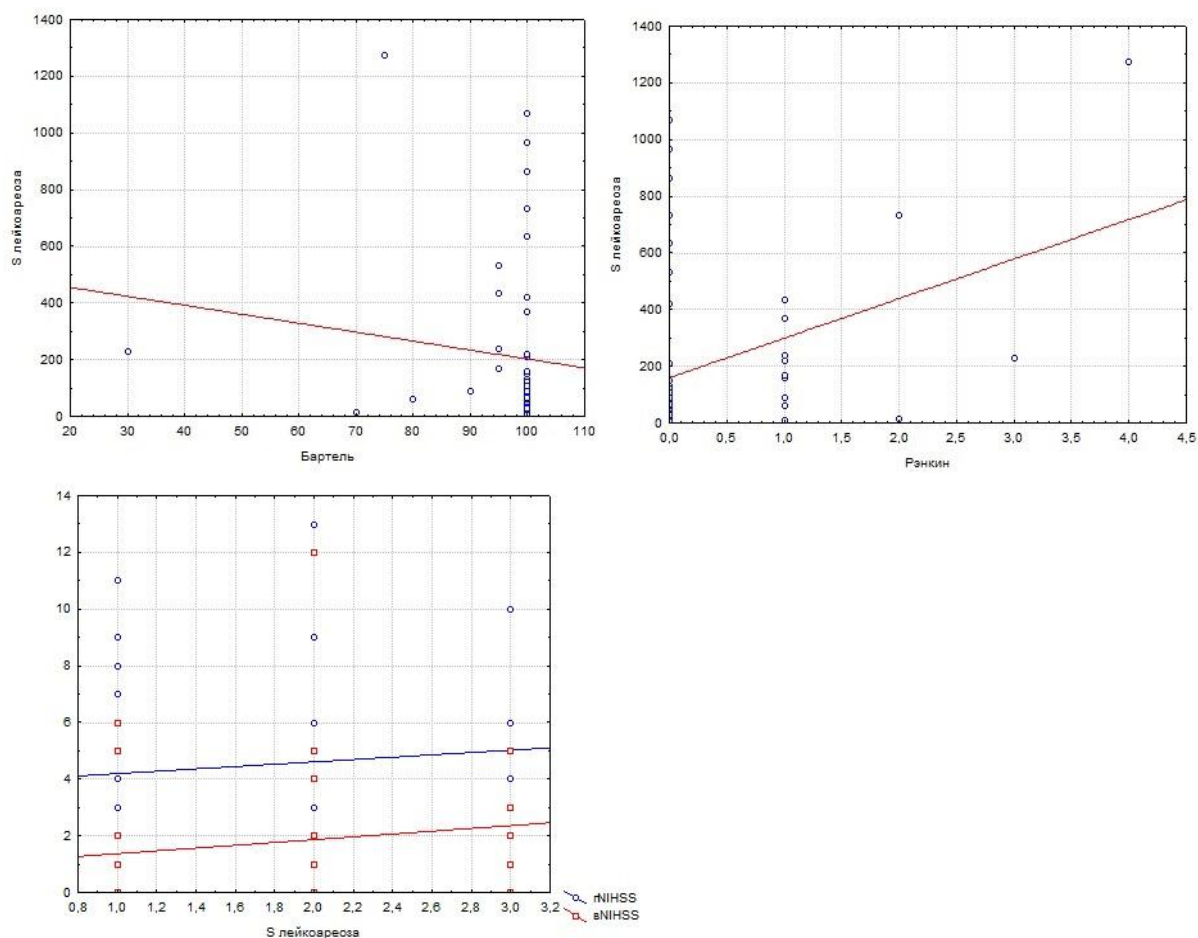


Рисунок 14. А - корреляционная взаимосвязь площади лейкоареоза и значениями шкал Бартель, Ранкин, а так же NIHSS при поступлении и при выписке.

Размер очага был прямо ассоциирован с результатом NIHSS при поступлении, но не связан со значением данной шкалы при выписке, а также с итоговыми результатами индекса мобильности Ривермид и шкалы Ренкина. То есть, несмотря на то, что массивность острого ишемического поражения мозга определяла тяжесть клинических проявлений в дебюте инсульта, дальнейшее течение неврологического дефицита, а также функциональный статус пациентов утрачивали связь с первичным размером очага инфаркта. Выявлена обратная корреляционная зависимость между размером очага и значениями шкалы Френчай при поступлении и при выписке (рис.15). То есть больший размер очага был ассоциирован со сниженной функцией кисти. Прямая корреляционная

зависимость была обнаружена так же между объемом гиппокампов и значениями шкалы Френчай при поступлении. Это указывает на важную роль интегративных структур, участвующих в когнитивно-эмоциональном функционировании, для полноценного выполнения сложного двигательного навыка (действия с реальными предметами, имитация). Также гипотрофия гиппокампа может служить маркером генерализованной церебральной атрофии, в том числе, атрофии лобных долей, отвечающих за формирование сложных двигательных программ, состояние которых специально в нашей работе не оценивалось.

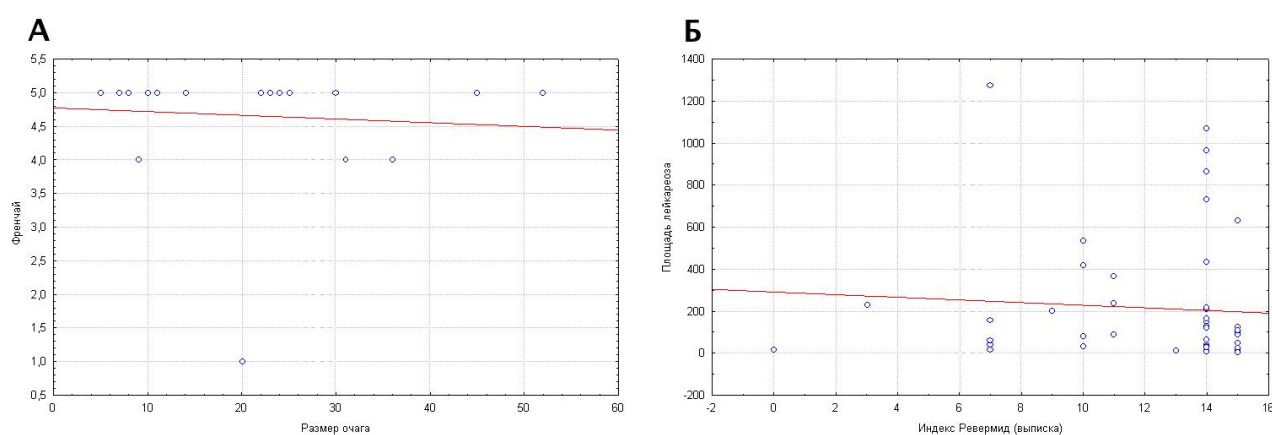


Рисунок 15. А - корреляционная взаимосвязь между размерами очага и значением шкалы Френчай; Б – корреляционная взаимосвязь между площадью лейкоареоза и индексом мобильности Ревермид при выписке.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между размером очага без учета его локализации и состоянием глубокой, в частности позиционной чувствительности при поступлении. С одной стороны данный факт может свидетельствовать о том, что при большем размере очага возрастает вероятность вовлечения постцентральных структур, участвующих в реализации позиционной чувствительности. С другой стороны, полученные данные могут указывать на то, что тесты на позиционное чувство требуют от больных достаточно высокого когнитивного уровня, в том числе в сфере пространственного гнозиса, а именно эти функции значительно чаще снижены у пациентов с обширным ишемическим поражением мозга.

Интересной представляется выявленная нами отрицательная зависимость между индексом мобильности Ривермид при выписке и площадью лейкоареоза (рис.15). Следует отметить, что мобильность пациента является интегральной характеристикой, включающей состояние двигательного анализатора, опорно-двигательного аппарата, функцию праксиса, поструральную, регуляции и др. Значительная роль в мобильности принадлежит эмоционально-мотивационным и когнитивным функциям. В рамках данного подхода, ассоциация мобильности с патологией белого вещества, являющейся субстратом дезинтеграции поструральных, эмоциональных и когнитивных нарушений, представляется закономерной.

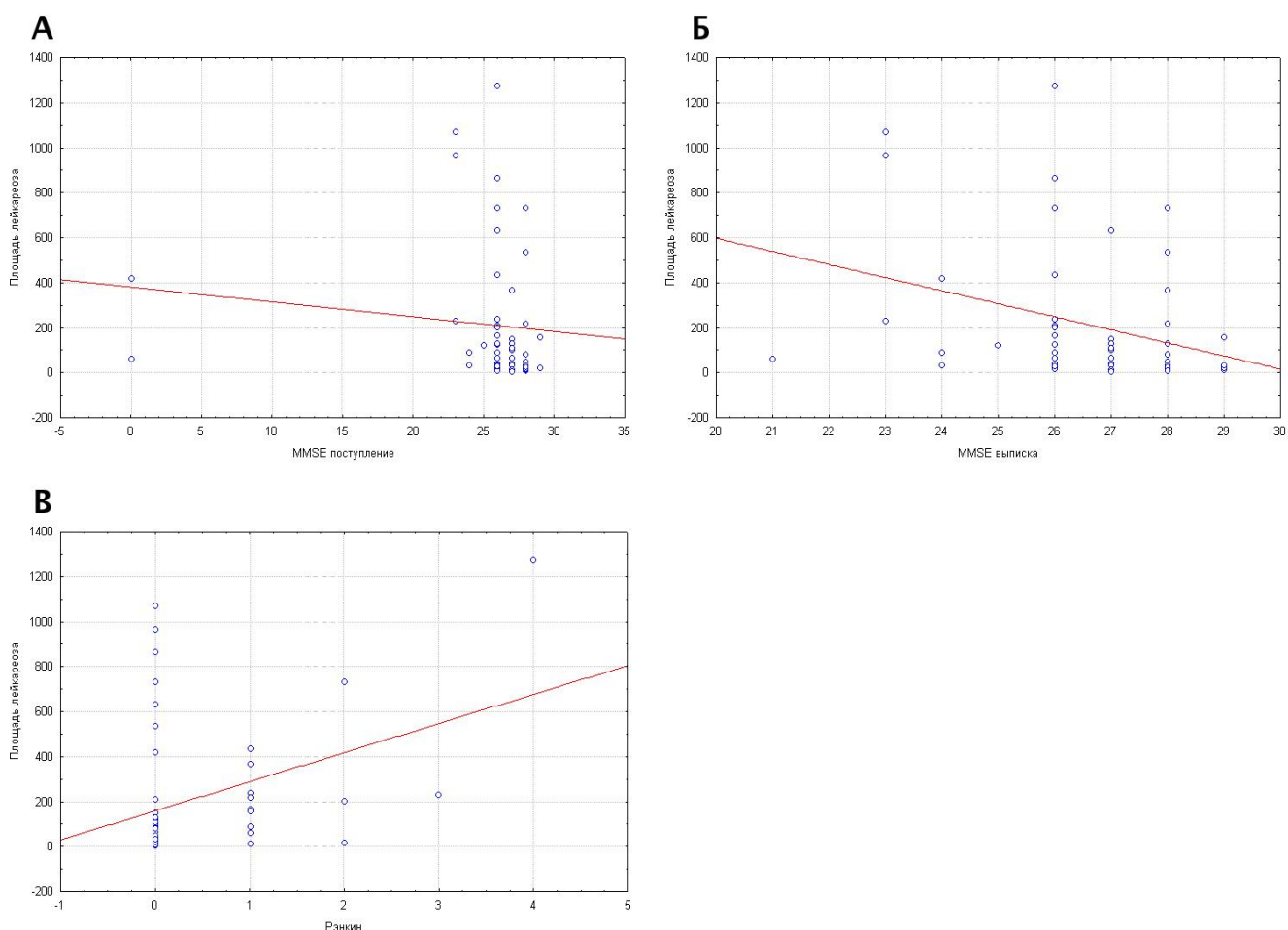


Рисунок 16. А - корреляционная взаимосвязь площади лейкоареоза и значением шкалы MMSE при поступлении; Б - корреляционная взаимосвязь площади лейкоареоза и значением шкалы MMSE при выписке; В - корреляционная взаимосвязь площади лейкоареоза и значений шкалы Ренкина.

Установлена отрицательная корреляционная зависимость между размером очага у пациентов перенесших инсульт и состоянием экспрессивной речи при поступлении. То есть наличие большого очага ассоциировано с высокой вероятностью развития речевых нарушений. Это представляется вполне закономерным с учетом большего риска поражения стратегических для речи зон мозга. Кроме того, нарушение церебральных коммуникаций с повреждением нейронных сетей, участвующих в формировании речи, могут служить причиной авфатических нарушений при обширной ишемической зоне поражения.

Взаимосвязь когнитивных функций и состояния околожелудочкового белого вещества еще раз подтверждена обратной ассоциацией между площадью лейкоареоза и значениями шкалы MMSE как при поступлении так и при выписке (рис.16). Прямая корреляционная зависимость была выявлена между объемом мозга и глобальным когнитивным статусом. Данные ассоциации вновь свидетельствует о роли патологии белого вещества головного мозга и церебральной атрофии в развитии когнитивных нарушений.

Наличие у больных апатии ассоциировано с размерами очагов инфаркта. Это согласуется с клиническим опытом о частом выявлении мотивационных нарушений, затрудняющих реабилитацию, у пациентов с большими очагами.

Обратная корреляционная зависимость определена между уровнем бытовой активности при выписке и размером очага. Наоборот прямая ассоциация зарегистрирована между данным показателем и объемом гиппокампов. Таким образом, как изначальная массивность острого ишемического поражения головного мозга, так и атрофия гиппокампов, а так же площадь лейкоареоза, в том числе сформированного до нарушения мозгового кровотока, играют важную роль в восстановлении функции и возможности пациентов к самообслуживанию при выписке. Было также установлено, что индекс Бартел обратно корреляционно связан с площадью лейкоареоза, что еще раз указывает на роль патологии белого вещества с развитии функциональных нарушений после инсульта. Здесь следует повторить, что на момент развития инсульта большинство пациентов не имели

функциональных нарушений, то есть негативное функциональное влияние лейкоэнцефалопатии было реализована только в результате суперпозиции острого ишемического поражения мозга. Важным является и зафиксированная нами прямая корреляционная зависимость между площадью лейкоареоза и результатом шкалы Ренкина. Именно эта шкала является основным целевым индикатором качества оказания помощи и восстановления функции больных с инсультом. Согласно полученным данным, интегральная оценка независимости жизнедеятельности пациентов, перенесших ишемический инсульт, не связана с характеристиками острого поражения мозга в результате инсульта, а ассоциирована с хроническим доминантным сосудистым поражением вещества мозга. При этом, инсульт, по сути, является триггером скрыто протекающей хронической церебральной ишемии. В первую очередь это относится к дисциркуляторной лейкоэнцефалопатии.

Наконец, прямая корреляционная зависимость была установлена между площадью лейкоареоза и NIHSS при поступлении и выписке .

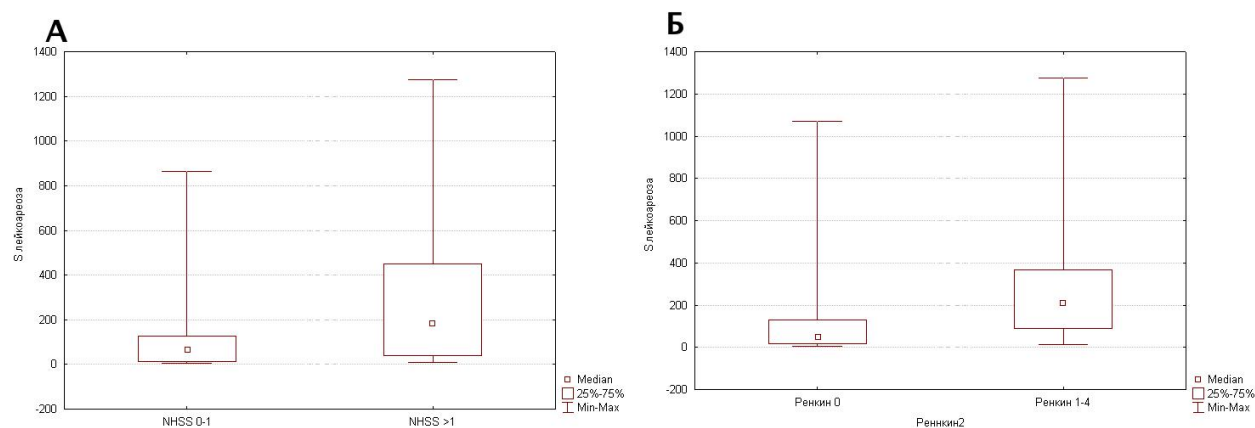


Рисунок 17. А - корреляционная взаимосвязь площади лейкоареоза со значениями шкалы NIHSS; Б - корреляционная взаимосвязь площади лейкоареоза со значениями шкалы Ренкина.

Иными словами, что представляется на первый взгляд весьма парадоксально, и результат шкалы NIHSS, которая применяется при инсульте с

целью косвенного суждения о массивности острого ишемического очага преимущественно связана не с объемом инфаркта в острейшем периоде, а с выраженностью дисциркуляторного доинсультного поражения мозга.

В таблице 14 представлен корреляционный анализ значений фракционной анизотропии с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта.

Таблица 14. Корреляционный анализ значений ФА с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта.

Показатель	Зоны интереса																					
	Очаг		Скорлупа		Таламус		Гиппокамп		МТ-коллено	МТ-тело	МТ-валик	ПНВК		ЗНВК		ЦП		ВПП		НФОП		
	И	К	И	К	И	К	И	К				И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	
Положение тела при поступлении	-0,03; 0,832	- 0,03; 0,861	0,22; 0,118	0,07; 0,617	-0,01; 0,949	- 0,12; 0,375	0,18; 0,207	0,16; 0,269	0,27; 0,053	-0,07; 0,602	0,05; 0,701	-0,08; 0,579	0,02; 0,869	0,00; 0,979	-0,01; 0,920	- 0,03; 0,824	0,11; 0,432	0,02; 0,888	-0,17; 0,230	0,16; 0,253	0,09; 0,522	
Положение тела при выписке	0,06; 0,682	- 0,06; 0,661	0,04; 0,767	0,03; 0,837	0,04; 0,768	- 0,03; 0,843	0,02; 0,869	- 0,05; 0,724	0,28; 0,045	-0,21; 0,128	0,17; 0,235	-0,21; 0,138	- 0,14; 0,315	- 0,02; 0,897	-0,07; 0,606	- 0,01; 0,967	0,29; 0,038	-0,12; 0,386	-0,10; 0,472	0,31; 0,024	0,27; 0,053	
Тест Френчай	0,01; 0,949	- 0,12; 0,406	0,23; 0,095	0,04; 0,800	-0,03; 0,807	- 0,29; 0,038	0,02; 0,887	0,01; 0,968	0,50; 0,000	-0,10; 0,468	0,17; 0,238	0,04; 0,778	0,15; 0,298	0,13; 0,338	0,02; 0,911	- 0,011; 0,940	0,202; 0,147	-0,01; 0,956	-0,06; 0,672	0,07; 0,611	0,08; 0,575	
Тест Френчай	0,13; 0,356	- 0,13; 0,372	- 0,04; 0,789	- 0,05; 0,751	-0,08; 0,572	- 0,08; 0,594	-0,07; 0,601	- 0,08; 0,581	0,26; 0,062	0,03; 0,850	0,17; 0,217	-0,10; 0,475	0,00; 0,991	0,13; 0,347	0,11; 0,439	- 0,19; 0,175	0,21; 0,135	-0,05; 0,710	0,02; 0,914	0,19; 0,169	0,22; 0,123	
Устойчивость стояния при поступлении	-0,02; 0,908	- 0,02; 0,886	0,19; 0,175	0,04; 0,792	0,12; 0,402	- 0,10; 0,489	0,05; 0,716	0,12; 0,383	0,32; 0,022	-0,02; 0,887	0,29; 0,036	0,01; 0,951	0,04; 0,777	0,07; 0,604	0,08; 0,567	0,09; 0,506	0,32; 0,020	0,10; 0,492	-0,16; 0,254	0,23; 0,103	0,11; 0,423	
Устойчивость стояния при выписке	0,03; 0,858	- 0,16; 0,24	- 0,06; 0,68	- 0,01; 0,94	-0,16; 0,245	- 0,25; 0,06	0,14; 0,325	- 0,10; 0,48	0,23; 0,106	-0,00; 0,996	0,21; 0,125	-0,25; 0,071	- 0,10; 0,47	0,09; 0,54	0,23; 0,097	- 0,22; 0,11	0,05; 0,72	0,02; 0,862	0,02; 0,892	0,10; 0,501	0,14; 0,311	

		0	9	0		8		7	9				7	6		8	7				
Глубокая чувствительность при поступлении	-0,06; 0,679	- 0,13; 0,34 3	0,03; 0,81 8	- 0,01; 0,92 7	0,16; 0,257	0,13; 0,35 5	0,18; 0,211	0,18; 0,19 4	0,22; 0,113	-0,11; 0,433	0,22; 0,113	-0,18; 0,211	- 0,03; 0,85 4	0,03; 0,85 4	-0,03; 0,854	- 0,13; 0,35 6	0,15; 0,29 8	-0,07; 0,629	0,17; 0,228	0,27; 0,049	0,03; 0,851
Тест Ромберга при поступлении	-0,10; 0,485	- 0,04; 0,78 8	- 0,32; 0,02 2	- 0,19; 0,19 0	-0,15; 0,297	0,10; 0,48 0	0,05; 0,703	- 0,07; 0,64 4	-0,18 0,198	-0,14; 0,308	-0,24; 0,093	-0,29; 0,038	- 0,12; 0,38 2	- 0,04; 0,75 7	-0,08; 0,576	- 0,05; 0,74 6	- 0,03; 0,82 0	-0,25; 0,071	0,08; 0,577	0,06; 0,686	0,02; 0,866
Тест Ромберга при выписке	-0,14; 0,309	- 0,01; 0,93 2	- 0,04; 0,78 6	- 0,04; 0,76 2	0,09; 0,508	0,16; 0,25 5	-0,07; 0,648	0,01; 0,93 3	-0,19; 0,174	-0,20; 0,165	-0,01; 0,957	-0,15; 0,296	- 0,00; 0,98 4	0,14; 0,31 0	-0,03; 0,841	- 0,05; 0,73 0	0,01; 0,96 9	-0,10; 0,456	0,06; 0,679	-0,05; 0,703	-0,23; 0,103
ИМР при поступлении	-0,00; 0,988	0,00; 0,97 6	0,18; 0,19 6	0,02; 0,87 0	0,06; 0,652	- 0,12; 0,41 0	0,01; 0,927	- 0,01; 0,93 2	0,33; 0,017	-0,04; 0,777	0,14; 0,335	-0,07; 0,609	- 0,02; 0,86 6	- 0,03; 0,80 8	-0,00; 0,990	0,16; 0,25 0	0,33; 0,01 5	0,05; 0,717	-0,08; 0,580	0,26; 0,057	0,06; 0,695
ИМР при выписке	-0,04; 0,761	- 0,12 3; 0,38 2	0,18 8; 0,17 8	0,07 7; 0,58 4	0,06; 0,658	- 0,07; 0,64 0	-0,08; 0,557	- 0,08; 0,557	0,20; 0,144	0,03; 0,849	0,09; 0,512	-0,02; 0,868	- 0,18; 0,21 1	0,02; 0,87 6	-0,13; 0,339	0,21; 0,13 1	0,34; 0,01 3	-0,07; 0,633	0,03; 0,835	0,41; 0,003	0,20; 0,160
Экспрессивная речь при поступлении	-0,07; 0,630	0,11; 0,43 6	0,14; 0,33 3	0,03; 0,85 5	-0,06; 0,659	- 0,21; 0,13 0	-0,07; 0,631	- 0,05; 0,71 5	0,18; 0,204	-0,10; 0,483	0,08; 0,561	0,04; 0,761	0,00; 0,98 5	- 0,01; 0,92 0	0,04; 0,792	0,14; 0,32 0	- 0,01; 0,96 0	-0,20; 0,151	-0,13; 0,342	0,34; 0,012	-0,10; 0,532
Экспрессивная речь при выписке	-0,00; 0,987	0,22; 0,12 2	- 0,09; 0,50	- 0,06; 0,65	-0,05; 0,740	- 0,05; 0,71	-0,21; 0,131	- 0,16; 0,24	-0,10; 0,485	-0,03; 0,816	-0,06; 0,690	0,04; 0,765	- 0,18; 0,20	- 0,01; 0,92	-0,01; 0,974	0,05; 0,71 5	0,13; 0,34 2	0,03; 0,842	0,07; 0,630	0,25; 0,074	-0,11; 0,414

			6	4		5		2					4	1							
Импрессивная речь при поступлении	-0,12; 0,383	- 0,01; 0,96 4	0,23; 0,09 4	0,31; 0,02 4	-0,03; 0,822	- 0,01; 0,95 2	0,01; 0,928	- 0,06; 0,65 2	0,00; 0,976	-0,11; 0,443	0,17; 0,233	0,01; 0,928	- 0,30; 0,02 7	0,03; 0,82 2	0,06; 0,696	0,08; 0,54 8	- 0,11; 0,43 4	0,01; 0,964	0,16; 0,258	0,12; 0,399	0,034; 0,795
Импрессивная речь при выписке	-0,04; 0,778	0,15; 0,30 0	0,07; 0,60 6	0,04; 0,76 0	0,14; 0,322	0,02; 0,87 0	-0,15; 0,278	- 0,12; 0,39 7	-0,05; 0,707	-0,05; 0,743	0,06; 0,673	-0,12; 0,397	- 0,28; 0,04 4	0,17; 0,22 8	-0,10; 0,466	0,27; 0,05 0	0,16; 0,24 8	0,02; 0,888	0,08; 0,589	0,29; 0,039	0,08; 0,599
Неглект при поступлении	-0,18; 0,210	- 0,10; 0,46 4	0,08; 0,56 1	0,11; 0,41 5	-0,03; 0,842	- 0,05; 0,71 5	-0,01; 0,934	- 0,10; 0,44 4	-0,05; 0,740	0,06; 0,678	-0,13; 0,359	-0,01; 0,947	0,07; 0,61 8	0,05; 0,74 0	0,17; 0,235	0,22; 0,11 4	- 0,12; 0,37 7	0,14; 0,334	-0,01; 0,947	-0,22; 0,114	-0,33; 0,017
MMSE при поступлении	0,03; 0,860	0,26; 0,06 2	0,16; 0,26 9	0,02; 0,86 2	0,38; 0,006	0,22; 0,10 7	-0,01; 0,955	0,05; 0,73 8	0,18; 0,190	0,14; 0,327	0,08; 0,610	0,14; 0,302	- 0,03; 0,82 0	- 0,05; 0,71 8	-0,21; 0,128	0,20; 0,16 2	0,22; 0,10 7	0,08; 0,563	0,00; 0,998	0,26; 0,057	0,12; 0,408
MMSE при выписке	-0,02; 0,869	0,15; 0,30 0	0,28; 0,04 1	0,09; 0,53 1	0,51; 0,000	0,32; 0,01 8	0,042; 0,768	0,08; 0,56 8	0,13; 0,348	0,10; 0,478	0,14; 0,331	0,22; 0,108	- 0,06; 0,64 8	- 0,07; 0,61 7	-0,21; 0,125	0,24; 0,08 0	0,24; 0,07 9	0,14; 0,312	0,04; 0,766	0,31; 0,023	0,17; 0,243
Апатия	-0,10; 0,514	- 0,13; 0,35 0	0,07; 0,60 1	0,05; 0,70 1	-0,03; 0,842	- 0,05; 0,70 4	0,02; 0,894	- 0,07; 0,60 9	0,17; 0,230	0,10; 0,495	0,02; 0,895	0,04; 0,803	0,21; 0,13 8	0,13; 0,34 4	0,16; 0,262	- 0,02; 0,92 3	- 0,08; 0,57 6	-0,03; 0,830	-0,05; 0,747	-0,08; 0,564	-0,18; 0,193
Навык (при поступлении)	-0,02; 0,848	- 0,22; 0,10	0,14; 0,33 1	- 0,00; 0,97	0,07; 0,641	- 0,13; 0,36	0,05; 0,726	0,02; 0,90 0	0,49; 0,000	-0,10; 0,473	-0,07; 0,621	0,05; 0,746	0,14; 0,33 7	0,07; 0,63 5	-0,21; 0,127	0,20; 0,15 0	0,25; 0,06 8	-0,18; 0,186	-0,17; 0,227	0,20; 0,149	0,06; 0,657

		8		8		4															
Навык (при выписке)	0,19; 0,185	- 0,03; 0,83 0	0,08; 0,57 3	0,00; 0,98 7	0,19; 0,186	- 0,02; 0,90 7	-0,02; 0,917	- 0,08; 0,59 1	0,34; 0,013	0,25; 0,071	0,09; 0,535	0,07; 0,612	0,15; 0,27 3	0,06; 0,66 0	0,11; 0,453	- 0,04; 0,75 6	0,17; 0,21 9	0,05; 0,732	0,33; 0,016	0,14; 0,309	0,06; 0,684
Бартель	-0,11; 0,425	- 0,03; 0,85 6	0,02; 0,86 6	0,09; 0,53 1	0,12; 0,376	- 0,00; 0,97 6	-0,02; 0,883	- 0,07; 0,61 4	0,12; 0,399	-0,03; 0,846	0,04; 0,806	0,02; 0,893	- 0,05; 0,71 2	0,07; 0,62 4	-0,13; 0,365	- 0,09; 0,50 6	0,02; 0,89 3	-0,08; 0,557	-0,05; 0,750	0,19; 0,167	0,18; 0,212
Ренкин	0,02; 0,879	0,06; 0,69 1	- 0,00; 0,98 9	0,03; 0,81 4	-0,06; 0,682	0,10; 0,46 1	0,08; 0,562	0,06; 0,69 0	-0,26; 0,056	-0,10; 0,473	0,07; 0,598	-0,12; 0,441	- 0,06; 0,67 4	0,07; 0,62 2	0,12; 0,412	- 0,11; 0,42 5	0,14; 0,31 4	0,14; 0,314	-0,04; 0,779	-0,23; 0,094	-0,19; 0,189
NIHSS при поступлении	-0,01; 0,961	0,19; 0,16 6	- 0,13; 0,34 7	- 0,01; 0,95 5	0,08; 0,595	0,22; 0,12 0	-0,03; 0,842	0,01; 0,94 4	-0,35; 0,009	-0,12; 0,381	-0,21; 0,139	-0,05; 0,724	0,12; 0,40 5	0,12; 0,39 8	0,21; 0,141	0,06; 0,68 3	- 0,08; 0,57 0	0,06; 0,685	0,13; 0,351	-0,15; 0,275	0,02; 0,893
NIHSS при выписке	0,04; 0,789	0,21; 0,12 4	- 0,15; 0,29 2	0,11 2; 0,39 6	0,07; 0,616	- 0,29; 0,03 3	0,05; 0,724	- 0,01; 0,95 0	-0,29; 0,034	-0,13; 0,368	-0,23; 0,093	-0,03; 0,852	0,06; 0,69 1	- 0,06; 0,67 1	0,01; 0,927	0,03; 0,84 3	- 0,22; 0,12 0	-0,03; 0,855	-0,11; 0,451	-0,42; 0,002	-0,13; 0,350

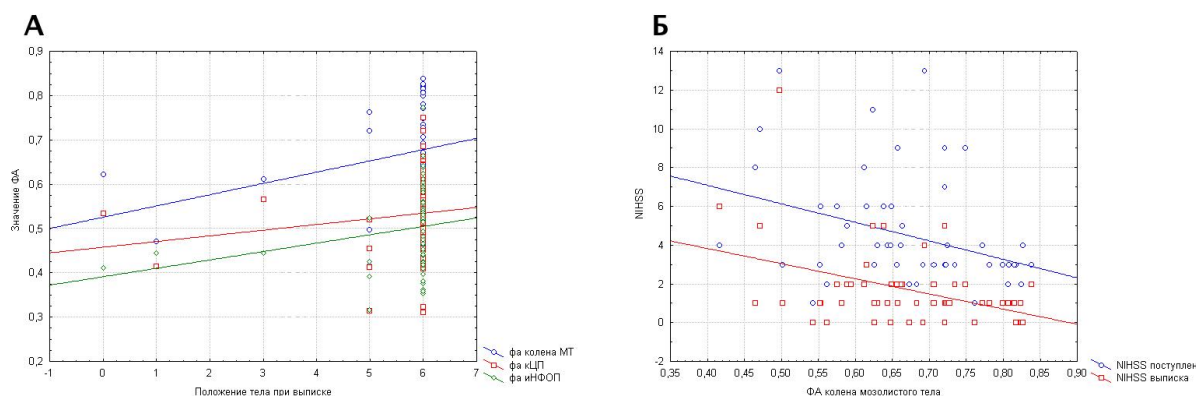


Рисунок 18. А - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии контралатерального цингулярного пучка, ипсилатерального НФОП и положения тела при выписке; Б - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии колена мозолистого тела со значениями шкалы NIHSS при поступлении и при выписке

Как представлено в табл. 18, установлены обратные корреляционные связи между результатом NIHSS при поступлении и выписке со значением ФА колена мозолистого тела, а также значением шкалы при выписке с ФА контралатерального таламуса и ипсилатерального НФОП. Данный факт указывает на важную роль микроструктурных изменений комиссуральных и ассоциативных волокон, а также таламуса в компенсации повреждающего действия очага инсульта на вещество головного мозга вне очага ишемии.

Установлена прямая корреляционная зависимость между положением тела при выписке и значением ФА колена мозолистого тела, контралатерального цингулярного пучка и ипсилатерального НФОП. Положительная корреляционная взаимосвязь была установлена между значениями ФА колена и валика мозолистого тела, цингулярного пучка на контралатеральной стороне с сохранением равновесия при поступлении. Прямая взаимосвязь была установлена между результатом теста Ромберга при поступлении и значениями ФА скорлупы и ПНВК пораженного полушария. Это взаимоотношение становится понятным, если учесть, что ПНВК участвует в формировании нейронального лобно-подкоркового круга, который, в свою очередь, участвует в контроле деятельности, необходимом для поддержания равновесия. Выявлена прямая зависимость

индекса Ривермид при выписке с ФА контралатерального ЦП и ипсилатерального НФОП. То есть восстановление способности пациента к стоянию и ходьбе связано с микроструктурой ассоциативных волокон обоих полушарий, комиссуральных и проекционных связей, что вновь подтверждает важность сохранности нейрональных сетей мозга вне зоны самого инфаркта для восстановления интегральных функций в остром периоде ишемического инсульта.

Выявлена отрицательная взаимосвязь между функцией кисти при поступлении и значениями ФА контралатерального таламуса, а также данным показателем при выписке с микроструктурой колена мозолистого тела. Таким образом, двигательная функция кисти, которая исходя из классической анатомической позиции должна быть ассоциирована только с повреждением кортикоспинального-тракта на разных уровнях, согласно полученных данным, связана с целостностью интегрального сенсорного центра и межполушарных связей.

Показатели глубокой чувствительности при поступлении были ассоциированы со значением ФА ипсилатерального НФОП. Примечательно, что проводящие пути проприоцептивной чувствительности на прямую не взаимодействуют со структурами НФОП, однако комбинация дезинтеграции его тракта с нарушением мышечно-суставного чувства указывает на важность ассоциативных связей в обеспечении кинестезии.

Зафиксирована прямая корреляционная зависимость между сохранностью экспрессивной речи при поступлении и значениями ФА ипсилатерального НФОП. Обратная корреляционная зависимость установлена между состоянием импрессивной речи при выписке и значениями ФА данного тракта на стороне очага. Известно, что НФОП связывает речевые центры лобный и височных долей. Исходя из этого мы можем предположить, что пучок участвует в комплексном обеспечении функции речи.

Наличие синдрома игнорирования было связано с микроструктурой НФОП интактного полушария. Это подтверждает роль данного пучка в обеспечении направленного внимания и роль непораженного левого полушария в компенсации феномена.

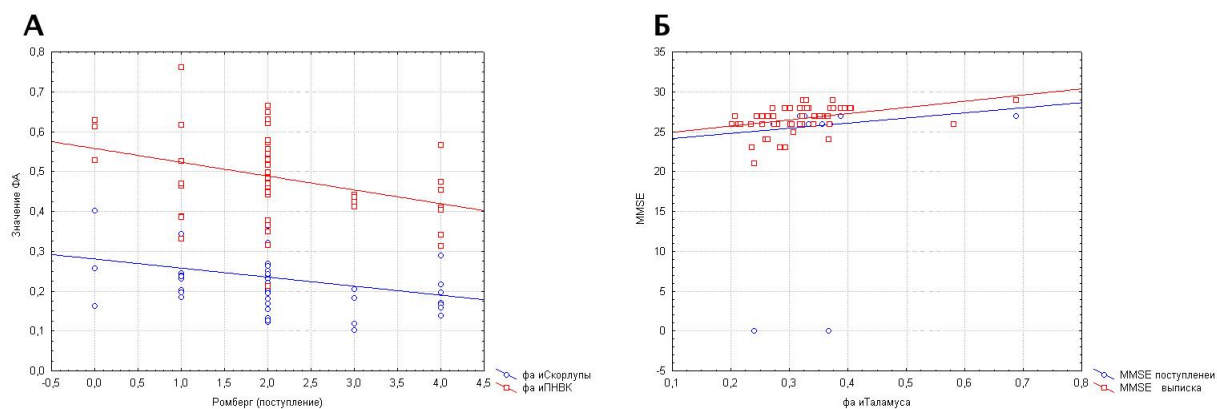


Рисунок 19. А - корреляционная взаимосвязь фракционной скорлупы на ипсилатеральной стороне, ипсилатеральной ПНБК и значением теста в позе Ромберга; Б - корреляционная взаимосвязь фракционной анизотропии ипсилатерального таламуса и значений MMSE при поступлении и при выписке.

Прямая взаимосвязь была установлена между результатом MMSE при поступлении и при выписке со значениями ФА ипсилатерального таламуса (рис.19). Так же прямая корреляция установлена между когнитивным статусом при выписке и значением ФА скорлупы и НФОП пораженного полушария. Эти данные подтверждают их стратегическую роль в организации познавательной деятельности. Естественно, что дезорганизация перечисленных зон способствует развитию постинсультных когнитивных нарушений.

Прямая корреляционная взаимосвязь была установлена между значением ФА колена мозолистого тела, ипсилатерального ВПП и сохранностью бытовых навыков как при поступлении так и при выписке. Это указывает на важность целостности межполушарных коммуникаций и ассоциативных связей в

восстановлении способности пациента к самообслуживанию (перемещение, личная гигиена, одевание, прием пищи и т.д.).

Выявлено, что больший уровень ограничений жизнедеятельности по шкале Ренкина связан с дезинтеграцией колена мозолистого тела. Эти данные позволяют рассматривать целостность пучка в качестве объективного нейровизуализационного маркера функционального исхода инсульта. Именно восстановление функции является основным целевым индикатором эффективности оказания помощи больным с инсультом. Таким образом, согласно полученных нами данных, глобальный функциональный исход инсульта не только связан с характеристиками острого очагового повреждения мозга, но во многом ассоциирован с микро- и макроструктурными его изменениями, в том числе с сформировавшимися в доинсультной фазе цереброваскулярного заболевания.

В целом, на основании результатов, представленных в настоящей главе, можно заключить, что неврологический, когнитивный и функциональный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта во многом обусловлен хроническими макроструктурными изменениями головного мозга (в основном, по типу лейкоареоза) и микроструктурным поражением вещества мозга (в первую очередь, комиссуральных и ассоциативных волокон), которые сформировались под влиянием различных гемодинамических факторов, еще до развития инсульта. Выраженность и характер острого ишемического поражения мозга, преимущественно, влияет на клинические проявления в острейшем периоде, а их роль в формировании функциональных последствий инсульта не столь незначительна, как традиционно принято считать. При этом, острое поражение мозга, вероятно, служит триггером к манифестации недостаточности компенсаторных возможностей нейронных сетей головного мозга и патологических феноменов, связанных с его хроническим доинсультным поражением.

Таким образом, именно компенсаторные возможности мозга, то есть величина «мозгового резерва», характеризующая способность мозга к нейропластичности зависящие от включения альтернативных путей, определяют подавляющее большинство позитивных и негативных клинических и функциональных последствий инсульта. Поэтому, с точки зрения структурных изменений головного мозга включающей, по нашему мнению, три фазы: доинсультную, острое нарушение мозгового кровообращения, постинсультный период, инсульт невозможно рассматривать вне течения цереброваскулярной болезни и функциональных исходов.

Заключение

Инсульт – значимая медицинская и социальная проблема здравоохранения во всем мире. Он является второй причиной смертности и первой причиной инвалидизации населения. Согласно прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, по мере старения населения, указанные показатели будут неуклонно расти.

Несмотря на то, что качество диагностики, лечения и реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, с каждым годом улучшается, смертность от инсульта, к сожалению, остается достаточно высока – лишь 50% больных выживают в течение 5 лет [73]. Наличие факторов риска, обусловленных цереброваскулярной патологией [118], возрастом, патологией крови, нарушением липидного обмена [15] в совокупности являются предрасполагающими факторами к возникновению ишемического инсульта. Причем, данные факторы не только приводят к развитию инсульта, но и имеют решающее значение в доинсультном повреждении головного мозга. Данное положение и послужило предпосылкой настоящего исследования, в котором предпринята попытка выяснить вклад в клиническую картину острого периода инсульта и его исходов не только самого очага инфаркта мозга, но и маркеров хронического нарушения мозгового кровообращения предшествующих инсульту.

Отличительной особенностью настоящего исследования, определяющей его методологическую новизну, явилась оценка не только классических макроструктурных показателей (очага инфаркта, лейкоареоз, атрофия), но и диффузионно-тензорных микроструктурных маркеров. Все вышесказанное определило цель исследования, которой явилась комплексная оценка МР-морфометрических и диффузионно-тензорных показателей в остром периоде ишемического инсульта и изучение их влияния на клиническую картину и функциональный статус пациентов.

В исследовании приняли участие 103 пациента в остром периоде первого ишемического инсульта в возрасте от 28 до 89 лет. Помимо комплекса стандартных методов исследования всем больным проводилась МРТ с определением морфометрических (размер очага инфаркта мозга, объем головного мозга, объем желудочков, объем гиппокампа, площадь лейкоареоза) и диффузионно-тензорных показателей (фракционная анизотропия в ишемическом очаге, скорлупе, таламусе, гиппокампе, колене, теле и валике мозолистого тела, передней и задней ножках внутренней капсулы, цингулярном пучке, верхнем продольном пучке, нижнем фронто-окципитальном пучке, как на стороне очага, так и в аналогичных зонах противоположного полушария).

Выполненное исследование позволило установить, что очаг острой ишемии нарушает микроструктурную целостность расположенных рядом проводящих путей, что проявляется снижением показателя ФА. Данный вывод соотносится с результатами исследования N.Kambizetal. (2015), в котором также показано, что ФА снижена в областях инфаркта белого вещества, вероятно, вследствие необратимого поражения нейронов [29].

Среди возможных механизмов поражения проводящих путей головного мозга у пациентов в остром периоде ишемического инсульта можно выделить несколько наиболее вероятных. Существенное значение имеет процесс демиелинизации, характеризующийся нарушением направленности микроструктурных составляющих, таких как аксоны, миелин, микротрубочки. Это, в свою очередь, приводит к снижению значений ФА в измеряемом проводящем пути [74]. Развитие демиелинизации может осуществляться за счет непосредственного воздействия очага инфаркта в остром периоде (что подтверждено в настоящем исследовании), а так же за счет воздействия ассоциированных с инсультом факторов нейровоспаления, что отражено в работе А.А. Кулеша и соавт. (2016). Данные механизмы также нашли отражение в исследованиях, в которых описано разрушающее воздействие лакунарных инфарктов на окружающее белое вещество и регионарные проводящие пути [119].

Еще одним значимым механизмом поражения трактов головного мозга является ретроградная валлеровская дегенерация [161]. Кроме того, фактическое нарушение микроструктурных составляющих проводящего пути может быть предопределено функциональными изменениями нейрональных сетей после ишемического поражения [42, 62, 159]. Таким образом, негативное влияние очага инфаркта мозга на близлежащие проводящие пути продемонстрировано в целом ряде исследований. Однако, происхождение данного феномена не выяснено и требует проведения дальнейших исследований. Практически не изучено состояние проводящих путей мозга при инсульте вне зоны острой ишемии и в контрлатеральном полушарии.

В настоящей работе впервые показано, что в «интактном» полушарии также возникают нарушения целостности трактов. По нашему мнению, такие поражения проводящих путей формируются еще до развития инсульта. Их возникновению способствует, в частности наличие сердечно-сосудистых факторов риска. Инсульт развивается на фоне уже сформировавшейся хронической цереброваскулярной болезни и является следующим ее этапом. Подтверждением этого положения являются данные исследования Joseph I. et al. (2014), в котором показано, что структурные изменения при визуализации проводящих путей головного мозга наблюдаются даже у лиц без явных признаков цереброваскулярной болезни [52, 53]. Наличие значимого количества сосудистых факторов риска и патологических механизмов, таких как снижение показателей мозгового кровотока, включая микроциркуляцию в комбинации с нарушениями метаболизма глюкозы, предопределяют развитие нарушений структуры церебральных систем. В большей степени такие нарушения связаны с атеросклерозом. Другим важным механизмом является нарушение регуляции сосудистого тонуса, ведущее к усилению вазоконстрикции или снижению способности сосудистой стенки к дилатации [141], то есть нарушение ауторегуляции мозгового кровотока [93].

Снижение ФА на противоположной очагу инфаркта стороне может также объясняться феноменом функционального разобщения или дишиза, который

наблюдается в остром периоде инсульта и играет важную роль в восстановительном периоде заболевания [130].

В проведенном исследовании продемонстрирована взаимосвязь объема мозга с микроструктурой таламусов, которая, по нашему мнению, обусловлена предшествующей инсульту хронической мозговой сосудистой недостаточностью или возрастной дегенерацией мозговых структур. С этой точки зрения общие атрофические изменения, приводящие к уменьшению объема мозга, реализуются также в потере подкоркового серого вещества [134, 136]. Данный вывод согласуется результатами работы Y. Taki et al. (2004), в которой продемонстрировано, что объем серого вещества головного мозга негативно связан с возрастом и наличием факторов риска цереброваскулярной болезни [134, 144, 145]. Результаты недавних исследований показали, что снижение объема серого вещества предопределено гипоперфузией [108, 143], а так же снижением скорости и количества синаптических передач [17, 106, 147], что, в свою очередь, приводит к нейронному апоптозу [41].

Сопоставление в рамках исследования морфометрических и диффузионно-тензорных данных позволило выявить ассоциации между объемом желудочков мозга и значениями ФА колена, валика мозолистого тела, а также ипсилатерального НФОП. Данный факт свидетельствует о тесном взаимодействии процессов атрофии головного мозга и поражения белого вещества, что находит подтверждение в работах других авторов [127]. Уменьшение объема головного мозга и желудочков с возрастом в значительной степени связывается с воздействием сосудистых факторов риска. Таким образом, церебральная атрофия ассоциирована, в первую очередь, с демиелинизацией [26] и нарушением целостности комиссуральных волокон, то есть, с развитием дисконнекционного синдрома. Клиническая значимость данного явления несомненна, так как мозолистое тело является основной комиссуральной структурой, играющей значительную роль в передаче сенсорной, моторной и

познавательной информации между гомологичными участками полушарий головного мозга [117]. Таким образом, полученные в исследовании данные доказывают патогенетическое единство церебральных атрофических и микроструктурных изменений, как результата проявлений цереброваскулярной патологии.

В рамках проведенного исследования впервые получены важные данные, касающиеся роли сердечно-сосудистых факторов риска и инфаркта мозга в развитии дезинтеграции проводящих трактов и стратегических зон. Так выявлена обратная корреляционная зависимость между возрастом пациентов и значениями ФА таламусов, колена мозолистого тела, а также ПНВК на контралатеральной стороне. Возрастные микроструктурные изменения указанных зон серого и белого вещества головного мозга могут быть связаны как с цереброваскулярной болезнью, так и с нейродегенерацией.

С другой стороны, в литературе обсуждается точка зрения, согласно которой, инсульт, по крайней мере, в подостром и восстановительном периодах, рассматривается как нейродегенеративное заболевание [95]. Авторы данной концепции полагают, что развитие нейродегенерации обусловлено прогрессирующей потерей нейронов, синапсов, нейровоспалением и отложением бета-амилоида [57, 83]. В данном контексте примечательно, что нейродегенерация дистальнее участка инфаркта наиболее часто наблюдается в структурах таламуса. Результаты других исследований показывают, что нарушение структуры таламуса формируется в течение нескольких недель после инсульта независимо от его типа и локализации, сохраняясь в течение нескольких лет [111, 114, 146]. Основной гистопатологической особенностью инсульт-индуцированной таламической нейродегенерации является потеря нейронов одновременно с интенсивными глиальными нарушениями [34, 71, 94, 115].

Возраст пациентов был прямо ассоциирован с площадью лейкоареоза и объемом желудочков, что подтверждает рассмотрение возраста в качестве

существенного фактора риска как цереброваскулярной болезни, так и нейродегенерации. Объяснением данного феномена может быть снижение с возрастом цереброваскулярного ангиогенеза, которое приводит к дефициту компенсаторных механизмов при гипоксических и ишемических состояниях. При этом наиболее подверженным такому поражающему воздействию оказывается белое вещество мозга, испытывающее значительную гипоперфузию [33]. Таким образом, хроническая ишемия при цереброваскулярной болезни приводит к атрофическим изменениям вещества мозга, продемонстрированная в нашем исследовании. Это, в свою очередь, обуславливает расширение арахноидальных пространств и полостей боковых желудочков.

Выявлена обратная взаимосвязь между весом пациентов и значениями ФА противоположного НФОП. Данную взаимосвязь можно интерпретировать в контексте того, что ожирение является сердечно-сосудистым фактором риска и может быть ассоциировано с патологией белого вещества головного мозга, такая точка зрения ранее уже высказывалась в качестве предположения [52]. Согласно точке зрения M. Wangetal. (2016) метаболические, воспалительные и микрососудистые изменения, непосредственно ассоциированные с питанием, проявляются в частности, поражением белого вещества и играют важную роль в развитии когнитивных нарушений [160]. На популяции лиц без цереброваскулярной патологии показано, что у тучных людей зафиксировано снижение морфометрических показателей головного мозга и целостности белого вещества в сравнении с группой людей, не имеющих избыточной массы тела [52, 87]. Избыточная масса тела так же ассоциирована с неэффективным функционированием определенных зон головного мозга, в частности, префронтальной области. Указанные изменения, в свою очередь, способствуют нарушению пищевого поведения [65].

В нашем исследовании показано, что пациенты с высоким уровнем общего холестерина характеризуются более низкими значениями ФА ножек внутренней

капсулы. Таким образом, гиперхолестеринемия можно рассматривать в качестве фактора риска поражения проекционных трактов. Еще одним подтверждением взаимосвязи дисбаланса липидного обмена с дегенерацией белого вещества является выявленная нами обратная взаимосвязь между концентрацией триглицеридов и ФА противоположной очагу скорлупы. Согласно полученным данным, нарушение липидного обмена, связано с микроструктурным поражением головного мозга, что может быть интерпретировано как в рамках концепции цереброваскулярных факторов риска, так и в рамках теории нейропластичности и реорганизации вещества головного мозга после инсульта. В соответствии с нашими данными, согласующимися с результатами В.Saguraetal. (2010) установлено, что снижение значений ФА в префронтальных областях мозга на прямую зависят от повышенной концентрации холестерина крови [129].

Пациенты с низкой концентрацией глюкозы крови характеризовались сниженным значением ФА в очаге инфаркта мозга и колоне мозолистого тела. Данный факт может указывать на неблагоприятную роль гипогликемии в отношении макроструктурной целостности мозга. Это согласуется с данными других исследователей [39, 79, 126], в частности, использовавших методику диффузионно-тензорной МРТ [82] и подтверждает критическую зависимость метаболизма мозга от содержания глюкозы.

Ряд интересных взаимосвязей в нашей работе были получены относительно микроструктурной целостности вещества мозга и выраженностью атеросклероза прецеребральных артерий. Так, стеноз контралатеральной очагу внутренней сонной артерии был ассоциирован со значением ФА центральных структур мозолистого тела, ПНВК на стороне поражения, а также ипсилатерального верхнего продольного пучка. Выявленные корреляционные зависимости подтверждают важность влияния негативных гемодинамических показателей на формирование микроструктурных нарушений вещества головного мозга, в частности, отражают прямое поражающее воздействие на ассоциативные

волокна. Основным механизмом, лежащим в основе выявленных взаимосвязей, на наш взгляд, является гипоперфузия [56]. Полученные нами данные соответствуют результатам исследования Н. Chengetal. (2012), в котором было установлено, что при снижении гемодинамических показатели, в том числе, при стенозе внутренней сонной артерии, происходит снижение значений ФА в обеих гемисферах головного мозга [43].

Нами обнаружена ассоциация между выраженностью прецеребральных стенозов и объемом желудочковой системы, что указывает на первостепенное значение хронической гипоперфузии в развитии атрофических изменений головного мозга. Полученные результаты согласуются с данными J. Romero et al. (2009), которые показали, что нарушение гемодинамических показателей на уровне коротидных артерий является маркером морфометрических изменений головного мозга, таких как объем желудочковой системы и объем головного мозга в целом [122].

Полученные в настоящем исследовании ассоциации между уровнем артериального давления и микроструктурной целостностью головного мозга также представляются в высшей степени интересными и важными. Их интерпретация возможна в рамках феномена ауторегуляции мозгового кровообращения, реализуемого на уровне артериол, нарушение которого служит одним из основных проявлений болезни мелких сосудов. Подтверждением такой позиции являются данные, продемонстрировавшие, что одностороннее изменение ауторегуляции мозгового кровотока приводит к нарушению проводящих путей не только на стороне нарушения гемодинамики, но и на противоположной стороне [86]. Согласно имеющимся данным системное повышение артериального давления напрямую связано с поражением белого вещества головного мозга [36, 48, 133, 158]. В исследовании E.Leritzetal. (2010) показано, что повышение среднего артериального давления приводит к снижению показателей ФА практически всех волокон, обеспечивающих межполушарное взаимодействие

[92]. Результаты нашего исследования подтвердили важную роль гипертонической болезни как фактора, связанного с церебральной атрофией. Данная ассоциация свидетельствует о значимости сосудистых факторов риска в развитии вторичной нейродегенерации.

Помимо влияния на микро- и макроструктуру головного мозга, уровень артериального давления явился критическим фактором, связанным с размером острого ишемического очага. Это взаимосвязь подтверждает негативную роль гипоперфузии в острейшем периоде заболевания в отношении объема ишемического поражения мозга и дополнительно подтверждает рекомендации о недопустимости снижения артериального давления в острейшую фазу заболевания [64].

Обсуждая роль других факторов, связанных с увеличением размера очага инфаркта, следует отметить влияние снижения уровня гемоглобина, что соответствует многочисленным данным о негативной роли данного патологического состояния при инсульте и других сердечно-сосудистых заболеваниях [40, 125, 157]. Степень стеноза контралатеральной общей сонной артерии также была связана с размером острого ишемического повреждения мозга. Это свидетельствует о роли напряжения или декомпенсации компенсаторных геодинамических механизмов со стороны противоположного каротидного бассейна в развитии инсульта.

В настоящем исследовании выявлено, что прогрессирование хронической сердечной недостаточности с уменьшением насосной функции сердца ассоциировано с микроструктурным повреждением головного мозга, что также, вероятно, опосредованно гипоперфузией. Полученные данные можно интерпретировать в свете результатов работы N.Gruhnet. al.(2001) [63], которые показали, что перфузионные показатели головного мозга в большей степени зависят от объема сердечного выброса, а не уровня артериального давления.

Проведенное нами исследование продемонстрировало и доказало, клиническую значимость изученных нейровизуализационных феноменов. Так было выявлено, что массивность острого ишемического поражения мозга определяет тяжесть клинических проявлений в дебюте инсульта. В более позднем сроке даже острого периода инсульта степень тяжести неврологического дефицита, а также функциональный статус пациентов утрачивали связь с первичным размером очага инфаркта. Таким образом размер инфаркта мозга является далеко не единственным фактором, определяющим исход инсульта. В то же время размер очага имеет важное значение для восстановления функции кисти. Данный факт, на наш взгляд, связан с большей вероятностью поражения коркового представительства кисти и соответствующих трактов при большом размере ишемического очага, что соответствует результатам других исследований [70]. Кроме того, наличие большого очага ассоциировано с высокой вероятностью развития речевых нарушений, что представляется весьма закономерным с учетом большего риска поражения в этом случае стратегических для речи зон мозга. Кроме того, причиной афазии при обширной ишемической зоне поражения, могут служить нарушение церебральных коммуникаций с повреждением нейронных сетей, участвующих в формировании речи [100]. Большой размер очага так же был ассоциирован со сниженной бытовой активностью пациентов при выписке.

Важные данные были получены нами относительно роли нейровизуализационных маркеров хронического поражения мозга, сформировавшихся еще до развития острого нарушения мозгового кровообращения, и оказывающих существенное влияние на течение острого периода ишемического инсульта. Так значимым фактором, определяющим мобильность пациентов, является площадь лейкоареоза. Следует отметить, что мобильность пациента является интегральной характеристикой, включающей состояние двигательного анализатора, опорно-двигательного аппарата, функции праксиса, постуральной регуляции и др. [72]. Значительная роль в мобильности

принадлежит эмоционально-мотивационным и когнитивным функциям [49]. В рамках данного подхода, ассоциация мобильности с патологией белого вещества, являющегося субстратом дезинтеграции постуральных, эмоциональных и когнитивных нарушений, представляется закономерной. Площадь гиперинтенсивности белого вещества также явилась фактором, детерминирующим глобальный когнитивный статус пациентов. Данные ассоциации свидетельствуют о роли патологии белого вещества головного мозга и церебральной атрофии в развитии когнитивных нарушений, что соответствует данным других авторов [30].

Прямая корреляционная зависимость установлена между площадью лейкоареоза и тяжестью инсульта при поступлении и выписке. Иными словами, результат шкалы, которая применяется при инсульте с целью косвенного суждения о массивности острого ишемического очага [150], связана не столько с объемом инфаркта в острейшем периоде, сколько с выраженностью дисциркуляторного доинсультного поражения мозга.

Наконец, установлено, что выраженность лейкоареоза ассоциирована со степенью бытовой активности пациентов при завершении стационарного этапа лечения. Чрезвычайно важной является зафиксированная нами прямая корреляционная зависимость между площадью лейкоареоза и результатом шкалы Ренкина. Именно эта шкала является основным целевым индикатором качества оказания помощи и восстановления функции больных с инсультом [24].

Сниженный объем гиппокампов был ассоциирован с более низким уровнем бытовой активности при выписке. Мы считаем, что гипотрофия гиппокампа может служить маркером генерализованной церебральной атрофии, в том числе, атрофии лобных долей, отвечающих за формирование сложных форм поведения. Среди причин развития церебральной атрофии особое место занимает болезнь мелких сосудов, которая приводит к уменьшению числа нейрональных связей [112].

Таким образом, как изначальная массивность острого ишемического поражения головного мозга, так и атрофия гиппокампов, а так же площадь лейкоареоза, в том числе, сформированного до острого нарушения мозгового кровотока, играют важную роль в отношении прогноза для восстановления функции и возможности пациентов к самообслуживанию при выписке. Здесь следует повторить, что на момент развития инсульта пациенты не имели функциональных нарушений, то есть негативное функциональное влияние лейкоэнцефалопатии было реализована только в результате суперпозиции острого ишемического поражения мозга.

Согласно полученным данным, интегральная оценка независимости жизнедеятельности пациентов, перенесших ишемический инсульт, не связана с характеристиками острого поражения мозга в результате инсульта, а ассоциирована с хроническим сосудистым поражением вещества мозга, сформировавшееся в доинсультную фазу цереброваскулярной болезни, а инсульт является триггером скрыто протекающей хронической церебральной ишемии. В первую очередь описанные закономерности относятся к дисциркуляторной лейкоэнцефалопатии. Аналогичные данные представлены в работе Eric E. Et.al. (2010) [135].

Не менее важные результаты получены относительно взаимосвязи клинического и функционального исхода инсульта с микроструктурным поражением головного мозга. Так тяжесть инсульта в начале и конце лечения была ассоциирована с микроструктурной целостностью колена мозолистого тела. При этом выраженность неврологического дефицита при завершении первого этапа реабилитации была связана с целостностью контралатерального очагу таламуса и ипсилатерального НФОП. Данный факт указывает на важную роль микроструктурных изменений вещества головного мозга за пределами очага инфаркта. Эти закономерности отчетливо проявляются в значении поражения комиссуральных и ассоциативных волокон, а также таламуса в компенсации

повреждающего действия ядерной зоны инсульта на вещество головного мозга вне очага ишемии. Эти данные соотносятся с результатами Stefania Maraka (соавторами) о наличии ассоциаций между тяжестью инсульта и ФА [102.].

В проведенном исследовании показано, что степень мобильности пациентов после завершения первого этапа реабилитации ассоциирована с состоянием контралатерального ЦП и ипсилатерального НФОП. То есть восстановление способности пациента к стоянию и ходьбе связано с микроструктурой ассоциативных и проекционных волокон обоих полушарий, а так же комиссуральных связей. Эти данные свидетельствуют о сохранности нейрональных сетей мозга вне зоны самого инфаркта для восстановления интегральных функций в остром периоде ишемического инсульта. Данный вывод находит косвенное подтверждение в результатах исследования X, продемонстрировавших высокую значимость состояния ассоциативных трактов для осуществления сложных форм поведения [81].

В нашем исследовании выявлена отрицательная взаимосвязь между функцией кисти при поступлении и значениями ФА контралатерального таламуса, а также данным показателем при выписке микроструктурой колена мозолистого тела. Таким образом, двигательная функция кисти, которая согласно классической анатомической позиции ассоциирована только с повреждением кортикоспинального тракта на разных уровнях, согласно полученных в нашем исследовании данным, связана с целостностью интегрального сенсорного центра и межполушарных связей.

Таким образом, согласно полученных нами данных, глобальный функциональный исход ишемического инсульта связан не столько с характеристиками острого очагового повреждения мозга, сколько ассоциирован с микро- и макроструктурными церебральными изменениями за пределами зоны инфаркта, в том числе, сформировавшимися в доинсультной фазе цереброваскулярного заболевания.

Выводы

1. Для пациентов в остром периоде ишемического инсульта характерно изменение структурной целостности в ишемическом очаге, таламусе, гиппокампе, коллене, теле и валике мозолистого тела, передней и задней ножках внутренней капсулы, цингулярном пучке, верхнем продольном пучке, нижнем фронто-окципитальном пучке, как на стороне очага, так и в аналогичных зонах противоположного полушария, с наибольшей выраженностью в пределах пораженной гемисферы.

2. Основными факторами, детерминирующими макро- и микроструктурную целостность головного мозга, в острую стадию ишемического инсульта, являются возраст, индекс массы тела, липидный спектр, состояние углеводного обмена, атеросклероз прецеребральных артерий, уровень артериального давления, концентрация гемоглобина и фракция выброса сердца.

3. Макро- и микроструктурные характеристики острого инфаркта мозга сопряжены с изначальной тяжестью инсульта, а так же с функцией кисти, речевыми нарушениями и уровнем бытовой активности пациентов при завершении госпитального этапа лечения.

4. Структурные изменения белого вещества головного мозга являются наиболее информативным МР-маркером, отражающим степень тяжести цереброваскулярной болезни в остром периоде ишемического инсульта и ассоциированы с выраженностью неврологического дефицита, уровнем мобильности пациентов, когнитивным статусом, степенью бытовой активности и уровнем функциональной независимости при завершении стационарного этапа лечения. Гипотрофия гиппокампов ассоциирована с низкой функцией кисти и нарушением бытовых навыков.

5. Основными стратегическими зонами, нарушение микроструктуры которых связано с негативными клиническими и функциональными характеристиками инсульта являются нижний фронто-окципитальный пучок, мозолистое тело и цингулярный пучок. Дезинтеграция нижнего фронто-окципитального пучка на

стороне инфаркта являются важной детерминантой тяжести инсульта и уровня мобильности больных при выписке. Нарушение микроструктуры колена мозолистого тела ассоциировано с низкой функцией кисти и степенью функциональной независимости по шкале Ренкина. Поражение контралатерального ЦП является маркером низкой мобильности пациентов.

6. Макро- и микроструктурные изменения вещества головного мозга зависят от наличия сердечно-сосудистых факторов риска, определяют формирование доинсультного этапа цереброваскулярной болезни, а при развитии острого ишемического поражения головного мозга определяют его течение и исход.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью комплексной оценки признаков острого и хронического поражения головного мозга пациентам в остром периоде ишемического инсульта показано проведение мультимодальной нейровизуализации с включением в протокол стандартной МРТ, МР-морфометрии и диффузионно-тензорной трактографии.

2. Для наибольшей информативности рекомендуется оценка параметров мультимодальной МРТ относительно показателей индивидуального сердечно-сосудистого риска пациента.

3. Рекомендуется использовать площадь лейкоареоза и объем гиппокампа в качестве нейровизуализационных индикаторов реабилитационного потенциала пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

4. При планировании объема реабилитационных мероприятий в острый период ишемического инсульта целесообразно учитывать данные диффузионно-тензорной трактографии, а именно, фракционную анизотропию нижнего фронтально-окципитального и цингулярного пучков, а также мозолистого тела.

Список литературы

1. Абусуев Б.А. «Ишемическое прекондиционирование — возможность применения в клинической неврологии» ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА '1 (102) март 2017 г. / Том2
2. Алейникова Т. В., Думбай В. Н., Кураев Г. А. и др. Физиология центральной нервной системы: учебное пособие. – Ростов н/Д: Феникс, 2000
3. Анисимов М.В., Пирогов Ю.А., Губский Л.В., Гладун В.В. Управление контрастом и информационные технологии в магнитно-резонансной томографии / Под ред. Ю.А. Пирогова. – М. Физический факультет МГУ им. В.М. Ломоносова, 2005. – 144 с
4. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. - 2-е изд., перераб. и доп. - Л.: Медицина, 1974.
5. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцов, Л.В. Стаховская и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу, тезисы докладов. – М.: МедиаСфера. –2003. – № 9. – С. 114.
6. Зуев В. В. Роль нейровизуализации в стратегии лечения эпилепсии / В. В. Зуев, О.В. Колоколов, А.Ю. Карась, А.В. Дробитова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. №2.
7. Ляпидиевский С. С. Невропатология: Учебник для вузов. – М.: Владос, 2005. С. 106–123.
8. Механизмы деятельности мозга / Под ред. Н.П. Бехтеревой. – Л.: Наука, 1988
9. Нейрорадиология/ Под. Ред. Трофимова Т.Н.. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2009. – 288с.
10. Неттер Ф. Атлас анатомии человека / Под ред. Н.О. Бартоша, Л.Л. Колесникова. - М.: ГЭОТАРМедиа, 2007. - 624 с.

11. «Физиология человека» / под редакцией В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько М.: Медицина, 1997; Т1- 448 с., Т2 - 368с
12. Allen C. L. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke / C. L. Allen, U. Bayraktutan // J ofStroke. – 2009. – Vol.4 (6). – P. 461–470.
13. Alexander A. Diffusion Tensor Imaging of the Brain / A. Alexander, J. Lee, M.Lazar // Neurotherapeutics. – 2007 Vol.4(3). – P.316–329.
14. Allen C.L. Stroke: A Practical Guide to Management // J Neurol Neurosurg Psychiatry. -1997. – Vol.62(6). – P.678–679.
15. Allen C.L. Risk factors for ischaemic stroke/ C.L. Allen, U. Bayraktutan // Int J Stroke. – 2008. – Vol.3. – P.105–116.
16. Andersen K.K. Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study / K.K. Andersen, Z.J. Andersen, T.S. Olsen // Stroke. – 2010. – Vol.41. – P. 2768–2774.
17. Anderson J.M. The effect of advanced old age on the neurone content of the cerebral cortex. Observations with an automatic image analyser point counting method / J.M. Anderson, B.M. Hubbard, G.R. Coghill, W. Slidders // J Neurol Sci. – 1983. – Vol.58. – P.235–46.
18. Anstey K. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies / K. J. Anstey, C. von Sanden, A. Salim, R. O’Kearney // Am J Epidemiol. – 2007. – Vol.166. – P. 367–378.
19. Arboix A. Impact of female gender on prognosis in type 2 diabetic patients with ischemic stroke / A. Arboix, M. Milian, M. Oliveres, L. García-Eroles, J. Massons // Eur Neurol. – 2006. – Vol.56. – P. 6–12.
20. Arboix A. Ischemic stroke in patients with intermittent claudication: a clinical study of 142 cases/ A. Arboix, M. Tarruella, L. García-Eroles, M. Oliveres et.al. // Vasc Med. – 2004. – Vol.9. – P. 13–17.
21. Arboix A. Lacunar infarcts in patients aged 85 years and older / A. Arboix, L. García-Eroles, J. Massons, M. Oliveres, C. Targa // Acta Neurol Scand. – 2000.

- Vol.101. – P. 25–29.
22. Arboix A. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients / A. Arboix, A. Font, C. Garro, L. García-Eroles, E. Comes, J. Massons // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2007. – Vol.78. – P.1392–1394.
 23. Assaf Y. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review / Y. Assaf, O. Pasternak // *J Mol Neurosci*. – 2008. – Vol.34(1) P.51-61.
 24. Banks J.L. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis / J.L. Banks, C.A. Marotta // *Stroke*. – 2007. – Vol.38(3). – P. 1091-1097.
 25. Basser P.J. In vivo tractography using DT-MRI data / P.J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli // *Magnetic resonance in medicine*. – 2000. P.625–632.
 26. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system a technical review // *NMR in biomedicine*. – 2002. – Vol.15(7–8). – P. 435–490.
 27. Belvis R. Factores de riesgo. Prevención. En: *Enfermedades vasculares cerebrales* / R. Belvis, J.L. Martí-Vilalta // editor. Barcelona: Mayo S.A; - 2012. – P. 55–73.
 28. Beydoun M.A. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis / M.A. Beydoun, H.A. Beydoun, Y. Wang // *Obes Rev*. – 2008. Vol.9. – P. 204–218.
 29. Bhagat Y.A. White Matter Ischemic Changes in Hyperacute Ischemic Stroke Voxel-Based Analysis Using Diffusion Tensor Imaging and MR Perfusion / Y.A. Bhagat, M.S. Hussain, R.W. Stobbe et.al. // *Magn Reson Imaging*. – 2008. – Vol. 26. – P. 683–693.
 30. Bigler E.D. White matter lesions, quantitative magnetic resonance imaging, and dementia / E.D. Bigler, B. Kerr, J. Victoroff, D.F Tate, J.C Breitner // *Alzheimer Dis Assoc Disord*. – 2002. – Vol.16(3). – P.161-231.
 31. Bink E. «MRI Physics», 2000
 32. Bohannon R.W. - Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle

- spasticity / R.W. Bohannon, M.B. Smith // *Phys Ther.* – 1987. – Vol. 67(2). – P. 206-207.
33. Brown W.R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration / W.R. Brown, C.R. Thore // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2011. – Vol.37(1). – P. 56-74.
 34. Buffon F. Longitudinal diffusion changes in cerebral hemispheres after MCA infarcts / F. Buffon, N. Molko, D. Herve, et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2005, - Vol. 25. – P. 641-650.
 35. Burns D.M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease / D.M. Burns // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2003. – Vol.46. – P.11–29.
 36. Carmelli D. Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins / D. Carmelli, G.E. Swan, T. Reed, et.al // *Neurology.* 1999. – Vol.52. – P. 1119–1124.
 37. Cercignani M. Diffusion-weighted imaging in multiple sclerosis / M. Cercignani, G. Iannucci, V. Filippi // *Ital J Neurol Sci.* – 1999. – Vol.20(5 Suppl). – P. 246-251.
 38. Cercignani M. Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. / M. Cercignani, M. Inglese, E. Pagani et.al. // *Am J Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22(5). – P.952-960.
 39. Chabriat H. Brain metabolism after recurrent insulin induced hypoglycaemic episodes: a PET study / H. Chabriat, C. Sachon, M. Levasseur, et.al. // *J NeurolNeurosurg Psychiatry* – 1994. – Vol.57. – P. 1360–1365.
 40. Chang Y.L. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study/ Y.L. Chang, S.H. Hung, W. Ling // *PLoS One.* - 2013. – Vol.9;8(12).
 41. Charriaut-Marlangue C. Apoptosis and necrosis after reversible focal ischemia: an in situ DNA fragmentation analysis / C. Charriaut-Marlangue, I. Margaille, A. Represa, T. Popovici, M. Plotkine, Y. Ben-Ari. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1996ю – Vol.16. – P. 186–280.

42. Chen J.L. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke / J.L. Chen, G. Schlaug // *Frontiers in neurology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 178.
43. Cheng H.L. Impairments in cognitive function and brain connectivity in severe symptomatic carotid stenosis / H.L. Cheng, C.J. Lin, B.W. Soong, P.N. Wang, F.C. Chang, Y.T. Wu, et.al.// *Stroke*. 2012;43:2567–2573.
44. Chollet F. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography /F. Chollet, V. DiPiero, R.J.Wise, et.al. // *Annals of neurology*. – 1991. P.63–71.
45. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke // *Lancet Neurol*. – 2007. – Vol. 6. –P. 149–161.
46. Dirnagl U. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use / U. Dirnagl, K. Becker, A. Meisel // *Lancet Neurol*. – 2009. Vol.8. – P.398–412.
47. Duering M. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. / M. Duering, R. Righart, E. Csanadi, E. Jouvent, D. Hervé, H. Chabriat, M. Dichgans // *Neurology*. – 2012. – Vol.79. – P. 2025–2028.
48. Dufouil C. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort / C. Dufouil C, A. deKersaint-Gilly, V. Besançon, C. Levy, E. Auffray, L. Brunnereau, A. Alperovitch, C. Tzourio // *Neurology*. – 2011. – Vol.56. – P.921–926.
49. Elizabeth R. Cognitive and Affective Predictors of Rehabilitation Participation After Stroke / R. Elizabeth, S. Skidmore, M. Ellen et.al. // *Arch Phys Med Rehabil*.- 2010. – Vol.91(2). – P. 203–207.
50. Fazekas F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J.B. Chawluk, A. Alavi, H.I. Hurtig, R.A. Zimmerman // *AJR Am J Roentgenol*. – 1987. – Vol.149(2). – P. 351-357.
51. Förster A. Cerebral network disruption as a possible mechanism for impaired recovery after acute pontine stroke / A. Förster, M. Griebe, C. Ottomeyer, et.al. //

- Cerebrovasc Dis. – 2011. – Vol.31(5). – P. 499-505.
52. Friedman J.I. Brain imaging changes associated with risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disease in asymptomatic patients / J.I. Friedman, C.Y. Tang, H.J. deHaas, et.al. // JACC Cardiovasc Imaging. – 2014. – Vol.7. – P. 1039–1053.
 53. Friedman J. Cardiovascular disease in neurofibromatosis: Report of the NF1 Cardiovascular Task Force / J. M. Friedman, J. Jonathan // Genetics in Medicine. – 2002. – Vol.4. – P. 105–111.
 54. Friedman J.I. Reply: Asymptomatic cardiovascular risk assessment: the road less traveled / J.I. Friedman, C.Y. Tang, Z.A. Fayad et.al. // J. JACC Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol.8(4). – P. 498.
 55. Furie K.L. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / K.L. Furie, S.E. Kasner, R.J. Adams et al. // Stroke. – 2011. – Vol.42. – P. 227–276.
 56. Girouard H.H. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease / H.H. Girouard HH, C.C. Iadecola // J ApplPhysiol. – 2005. – Vol.100. – P. 328–335.
 57. Glass C.K. Mechanism underlying inflammation in neuro degeneration /C.K. Glass, K. Saijo, B. Winner, et.al. // Cell. – 2010. – Vol.140. – P. 918-934.
 58. Goff D.C. ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / D.C. Goff, D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett, S. Coady et.al. // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol.63. – P. 2935–2959.
 59. Goldstein L.B. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care

- and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline/ L.B. Goldstein, R. Adams, M.J. et.al. // *Stroke*. – 2006. – Vol.37. – P.1583–1633.
60. Goldstein L. B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke / L.B. Goldstein, O. Camilo // *Stroke*. – 2004. – Vol.35(7). – P. 1769-1844.
 61. Granziera C. Diffusion tensor imaging shows structural remodeling of stroke mirror region: results from a pilot study / C. Granziera, H. Ay, S.P. Koniak, et.al. // *Eur Neurol*. – 2012. – Vol.67(6). – P.370-376.
 62. Grefkes C. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches / C. Grefkes, G.R. Fink // *Brain*. – 2011. – Vol. 134 (5). – P. 1264-1276.
 63. Gruhn N. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation / N. Gruhn, F.S. Larsen, S. Boesgaard et.al. // *Stroke*. - 2001. – Vol.32(11). – P:2530-2533.
 64. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. – 2013. – Vol.44. – P. 870-947.
 65. Gunstad J. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging/ J. Gunstad, A. Lhotsky, C.R. Wendell, L. Ferrucci, A.B. Zonderman // *Neuroepidemiology*. – 2010. – Vol.34(4). – P. 222–229.
 66. Gupta A. Patterns of brain structural connectivity differentiate normal weight from overweight subjects / A. Gupta, E.A. Mayer, C.P. Sanmiguel, et.al // *Neuroimage Clin*. – 2015. – Vol.13. – P. 506-523.
 67. Hagmann P. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond / P. Hagmann, L. Jonasson, P. Maeder // *Radiographics*. – 2006.
 68. Hand P.J. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke / P.J. Hand, J.M. Wardlaw, C.S. Rivers, // *Neurology*. – 2006. P.34-45
 69. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential?

- // Stroke. – 2006. – Vol.37. – P. 2181–2188.
70. Heller A. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months / A Heller, D. T. Wade, V. A. Wood, A. Sunderland, R. L. Hewer, and E. Ward // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1987. – Vol.50(6). – P.714–719.
 71. Herve D. Longitudinal thalamic diffusion changes after middle cerebral artery infarcts / D. Herve, N. Molko, S. Pappata, et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry – 2005. – Vol. 76. – P. 200-205.
 72. Hsieh C.L. Validity and responsiveness of the rivermead mobility index in stroke patients / C.L. Hsieh, I.P. Hsueh, H.F. Mao. // Scand J Rehabil Med. – 2000. – Vol.32(3). – P: 140-142.
 73. Ingall T. Stroke--incidence, mortality, morbidity and risk // J Insur Med. 2004. – Vol.36(2). – P.143-195.
 74. Jang S.H. Aging of the cingulum in the human brain: Preliminary study of a diffusion tensor imaging study / S.H. Jang, Y.H. Kwon, M.Y. Lee et al. // Neurosci Lett. – 2016. – Vol. 610. – P. 213-217.
 75. Jellison B.J. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns / B.J. Jellison, A.S. Field, J. Medow // American journal of neuroradiology. – 2004. – Vol.25. – P.365-369.
 76. Johnson K.A., M.D., Becker J.A. Basal ganglia. In: Keith A. Johnson, M.D., J. Alex Becker. The Whole Brain Atlas; Базальные ганглии. В кн.: Атлас целого мозга
 77. Kalaria R.N. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P. 2526–2534.
 78. Kang J. Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke / J. Kang, Y. Ko, J.H. Park, W.J. Kim et.al. // Neurology. – 2012. – Vol.79. – P. 2018–2024.
 79. Keymeulen B. Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime single-

- photon emission tomography of regional cerebral blood flow in insulin-dependent diabetes. / B. Keymeulen, K. de Metz, R. Cluydts, A. Bossuyt, G. Somers // *Eur J Nucl Med.* – 1996. – Vol.23. – P. 163–168.
80. Khoo C.W. Clinical outcomes of acute stroke patients with atrial fibrillation / C.W. Khoo, G.Y. Lip, // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2009. – Vol.7. – P.371–374.
81. Koch Ph. Structural connectivity analyses in motor recovery research after stroke / Ph. Koch, R. Schulz, C. Friedhelm // *Ann Clin Transl Neurol.* -2016. – Vol. 3(3). – P. 233–244.
82. Kodl C.T. Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function // C.T. Kodl, D.T. Franc, J.P. Rao, et.al. // *Diabetes.* – 2008. – Vol.57(11). – P. 3083-3092.
83. Kovacs G.G. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. // *Int J MolSci.* – 2016. Vol.17.
84. Koyama T. Relationship between diffusion tensor fractional anisotropy and motor outcome in patients with hemiparesis after corona radiata infarct / T. Koyama, K. Marumoto, H. Miyake, K. Domen // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2013. – Vol. 22(8). – P.1355-1411.
85. Krakauer J.W. Arm function after stroke: from physiology to recovery. // *SeminNeurol.* - 2005. – Vol.25(4). – P.384-479.
86. Krejza J. Clinical applications of transcranial color-coded duplex sonography / J. Krejza, R.W. Baumgartner // *J Neuroimag.* - 2004; - Vol.14. – P. 215–225.
87. Kullmann S. Compromised white matter integrity in obesity / S. Kullmann, F. Schweizer, R. Veit, A. Fritsche, H. Preissl // *ObesRev.* – 2015. – Vol.16. – P. 273–281.
88. Lambert C. Longitudinal patterns of leukoaraiosis and brain atrophy in symptomatic small vessel disease / C. Lambert, P. Benjamin, T. Zeestraten, et.al. // *Brain.* – 2016. P.1136–1151.

89. Lavie L. Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk / L. Lavie L, P. Lavie // *Sleep Med.* – 2008. – Vol.9. – P. 247–253.
90. Le Bihan D. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: applications to functional MRI / D. Le Bihan // New York, NY: Raven, 1995.
91. Lee S.K. Diffusion-tensor MR imaging and fiber tractography: a new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies / S.K. Lee, D.I. Kim, J. Kim // *Radiographics.* – 2005. – Vol. - 25(1). – P.53-65.
92. Leritz E.C. Variation in blood pressure is associated with white matter microstructure but not cognition in African Americans / E.S. Leritz, D.H. Salat, W.P. Milberg, // *Neuropsychology.* – 2010. – Vol.24(2). – P. 199-208.
93. Levy B.I. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? / B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries, H.A. Struijker- Boudier // *Circulation.* – 2001. – Vol.104. – P. 735–775
94. Li C. Early detection of secondary damage in ipsilateral thalamus after acute infarction at unilateral corona radiata by diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy / C. Li, X. Ling, S. Liu, et.al. // *BMC Neurol.* – 2011. Vol.11. – P. 49.
95. Lin Kooi Ong. Is Stroke a Neurodegenerative Disease? A Critical Review of Secondary Neurodegeneration and Amyloid-beta Accumulation after Stroke / Lin Kooi Ong, Frederick Rohan Walker and Michael Nilsson // *AIMS Medical Science.* – 2016. – Vol.4(1). – P. 1–15.
96. Lindberg P.G. Wallerian degeneration in lateral cervical spinal cord detected with diffusion tensor imaging in four chronic stroke patients / P.G. Lindberg, D. Bensmail, B. Bussel, M.A. Maier, A. Feydy. // *J Neuroimaging.* – 2011. – Vol.21(1). – P. 44-52.
97. Liu X. Hyperintensity on diffusion weighted image along ipsilateral cortical spinal tract after cerebral ischemic stroke: a diffusion tensor analysis / X. Liu, W. Tian, L. Li et.al. // *Eur J Radiol.* – 2012. – Vol.81(2). – P. 292-299.
98. Luan P. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of age-related

- cerebral white matter diffusion anisotropy in normal human adult / P. Luan, Q.Q. Hua, Lu BX, S.Y. Pan, X.L. Zhang // J SOUTH MED UNIV. – 2007. Vol. 27(10). –P.1524-1531.
99. Lubitz S.A. Genetics of atrial fibrillation / S.A. Lubitz, B.A. Yi, P.T. Ellinor // Heart Fail Clin. – 2010. – Vol.6. – P. 239–247.
 100. M.M.W. Factors predicting post-stroke aphasia recovery / M.M.W, S.A.B. // J NeurolSci. – 2015. – Vol.5. – P.352-354.
 101. Mancia G. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti et.al. // Hypertension. – 2007. – Vol.49. – P. 265–1270.
 102. Maraka S. Degree of corticospinal tract damage correlates with motor function after stroke / S. Maraka, Q. Jiang, K. Jafari-Khouzani et.al. // AnnClinTranslNeurol. – 2014. Vol.1(11). – P. 891–899.
 103. Marrugat J. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. / J. Marrugat, J. Castillo, A. Dávalos // Noya M. Stroke. – 1998. – Vol. 29(12). – P.2455-2515.
 104. Marrugat J. The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia / J. Marrugat, A. Arboix, L. García-Eroles et.al. // Rev Esp Cardiol. – 2007. – Vol.60. – P. 573–580.
 105. Martin J.B. Molecular basis of the neurodegenerative disorders //N Engl J Med. – 1999. – Vol.340. – P. 1970-1980.
 106. Masliah E. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging / E. Masliah, M. Mallory, L. Hansen, R. DeTeresa, R.D. Terry // Neurology. – 1993. – Vol.43. – P.192–199.
 107. Mc Guinness B. Systematic review: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia / B. Mc Guinness, S. Todd, A.P. Passmore, R. Bullock // J Neurol

- Neurosurg Psychiatry. – 2008. – Vol.79. – P. 4–5.
108. Melamed E. Reduction in regional cerebral blood flow during normal aging in man / E. Melamed, S. Lavy, S. Bentin, G. Cooper, Y. Rinot. // Stroke. – 1980. – Vol.11. – P.31–37.
 109. Meyer J.S. Risk factors accelerating cerebral degenerative changes / S.J. Meyer, G.M. Rauch, K. Crawford, R.A. Rauch, S. Konno, H. Akiyama, et al. // Int J Geriatr Psychiatry. – 1999. – Vol.14. – P. 1050–1111.
 110. Nael. K. White Matter Ischemic Changes in Hyperacute Ischemic Stroke Voxel-Based Analysis Using Diffusion Tensor Imaging and MR Perfusion / K. Nael, T.P. Trouard, S.R. Lafleur et.al. // Stroke. – 2015. – Vol.46(2). – P. 413-421.
 111. Nakane M. MRI of secondary changes in the thalamus following a cerebral infarct / M. Nakane, A. Tamura, Y. Sasaki, et al. Neuroradiology. 2002. – Vol.44. P. 915-920.
 112. Nitkunan A. Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study / A. Nitkunan, S. Lanfranconi, R.A. Charlton, // Stroke.- 2011. – Vol.42(1). – P. 133-145.
 113. Official Guidelines for diagnosis and treatment. In: Cerebrovascular Diseases // Catalan Society of Neurology. - 2011. – P. 159–240.
 114. Ogawa T. Secondary thalamic degeneration after cerebral infarction in the middle cerebral artery distribution: evaluation with MR imaging / T. Ogawa, Y. Yoshida, T. Okudera et al. (1997) // Radiology. 1997. – Vol.204. – P. 255-262.
 115. Pappata S. Thalamic microglial activation in ischemic stroke detected in vivo by PET / S. Pappata, M. Levasseur, R.N. Gunn, et al. // Neurology. – 2000. – Vol.55. – P. 1052-1054
 116. Pelegrí A. Blood pressure variability and cerebrovascular disease / A. Pelegrí, A. Arboix // World J Hypertens. – 2013. – Vol.3. – P.27–31.
 117. Perez M.A. Inter hemispheric inhibition between primary motor cortices: what have we learned? / M.A. Perez, G.L. Cohen // Journal of Physiology. – 2009. – Vol.587(Pt 4). – P. 725–731.

118. Pinto A. Cerebrovascular risk factors and clinical classification of strokes / A. Pinto, A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, P. Fernandez, G. Licata // *Semin Vasc Med.* – 2004. – Vol.4(3):. – P. 287-303.
119. Reijmer Y.D. The effect of lacunar infarcts on white matter tract integrity /Y.D. Reijmer, W.M. Freeze, A. Leemans, G.J. Biessels // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44 (7). – P. 2019-2021.
120. Río-Espínola A. CADASIL management or what to do when there is little one can do / A. del Río-Espínola, M. Mendióroz, S. Domingues-Montanari et all. // *J. Expert Rev Neurother.* – 2009. – Vol.9. – P. 197–210.
121. Roberts T.P. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in stroke / T.P. Roberts, H.A. Rowley // *European journal of radiology.* – 2003. P.185-194.
122. Romero J. Carotid Artery Atherosclerosis, MRI Indices of Brain Ischemia and Aging and Cognitive Impairment: The Framingham Study / J. Romero, A. Beiser, S. Seshadri, et.al. // *Stroke.* – 2009. – Vol.40(5). – P. 1590–1596.
123. Rong D. Corticospinal tract change during motor recovery in patients with medulla infarct: a diffusion tensor imaging study / D. Rong, M. Zhang, Q. Ma. Et.,al. // *Biomed Res Int.* – 2014. – P.5.
124. Ruitenberg A. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study / A. Ruitenberg, J.C. van Swieten, J.C. Witteman, K.M. Mehta et.al. // *Lancet.* – 2002. – Vol.359. – P. 281–286.
125. Sabatine M.S. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, R.P. Giugliano, P.B. Burton, S.A. Murphy et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol.11. – P. 2042-2049.
126. Sabri O. Influence of diabetes mellitus on regional cerebral glucose metabolism and regional cerebral blood flow / O. Sabri, D. Hellwig, M. Schreckenberger, R. Schneider, H.J. Kaiser, G. Wagenknecht, M. Mull, U. Buell // *Nucl Med Commun.* – 2000. – Vol. 21. – P. 19–29.
127. Samuel N. Structural Imaging Measures of Brain Aging / S. Lockhart, C. DeCarli // *Neuropsychol Rev.* – 2014. – Vol.24(3). – P.271–289.

128. Schimrigk S.K. Diffusion tensor imaging-based fractional anisotropy quantification in the corticospinal tract of patients with amyotrophic lateral sclerosis using a probabilistic mixture model / S.K. Schimrigk, B. Bellenberg, M. Schlüter // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2007. – Vol.28(4):. –P.724-754.
129. Segura B. White matter fractional anisotropy is related to processing speed in metabolic syndrome patients: a case control study / B. Segura, M.A. Jurado, N. Freixenet, N. Bargallo, C. Junque, A. Arboix. // *BMC Neurol.* – 2010. – Vol.10. – P.64.
130. Seitz R.J. Recovery of executive motor functions / R. J. Seitz, F. Boller, J. Grafman et.al. // *Hand book of Neuropsychology.* – 1999. – Vol.11. – P.185–207.
131. Seitz R.J. Role of neuro imagingin promoting long-term recovery from ischemic stroke / R.J.Seitz, G.A.Donnan // *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING.* – 2010. P.756–772.
132. Serena J. Patent foramen ovale in cerebral infarction / J. Serena, M. Jiménez-Nieto, Y. Silva, M. Castellanos // *Curr Cardiol Rev.* – 2010. – Vol.6. – P.62–174.
133. Shrestha I. Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis/ I. Shrestha, T. Takahashi, E. Nomura, et.al. // *Hypertens Res.-* 2009. – Vol.32. – P. 869–874.
134. Smith E. E. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait / E.E. Smith, M. O'Donnell, G. Dagenais et.al // *Ann Neurol.* – 2015. Vol. 77(2). P. 251-312.
135. Smith E.E. Leukoaraiosis and Stroke // *Stroke.-* 2010. – Vol.41. – P. 139–143.
136. Smith E.E. Central nervous system imaging in diabetic cerebrovascular diseases and white matter hyperintensities / E.E. Smith, S. Bal, M. Goyal, A.M. Demchuk // *Handb Clin Neurol.* – 2014. – Vol.126. – P. 291-315.
137. Smith E.E. Focal cortical thinning is caused by remote subcortical infarcts: spooky action at a distance/ E.E. Smith, A. Arboix // *Neurology.* – 2012. – Vol.79. – P. 2016–2017.

138. Song J. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology / J. Song, V. Nair , B. Young et.al. // *Front Hum Neurosci.* – 2015. – Vol.9. – P.195.
139. Song J. MRI DTI measures track brain in stroke / J. Song, V. Nair , // *Neurosci.* – 2014. – Vol.19. – P.195.
140. Stagliano N.E. Focal ischemic preconditioning induces rapid tolerance to middle cerebral artery occlusion in mice / N.E. Stagliano, M.A. Perez-Pinzon, M.A. Moskowitz, P.L. Huang // *J Cerebr Blood Flow Metab.* – 1999. – Vol.19. – P. 757–819.
141. Struijker Boudier H.A. The microcirculation and hypertension / H.A. Struijker Boudier, J.L. Noble, M.W. Messing, M.S. Huijberts, F.A. Noble, H. van Essen // *J Hypertens Suppl.* – 1992. – Vol.10. – P. 147–203.
142. Suchy-Dicey A.M. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study / A.M. Suchy-Dicey, E.R. Wallace, S.V. Mitchell, M. Aguilar et.al. // *Am J Hypertens.* – 2013. – Vol.26. – P. 1210–1217.
143. Takeda S. Age-related changes in regional cerebral blood flow and brain volume in healthy subjects / S. Takeda, T. Matsuzawa, H. Matsui // *J Am GeriatrSoc.* – 1988. – Vol,36. – P.293–300.
144. Taki Y. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors / Y. Taki, R. Goto, A. Evans, et.al. // *Neurobiol Aging.* - 2004. – Vol.25(4). – P. 455-518.
145. Taki Y. A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors / Y. Taki, S. Kinomura, K. Sato, et.al. // *Neurobiol Aging.* 2011. – Vol.32(5). – P. 907-923.
146. Tamura A. Thalamic atrophy following cerebral infarction in the territory of the middle cerebral artery/ A. Tamura, Y. Tahira, H. Nagashima et.al. // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P. 615-618.
147. Terry R.D. Neocortical cell counts in normal human adult aging / R.D. Terry, R

- R. DeTeresa, L.A. Hansen // *AnnNeurol.* – 1987. – Vol.21. – P.530–539.
148. The European Stroke Organisation (ESO) guidelines 2014 // *Issue International Journal of Stroke.* – 2014. – Vol.9 (7), - P. 838–839.
149. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. Vol.25. – P. 457–507.
150. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. // *PhysMedRehabilClin N Am.* – 1999. – Vol.10(4). – P. 787-800.
151. Thiel A. Structural and Resting-State Brain Connectivity of Motor Networks After Stroke / A. Thiel, Sh. Vahdat // *Stroke.* – 2015. – Vol.46. – P.296-301.
152. Tong T. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing the diffusion tensor imaging / T. Tong, Y. Zhenwei, F. Xiaoyuan // *Korean J Radiol.* – 2011. – Vol.12(3). – P.280-288.
153. Underner M. Cigarette smoking and sleep disturbance / M. Underner, J. Paquereau, J.C. Meurice // *French Rev Mal Respir.* – 2006. – Vol.23.
154. Van der Ploeg R. Measuring muscle strength / R. Van der Ploeg, H. Oosterhuis, J. Reuvekamp // *J Neurol.* – 1984. – Vol.231. – P. 200–203.
155. Van Dijk E.J. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study / E.J. Van Dijk, M.M. Breteler, R. Schmidt, et.al. // *Hypertension.* – 2004 . – Vol. 44. – P. 625–630.
156. Van Uden I.W. Diffusion tensor imaging of the hippocampus predicts the risk of dementia the RUN DMC study / I.W. van Uden, A.M. Tuladhar , H.M. van der Holst et.al. // *Hum Brain Mapp.* – 2016. – Vol.37. – P. 327-37.
157. Vlagopoulos P.T. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: The impact of chronic kidney disease / P.T. Vlagopoulos, H. Tighiouart, D.E. Weiner, J. Griffith, D. Pettitt et al. // *J Am SocNephrol.* – 2005. – Vol. 6. – P.3403-3410.
158. Vuorinen M. Changes in vascular risk factors from midlife to late life and white

- matter lesions: a 20-year follow-up study / M.Vuorinen, A. Solomon, S. Rovio, et.al. // *Dement GeriatrCognDisord.* – 2011. Vol.31. – P. 119–125.
159. Wang L. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke / L. Wang, C. Yu, H. Chen et al. // *Brain.* – 2010. – Vol. 133 (4). – P. 1224-1238.
160. Wang. M. Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline / M.Wang, J. Norman, V. Srinivasan // *J. Am J Neurodegener Dis.* – 2016. – Vol. 5(5). – P. 171–177.
161. Werring D.J. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke / D.J. Werring, A.T. Toosy, C.A. Clark et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* – 2000. – Vol. 69. – P. 269-272.
162. World heart federation: Stroke [URL:http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/stroke/](http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/stroke/) (дата обращения 20.05.207).
163. World J. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke // *Clin Cases.* – 2015. – Vol. 3(5). – P.418–429.
164. Xufeng Y. Effect of Increasing Diffusion Gradient Direction Number on Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking in the Human Brain / Y. Xufeng, Y. Tonggang, B. Liang, X. Tian et.al. // *Korean J Radiol.* – 2015. – Vol.16(2). P. 410–418.
165. Yamamoto M. White matter microstructure between the pre-SMA and the cingulum bundle is related to response conflict in healthy subjects / M. Yamamoto, I. Kushima, H. Kimura et.al. // *Brain Behav.* – 2015. – Vol.5(10).
166. Yang M. Combining diffusion tensor imaging and gray matter volumetry to investigate motor functioning in chronic stroke / M. Yang, Y.R. Yang, H.J. Li et.al. // *PLoS One.* – 2015, - Vol.12. – P.10-15.
167. Yang S. Voxel-Based Analysis of Fractional Anisotropy in Post-Stroke Apathy / Song-ran Yang, Xin-yuan Shang, Jun Tao, et.al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol.10 (1). – P.116-168.
168. Yilmaz U. Diffusion-weighted imaging in acute stroke / U. Yilmaz // *Radiologe.*

– 2015. – Vol. 55. – P.771-774.

169. Zhang M. Pontine infarction: diffusion-tensor imaging of motor pathways-a longitudinal study / M. Zhang, Q. Lin, J. Lu et.al. // Radiology. – 2015. – Vol.274(3). – P.841-891.