

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

*На правах рукописи*

**Кайлева Надежда Александровна**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАКРОСТРУКТУРНОГО,  
МИКРОСТРУКТУРНОГО И ПЕРФУЗИОННОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО  
РЕЗЕРВА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент Кулеш А.А.

Пермь – 2019

## Оглавление

Введение	8
Глава 1. Современные представления о церебральной болезни мелких сосудов, структурном церебральном резерве и перфузионном статусе в контексте инсульта и возможностей магнитно-резонансной томографии (обзор литературы)	16
1.1. Концепция спорадической церебральной болезни мелких сосудов и характеристика ее нейровизуализационных маркеров	16
1.1.1. Концепция церебральной болезни мелких сосудов	16
1.1.2. Патогенез церебральной болезни мелких сосудов	17
1.1.3. Характеристика и клиническая значимость основных маркеров спорадической церебральной болезни мелких сосудов	19
1.1.4. МРТ-характеристика церебральной болезни мелких сосудов	22
1.2. Перфузионный статус при ишемическом инсульте	27
1.2.1. Физиологические основы церебральной перфузии	27
1.2.2. Методы оценки церебральной перфузии	28
1.2.3. Магнитно-резонансное перфузионное исследование по методу меченных спинов	30
1.2.4. Диагностическая ценность методики бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии по методу меченных спинов при инсульте	31
1.2.5. Диагностическая ценность методики бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии по методу меченных спинов при патологии крупных сосудов	32
1.2.6. Диагностическая ценность методики бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии по методу меченных спинов при церебральной микроангиопатии	34
1.3. Микроструктурные изменения головного мозга при ишемическом инсульте	37
1.3.1. Основы метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии	37
1.3.2. Роль диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в остром и восстановительном периоде инсульта	38
1.3.3. Измерение микроструктуры головного мозга при хроническом нарушении мозгового кровообращения и церебральной болезни мелких сосудов	41
1.3.4. Взаимосвязь церебральной перфузии, церебральной болезни мелких сосудов и изменения микроструктуры головного мозга	43
Глава 2. Общая характеристика наблюдений и методы исследования	45
2.1. Общая характеристика участников исследования и условий его проведения	45
2.2. Описание методов исследования	46
Глава 3. Клиническая характеристика пациентов, оценка значимости очага инфаркта и магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта	56

3.1. Клиническая характеристика пациентов	56
3.1.1. Характеристика факторов риска и причин инсульта	56
3.1.2. Характеристика клинической картины инсульта	59
3.1.3. Количественная оценка неврологического и функционального статуса пациентов при выписке	59
3.2. Характеристика очага инфаркта	60
3.2.1. Количественная и качественная характеристика очага инфаркта	60
3.2.2. Взаимосвязь параметров очага с клиническими данными	62
3.3. Характеристика магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов	63
3.3.1. Количественная и качественная характеристика лакун, расширенных периваскулярных пространств, гиперинтенсивности белого вещества и церебральных микрокровоизлияний	63
3.3.2. Корреляционный анализ маркеров церебральной болезни мелких сосудов с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными	71
3.3.3. Результаты качественного анализа взаимосвязи маркеров церебральной болезни мелких сосудов с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными	74
3.3.4. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с показателями неврологического и функционального статуса	77
3.3.5. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с клиническими данными (подгрупповой анализ по общеклиническим параметрам)	80
3.3.6. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с клиническими данными (подгрупповой анализ по результатам магнитно-резонансной томографии)	93
3.3.7. Результаты оценки неврологического и функционального статуса в зависимости от локализации маркеров церебральной болезни мелких сосудов	95
3.3.8. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от неврологического и функционального статуса	97
Глава 4. Роль перфузионного и микроструктурного церебрального резерва в формировании функциональных ограничений в остром периоде ишемического инсульта	102
4.1. Различия в скорости мозгового кровотока и фракционной анизотропии между пациентами, перенесшими инсульт, и группой сравнения	102

4.2. Взаимосвязь фракционной анизотропии с маркерами церебральной болезни мелких сосудов	103
4.2.1. Корреляционный анализ фракционной анизотропии и маркеров церебральной болезни мелких сосудов	103
4.2.2. Фракционная анизотропия и число лакун	106
4.2.3. Фракционная анизотропия и выраженность периваскулярных пространств	106
4.2.4. Фракционная анизотропия и гиперинтенсивность белого вещества	108
4.2.5. Фракционная анизотропия и церебральные микрокровоизлияния	110
4.2.6. Фракционная анизотропия и шкала болезни мелких сосудов	110
4.3. Взаимосвязь скорости мозгового кровотока с маркерами церебральной болезни мелких сосудов	111
4.3.1. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока с маркерами церебральной болезни мелких сосудов	111
4.3.2. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока с фракционной анизотропией	115
4.4. Взаимосвязь скорости мозгового кровотока с клиническими данными	121
4.4.1. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными	121
4.4.2. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока с неврологическим и функциональным статусом	129
4.4.3. Различия в скорости мозгового кровотока в зависимости от результатов оценки неврологического и функционального статуса	132
4.5. Моделирование клинического исхода на основании нейровизуализационных данных	136
4.5.1. Прогнозирование неврологического исхода на основании анализа диффузионно-перфузионных параметров интактного полушария	136
4.5.2. Прогнозирование неврологического и функционального исхода на основании обобщенной оценки нейровизуализационных параметров	139
Обсуждение результатов	144
Выводы	168
Практические рекомендации	170
Приложение	172
Список литературы	177

## Список сокращений

- AIF – Arterial Function (функция артериального входа)
- ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease (шкала оценки суммарного сердечно-сосудистого риска)
- ASL – Arterial Spin Labeling (метод маркировки артериальных спинов)
- ASPECTS – Alberta Stroke Programme Early CT Score (оценка начальных ишемических изменений на компьютерной томографии головного мозга)
- BAD – Branch Atheromatous Disease (атероматоз интракраниальной магистральной артерии)
- BOLD – Blood Oxygen Level-Dependent (зависящий от оксигенации крови)
- C – Caudate (хвостатое ядро)
- CBF – Cerebral Blood Flow (церебральный кровоток)
- CBV – Cerebral Blood Volume (объем мозгового кровотока)
- DCE-MRI – Dynamic Contrast-Enhanced (динамическая контрастная усиленная магнитно-резонансная томография)
- DSC-MRI – Dynamic Susceptibility Contrast (динамическая магнитно-резонансная томография, чувствительная к контрастному веществу)
- FIM – Functional Independence Measure (шкала функциональной независимости)
- FLAIR – Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
- GUSS – Gugging Swallowing Screen (тест скрининговой оценки глотания)
- I – Insular ribbon (кора островковой доли)
- IC – Internal Capsule (внутренняя капсула)
- L – Lentiform nucleus (чечевицеобразное ядро)
- MD – Mean Diffusivity (средняя диффузия)
- MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
- mRS – Modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина)
- MTT – Mean Transit Time (среднее время транзита контрастного препарата)
- NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального Института Здоровья)
- PREP – Predict Recovery Potential (алгоритм прогнозирования функции руки)
- STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (стандарты представления изменений сосудистого генеза при нейровизуализации)
- SWAN – Star Weighted ANgiography (взвешенные по магнитной восприимчивости изображения)
- SWI – Susceptibility Weighted Imaging (режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости)

Т – Тесла (единица индукции магнитного поля в Международной системе единиц)  
TE – Time Echo (время эхо)  
TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (классификация патогенетических типов инсульта)  
TR – Time Repetition (время повторения)  
СНАМА – спорадическая неамилоидная микроангиопатия  
АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АТИ – атеротромботический инсульт  
ВМК – внутримозговые кровоизлияния  
ВМТ – валик мозолистого тела  
ВПП – верхний продольный пучок  
ВСА – внутренняя сонная артерия  
ВТЛТ – внутривенная тромболитическая терапия  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГБВ – гиперинтенсивность белого вещества  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения  
дМРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография  
ДПМ – диффузионно-перфузионная модель  
ЗНК – задняя ножка внутренней капсулы  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ИИ – ишемический инсульт  
ИМР – индекс мобильности Ривермид  
ИМТ – индекс массы тела  
ИНЭ – инсульт неизвестной этиологии  
КВК – колена внутренней капсулы  
КИМ – комплекс «интима-медиа»  
КН – когнитивные нарушения  
КСР – конечный систолический размер  
КСТ – кортикоспинальный тракт  
КТ – компьютерная томография  
КТП – перфузионная компьютерная томография  
КФК – креатинкиназа  
КЭИ – кардиоэмболический инсульт  
ЛИ – лакунарные инфаркты  
ЛИн – лакунарные инсульты  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
М1-М6 – шесть регионов кровоснабжения средней мозговой артерии

МЖП – межжелудочковая перегородка  
МР – магнитно-резонансная  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МШР – модифицированная шкала Рэнкин  
НФОП – нижний фронто-окципитальный пучок  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОХС – общий холестерин сыворотки  
ПВП – периваскулярные пространства  
ПНВК – передняя ножка внутренней капсулы  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СМА – средняя мозговая артерия  
СМК – скорость мозгового кровотока  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРП – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ФА – фракционная анизотропия  
ФА ОДА 23+ – уровень физической активности по опроснику  
двигательной активности  
ФВ – фракция выброса сердца  
ФП – фибрилляция предсердий  
ЦАА – церебральная амилоидная ангиопатия  
ЦБМС – церебральная болезнь мелких сосудов  
ЦМИ – церебральные микроинфаркты  
ЦМК – церебральные микрокровоизлияния  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦП – цингулярный пучок  
ШБМС – шкала болезни мелких сосудов  
ЭКГ – электрокардиограмма

## Введение

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** В последние годы в Российской Федерации достигнуты значительные успехи в лечении и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). Интеграция в повседневную практику современных методов реперфузионной терапии, реанимационной помощи и высокотехнологичной реабилитации ставит перед клиницистами новые задачи по прогнозированию эффективности терапии, определению реабилитационного потенциала, оптимизации лечебно-реабилитационного процесса и повышению качества жизни больных [45, 133, 192, 204, 256]. Идентификация наиболее информативных нейровизуализационных биомаркеров необходима для точного прогнозирования функционального исхода острого периода ИИ [232]. Гипоперфузия является ключевым фактором, связывающим атеротромбоз с повреждением мелких сосудов вещества головного мозга, и может быть оценена при помощи методики бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии по методу меченных спинов (Arterial spin labeling, ASL), которая позволяет измерить скорость мозгового кровотока (СМК) [186]. Исследования с применением данного метода преимущественно ограничены острым периодом ИИ: ценность ASL-перфузии в первые часы заболевания показана при идентификации артериальной окклюзии [164], выборе реперфузионной стратегии [44] и прогнозировании развития геморрагической трансформации [279]. Кроме того, ASL-перфузия позволяет оценивать цереброваскулярный резерв и определять гипоперфузионный синдром [105]. У здоровых лиц перфузия головного мозга связана с изменением микроструктуры белого головного мозга вещества. В пожилом возрасте гипоперфузия способствует ускорению разобщения анатомических связей [61, 102].

Повреждение проводящих путей головного мозга является одним из проявлений церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС), представляющей



собой сложный патогистологический и нейровизуализационный феномен, связанный с поражением мелких сосудов головного мозга и проявляющийся по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) острыми лакунарными инфарктами (ЛИ), лакунами, гиперинтенсивностью белого вещества (ГБВ), расширением периваскулярных пространств (ПВП) и церебральными микрокровоизлияниями (ЦМК) [181, 262, 264]. ЦБМС – основная причина сосудистых когнитивных нарушений (КН); приводит к постуральным, тазовым расстройствам, депрессии, а также возраст-ассоциированной потере независимости [189]. Забитовой М.А. (2018) предложена МРТ-классификация ЦБМС и показана роль повреждения сосудистой стенки и проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в патогенезе заболевания [8], а Ахметзяновым Б.М. (2019) установлено ведущее значение нарушения гомеостаза Монро-Келли в развитии когнитивных расстройств и нарушений ходьбы у больных с ЦБМС [1]. При этом, роль ЦБМС, как фактора, модифицирующего реабилитационный потенциал в остром периоде ИИ, практически не изучена.

Ключевым методом оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга является диффузионно-тензорная МРТ (дМРТ), наиболее распространенный подход для анализа данных, который основывается на тензорной модели диффузии. Одним из основных параметров оценки микроструктурных изменений служит фракционная анизотропия (ФА) [249]. Методика дМРТ нашла применение в прогнозировании восстановления двигательных и когнитивных функций после инсульта [142, 183, 226], хотя роль трактов интактной гемисферы по-прежнему остается противоречивой. Микроструктурную целостность головного мозга можно рассматривать как маркер церебрального резерва, так как известно, что патологическое старение головного мозга у пациентов с сосудистыми факторами риска характеризуется снижением целостности некоторых стратегических трактов [111, 123]. Гаджиевой З.Ш. (2018) показано, что выраженность КН при ЦБМС связана с микроструктурными изменениями нормального белого

вещества [2]. В данном контексте роль микроструктурного церебрального резерва, ассоциированного с выраженностью ЦБМС, в компенсации неврологического дефицита в остром периоде ИИ представляется особенно интересной, однако соответствующих исследований не проводилось.

**Цель исследования:** изучить клиническую значимость макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва в остром периоде ишемического инсульта.

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

1. Проанализировать взаимосвязь неврологического и функционального статуса пациентов в остром периоде ишемического инсульта, а также факторов риска заболевания с особенностями магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов (макроструктурный церебральный резерв).

2. Исследовать клинические маркеры церебральной болезни мелких сосудов в ассоциации с фракционной анизотропией стратегических проводящих трактов (микроструктурный церебральный резерв).

3. Охарактеризовать неврологический и функциональный статус пациентов в контексте скорости мозгового кровотока в стандартизированных зонах мозга (перфузионный церебральный резерв) в ассоциации с маркерами церебральной болезни мелких сосудов и микроструктурой белого вещества головного мозга.

4. Разработать математические модели, описывающие взаимовлияние и функциональную значимость изученных факторов.

#### **Научная новизна и теоретическая значимость исследования.**

Впервые охарактеризованы отдельные проявления церебральной болезни мелких сосудов (лакуны, расширенные периваскулярные пространства, церебральные микрокровоизлияния и гиперинтенсивность белого вещества), их суммарное бремя у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и продемонстрированы ассоциации с параметрами

кардиоваскулярного риска, когнитивного резерва, клиническим и функциональным статусом при завершении первого этапа лечения и реабилитации.

Впервые установлено, что степень ограничения жизнедеятельности в остром периоде ишемического инсульта определяется не только очаговым ишемическим поражением головного мозга, но и выраженностью периваскулярных пространств, передней гиперинтенсивностью белого вещества, церебральными микрокровоизлияниями интактного полушария и сочетанием данных маркеров. Наибольшая значимость маркеров церебральной болезни мелких сосудов отмечается на уровне легкого ограничения жизнедеятельности.

Впервые доказано, что маркеры церебральной болезни мелких сосудов ассоциированы с микроструктурной целостностью головного мозга. В исследовании получены новые данные о роли расширения периваскулярных пространств в микроструктурной дезорганизации проекционных и ассоциативных трактов. Определено, что данная ассоциация опосредует негативные клинические последствия церебральной микроангиопатии в остром периоде заболевания.

Впервые установлено, что скорость мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта не связана с церебральной болезнью мелких сосудов, но ассоциирована с микроструктурой проекционных трактов и уровнем физической активности до инсульта. Показано, что неврологический статус, функция кисти, мобильность, когнитивные способности и степень ограничения жизнедеятельности коррелируют с перфузией обоих полушарий головного мозга.

Впервые разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать степень неврологического дефицита и независимости по завершении первого этапа лечения на основе оценки уровня неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), локализации очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор),

фракционной анизотропии верхнего продольного пучка/цингулярного пучка (микроструктурный индикатор), а также скорости мозгового кровотока зон внутренней капсулы, M1, M2 и M5 по шкале ASPECTS (перфузионный индикатор).

### **Практическая значимость работы.**

Обоснована необходимость проведения в остром периоде ишемического инсульта мультимодальной магнитно-резонансной томографии головного мозга, включающей оценку маркеров церебральной болезни мелких сосудов по критериям STRIVE, диффузионно-тензорную последовательность для оценки микроструктуры белого вещества головного мозга и бесконтрастную магнитно-резонансную перфузию по методу меченных спинов.

Разработана и интегрирована в клиническую деятельность шкала оценки маркеров церебральной болезни мелких сосудов.

Разработан метод определения потенциальной причины инсульта неизвестной этиологии на основании оценки количества и паттерна лакун.

Рассчитано пороговое значение результата шкалы церебральной болезни мелких сосудов, свыше которого клинические последствия в остром периоде ишемического инсульта наиболее значимы, и определены подгруппы пациентов, у которых учет проявлений церебральной микроангиопатии особенно важен.

Разработан способ прогнозирования результата шкал NIHSS и Рэнкин на момент завершения первого этапа лечения и реабилитации на основе анализа клинических, макро-, микроструктурных и перфузионных данных.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Клинический и функциональный исход заболевания у пациентов в остром периоде ишемического инсульта определяется наличием лакун, расширенных периваскулярных пространств, церебральных микрокровоизлияний, умеренной/тяжелой гиперинтенсивности белого вещества, значимых по отдельности и в сумме, которые ассоциированы с

кардиоваскулярным риском, уровнем образования, а также микроструктурной целостностью проекционных и ассоциативных трактов. Вклад церебральной болезни мелких сосудов в клиническую картину инсульта зависит от размера очага инфаркта головного мозга и уровня ограничения жизнедеятельности.

2. Неврологический статус, функция кисти, мобильность, когнитивные способности и степень ограничения жизнедеятельности пациентов ассоциированы с церебральным перфузионным статусом, скомпрометированным в остром периоде ишемического инсульта в пределах обоих полушарий и сопряженным с микроструктурой проекционных трактов. При этом изменения перфузионного статуса в остром периоде ишемического инсульта не связаны с выраженностью церебральной болезни мелких сосудов.

3. Выраженность неврологического дефицита и степень ограничения жизнедеятельности по завершении первого этапа лечения и реабилитации может быть смоделирована с использованием клинических, макроструктурных, микроструктурных и перфузионных параметров. Ипсилатеральный верхний продольный пучок и контралатеральный цингулярный пучок являются стратегическими трактами, сохранность которых обеспечивает высокий церебральный резерв и реабилитационный потенциал в остром периоде заболевания.

#### **Связь диссертационной работы с научными программами.**

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №6 от 23.10.2018). 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.**

Автором самостоятельно выполнен обзор литературных данных по проблематике диссертации, генерирована гипотеза, сформулированы цель и задачи научного исследования. Самостоятельно собраны клинические, лабораторные и инструментальные данные участников исследования, проанализированы магнитно-резонансные изображения головного мозга пациентов, вычислены все необходимые показатели. Приносим искреннюю благодарность главному врачу ГАУЗ ПК ГКБ№4 г. Перми, к.м.н. Ронзину Андрею Владимировичу за создание условий для проведения исследования. Автором лично выполнен статистический анализ полученных данных и научное обобщение результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Благодарим научного сотрудника ИМСС УрО РАН Собянина Кирилла Валентиновича за помощь в построении регрессионных моделей и проведение анализа опосредования.

### **Апробация работы.**

Материалы работы доложены и обсуждены на международном конгрессе, посвященном Всемирному Дню инсульта (Москва, 2017); всероссийской научной конференции с международным участием к 100-летию со дня рождения академика Е.А. Вагнера «Актуальные вопросы медицины» (Пермь, 2018); межрегиональной ежегодной научно-практической конференции «Неврологические чтения в Перми», посвящённой 85-летию со дня рождения А.А. Шутова (Пермь 2018); IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019) и межрегиональной ежегодной научно-практической конференции «Неврологические чтения в Перми, посвященные 150-летию со дня рождения В.П. Первушина» (Пермь, 2019).

### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе, 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 6 – в изданиях,

входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

### **Внедрение в практику.**

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактический и реабилитационный процесс регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ№4. Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для врачей-интернов, клинических ординаторов и курсантов кафедры неврологии и медицинской генетики (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Каракулова), медицинской реабилитации, спортивной медицины, физической культуры и здоровья (зав. кафедрой – доктор медицинских наук В.Г. Черкасова) ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список содержит 32 работы отечественных и 256 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 39 рисунками.

# **Глава 1. Современные представления о церебральной болезни мелких сосудов, структурном церебральном резерве и перфузионном статусе в контексте инсульта и возможностей магнитно-резонансной томографии (обзор литературы)**

## **1.1. Концепция спорадической церебральной болезни мелких сосудов и характеристика ее нейровизуализационных маркеров.**

### **1.1.1. Концепция церебральной болезни мелких сосудов.**

Под мелкими церебральными сосудами понимают все сосудистые структуры (мелкие перфорирующие артерии, артериолы, капилляры, венулы и мелкие вены) размером от 5 мкм до 2 мм в диаметре, расположенные в веществе головного мозга (паренхиматозные) и субарахноидальном пространстве (лептоменингеальные) [59]. Мелкие артерии и артериолы делятся на пенетрирующие («корковые» и «медуллярные» артерии) и перфорирующие (кровообеспечивают базальные ядра, зрительный бугор и структуры ствола головного мозга) [59, 181]. Поверхностные и глубокие артериолы представляют собой конечные ветви, имеют ограниченные коллатерали и встречаются в пограничной зоне вокруг боковых желудочков [59].

ЦБМС – понятие, относящееся к различным патологическим состояниям и механизмам, приводящим к повреждению мелких сосудов белого и серого вещества головного мозга, и используемое для описания нейropатологических, клинических и нейровизуализационных феноменов. Трудности изучения ЦБМС связаны с невозможностью прижизненной визуализации мелких мозговых сосудов, частым практически бессимптомным течением заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике. Клиническая значимость ЦБМС обусловлена ее ведущей ролью в развитии сосудистых КН, ассоциированностью с постуральными, тазовыми расстройствами,



депрессией, а также потерей независимости. ЦБМС служит прямой причиной каждого пятого случая инсульта, в два раза повышает вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сопряжена с геморрагическими осложнениями антитромботической терапии и системного тромболизиса. ЦБМС представляет собой основной субстрат дисциркуляторной энцефалопатии, под которой понимается хронически протекающее сосудистое заболевание головного мозга, проявляющееся расстройством его функций. Основными проявлениями ЦБМС по данным МРТ выступают ЛИ, лакуны, ГБВ, расширение ПВП, церебральные микроинфаркты (ЦМИ), а также внутримозговые кровоизлияния (ВМК), ЦМК и корковый поверхностный сидероз [3, 12, 16, 20, 143, 181, 262].

### **1.1.2. Патогенез церебральной болезни мелких сосудов.**

С точки зрения патогенеза L. Pantoni классифицирует ЦБМС на 6 типов [59, 181]:

- (1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия (СНАМА);
- (2) спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА);
- (3) наследственная ЦБМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, ЦБМС на фоне мутации гена COL4A1 и другие);
- (4) воспалительная и иммуноопосредованная ЦБМС;
- (5) венозный коллагеноз;
- (6) другие варианты.

Современные идеи об этиологии и патогенезе ЦБМС основаны на работах Чарльза Миллера Фишера, выполненных в 1955-1973 годах, которые заключались в подробном патологоанатомическом исследовании 20 пациентов с сосудистыми изменениями головного мозга (лакуны и лакунарные инфаркты) [93, 94, 95, 96, 97]. Исследования Ч.М. Фишера в основном базировались на изучении лакун – последствий ЛИ [192, 255]. По мнению Фишера, наиболее распространенными патологическими

процессами в мелких сосудах (диаметр 200-850 мкм) являются атеросклероз, липогиалиноз или фибриноидный некроз, развивающиеся в результате артериальной гипертензии [94]. Позднее Voiten J. и соавт. (1993) предположили, что причинами возникновения ЛИ могут быть как липогиалиноз стенки сосуда, так и атерома проксимальной перфорирующей артериолы. ЛИ, причиной которого стала атерома проксимальной перфорирующей артериолы, чаще располагается в проксимальных отделах базальных ядер, характеризуется более выраженным неврологическим дефицитом и плохим прогнозом. ЛИ, вызванный липогиалинозом, чаще всего сочетается с другими проявлениями ЦБМС. В данном случае патологический процесс начинается с эндотелия мелкого сосуда (инфильтрация или утолщение стенки), что приводит к нарушению ГЭБ и повреждению периваскулярной паренхимы. Нарушение барьерной функции эндотелия способствует распространению компонентов крови в стенку сосуда (с отложением фибрина в гладкомышечном слое) и периваскулярную ткань (липогиалиноз и фибриноидный некроз). В раннем периоде изменения периваскулярной ткани носят характер отека, в дальнейшем развивается повреждение паренхимы в виде разрежения и демиелинизации, что лежит в основе ГБВ [43, 73, 262].

Спорадическая ЦБМС представляет собой возраст-ассоциированную патологию и фомируется под влиянием атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), а также других сердечно-сосудистых факторов риска [59].

Известно, что средний преморбидный уровень систолического артериального давления (САД) в течение 20 лет строго ассоциирован с выраженностью МРТ-проявлений ЦБМС у пациентов с ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) (когорта OXVASC) [146]. На этой же когорте продемонстрировано, что у лиц моложе 60 лет МРТ-проявления ЦБМС, особенно ЦМК, связаны с функцией почек [157]. Неограниченное потребление соли рассматривается в качестве значимого фактора риска

прогрессирования ЦБМС [165]. При СД наблюдается тесная взаимосвязь между ЦБМС и ретинальными микроваскулярными аномалиями [248]. Данные взаимосвязи позволяют говорить о континууме, составляющими которого являются АГ, хроническая болезнь почек, СД и ЦБМС [246]. Помимо влияния традиционных сосудистых факторов риска, все большее значение в патогенезе ЦБМС отводится генетическим предпосылкам (конкретные локусы, например, 16q24.2; генетические варианты, которые ранее считались ассоциированными с семейными формами ЦБМС (COL4A2); гетерогенные мутации при рецессивных формах моногенных вариантов ЦБМС (HTRA1) [74, 200, 245], а также микробиому полости рта и заболеваниям периодонта [150, 168].

Спорадическая ЦБМС вовлекает преимущественно мелкие перфорирующие артерии в области базальных ядер и глубокого белого вещества, которые поражаются по механизму артериолосклероза, фибриноидного некроза, липогиалиноза, дистального атеросклероза и формирования микроаневризм. Важнейшими звеньями патогенеза заболевания служат эндотелиальная дисфункция, повышение проницаемости ГЭБ, гипоперфузия («ЦБМС пенумбра»), нейровоспаление, нарушение структуры и функций отдаленных участков мозга (вторичная атрофия), дезорганизация структурных и функциональных связей головного мозга [59, 181, 262].

### **1.1.3. Характеристика и клиническая значимость основных маркеров спорадической церебральной болезни мелких сосудов.**

Под ПВП (Вирхова-Робина) понимают пространства, окружающие мелкие мозговые сосуды. В течение длительного времени физиологическая роль ПВП и патологическая значимость их расширения оставались неясными. В 1990 г. Zhang E.T. и соавт. предположили, что видимые ПВП возникают вследствие пульсирующего эффекта расширенных артериол или при нарушениях обмена межклеточной жидкости [283]. В настоящее время

известно, что ПВП являются основным элементом описанной в 2012 г. глимфатической (глиально-лимфатической) системы, поддерживающей гомеостаз в головном мозге. Благодаря регуляции тока цереброспинальной жидкости в паренхиме, глимфатическая система осуществляет клиренс токсических веществ и доставку сигнальных молекул, а также метаболитов, необходимых для функционирования мозга. Ключевая роль в регуляции глимфатического пути принадлежит аквапарин 4 водным каналам, а основным драйвером тока жидкости является пульсация мозговых сосудов. Примечательно, что глимфатический клиренс, в том числе  $\beta$ -амилоида, происходит преимущественно во сне [201]. С учетом данных представлений, расширение ПВП расценивается как патологическое состояние, так как ассоциировано с лакунарным инсультом (ЛИн), ГБВ, КН, АГ, отложением амилоида, системным воспалением, нарушением ГЭБ и церебральной атрофией [49].

ЛИ при спорадической ЦБМС важно отличать от (1) стриокапсулярных инфарктов (более 20 мм), связанных с эмболией или тромбозом средней мозговой артерии (СМА), атеромой в устье нескольких перфорирующих артерий, а также поражением передней ворсинчатой артерии и (2) лакун на фоне атероматоза интракраниальной магистральной артерии или проксимальной перфорирующей артериолы (branch atheromatous disease – BAD). Очаги, связанные с BAD, имеют больший размер, расположены в проксимальной части базальных ядер и часто не сопровождаются другими маркерами ЦБМС. На уровне очага при помощи нативной МРТ можно увидеть бляшку магистральной артерии [187]. Так как большинство лакун бессимптомны, то у пациента с ЛИ в острой стадии на фоне СНАМА обязательно должны определяться лакуны с типичной локализацией на границе ГБВ [83]. Установление диагноза ЛИ у пациентов без идентифицированного при диффузионно-взвешенном изображении (ДВИ) МРТ клинически актуального очага сомнительно, как и верификация данного типа инсульта лишь на основании наличия «лакунарного синдрома» (ввиду

того, что у 16-23% пациентов имеют место клиничко-нейровизуализационные диссоциации) [190].

ЦМИ при микроскопическом исследовании представляют собой в остром периоде очаги повреждения нейронов без полости и гибели клеток, а в хронической стадии визуализируются как полостные структуры с перифокальным глиозом и макрофагами, но могут характеризоваться лишь гибелью клеток. В развитии ЦМИ также принимают участие такие процессы, как микроэмболия, гипоперфузия, ЦАА и атеросклеротическая болезнь мелких сосудов [254]. ЦМИ считаются наиболее распространенной формой церебральных инфарктов, и их идентификация возможна при помощи ДВИ и высокопольной структурной МРТ. ДВИ позволяет визуализировать ЦМИ величиной до 1-2 мм лишь в остром периоде. Случайное выявление на ДВИ 1-2 ЦМИ может отражать возникновение их в течение года в количестве нескольких сотен [29]. Маленькие клинически явные ДВИ-очаги определяются у 23-41% пациентов в течение 3 месяцев после ВМК, у 15% пациентов с ЦАА и недавним ВМК, у 6% пациентов с ИИ и 1-4% пациентов с КН и деменцией [254]. Единичный ЦМИ объемом 0,2 мм<sup>3</sup> (или 0,5 мм в диаметре) может нарушать нейрональную функцию в корковой зоне, по крайней мере в 12 раз превосходящей размер очага [236], что указывает на возможность рассмотрения ЦМИ в качестве одного из субстратов сосудистых КН [253].

ЦМК представляют собой периваскулярные зоны скопления нагруженных гемосидерином макрофагов [275]. Для спорадической микроаниопатии характерно расположение ЦМК в глубоких подкорковых или инфратенториальных областях. В популяционных исследованиях частота выявления ЦМК возрастает с возрастом: с 6% в возрасте 45-50 лет до 36% к 80 годам и старше. При этом у лиц без сосудистых факторов риска встречаемость ЦМК составляет всего 2,3%. Частота ЦМК в популяции лиц без инсульта достигает 5%. При ИИ ЦМК выявляются у 15-35% пациентов, при геморрагическом – у 19-83% больных. Среди пациентов с ИИ ЦМК

наиболее часто обнаруживаются при его лакунарном варианте (26-62%) [268, 275]. У пожилых пациентов без инсульта наличие ЦМК ассоциировано с повышением пятилетнего риска как ишемического (2,6%), так и геморрагического инсульта (0,7%). Наибольшая клиническая значимость ЦМК, безусловно, связана с тем, что их наличие повышает риск развития ВМК, особенно, на фоне антитромботической терапии. Наличие ЦМК ассоциировано с увеличением риска ИИ в 2 раза и геморрагического инсульта в 6 раз. У пациентов с 5 и более ЦМК риск ВМК повышен в 14 раз, тогда как риск ИИ – в 2,7 раз. При данном количестве ЦМК абсолютные риски ИИ и геморрагического инсульта сравниваются [268, 269].

Клинические варианты спорадической ЦБМС гетерогенны и включают как острые цереброваскулярные события (ЛИ, ВМК), так и синдромы, характеризующиеся хроническим, зачастую прогрессирующим течением (сосудистые КН, постуральные нарушения, депрессия и тазовые расстройства) [15, 181, 262].

ЦБМС в настоящее время рассматривается в качестве одной из основных причин сосудистых КН и постуральных расстройств, и с данной патологией связаны 45% случаев деменции. Показано, что большее число признаков ЦБМС на МРТ сопряжено с более низким когнитивным статусом у здоровых пожилых лиц. Ядром КН при ЦБМС являются замедление скорости психомоторных процессов и регуляторные нарушения [14, 181, 262].

#### **1.1.4. Магнитно-резонансная характеристика церебральной болезни мелких сосудов.**

Стимулом к активному изучению ЦБМС в последние годы послужило повсеместное внедрение в клиническую практику МРТ – единственного метода, который позволяет прижизненно охарактеризовать заболевание. МРТ-маркеры поражения головного мозга, связанного с повреждением мелких сосудов, представлены в международных стандартах Standards for

ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE) [263]. Основными маркерами спорадической ЦБМС, визуализируемыми на МРТ напряженностью магнитного поля 1,5 или 3 Тесла (Т), являются острые ЛИ, лакуны, зоны ГБВ, видимые ПВП, ЦМИ, ЦМК и атрофия головного мозга [28, 66, 80, 210, 255].

*ГБВ* представляет собой области повышенного МР сигнала по T2 и FLAIR, пониженного сигнала по T1 при сравнении с нормальным белым веществом. Данные изменения локализуются в перивентрикулярном и глубоком белом веществе, базальных ганглиях, мосту и других частях ствола мозга, а также в белом веществе мозжечка. Чаще всего ГБВ имеет симметричный характер. В первую очередь, изменения появляются в белом веществе гемисфер головного мозга. ГБВ обычно сочетается с другими маркерами ЦБМС [210, 263].

*Лакуны* представляют собой небольшие жидкостные полости, локализованные в глубоком сером и белом веществе головного мозга, размерами от 3 до 15 мм. Многие лакуны в веществе головного мозга могут никак себя не проявлять клинически, но визуализируются при МРТ, для их обозначения используется термин «немые инфаркты». 29-94% ЛИ трансформируется в лакуны, остальные могут исчезнуть или модифицироваться в ГБВ [170, 191].

*ЛИ* представляют собой очаг округлой, овальной или линейной формы, диаметром не более 20 мм. Ч.М. Фишером отмечено, что ЛИ линейной формы локализованы в основном в области базальных ганглий или внутренней капсуле [78, 94]. На МРТ ЛИ имеют повышенный сигнал в режиме ДВИ и пониженный сигнал при построении карт диффузии, повышенный МР-сигнал по T2 и T2 FLAIR, гипоинтенсивный МР сигнал по T1 [263]. Размер ЛИ зависит от стадии изменений, с переходом в хронический период размер уменьшается. Причиной инфарктов диаметром более 20 мм могут служить эмболия и окклюзия СМА или атеромы,

сужающие просвет перфорирующих артериол [79], данные инфаркты принято обозначать как «стриокапсулярные».

*МРТ-видимые ПВП* окружают мелкие глубокие артериолы. Они визуализируются на МРТ в режиме T2 и T1 как участки линейной формы, если направлены параллельно плоскости сканирования (в белом веществе лобных, теменных и височных долей) или округлой формы, если расположены перпендикулярно (в области базальных ганглий). Содержимое их жидкостное и по сигналу соответствует ликвору [80, 286]. Минимальное количество видимых ПВП может наблюдаться в норме. Значительное увеличение количества видимых ПВП сочетается с наличием ГБВ и ЛИ [211].

*ЦМК* визуализируются на парамагнитных последовательностях МРТ в виде очагов размерами до 10 мм [107, 258]. Отложения гемосидерина обладают внутренней намагниченностью [90], которая порождает локальную неоднородность магнитного поля, проявляющуюся быстрым распадом локального МР сигнала – так называемый «эффект восприимчивости». Взвешенное по магнитной восприимчивости изображение (susceptibility weighted imaging, SWI) представляет собой последовательность МРТ, которая максимизирует чувствительность к воздействию магнитной восприимчивости [204, 205]. SWI требует больше времени, чем другие МР-последовательности, но позволяет эффективно визуализировать ЦМК [110]. SWI позволяет визуализировать большее количество ЦМК, чем обычные последовательности с парамагнитным эффектом [31]. Основными критериями обнаружения ЦМК являются: гипоинтенсивный МР-сигнал на парамагнитных последовательностях, округлая или овальная форма, эффект цветения (области низкой интенсивности на последовательностях с парамагнитным эффектом больше, чем фактические отложения гемосидерина) и отсутствие на T1 и T2 последовательностях. Большая часть данных изменений должна быть расположена в паренхиме головного мозга [107]. ЦМК требуют дифференциальной диагностики со старыми



паренхиматозными кровоизлияниями, кальцинатами, сосудистыми мальформациями, каверномами, а также нормальными кортикальными сосудами [108].

ЦМИ могут быть визуализированы при помощи ДВИ (только в острую фазу) или высокопольной (в хроническую фазу) МРТ. При использовании ДВИ (наиболее чувствительны к выявлению данной патологии являются томографы с напряжением магнитного поля 7Т, при исследовании на томографе 3Т и 1.5Т, процент выявления прогрессивно снижается) чаще всего выявляются острые и подострые ЦМИ в виде зоны повышенного МР-сигнала, размерами 1-2 мм (менее 5 мм). В течение примерно двух недель данные изменения прекращают визуализироваться [29].

МРТ-маркеры ЦБМС тесно связаны между собой [262]. Рядом исследователей разрабатываются интегральные шкалы, отражающее бремя ЦБМС, состоящие, преимущественно из четырех компонентов [48, 188]. Staals J. и соавт. предложена прагматическая оценка суммарного бремени нейровизуализационных маркеров ЦБМС у пациентов с ЛИН, представленная в виде шкалы. Авторы оценили общий балл ЦБМС по градации от 0 до 4, подсчитав наличие каждого из четырех основных МР-признаков ЦБМС. По 1 баллу присуждалось за наличие каждого из следующих показателей: лакуны, ЦМК, ПВП (умеренное и выраженное количество в базальных ганглиях), ГБВ (2 или 3 степень по шкале Fazekas). В результате проведенного исследования показано, что общий балл ЦБМС позволяет избежать чрезмерной зависимости от отдельных МР-показателей и обеспечивает более полное представление о данной патологии [228].

Забитовой М.Р. и соавт. (2018) показано, что в развитии тяжелой ЦБМС значимую роль играет кризовое течение гипертонической болезни (ГБ), повышение креатинина и мочевины, тогда как при нетяжелом течении заболевания влияние ГБ не однозначно. Автор предлагает выделять два МРТ-варианта ЦБМС: при первом преобладает распространенная

перивентрикулярная ГБВ, множественные лакуны и ЦМК, а также атрофия, тогда как при втором – перивентрикулярная височно-теменная или юкстакортикально-глубокая ГБВ, лакуны в белом веществе полушарий головного мозга, ПВП в проекции подкорковых ядер [8, 9]. Гаджиевой З.Ш. и соавт. (2018) показано, что сосудистая деменция статистически значимо связана с выраженной ГБВ, множественными лакунами, ЦМК в подкорковых структурах и юкстакортикальном белом веществе височных и теменных долей, атрофией головного мозга, тогда как при умеренных КН выраженность ГБВ, ЦМК и лакун статистически значимо не отличается от больных с субъективными когнитивными расстройствами. Авторы установили, что тяжесть КН связана с нарушением микроструктуры головного мозга со снижением ФА и повышением показателей средней (Mean Diffusivity, MD), аксиальной и радиальной диффузии по сравнению с контролем. Присутствие во всех созданных авторами моделях общих областей-предикторов – мозолистого тела и цингулярной извилины – свидетельствовало о значимости интегративной деятельности мозга в развитии когнитивных расстройств при ЦБМС [2, 4]. Добрыниной Л.А. и соавт. (2019) продемонстрировано, что особенности изменений кровотока и ликворотока и их взаимосвязанность у пациентов с КН вследствие ЦБМС позволяют предполагать патогенетическую значимость в повреждении мозга и развитии когнитивного дефицита при ЦБМС нарушений гидродинамических процессов в мозге [5].

Встречаемость, структура и клиническая значимость МРТ-маркеров ЦБМС в остром периоде ИИ практически не изучались, хотя представленные выше данные, по нашему мнению, могут указывать на то, что заболевание способно значительно модифицировать клинический и функциональный исход мозговой катастрофы.

## **1.2. Перфузионный статус при ишемическом инсульте.**

Прогнозирование исхода инсульта невозможно без оценки гипоперфузии, которая является ключевым фактором, связывающим атеротромбоз с повреждением мелких сосудов вещества головного мозга. Большинство исследований с оценкой перфузии головного мозга (преимущественно, методом компьютерной томографии (КТ)), посвящены определению ее диагностической и прогностической ценности у пациентов, которые являются кандидатами на реперфузионную терапию. Перфузионное исследование позволяет оценить такие параметры, как скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow, CBF), объем мозгового кровотока (cerebral blood volume, CBV) и среднее время транзита контрастного препарата (mean transit time, MTT). На основании сочетания указанных параметров определяется перфузионный профиль – обедненный, избыточный и злокачественный [42, 208].

### **1.2.1. Физиологические основы церебральной перфузии.**

Кровоснабжение головного мозга происходит более интенсивно в сравнении с другими органами, и в состоянии функционального покоя 15% крови из большого круга кровообращения проходит через кровеносную систему головного мозга. Постоянство давления поступающей крови необходимо для непрерывной работы нервных клеток – функционирование головного мозга в норме возможно при давлении кислорода не менее 20 мм рт. ст., что эквивалентно 3,3 мл/100 г/минуту [17]. Для обеспечения ткани мозга кислородом в достаточном объеме CBF должна быть не менее 50-60 мл/100 г/минуту. Данный показатель составляет 15-20 мл/100 г/минуту в белом веществе головного мозга и 70-75 мл/100 г/минуту в сером веществе. При пересчете на среднюю массу мозга в 1350-1400 г, минутный CBV достигает 700-750 мл. Регуляция CBV осуществляется путем изменения сосудистого тонуса в ответ на функциональную активность мозга, обуславливающую его метаболические потребности, и нейрогуморальные

факторы [118, 138]. В регуляции перфузии участвует ГЭБ: клетки нейроглии являются метаболическими и нейрогуморальными модуляторами локального мозгового кровотока [118, 185, 209].

### 1.2.2. Методы оценки церебральной перфузии.

Методики исследования кровоснабжения головного мозга различаются возможностями, доступностью и другими характеристиками, но все они позволяют оценить CBV, CBF и МТТ. CBV – показатель общего объема крови в определенном участке вещества головного мозга. Данный параметр оценивает объем крови во всех сосудах, измеряется в мл крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г). CBF – скорость прохождения определенного объема крови через выбранный объем мозговой ткани за единицу времени, измеряется в мл крови на 100 г вещества головного мозга в минуту (мл/100 г x мин). МТТ – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу определенного участка ткани головного мозга, измеряется в секундах (сек). Вышеперечисленные показатели имеют связь, которую можно отобразить следующим образом:  $CVB = CBF \times MTT$  (рис. 1) [105].

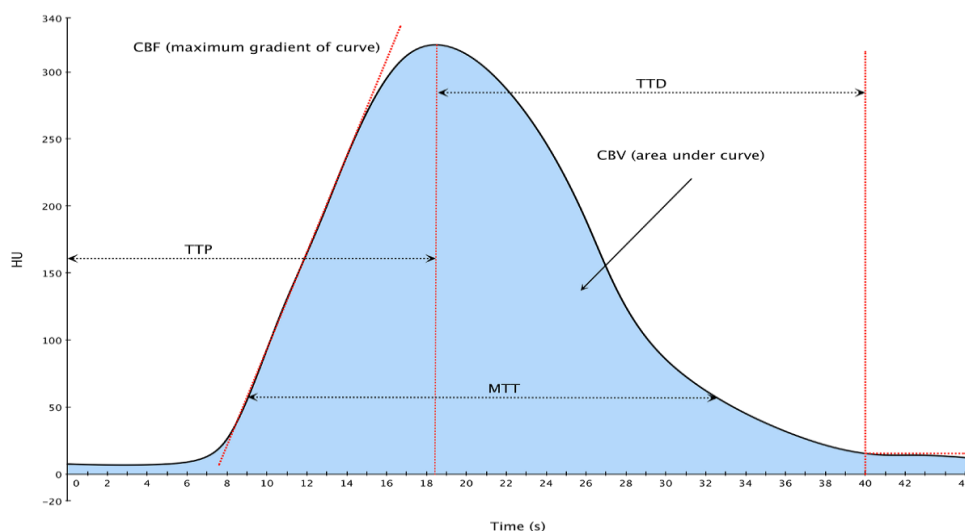


Рисунок 1. Математическое представление объема, скорости и среднего времени транзита крови.

Наиболее распространенным, особенно, в острейшем периоде ИИ, методом оценки церебрального кровотока является перфузионная

компьютерная томография (КТП). В основе данной методики лежит количественная оценка мозгового кровотока за счет изменения плотности вещества головного мозга при прохождении контрастного препарата. Точность метода зависит от целостности ГЭБ. Изменения мозгового кровотока в острейшую фазу ИИ являются наиболее изученными, и их оценка лежит в основе современных методов реперфузионной терапии – механической тромбоэкстракции и внутривенного тромболиза за пределами 4.5-часового терапевтического окна [270, 271]. Перфузионный статус головного мозга является более значимым фактором в определении функционального исхода после внутривенного тромболиза по сравнению со временем, прошедшим с момента развития инсульта [134]. Наличие участка, способного к восстановлению, является основным критерием при отборе пациентов для проведения реперфузионной терапии за пределами терапевтического окна (4.5 часа для внутривенного тромболиза и 6 часов для механической тромбоэкстракции) [194]. При этом, объем ядра инфаркта наравне с возрастом пациентов и временем от нейровизуализации до реперфузии служит наиболее мощным предиктором функционального исхода инсульта [271]. Кулешом А.А. и соавт. на основании анализа данных КТП показана высокая предикторная ценность перфузионных вариантов шкалы ASPECTS в отношении неврологического и функционального статуса пациентов на момент завершения первого этапа лечения. Величина пенумбры служит маркером ожидаемого регресса неврологических нарушений на фоне внутривенного тромболиза, тогда как размер ядра инфаркта определяет выраженность неврологического дефицита при выписке [11].

Также церебральный кровоток может быть оценен при помощи перфузионно-взвешенной МРТ. Данная методика подразделяется на динамическую контрастную усиленную МРТ (dynamic contrast-enhanced, DCE-MRI), динамическую МРТ, чувствительную к контрастному веществу (dynamic susceptibility contrast, DSC-MRI) и метод метки артериальных

спинов (arterial spin-labeling, ASL) [32, 39, 40, 76, 124, 125, 153, 154, 167, 227, 257, 285].

### **1.2.3. Магнитно-резонансное перфузионное исследование по методу меченных спинов.**

С появлением высокопольных магнитно-резонансных томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3Т альтернативой для перфузионно-взвешенной МРТ с динамическим контрастированием и КТП стал метод ASL. В основе данного метода лежит движение молекул воды крови как эндогенного индикатора по сосудистому руслу к интересующему органу. [105, 267]. ASL осуществляется с помощью инверсии или насыщения намагниченности молекул воды, что называется маркировкой. Маркировка артериальной крови происходит за счет комбинации радиочастотных импульсов и градиентов для инверсии продольной намагниченности (T1) протонов воды. После маркировки необходимо время для достижения молекул крови из сосудов в ткани, так называемая задержка после маркировки (PLD) или время инверсии. Получение изображений происходит именно во время обмена молекулами воды (рис. 2). Для того, чтобы отличить помеченный сигнал намагничивания от статического сигнала намагничивания ткани, получают два изображения: одно с маркировкой (рис. 2а) и одно без нее (контрольное изображение, рис. 2в). В большинстве методов ASL результирующие изображения сравниваются с контрольными, и разница соответствует перфузии, косвенно связанной с количественной оценкой CBF.

Основным преимуществом ASL-МРТ является неинвазивность: не требует применения гадолиния, что устраняет риск нефрогенного системного фиброза у пациентов с почечной дисфункцией и позволяет проводить данное исследование многократно [213]. Метод достаточно воспроизводимым, что используется при проведения функциональной МРТ на основе перфузии [272]. Воспроизводимость ASL изучена в ряде исследований, подтвердивших

потенциал метода для мониторинга изменений CBF [101, 103, 105, 131, 173, 186, 261].

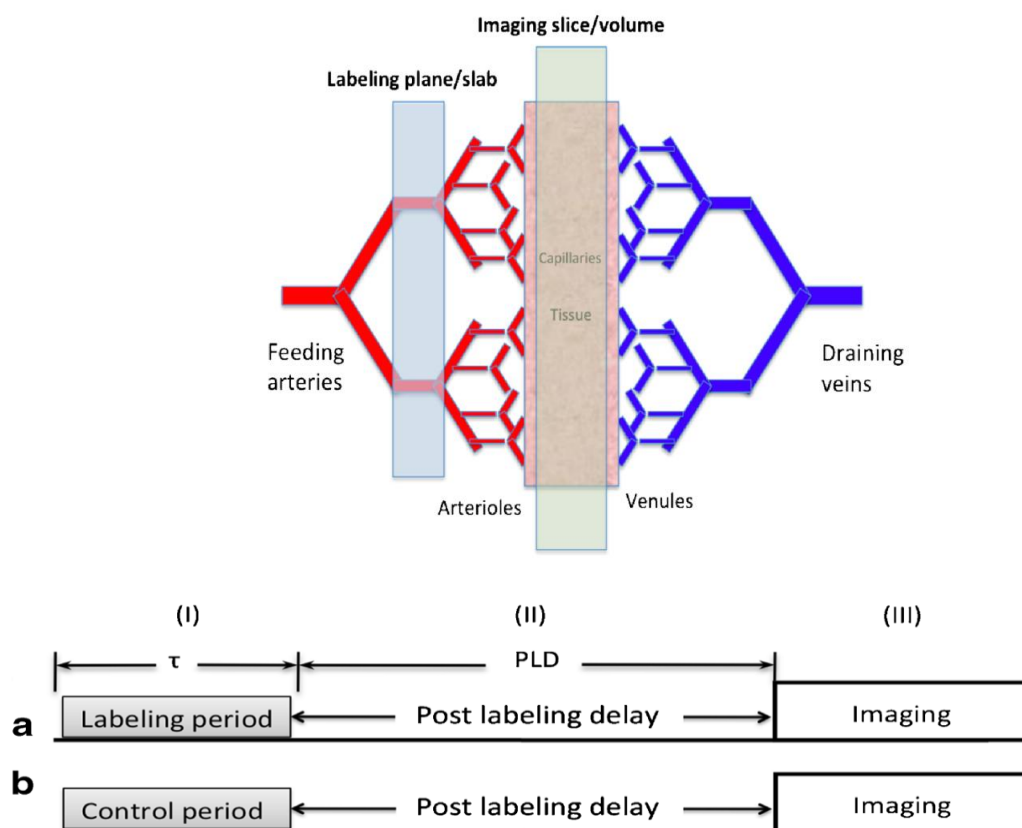


Рисунок 2. Схема трех периодов магнитно-резонансного перфузионного исследования: (I) период маркировки / контроля, (II) задержка после маркировки (PLD) и (III) период получения изображения. А Маркированное изображение. В Контрольное изображение.

#### 1.2.4. Диагностическая ценность методики бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии по методу меченных спинов при инсульте.

Применение данного метода в клинической работе, а также научные исследования с его использованием, преимущественно ограничены острой фазой инсульта. Так, в первые часы заболевания ASL-MPT полезна для исключения масок инсульта, идентификации пенумбры [105], прогнозирования развития геморрагической трансформации [279], определения артериальной окклюзии [164], ТИА [280], отбора кандидатов для тромболитической терапии при наличии противопоказаний к введению контраста [45]. ASL-MPT позволяет подтвердить наличие локальной гипоперфузии и идентифицировать пенумбру. В сочетании с ДВИ ASL

позволяет оценивать диффузионно-перфузионное несоответствие [42, 281]. При инсульте области с пониженной СМК совпадают с областями гипоперфузии, определенными методом перфузионно-взвешенной МРТ с динамическим контрастированием, тогда как области гиперперфузии даже более заметны на ASL-взвешенных перфузионных изображениях [260]. Vokkers и соавт. [46] обнаружили соответствие между результатами ASL и DSC во время первоначальной оценки инсульта. Тем не менее, ASL может уступать в идентификации небольших зон со сниженной перфузией, и польза для острого инсульта может быть ограничена последовательностью ASL. Zaharchuk соавт. [281] обнаружили, что ASL не всегда согласуется с парадигмой перфузионно-диффузионного несоответствия ДВИ на 1,5-Т сканерах.

С помощью ASL-MPT можно оценить наличие и степень коллатеральной перфузии, информация о которой необходима в том числе для решения вопроса об оперативном вмешательстве [64]. В острый и подострый период инсульта по данным ASL-MPT определяется умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал от артериальных коллатералей, питающих перифокальную зону [54].

Преимущества метода ASL в диагностике и классификации инфаркта мозга заключаются в возможности идентификации инфарктов пограничных зон и коркового поражения, точного определения размера ядра, тогда как установление четких границ пенумбры является дискутабельным [54, 62, 92, 114].

#### **1.2.5. Диагностическая ценность методики бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии по методу меченных спинов при патологии крупных сосудов.**

ASL-MPT информативна для выявления изменений церебральной перфузии, вызванных стенозом или спазмом сосудов. Оклюзия внутренней сонной артерии (ВСА) [113, 137] и стеноз [47] идентифицируются на ASL-



MPT по отсроченному артериальному времени прохождения в ипсилатеральном полушарии [247]. Путем корреляции измерения гемодинамики по ASL и последовательности, зависящей от оксигенации крови (Oxygen Level-Dependent, BOLD) со временем артериального кровообращения по данным цифровой субтракционной ангиографии установлено, что неинвазивные методы MPT предоставляют дополнительную информацию о паренхиматозном резерве на тканевом уровне [77].

Метод ASL может быть использован при отборе пациентов для реваскуляризации сонной артерии. ASL позволяет определить группу лиц с выраженной гипоперфузией на стороне стеноза сонной артерии без развитых коллатералей, способных компенсировать стеноз, для которых методом выбора при лечении будет оперативное вмешательство. Также методом ASL можно оценить цереброваскулярный резерв на фоне каротидного стеноза. [46]. С помощью параметра времени прохождения меченой крови можно охарактеризовать коллатеральный кровоток у пациентов с экстракраниальными или внутричерепными стенозами/окклюзиями. Кроме того, ASL используют для определения индивидуальных границ (картирования) сосудистых бассейнов. Данная информация наиболее полезна при атеросклеротическом поражении вертебробазилярной или сонной артерий при определении сосуда, кровоснабжающего область с ишемическим поражением [112, 115]. Определение церебрального резерва (цереброваскулярной реактивности), в том числе с использованием ацетазоламида, позволяет выявлять пациентов с высоким риском инсульта на фоне бессимптомного стеноза и уточнять показания к оперативному лечению [86, 177, 235]. Наконец, ASL-MPT может использоваться для оценки эффективности стентирования и каротидной эндартерэктомии [251].

### **1.2.6. Диагностическая ценность методики бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии по методу меченных спинов при церебральной микроангиопатии.**

Имеются единичные исследования, в которых предпринималась попытка установить связь между перфузией головного мозга и проявлениями ЦБМС. Yulu Shi и соавт. (2016) провели мета-анализ 24 (более 1000 пациентов) исследований, в которых оценивалась взаимосвязь перфузии и проявлений ЦБМС, который показал, что СВФ диффузно снижена в большинстве зон серого и белого вещества у пациентов с более выраженной ГБВ, чем у пациентов с минимальным лейкоареозом, за исключением области базальных ганглиев и белого вещества затылочной доли, где разница в СВФ незначительна. СВФ имеет обратную связь с выраженностью ГБВ. При этом, ассоциации между ЦБМС и перфузией отчасти опосредуются возрастом пациентов и тяжестью заболевания. Авторы предположили, что гипоперфузия в белом веществе головного мозга и низкий кортикальный кровоток являются следствием ГБВ (за счет снижения нейрональной активности и атрофии), а не ее причиной [223]. Результаты других исследований также указывают на то, что исходная атрофия мозга, с одной стороны, предшествует снижению общего СВФ с течением времени [287], а с другой - связана с выраженностью ГБВ [222]. Некоторые исследования демонстрируют, что снижение СВФ с течением времени в большей степени ассоциировано с прогрессированием ГБВ перивентрикулярной, нежели глубокой [33, 242]. Это подтверждается результатами исследований, показавших, что снижение СВФ наблюдается именно в неизменном перивентрикулярном белом веществе. Данные различия могут быть связаны с особенностями артериолярного кровоснабжения данных зон [179].

Показано, что СВФ у пациентов с ЛИ ниже, чем у лиц без данных изменений [139]. an der Veen P.H. и соавт. выявили корреляцию между выраженностью ГБВ и СВФ, хотя первичность данной зависимости остается неизвестной. Перивентрикулярная ГБВ и ГБВ в глубоких отделах связана со

снижением CBF. В целом, влияние гипоперфузии на развитие ГБВ и других проявлений ЦБМС является малоизученным. Существует гипотеза, что гипоперфузия и прогрессирование ЦБМС могут быть составляющими одного патологического процесса и предотвращение снижения CBF может предотвратить в дальнейшем нарушение когнитивных и иных функций [250].

При этом, показано, что ASL может применяться для оценки цереброваскулярного резерва и установления гипоперфузионного синдрома [105]. На примере здоровых лиц показано, что перфузия головного мозга связана с изменением микроструктуры белого вещества. [61, 102]. Сниженный мозговой кровоток по данным ASL рассматривается в качестве коррелята (биомаркера) сердечно-сосудистого риска, ассоциированного в кардио-метаболической дисрегуляцией (ожирение, САД, уровень глюкозы, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), комплекс «интима-медиа» (КИМ)) [128]. Сергеевой А.Н. и соавт. (2019) показано, что ASL предоставляет возможность одновременной оценки функциональных и перфузионных данных, что, учитывая отсутствие контрастирования, делает методику крайне перспективной для изучения механизмов нарушения нейроваскулярного взаимодействия в развитии когнитивных расстройств [22].

Показано, что CBF значительно ниже в зоне, окружающей ГБВ (в пределах 12 мм) по сравнению с неизменным белым веществом. Исходная CBF может служить предиктором возникновения ГБВ с течением времени (18 месяцев), что подтверждает концепцию пенумбры ГБВ [195].

F. Arba и соавт. (2017) продемонстрировали, что суммарный результат шкалы ЦБМС (ШБМС) ассоциирован с гипоперфузией сильнее, чем отдельные маркеры (ГБВ, лакуны, атрофия) [26].

Promjunyakul N. и соавт. (2016) при помощи 3T МРТ показали, что у пожилых лиц без деменции CBF-пенумбра является более обширной по сравнению со структурной пенумброй (дМРТ) (2-9 vs 13-14 мм) и включает белое вещество как с микроструктурными изменениями, так и без них [197].

В 2018 г. авторами также доказано, что СВФ и дМРТ являются независимыми предикторами прогрессирования ГБВ, при этом, MD обладает большей чувствительностью по сравнению с перфузией [196].

Парфеновым В.А. и соавт. (2018) продемонстрировано, что у нелеченых больных с неосложненной АГ 1-2-й степени с небольшой длительностью заболевания отмечается нарушение микроструктуры некоторых зон белого вещества головного мозга (нижняя лобная извилина) и снижение церебральной перфузии [18, 19, 21]. Добрыниной Л.И. и соавт. (2019) установлено, что изменения профиля АД по данным суточного мониторинга связаны с повреждением микроструктуры в юстакортикальной ГБВ переднелобной, височно-теменной областей и задних отделов поясной извилины [6]. В исследовании PROGRESS показано, что активная антигипертензивная терапия приостанавливает и отсрочивает прогрессирование ГБВ у пациентов с цереброваскулярной болезнью [84]. По мнению ряда исследователей, агрессивная антигипертензивная терапия может быть сопряжена с гипоперфузией, церебральной атрофией и КН у пожилых пациентов с длительно существующей АГ и выраженной ЦБМС [171], что, однако, не подтверждается результатами недавнего мета-анализа 4 крупных исследований, в котором констатируется сдерживающее влияние терапии на прогрессирование ГБВ [252]. Более того, в исследовании PRESERVE продемонстрировано, что снижение САД ниже 125 мм рт.ст. в течение 3-х месяцев у пациентов с тяжелой ЦБМС (ЛИ на фоне выраженной ГБВ) не вызывает церебральной гипоперфузии [68]. Роль того или иного режима в замедлении прогрессирования других маркеров ЦБМС остается не изученной.

Исследований по изучению ассоциаций перфузионных параметров за пределами острейшей фазы ИИ с реабилитационным потенциалом острого периода заболевания, не обнаружено. Абсолютно не изученным остается вопрос о взаимовлиянии и клинической значимости церебральной перфузии и ЦБМС в остром периоде ИИ.

### **1.3. Микроструктурные изменения головного мозга при ишемическом инсульте.**

#### **1.3.1. Основы метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии.**

дМРТ является одним из основных методов, который позволяет оценить микроструктурные изменения вещества головного мозга. Метод основан на чувствительности МР-сигнала к диффузии (случайному Броуновскому движению) молекул воды в тканях [148]. Наиболее распространенный подход для анализа данных дМРТ базируется на тензорной модели диффузии. Основными параметрами оценки микроструктуры головного мозга служат ФА и MD. ФА отражает повреждение аксонов, а MD является коррелятом повышения проницаемости ГЭБ [249]. ФА характеризует вытянутость эллипсоида диффузии или, иными словами, выраженность главного направления диффузии по отношению к остальным. Количественные значения ФА варьируются от 0 до 1: ноль является полностью изотропной диффузией, а 1 – диффузией, ограниченной в одном направлении. Наиболее низкая ФА отмечается в спинномозговой жидкости, средние значения в сером веществе и высокие значения – в трактах белого вещества [229]. ФА также может служить мерой интегральности (целостности) трактов белого вещества. Миелиновые оболочки нервных трактов создают барьеры, препятствующие диффузии в плоскости перпендикулярной направлению трактов (перпендикулярная диффузия), вследствие чего диффузия происходит преимущественно вдоль направления трактов (продольная диффузия), что отражается в высоких показателях ФА. При поражении белого вещества и его демиелинизации эти барьеры нарушаются, что приводит к повышению среднего коэффициента диффузии за счёт появления перпендикулярной составляющей и снижению показателей ФА [85].

Многие процессы развития, старения и патологии ЦНС влияют на микроструктуру и архитектуру вещества головного мозга. дМРТ является основным методом, позволяющим охарактеризовать воздействие патологических процессов и старения на церебральную микроструктуру [25].

Изменение микроструктуры белого вещества, как правило, обусловлено уменьшением числа миелинизированных волокон, увеличением внеклеточного пространства и аксонопатией и, в конечном итоге, приводит к его атрофии [38, 166, 219, 239]. Существует точка зрения, что при повреждении микроструктуры белого вещества изначально происходит разрушения миелиновой оболочки, а за тем следует необратимая потеря аксонов [81].

### **1.3.2. Роль диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в остром и восстановительном периоде инсульта.**

В целом, установлено, что при ИИ наблюдается нарушение целостности белого вещества, проявляющееся снижением ФА и общего числа волокон в моторных трактах задней ножки внутренней капсулы (ЗНВК) [156]. В течение последних 10 лет была доказана ценность ФА как предиктора восстановления после инсульта, особенно, применительно к двигательным функциям [183, 226]. Так, отношение ФА кортикоспинального тракта (КСТ) на уровне ножки мозга или моста на стороне очага к ФА интактного КТС, оцененное в подострую или хроническую фазу инсульта, ассоциировано с двигательным дефицитом через 3 месяца [198, 244]. Асимметрия ФА лежит в основе алгоритма прогнозирования функции руки – Predict Recovery Potential (PREP) [234], но в его второй версии – PREP2, уступила место моторным вызванным потенциалам [233]. Установлено, что снижение диффузии и повышение ФА ипсилатеральной очагу инфаркта ЗНВК коррелирует с восстановлением двигательной функции руки. Диффузионно-тензорные параметры связаны с полнотой восстановления двигательной функции через месяц после инсульта [226]. Микроструктурные

изменения белого вещества альтернативных нисходящих моторных путей, включая руброспинальный тракт и межполушарные трансколозальные связи, могут играть важную роль в компенсации двигательных нарушений в восстановительном периоде подкоркового инсульта [238].

Роль противоположной инфаркту гемисферы в восстановлении после инсульта остается противоречивой [132, 155, 277]. В некоторых исследованиях продемонстрировано повышение ФА в контралатеральном полушарии (например, таламусе), а также ремоделирование КСТ [284]. Выявлены корреляции между значениями ФА интактного полушария и функцией верхних и нижних конечностей у пациентов с инсультом в области лучистого венца [141]. Показано, что в восстановительном периоде ИИ ФА на контралатеральной инфаркту стороне имеет большую чувствительность к структурным изменениям головного мозга [106]. Хроническое поражение белого вещества головного мозга предполагает менее благоприятный клинический исход при стволовом инсульте [98]. Известно, что в зеркальной очагу зоне в хроническую стадию по сравнению с острым периодом наблюдается снижение ФА белого вещества [106]. Моторные функции в восстановительном периоде заболевания коррелируют в том числе с ФА контралатерального КСТ, и у пациентов с лучшим восстановлением наблюдается более высокая по сравнению с контролем ФА обоих трактов, что свидетельствует о важности не только процесса дегенерации, но и ремоделирования [218]. Наконец, показано, что диффузионно-тензорная целостность интактного полушария влияет на когнитивный статус пациентов как в остром, так и в восстановительном периодах ИИ [70, 142].

Кроме того, при помощи дМРТ продемонстрировано, что ИИ представляет собой не дискретный эпизод, а прогрессирующее заболевание. Так, ЛИ нарушают структуру трактов вовлеченного белого вещества на расстоянии нескольких сантиметров от изначального очага, что, независимо от размера очага, может вносить вклад в развитие КН у пациентов. Механизмы повреждения трактов включают аксональную дегенерацию,

демиелинизацию и нейровоспаление [206]. При оценке содержания миелина в головном мозге подтверждено, что повреждающее действие инфаркта мозга на белое вещество не ограничивается размерами очага [104]. К другим механизмам экспансии очага относится валлеровская дегенерация [265] и нейропластичность в ответ на иммобилизацию [159]. Дробахой В.Е. (2017) показано, что структурные изменения белого вещества головного мозга представляют собой наиболее информативный МР-маркер, отражающий степень тяжести цереброваскулярной болезни в остром периоде ИИ, и сопряжены с неврологическим дефицитом, мобильностью, когнитивным статусом, степенью бытовой активности и уровнем функциональной независимости при завершении стационарного этапа лечения. Автором продемонстрировано, что основными стратегическими зонами являются нижний фронто-окципитальный пучок (НФОП), мозолистое тело и цингулярный пучок (ЦП) [7]. Кулешом А.А. (2017) показано, что когнитивные расстройства в остром периоде ИИ ассоциированы с нарушением микроструктуры стратегических зон обоих полушарий головного мозга, в частности НФОП, ЦП, мозолистого тела и таламуса, которое, в свою очередь, связано с нейровоспалением и нейрорепарацией. Отличительные особенности пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными когнитивными расстройствами связаны, в частности с микроструктурой передней ножки внутренней капсулы (ПНВК), ЦП и НФОП интактного полушария, а траектория когнитивного статуса в восстановительном периоде определяется, помимо других факторов, микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка (ВПП) [13].

Таким образом, ФА является одним из наиболее перспективных биомаркеров у пациентов, перенесших ИИ, но проведенные исследования затрагивают, преимущественно, тракты, отвечающие за двигательные функции, и позволяют определять реабилитационный потенциал лишь в рамках данной сферы.



### **1.3.3. Измерение микроструктуры головного мозга при хроническом нарушении мозгового кровообращения и церебральной болезни мелких сосудов.**

Метод дМРТ позволяет диагностировать ЦБМС не только на досимптомной, но и на МРТ-негативной стадии, что чрезвычайно важно для выявления лиц высокого сосудистого риска. Показано, что в течение 7-летнего периода наблюдения у лиц в возрасте от 50 до 84 лет происходит нарушение микроструктуры ассоциативных трактов. При этом, с возрастом наблюдается прогрессирующее повышение перпендикулярной диффузии для поздно миелинизированных трактов при сохранности рано миелинизированных, что подтверждает принцип «last-in-first-out» («последним пришёл – первым ушёл») старения головного мозга также известный как «теория ретрогенеза» [41]. Патологическое старение головного мозга характеризуется тем, что в среднем возрасте наблюдается снижение целостности белого вещества в области ЦП и ВПП, а также мозолистого тела [123]. У пожилых лиц повышение амбулаторного пульсового давления независимо ассоциировано с микроструктурным поражением трактов головного мозга за счет снижения диастолического индекса [241]. Скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны связана со снижением ФА и большей ГБВ, причем данная взаимосвязь опосредована увеличением содержания свободной воды [161].

АГ в среднем возрасте (44-65 лет) сопряжена с микроструктурным поражением белого вещества в более позднем возрасте независимо от степени ГБВ (67-90 лет) [193]. На примере 698 лиц (средний возраст – 50 лет) из когорты CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) (АГ – у 29%, предгипертензия – 26%), продемонстрировано, что АГ ассоциирована с более низкой ФА кажущегося нормальным белого вещества во всех изученных трактах, и величина этой ассоциации зависит от статуса лечения и уровня контроля заболевания [111]. В отечественном исследовании показано, что у нелеченных больных с неосложненной АГ 1-2

степени с небольшой длительностью заболевания отмечается нарушение микроструктуры некоторых зон белого вещества головного мозга (нижняя лобная извилина) и снижение церебральной перфузии [182].

С применением дМРТ показано, что у пациентов с бессимптомными стенозами наблюдается диффузное симметричное нарушение микроструктуры белого вещества [30]. Показатели FA и MD между ипсилатеральным стенозом и контралатеральным полушарием отличаются на 13% [36]. Примечательно, что через месяц после выполнения каротидной эндартерэктомии наблюдается повышение FA как на стороне стеноза, так и в интактном полушарии, что сопровождается улучшением когнитивных функций [216]. Таким образом, дМРТ может использоваться для оценки субклинического ишемического поражения головного мозга.

У пациентов со спорадической ЦБМС, проявляющейся выраженной ГБВ и ЛИ, наблюдается уменьшение FA и увеличение MD, а том числе в неизменном белом веществе [178]. Maillard P. и соавт. отмечено, что в зоне неизменного белого вещества, окружающего участки ГБВ, также наблюдается снижение FA по сравнению с отдаленными областями. Данный феномен был обозначен как «пенумбра ГБВ» [163]. При этом, с течением времени изменение микроструктуры наблюдается и в отдаленных участках белого вещества [162, 163]. Существует предположение, что развитию ГБВ в зонах изначально неизменного белого вещества предшествует развитие микроструктурных изменений [72].

Микроструктурные нарушения проводящего пути, вовлеченного в ЛИ, различны на всем протяжении тракта: чем ближе к очагу поражения, тем изменения менее выражены [206]. Duering M. и соавт. исследовали толщину коры, а также проводили МР-трактографию у пациентов с ЦБМС и выявили очаговое истончение коры вокруг подкоркового инфаркта, что послужило доказательством существования механизма развития корковой нейродегенерации вследствие подкоркового инфаркта [82].

Lawrence A.J. и соавт. зафиксировали, что у пациентов с ЦБМС имеет место ослабление связи между трактами, и снижение как глобальной, так и локальной эффективности, преимущественно в межполушарных и префронтальном проводящих путях [147].

#### **1.3.4. Взаимосвязь церебральной перфузии, церебральной болезни мелких сосудов и изменения микроструктуры головного мозга.**

ASL с оценкой межполушарной асимметрии артериального времени транзита и территории кровотока позволяет предсказывать наличие бессимптомного стеноза  $\geq 70\%$  [63]. У пожилых пациентов низкий сердечный индекс ассоциирован со снижением СМК в обеих височных долях [127].

На данный момент природа взаимосвязи гипоперфузии и ЦБМС остается неизвестной. Согласно одной точке зрения, гипоперфузия служит причиной развития ГБВ и других проявлений ЦБМС, по другой гипотезе – является следствием связанной с ЦБМС атрофии белого и серого вещества головного мозга, сопровождающейся снижением его метаболических потребностей [195, 223]. Различие между этими механизмами имеет важное значение, поскольку гипоперфузия может быть выявлена на стадии обратимых изменений и устранена (например, путем оптимизации системной гемодинамики или реваскуляризации магистральных артерий головы и шеи), тогда как гипометаболизм вследствие аксонального повреждения представляет собой необратимый процесс.

Согласно гипотезе A.M. Saindane и соавт., в условиях первичной ишемии участки с самой низкой перфузией будут иметь наиболее ограниченную диффузию с незначительным снижением ФА. При гипоперфузии, возникшей в результате повреждения аксонов, области выраженной гипоперфузии/гипометаболизма имеют минимальное количество аксональных волокон и самые низкие показатели ФА. Значимых корреляций между показателями диффузии и перфузии в контрольной группе авторами не выявлено, что позволяет предположить, что вышеописанные

изменения наблюдаются лишь при патологии. Диффузное неишемическое повреждение паренхимы головного мозга может также привести к гипоперфузии, вторичной по отношению к гипометаболизму, со снижением ФА в белом веществе головного мозга. Корреляции между показателями перфузии и диффузии при этом аналогичны тем, которые обнаружены при повреждении аксонов [214].

Таким образом, роль микроструктурной целостности головного мозга в контексте ее взаимосвязей с церебральной перфузией и ЦБМС, является неизученной.

## **Глава 2. Общая характеристика наблюдений и методы исследования**

### **2.1. Общая характеристика участников исследования и условий его проведения.**

Исследование проведено на базе неврологического отделения для лечения больных с ОНМК Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» г. Перми в период с 2017 по 2019 год.

*Критерии соответствия.* Критериями включения в исследование явились:

1. ИИ в остром периоде;
2. Подписанное информированное согласие на проведение исследования и обработку личных данных.

*Критериями невключения* в исследование явились:

1. Геморрагический характер инсульта;
2. ТИА;
3. Наличие синдрома острой церебральной недостаточности, проведение искусственной вентиляции легких, нестабильная гемодинамика;
4. ЦБМС вследствие другой самостоятельной причины (генетической, воспалительной, тромбофилической, тяжелой мигрени в анамнезе);
5. Деменция;
6. Тяжелая черепно-мозговая травма и другие заболевания головного мозга в анамнезе;
7. Психиатрические заболевания в анамнезе или на момент обследования;
8. Наличие соматических или иных заболеваний в стадии декомпенсации;
9. Противопоказания для МРТ-исследования;
10. Летальный исход.

Обследованы 100 пациентов с острым ИИ. Возраст обследованных пациентов варьировал от 21 до 86 лет и в среднем составил  $67,4 \pm 11,1$  лет (рис. 3). Группу сравнения составили 12 пожилых лиц с сердечно-

сосудистыми факторами риска, не имеющих в анамнезе инсульта и КН: 6 мужчин и 6 женщин, средний возраст –  $68,1 \pm 10,2$  лет, без клинических и МРТ-данных сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга.

## **2.2. Описание методов исследования.**

Исследование представлено стандартными, а также специальными, в том числе клиническими и инструментальными методами исследования.

**Сбор анамнеза.** Оценивался социальный и трудовой статус пациентов, наличие сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, уровень функциональной независимости до поступления.

**Физикальное и неврологическое обследование.** Всем пациентам проводилось физикальное обследование, оценивался индекс массы тела (ИМТ), АД при поступлении в стационар. Выполнялся стандартный неврологический осмотр с выделением определенных синдромов. Для определения патогенетических типов инсульта использована классификация Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [24].

**Стандартное лабораторное и инструментальное обследование.** За время стационарного лечения проводились следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (число эритроцитов, содержание гемоглобина, общее число лейкоцитов, число эозинофилов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), биохимический анализ крови (содержание глюкозы, липидный спектр, общий билирубин, прямой билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланин аминотрансфераза (АЛТ), мочевины, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, общий белок, креатинкиназа (КФК), С-реактивный белок (СРП)), коагулограмма (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение (МНО)), микрореакция на сифилис,

определение антител в вирусном гепатите В и С, вирусу иммунодефицита человека.

Стандартные инструментальные методы диагностики включали электрокардиограмму (ЭКГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, трансторакальную эхокардиографию и КТ головного мозга.

**Клинические оценочные шкалы.** Оценка неврологического и функционального статуса проводилась с использованием следующих шкал: шкалы национального института здоровья (NIHSS) (при поступлении и выписке), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), индекса мобильности Ривермид (ИМП), модифицированной шкалы Рэнкин (МШР, mRS) и теста скрининговой оценки глотания (GUSS) (при выписке), теста функции руки Френчай.

*NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – NIH Stroke Scale, T. Brott et al, 1989, J. Biller et al, 1990).* Разработана американским Национальным Институтом Здоровья. Используется для объективизации, количественной оценки и анализа динамики неврологического статуса на разных этапах лечения пациентов с инсультом. Шкала содержит 15 пунктов, характеризующих основные функции, нарушение которых при церебральном инсульте наблюдается наиболее часто. Оценка функций производится в баллах. Оцениваются следующие сферы: уровень сознания (бодрствование, ответы на вопросы, выполнение команд), зрительные функции (движения глазных яблок, поля зрения), двигательные нарушения (сила в конечностях), координаторные нарушения (пальце-носовая и коленно-пяточная пробы), чувствительность, неглект, а также речевые нарушения (дизартрия, афазия). Оценка проводится врачом-неврологом. Отсутствие изменений в неврологическом статусе расценивается как 0 баллов, смерть больного – 42 балла.

*ИМП (The Rivermead Mobility Index, Collen F.M. и соавт., 1991).* Методика предназначена для клинической оценки мобильности пациента. Опросник состоит из 15 пунктов оценки. Значение индекса может составлять

от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров). Оценка результата индекса обычно проводится врачом лечебной физкультуры.

*MoCA (Montreal Cognitive Assessment, Z. Nasreddine, 2010).* Представляет собой инструмент быстрой, но всесторонней оценки когнитивной сферы при умеренных когнитивных расстройствах. Шкала позволяет оценить внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов – 30. 26 баллов и более считаются нормальным результатом. Оценка результата индекса обычно проводится нейропсихологом и реабилитологом.

*Шкала Френчай (Frenchay Arm Test, De Souza и соавт, 1980).* Шкала Френчай предназначена для оценки двигательных навыков верхней конечности. Содержит 5 пунктов, которые характеризуют выполнение определенных видов захвата предметов. За каждое успешно выполненное задание больной получает 1 балл, за невыполненное - 0 баллов. 5 баллов соответствуют нормальной функции верхней конечности, 0 баллов - выраженным нарушениям. Оценка результата шкалы обычно проводится эрготерапевтом.

*GUSS (Gugging Swallowing Screen – GUSS, Trapl M. и соавт., 2006).* Тест позволяет провести скрининговую оценку глотания у пациента с инсультом. Состоит из трех частей: предварительная (непрямая) оценка глотания, которая включает оценку уровня бодрствования, способности проглатывать слюну, слюнотечения, “влажности” голоса; прямая оценка глотания с последовательным проглатыванием увеличивающихся объемов полутвердой, жидкой и твердой пищи; заключение и рекомендации. Результат GUSS варьирует от 0 до 20 баллов. Оценка 0-9 соответствует тяжелой дисфагии, а 20 - нормальному глотанию. Тест выполняется логопедом.



*mRS (Modified Rankin Scale, J. Rankin, 1957)*. МШР – универсальный инструмент для оценки инвалидности, независимости и исходов реабилитации. МШР описывает функционирование пациента в целом в условиях реальной среды и позволяет определить нуждаемость пациента в помощи других лиц, а значит, может быть использована как инструмент оценки эффективности реабилитации. Пациент с оценкой по МШР 5 баллов может быть выписан домой при условии, что его домашняя среда обустроена, созданы специальные условия дома и обучены специальным навыкам ухода за тяжелыми пациентами родственники или сиделка. Пациент с оценкой 4 балла также не может быть оставлен на долгий срок в домашних условиях. Оценка 3 балла означает, что пациент может проживать один дома без помощи других людей от суток до недели. Пациент с оценкой по МШР 2 балла может проживать один дома от недели и более без помощи, но не может вести прежний уровень жизненной активности, не может работать на прежней работе с прежней интенсивностью. У таких пациентов может быть сохранен весь спектр активности, как и ранее до развития заболевания, но они будут тратить больше времени на выполнение этих дел. Такие пациенты независимы в повседневной жизни. Пациенты с оценкой 0 и 1 балл не имеют проблем с функционированием и не ограничены в жизнедеятельности.

***Общее нейровизуализационное обследование.*** Всем пациентам на 5-10 сутки проводилось МРТ исследование головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 со значением напряженности магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал в себя следующие импульсные последовательности:

1. T2 взвешенное изображение в аксиальной плоскости (время повторения (TR – time repetition) 8657 мсек, время эхо (TE – time echo) 157 мсек, толщина среза 5 мм, межсрезовой интервал 3 мм; продолжительность 1 мин 3 сек);

2. T2 взвешенное изображение в корональной плоскости (TR – 12473 мсек, TE – 157 мсек, толщина среза 5 мм, межсрезовый интервал 3 мм; продолжительность 2 мин 45 сек);

3. T2 FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) в аксиальной проекции (TR – 8700 мсек, TE – 158 мсек, толщина среза 5 мм, межсрезовый интервал 3 мм; продолжительность 2 мин 2 сек);

4. T1 взвешенное изображение в сагиттальной плоскости (TR – 53 мсек, TE – 3 мсек, толщина среза 5 мм, межсрезовый интервал 3 мм; продолжительность 1 мин 55 сек);

5. Взвешенные по магнитной восприимчивости изображения SWAN (Star Weighted ANgiography) в аксиальной плоскости (TR – 74 мсек, TE – 48 мсек, толщина среза 3 мм, межсрезовый интервал 1.5 мм; продолжительность 3 мин 9 сек);

6. ДВИ (Diffusion-Weighted Image, DWI) в аксиальной проекции со значением b-фактора 0с/мм<sup>2</sup> и 1000с/мм<sup>2</sup> (TR – 6000 мсек, TE – 84 мсек, толщина среза 5 мм, продолжительность 1 мин 17 сек).

Полученные изображения при МРТ исследовании обрабатывали на рабочей станции AW VolumShare 5 с использованием основных (Viewer, Reformat) и специализированных (Ready View) опций.

Размер очага инфаркта определялся на ДВИ по его максимальному диаметру в мм.

### ***Специальное нейровизуализационное обследование.***

*Оценка маркеров ЦБМС.* На основании ДВИ, полученных с использованием двух b-факторов, были построены карты измеряемого коэффициента диффузии для количественной оценки величины диффузии в участке инфаркта. Кроме этого, с использованием последовательностей T2, T1 и FLAIR производилась оценка степени поражения белого вещества по шкале Fazekas [91], количественная оценка лакун и МР-видимых ПВП. При использовании МР-последовательности SWAN оценивались ЦМК.

Определение маркеров ЦБМС проводилось на основании критериев STRIVE v1 [263] (табл. 1, рис. 3).

Таблица 1. Магнитно-резонансная характеристика маркеров церебральной болезни мелких сосудов.

<i>Недавний мелкий подкорковый инфаркт</i>	Недавний инфаркт в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы, с соответствующими клиническими симптомами, возникшими в течение нескольких предыдущих недель, размером до 20 мм.
<i>Лакуна</i>	Круглый овальный подкорковый очаг с однородным МР-сигналом, идентичным ликвору, диаметром от 3 до 15 мм, соответствующий предшествующему мелкому острому подкорковому инфаркту или кровоизлиянию в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы.
<i>ГБВ сосудистого происхождения</i>	Изменение сигнала от белого вещества различного размера со следующими характеристиками: гиперинтенсивность на T2-взвешенных импульсных последовательностях (FLAIR) без кавитации (сигнал отличается от ликвора). Очаги в подкорковом сером веществе или стволе называются «подкорковая гиперинтенсивность».
<i>ПВП</i>	Заполненные жидкостью пространства, следующие по ходу сосуда, когда он проходит через серое или белое вещество. Пространства имеют интенсивность сигнала, аналогичную ликвору во всех импульсных последовательностях. Пространства кажутся линейными при визуализации параллельно ходу сосуда и имеют округлую или овальную форму, диаметром обычно менее 3 мм, при визуализации перпендикулярно ходу сосуда.
<i>ЦМК</i>	Небольшие (обычно 2-5 мм в диаметре, но иногда до 10 мм) участки выпадения МР-сигнала, определяемые на последовательности T2* или других последовательностях градиентного эхо, чувствительных по магнитной восприимчивости.

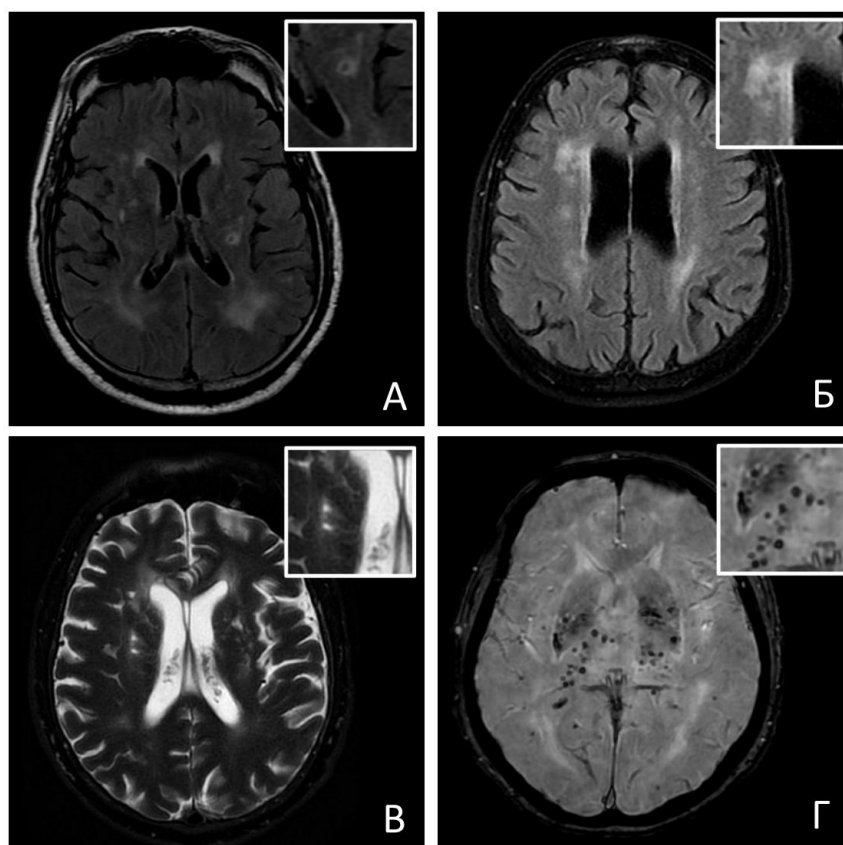


Рисунок 3. Нейровизуализационные маркеры церебральной болезни мелких сосудов. а – лакуна (T2 FLAIR), б – гиперинтенсивность белого вещества (T2 FLAIR), в – расширенные глубокие периваскулярные пространства (T2), г – глубокие церебральные микрокровоизлияния (SWAN).

За основу градации нейровизуализационных проявлений ЦБСМ был взят принцип, использованный в работах J. Staals и соавт. Авторы предложили 4-балльную шкалу, где за наличие каждого из четырех маркеров дается по 1 баллу (1 и более лакуна, 1 и более ЦМК, лейкоареоз 2 или 3 степени, умеренные и выраженные ПВП в базальных ганглиях) [228]. В развитие данного принципа проведено дальнейшее ранжирование отдельных МР-маркеров.

На основании анализа нейровизуализационных данных разработана интегральная ШБМС. Расчет балла по данной шкале представлен в табл. 2.

Таблица 2. Шкала интегральной оценки маркеров церебральной болезни мелких сосудов.

МР-маркер	Численная характеристика МР-маркера	Балл
<i>Лакуны (абс.)</i>	0	0
	1-4	1
	5-10	2
	>10	3
<i>ПВП (абс.)</i>	0-20	0
	21-50	1
	51-100	2
	>100	3
<i>Лейкоареоз (Fazekas)</i>	0	0
	1	1
	2	2
	3	3
<i>ЦМК (абс.)</i>	0	0
	1-4	1
	5-10	2
	>10	3

Таким образом, суммарная оценка выраженности ЦБМС по предложенной шкале составляла от 0 до 12 баллов.

*Диффузионно-тензорная последовательность.* С целью оценки трактов и вычисления значений ФА проведена дМРТ [237]. Данные получены при помощи спин-эхо эхо-планарной последовательности с 2 диффузионно-взвешенными значениями ( $b=0$  и  $1000$  с/мм<sup>2</sup>) для 12 направлений кодирующих диффузионных градиентов; TE/TR 105/18412 мс; матрица 128 x 128 пикселей. Полученные изображения обрабатывались на рабочей станции AW VolumShare 5 с использованием специализированных (Ready View) опций для построения карт ФА и для трехмерного построения трактов головного мозга.

В обоих полушариях головного мозга отдельно оценивалась ФА следующих зон и трактов:

- КСТ (на уровне ЗНК и моста);
- колена внутренней капсулы (КВК);
- ПНКВ;

- ЦП;
- ВПП;
- НФОП;
- валик мозолистого тела (ВМТ);
- очаг, перифокальная зона в 3 см от него и симметричные участки интактного полушария.

*Бесконтрастная МРТ-перфузия.* При помощи ASL-MPT (TR=4650 мс, TE=10.5 мс, матрица 512x8 пикселей, толщина среза – 4.0 мм, время исследования: 4 мин 57 сек.) [105] количественно оценивалась СМК в бассейне СМА в 10 зонах мозга в соответствии со шкалой Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) (рис. 4). Данная 10-бальная шкала позволяет оценить наличие или отсутствие ишемических изменений в 10 зонах мозга, в том числе в шести регионах кровоснабжения СМА (M1-M6), хвостатом ядре (C), островке (I), внутренней капсуле (IC) и чечевицеобразном ядре (L). В зонах M1-M6 оценка параметров мозгового кровотока проводилась отдельно в корковом и подкорковом веществе [288].

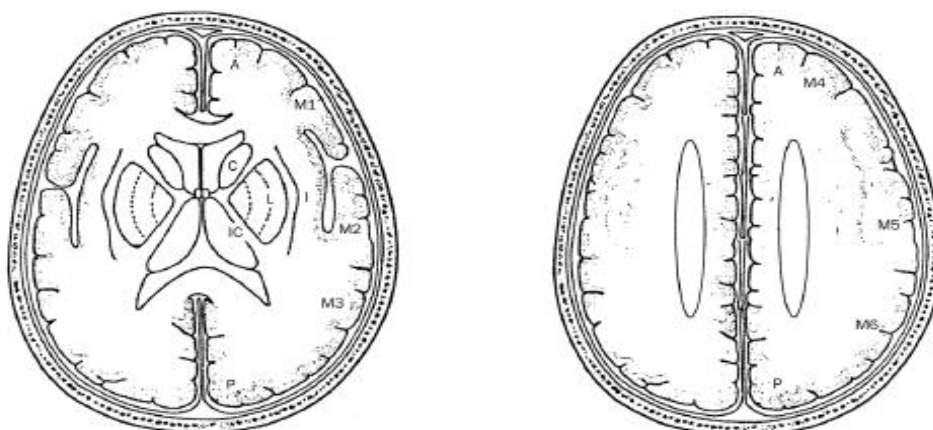


Рисунок 4. Шкала – Alberta Stroke Programme Early CT Score. C - Caudate - хвостатое ядро, I - Insular ribbon - кора островковой доли, IC - Internal Capsule - внутренняя капсула, L- Lentiform nucleus - чечевицеобразное ядро, M1 - Anterior cortex - передняя кора, M2 - cortex lateral to the insular ribbon - кора латеральнее островка, M3 - Posterior cortex - задняя кора, M4, M5, M6 - передняя, латеральная и задняя территории, располагающиеся непосредственно выше и ростральнее соответствующих M1, M2 and M3 территорий на уровне базальных ганглиев. Базальные ганглии оцениваются в 3 балла. Кора бассейна средней мозговой артерии оценивается в 7 баллов.

Участки М1–М3 находятся на уровне базальных ганглиев, участки М4–М6 — на уровне желудочков непосредственно над базальными ганглиями.

Дизайн исследования представлен на рис. 5.

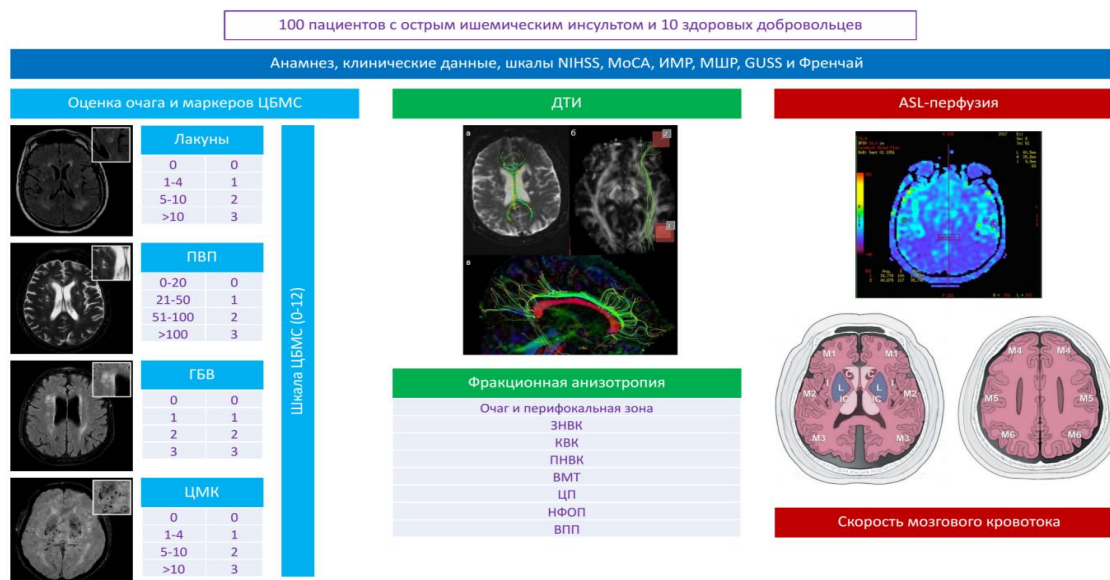


Рисунок 5. Дизайн исследования.

### *Методы статистической обработки.*

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0, библиотек Pandas, Scipy и Statsmodels. Размер выборки рассчитывался с учетом номограммы Алтмана. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна-Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия Хи-квадрат. Для проведения корреляционного анализа применялась корреляция Спирмена. В таблицах представлена медиана и межквартильный размах. Регрессионный анализ клинических шкал проводился обобщенным методом наименьших квадратов, качество модели оценивалось по F-критерию Фишера и коэффициенту детерминации, значимость коэффициентов модели оценивалась по t-критерию Стьюдента. Анализ опосредования проводился по Барену и Кенни [37], значимость опосредования оценивалась по z-критерию Фишера.

### **Глава 3. Клиническая характеристика пациентов, оценка значимости очага инфаркта и магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта**

#### **3.1. Клиническая характеристика пациентов.**

##### **3.1.1. Характеристика факторов риска и причин инсульта.**

Распределение обследованных пациентов по возрасту представлено на рис. 6.

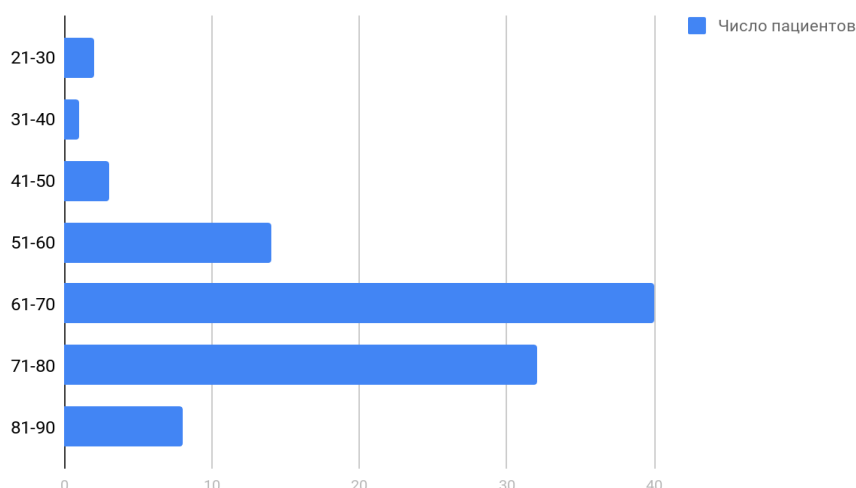


Рисунок 6. Распределение пациентов по возрасту.

Среди включенных в анализ пациентов было 54 (54%) мужчины и 46 (46%) женщин. Тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении варьировала от 1 до 26 баллов и в среднем составила 6 (3-8) баллов (рис. 7).



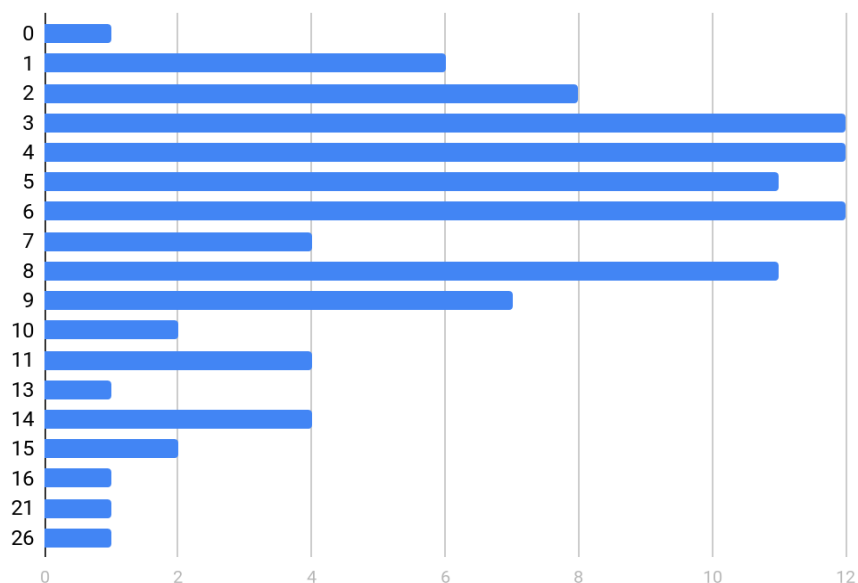


Рисунок 7. Распределение пациентов по результату шкалы NIHSS при поступлении в стационар.

31 пациенту (31%) выполнен внутривенный тромболитический. По итогам обследования у 16 пациентов (16%) диагностирован атеротромботический (АТИ), у 22 больных (22%) – кардиоэмболический (КЭИ), у 14 пациентов (14%) – ЛИН и у 48 обследованных (48%) – неизвестной этиологии инсульт (НЭИ) (рис. 8).

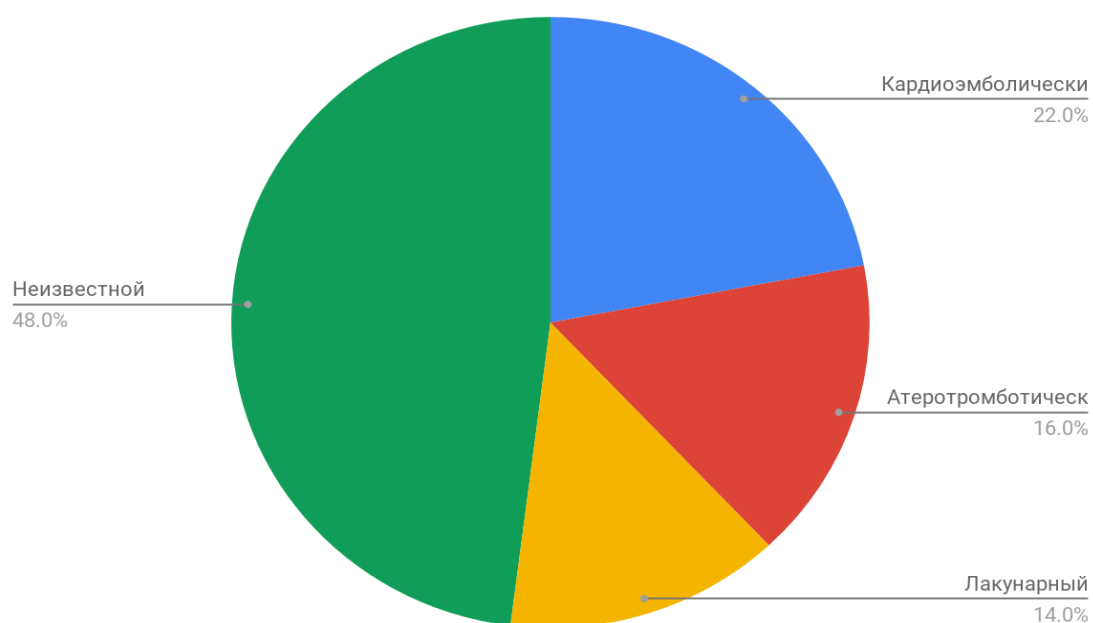


Рисунок 8. Распределение пациентов по патогенетическому типу инсульта.

Характеристика факторов риска и причин ИИ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Общая характеристика обследованных пациентов.

Показатель	
<i>Преморбидный статус и факторы риска</i>	
Отягощенная по инсульту наследственность; абс, (%)	30 (30)
Курение; абс, (%)	39 (39)
ГБ; абс, (%)	96 (96)
Ишемическая болезнь сердца; абс, (%)	44 (44)
ФП; абс, (%)	29 (29)
СД; абс, (%)	25 (25)
Ожирение; абс, (%)	23 (23)
Прием антигипертензивных препаратов до поступления; абс, (%)	83 (83)
Прием антиагрегантов до поступления; абс, (%)	29 (29)
Прием оральных антикоагулянтов до поступления; абс, (%)	3 (3)
Прием статинов до поступления; абс, (%)	9 (9)
mRS >2 до госпитализации; абс, (%)	8 (8)
<i>Кардиоваскулярный и метаболический статус</i>	
Гликемия более 5,6 ммоль/л; абс, (%)	53 (53)
Коцентрация общего холестерина более 5,2 ммоль/л; абс, (%)	33 (33)
Коцентрация холестерина ЛПНП более 2,5 ммоль/л; абс, (%)	57 (57)
Толщина КИМ более 1 мм; абс, (%)	72 (72)
Стеноз ВСА на стороне инфаркта более 50%; абс, (%)	20 (20)
Стеноз ВСА на стороне инфаркта более 70%; абс, (%)	12 (12)
Окклюзия ВСА на стороне инфаркта; абс, (%)	5 (5)
Фракция выброса левого желудочка менее 55%; абс, (%)	32 (32)
<i>Характеристика инсульта и терапии</i>	
Повторный инсульт; абс, (%)	31 (31)
NIHSS при поступлении, баллы	6 (3-8)
САД при поступлении, мм рт.ст	150 (140-160)
Внутривенный тромболизис; абс, (%)	31 (31)
АТИ; абс, (%)	16 (16)
КЭИ; абс, (%)	22 (22)
ЛИн; абс, (%)	14 (14)
ИНЭ; абс, (%)	48 (48)

Как представлено в табл. 3, у обследованных пациентов имела место высокая представленность сердечно-сосудистых факторов риска – курения, ГБ, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий (ФП), СД и ожирения при неадекватной первичной (вторичной) профилактике. Подавляющее большинство больных не имели функциональных ограничений до настоящего ИИ. У трети пациентов ИИ носил повторный характер.

### 3.1.2. Характеристика клинической картины инсульта.

Неврологические синдромы, выявленные у пациентов, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Неврологические синдромы, выявленные у пациентов.

Синдром	n (%)
Двигательные нарушения; абс, (%)	80 (80)
Чувствительные нарушения; абс, (%)	74 (74)
Афазия; абс, (%)	44 (44)
Синдром игнорирования; абс, (%)	38 (38)
Атаксия; абс, (%)	36 (36)
Бульбарные нарушения; абс, (%)	32 (32)
Глазодвигательные нарушения; абс, (%)	14 (14)
Гемианопсия; абс, (%)	8 (8)

Клиническая картина ИИ у обследованных пациентов была представлена двигательными нарушениями (гемипарезы и монопарезы разной степени выраженности), чувствительными расстройствами (нарушение поверхностной и/ или глубокой чувствительности), афазией разной степени выраженности, а также синдромом пространственного игнорирования (неглект). Данные синдромы наблюдались при вовлечении в очаг поражения бассейна СМА. При локализации инфаркта мозга в вертебробазилярном бассейне выявлялась атаксия, бульбарные расстройства, глазодвигательные нарушения, а также гемианопсия (табл. 4).

### 3.1.3. Количественная оценка неврологического и функционального статуса пациентов при выписке.

Таблица 5. Результаты оценочных шкал обследованных пациентов при завершении первого этапа лечения и реабилитации.

Шкала	Me (25-75)
NIHSS, баллы	2 (0,5-4)
Френчай, баллы	5 (5-5)

ИМР	12 (8-14)
MoCA, баллы	24 (19-26)
mRS, баллы	2 (1-3)

У 33 пациентов (33%) результат NIHSS при выписке превысил 3 балла, у 36 больных (36%) ИМР был ниже 11 баллов, у 67 пациентов (67%) результат MoCA оказался менее 26 баллов. Распределение пациентов по результату mRS при выписке отражено на рис. 10.

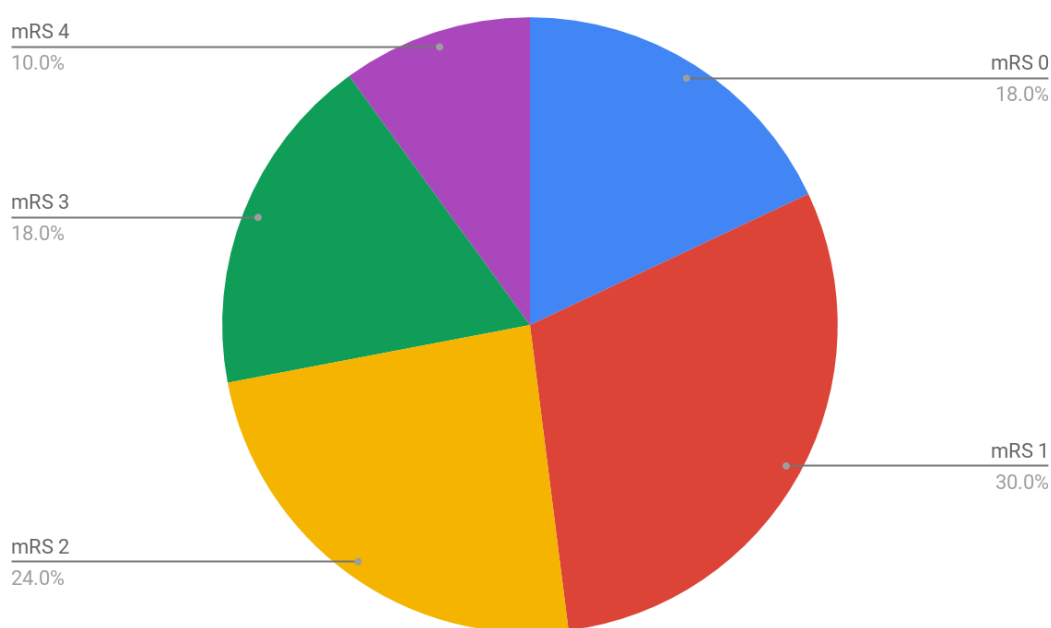


Рисунок 9. Распределение пациентов по результату шкалы Рэнкин при выписке.

Как отражено на рис. 9, 72% больных при выписке характеризовались хорошим функциональным исходом.

### 3.2. Характеристика очага инфаркта.

#### 3.2.1. Количественная и качественная характеристика очага инфаркта.

Локализация очагов острого инфаркта мозга представлена в табл. 6.

Таблица 6. Характеристика локализации очага острого инфаркта мозга.

Локализация	N (%)
Кора лобной доли	14 (14)
Белое вещество лобной доли	13 (13)
Кора теменной доли	26 (26)
Белое вещество теменной доли	30 (30)
Кора височной доли	24 (24)
Белое вещество височной доли	16 (16)
Кора затылочной доли	9 (9)
Белое вещество затылочной доли	6 (6)
Кора островковой доли	16 (16)
Хвостатое ядро	3 (3)
Скорлупа	7 (7)
Внутренняя капсула	13 (13)
Таламус	8 (8)
Мозжечок	7 (7)
Средний мозг	0 (0)
Мост	6 (6)
Продолговатый мозг	2 (2)
Ствол	8 (8)

Как представлено в табл. 6, наиболее часто очаг локализовался в теменной (практически одинаково часто вовлекалась кора и белое вещество) и височной долях (преимущественно поражалась кора), что соответствует поражению бассейна СМА. Размер инфаркта мозга варьировал от 5 мм до 80 мм (рис. 10).

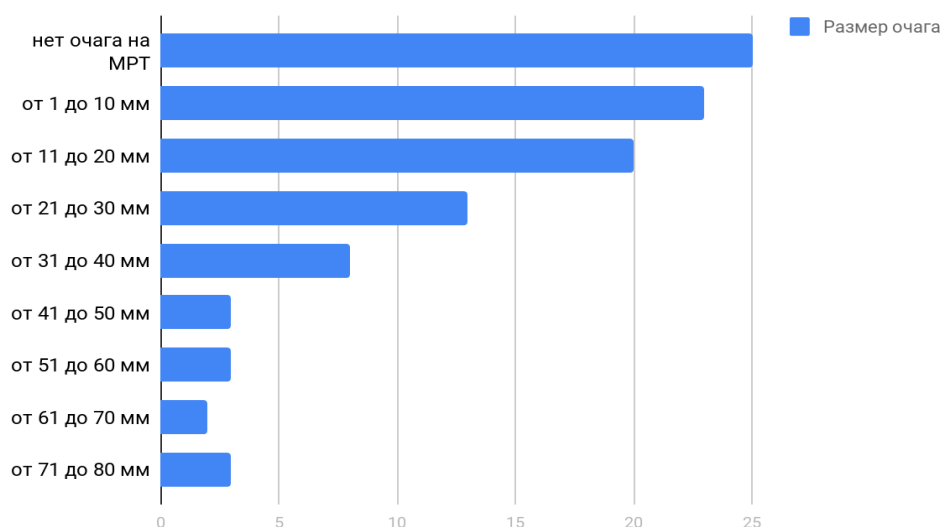


Рисунок 10. Распределение пациентов по размеру очага (по оси абсцисс — число пациентов).

Как отражено на рис. 11, у большинства пациентов (56%) размер очага инфаркта варьировал от 5 до 30 мм. Очаги размером более 40 мм наблюдались лишь у 11 пациентов (11%). Отсутствие очага острого инфаркта на ДВИ у 25 пациентов объясняется проведением данным больным внутривенного тромболиза.

### 3.2.2. Взаимосвязь параметров очага с клиническими данными.

Результаты корреляционного анализа размера острого инфаркта мозга с клиническими шкалами представлены в табл. 7.

Таблица 7. Результаты корреляционного анализа размера очага острого инфаркта мозга с клиническими шкалами.

Шкала	Размер очага
NIHSS при поступлении	0,31; <b>0,002</b>
NIHSS при выписке	0,45; <b>&lt;0,001</b>
GUSS при поступлении	-0,05; 0,64
Френчай при выписке	-0,28; <b>0,004</b>
ИМП при выписке	-0,32; <b>&lt;0,001</b>
MoCA при выписке	-0,24; <b>0,017</b>
mRS при выписке	0,39; <b>&lt;0,001</b>

Как представлено в табл. 7, размер очага острого инфаркта прямо ассоциирован с выраженностью неврологического дефицита при поступлении и выписке, а также с высоким значением mRS. Кроме этого, данный показатель сопряжен с низкой мобильностью, выраженностью когнитивных нарушений и снижением функции верхней конечности. Различия в размере очага острого инфаркта мозга в зависимости от результата mRS при выписке отражены в табл. 8 и на рис. 11.

Таблица 8. Различия в размере очага острого инфаркта мозга в зависимости от результата шкалы Рэнкин при выписке.

	mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	p
Размер очага	2,5 (0-16)	7 (0-12)	15 (6-30)	15 (10-35)	21 (15-53)	0-2 <b>0,026</b>
						0-3 <b>0,009</b>
						0-4 <b>0,012</b>
						1-3 <b>0,008</b>
						1-4 <b>0,007</b>

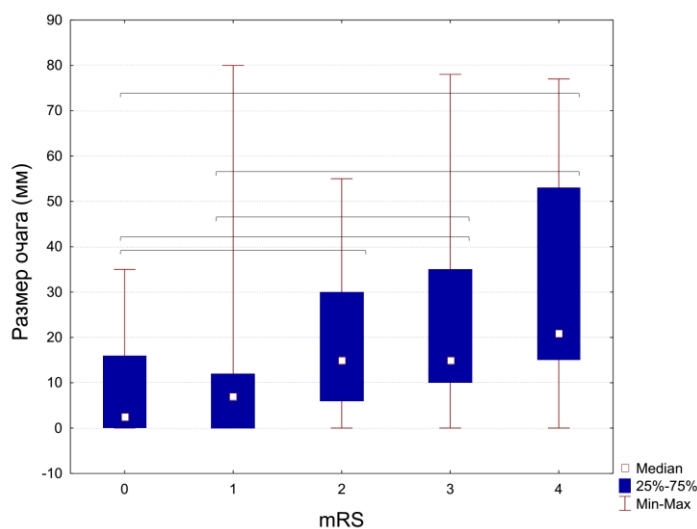


Рисунок 11. Различия в размере очага острого инфаркта мозга в зависимости от результата шкалы Рэнкин при выписке.

Как следует из табл. 8 и рис. 11, различия в размере острого инфаркта наиболее заметны на уровне умеренного и выраженного ограничения жизнедеятельности.

### 3.3. Характеристики магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов.

#### 3.3.1. Количественная и качественная характеристика лакун, расширенных периваскулярных пространств, гиперинтенсивности белого вещества и церебральных микрокровоизлияний.

Характеристика маркеров ЦБМС представлена в табл. 9-13.

Таблица 9. Сравнительная характеристика лакун в основной группе и группе сравнения.

Лакуны				
Количество	Ипси*	Контра**	Группа сравнения***	Pearson Chi-square p-value
0, абс. (%)	50 (50)	57 (57)	12 (100)	*_**** <b>0,002</b> **_**** <b>0,001</b> *_** <b>0,010</b>
1-4, абс. (%)	41 (41)	34 (34)	0 (0)	*_**** <b>0,011</b> **_**** <b>0,026</b> *_** 0,21
5-10, абс. (%)	7 (7)	8 (8)	0 (0)	*_**** 0,38 **_**** 0,35 *_** 0,74
>10, абс. (%)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	*_**** 0,65 **_**** 0,75 *_** 0,32
Средний балл	0,5 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	*_**** <b>0,003</b> **_**** <b>0,010</b> *_** 0,22
Локализация				
Базальные ганглии	37 (37)	31 (31)	0 (0)	*_**** <b>0,018</b> **_**** <b>0,038</b> *_** 0,22
Белое вещество (лучистый венец)	28 (28)	22 (22)	0 (0)	*_**** 0,053 **_**** 0,10 *_** 0,18
Ствол	12 (12)	10 (10)	0 (0)	*_**** 0,25 **_**** 0,29 *_** 0,41
Мозжечок	13 (13)	8 (8)	0 (0)	*_**** 0,22 **_**** 0,35 *_** 0,17

По данным табл. 9, лакуны выявлены у 43-50% пациентов с ИИ, что статистически значимо отличается от аналогичного показателя группы сравнения, в которой лакун не обнаружено. У подавляющего большинства больных наблюдалось до 4 лакун включительно, а более 5 лакун встречались менее, чем у каждого десятого пациента. Лакуны чаще визуализировались в пораженном полушарии по сравнению с интактной гемисферой. Лакуны локализовались преимущественно в области базальных ганглиев и лучистого венца. Примерно у каждого десятого больного лакуны обнаружены в стволе



или мозжечке. Различий в локализации лакун в зависимости от полушария не выявлено. В отличие от группы сравнения, пациенты с ИИ характеризовались значительно более высоким числом лакун в пределах обеих гемисфер головного мозга (рис. 12).

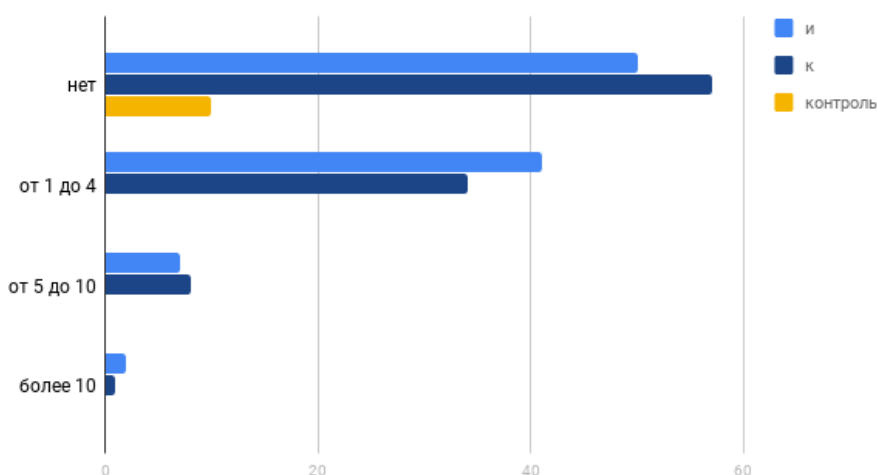


Рисунок 12. Частота визуализации лакун в основной группе и группе сравнения (по оси абсцисс – число пациентов).

Таблица 10. Сравнительная характеристика расширенных периваскулярных пространств в основной группе и группе сравнения.

ПВП				
Количество	Ипси*	Контра**	Группа сравнения***	Pearson Chi-square p-value
1-20, абс. (%)	17 (17)	16 (16)	4 (22)	*_**** 0,08 **_**** 0,06 *_** 0,31
21-50, абс. (%)	32 (32)	33 (33)	5 (42)	*_**** 0,25 **_**** 0,28 *_** 0,31
51-100, абс. (%)	31 (31)	31 (31)	1 (8)	*_**** 0,16 **_**** 0,16 *_** 0,86
>100, абс. (%)	20 (20)	21 (21)	0 (0)	*_**** 0,12 **_**** 0,11 *_** 0,30
Средний балл	2 (1-2)	2 (1-2)	0,5 (0-1)	*_**** <b>0,005</b> **_**** <b>0,009</b> *_** 0,98
<i>Локализация</i>				

Базальные ганглии	100 (100)	100 (100)	12 (100)	*_**** 0,88 **_**** 0,88 *_** 0,98
Полуовальный центр	41 (41)	41 (41)	1 (8)	*_**** 0,56 **_**** 0,56 *_** 0,98
Глубокое белое вещество	93 (93)	94 (94)	8 (67)	*_**** 0,39 **_**** 0,43 *_** 0,32
Ножки мозга	79 (79)	81 (81)	10 (83)	*_**** 0,41 **_**** 0,13 *_** 0,32
Гиппокамп	96 (96)	96 (96)	12 (100)	*_**** 0,52 **_**** 0,52 *_** 0,78

У большинства (63,5%) пациентов наблюдалось от 21 до 100 ПВП в каждом полушарии головного мозга. У каждого пятого обследованного идентифицировано более 100 ПВП. ПВП локализовались преимущественно в базальных ганглиях (у всех пациентов в обеих группах), гиппокампе, лучистом венце и ножках мозга (в порядке убывания). У 41% пациентов ПВП располагались в полуовальном центре. Различий в числе и локализации ПВП в зависимости от полушария не выявлено. По сравнению с группой пожилых лиц, пациенты с ИИ характеризовались значительно более высоким числом ПВП в обеих гемисферах, а также в 5 раза большей представленностью ПВП в полуовальном центре. В группе сравнения ПВП также встречались, но их число, как правило, не превышало 50 (рис. 13).

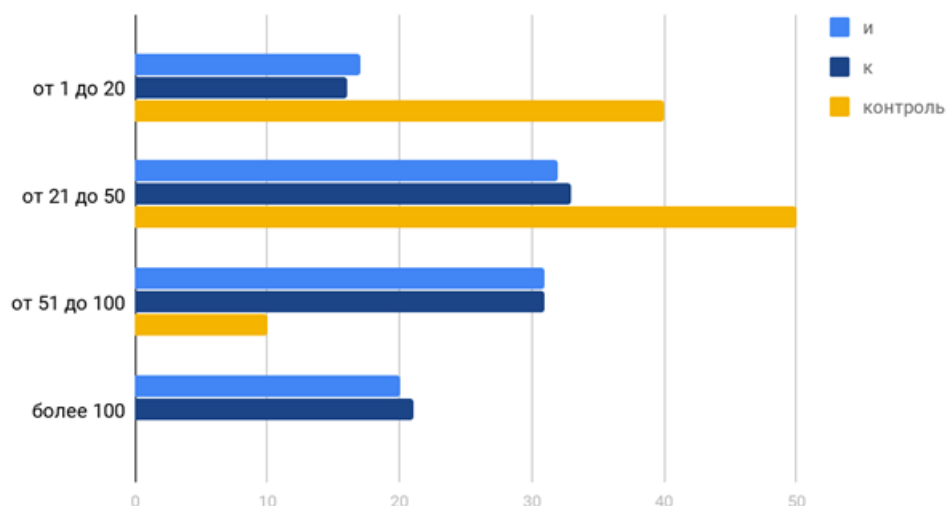


Рисунок 13. Частота визуализации видимых периваскулярных пространств в основной группе и группе сравнения (по оси абсцисс – число пациентов в процентах).

Таблица 11. Сравнительная характеристика церебральных микрокровоизлияний в основной группе и группе сравнения.

ЦМК				
Количество	Ипси*	Контра**	Группа сравнения***	Pearson Chi-square p-value
0, абс. (%)	69 (69)	71 (71)	10 (83)	*_**** 0,16 **_**** 0,18 *_** 0,68
1-4, абс. (%)	21 (21)	19 (19)	1 (8)	*_**** 0,40 **_**** 0,13 *_** 0,07
5-10, абс. (%)	6 (6)	6 (6)	0 (0)	*_**** 0,42 **_**** 0,42 *_** 0,98
>10, абс. (%)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	*_**** 0,52 **_**** 0,52 *_** 0,98
абс., Ме (25-75) [min-max]	0 (0-2) [0-37]	0 (0-1) [0-36]	0 (0-0) [0-0]	*_**** 0,12 **_**** 0,23 *_** 0,42
абс., Ме (25-75) [min-max]	0 (0-2) [0-74]		0 (0-0) [0-0]	<b>0,048</b>
Средний балл	0 (0-1)		0 (0-0)	0,051
Локализация				
Базальные ганглии	16 (16)	17 (17)	1 (8)	*_**** 0,61 **_**** 0,56 *_** 0,44
Лучистый венец	6 (6)	7 (7)	0 (0)	*_**** 0,42

				**_*** 0,54 *_** 0,42
Субкортикальные отделы	18 (18)	19 (19)	0 (0)	*_*** 0,14 **_*** 0,16 *_** 0,54
Ствол	14 (14)	13 (13)	0 (0)	*_*** 0,20 **_*** 0,22 *_** 0,64
Мозжечок	7 (7)	7 (7)	0 (0)	*_*** 0,38 **_*** 0,38 *_** 0,84

Как представлено в табл. 11, у большинства (70%) пациентов ЦМК отсутствовали. В пределах обоих полушарий ЦМК наблюдались в количестве от 1 до 4 у примерно каждого пятого больного. У 6% больных зафиксировано от 5 до 10 ЦМК, а у 4% пациентов выявлено более 10 ЦМК. Максимальное количество ЦМК достигало 74 (рис. 14).

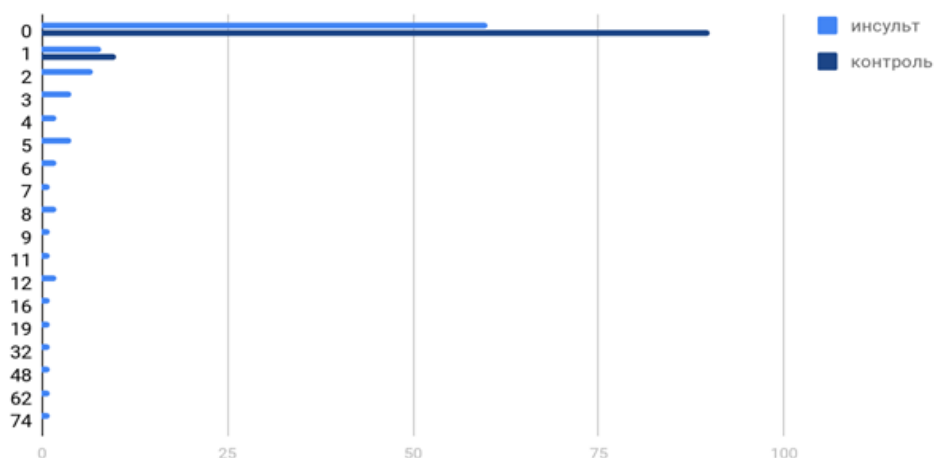


Рисунок 14. Число церебральных микрокровоизлияний у пациентов с инсультом и в группе сравнения (по оси абсцисс – число пациентов в процентах).

Наиболее частой локализацией ЦМК явились субкортикальные отделы, базальные ганглии и ствол. Различий в количестве ЦМК между полушариями, а также с группой сравнения не выявлено. При этом, общее количество ЦМК оказалось выше в основной группе в отличие от группы сравнения.

Таблица 12. Сравнительная характеристика гиперинтенсивности белого вещества в основной группе и группе сравнения.

	Основная группа	Группа сравнения	Pearson Chi-square p-value
Fazekas 0	13	3	0,79
Fazekas 1	30	6	0,054
Fazekas 2	30	3	0,82
Fazekas 3	27	0	0,058
Перивентрикулярный передний	35	4	0,75
Перивентрикулярный задний	52	2	0,054

Как представлено в табл. 12, в основной группе ГБВ 1, 2 и 3 степени наблюдалась примерно у каждого третьего пациента соответственно, тогда как лейкоареоз отсутствовал лишь у 13% пациентов. В группе сравнения у 6 из 12 пациентов наблюдалась ГБВ 1 степени и у 3 пациентов – ГБВ 2 степени, а тяжелая ГБВ не встречалась. Таким образом, отмечена тенденция к большей частоте встречаемости в остром периоде ИИ лейкоареоза 1 и 3 степени (рис. 15). Кроме того, для пациентов с ИИ более характерен задний, нежели передний перивентрикулярный лейкоареоз.

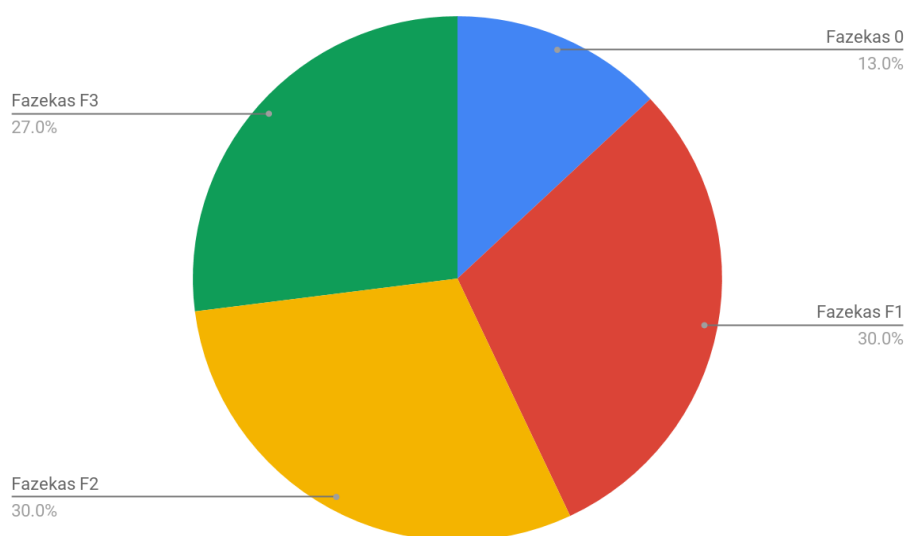


Рисунок 15. Распределение выраженности гиперинтенсивности белого вещества по шкале Fazekas у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

У пациентов в остром периоде ИИ наблюдался более высокий результат ШБМС в отличие от группы сравнения (4 (3-6,5) vs 2 (1-3);  $p=0,001$ ) (рис. 16).

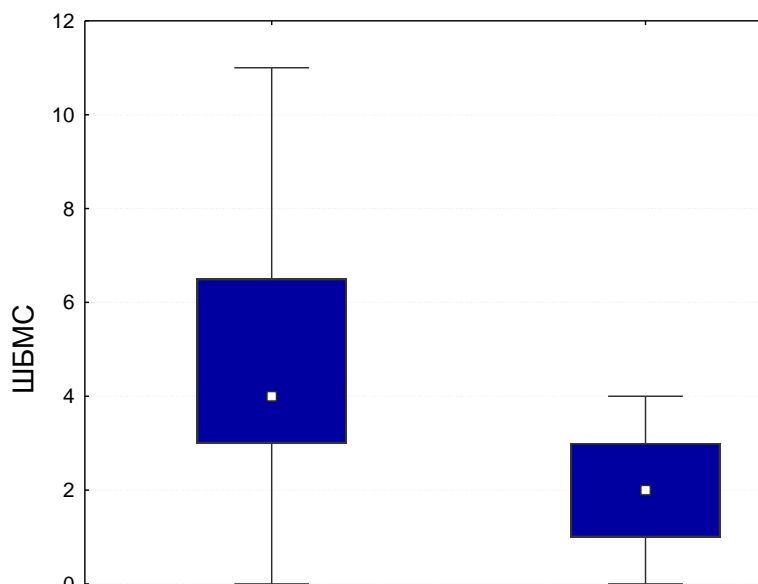


Рисунок 16. Результат шкалы болезни мелких сосудов в основной группе и группе сравнения.

У 52 пациентов с инсультом (52%) результат ШБМС составил от 0 до 4 баллов, у 30 пациентов (30%) – от 5 до 8 баллов и у 18 обследованных (18%) находился в диапазоне от 8 до 12 баллов (рис. 17).

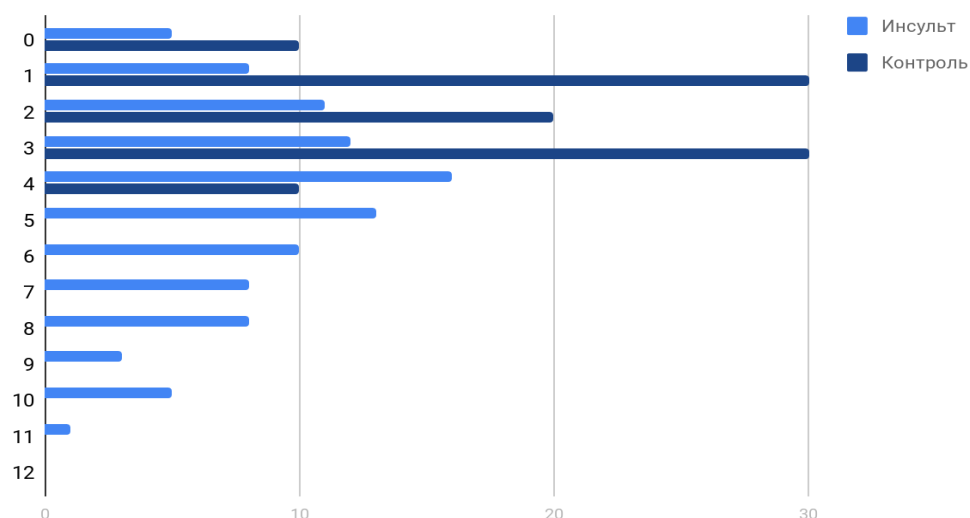


Рисунок 17. Результат шкалы болезни мелких сосудов в основной группе и группе сравнения (по оси абсцисс – число пациентов в процентах).

Таблица 13. Результаты корреляционного анализа магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов между собой.

Показатель	Лакуны	ПВП	ГБВ	ЦМК	ШБМС
Лакуны	-	0,24; <b>0,017</b>	0,47; <b>&lt;0,001</b>	0,44; <b>&lt;0,001</b>	0,68; <b>&lt;0,001</b>
ПВП	0,24; <b>0,017</b>	-	0,44; <b>&lt;0,001</b>	0,34; <b>0,001</b>	0,70; <b>&lt;0,001</b>
ГБВ	0,47; <b>&lt;0,001</b>	0,44; <b>&lt;0,001</b>	-	0,36; <b>&lt;0,001</b>	0,81; <b>&lt;0,001</b>
ЦМК	0,44; <b>&lt;0,001</b>	0,34; <b>0,001</b>	0,36; <b>&lt;0,001</b>	-	0,70; <b>&lt;0,001</b>
ШБМС	0,63; <b>&lt;0,001</b>	0,70; <b>&lt;0,001</b>	0,81; <b>&lt;0,001</b>	0,70; <b>&lt;0,001</b>	-

Как представлено в табл. 13, маркеры ЦБМС взаимосвязаны друг с другом. Закономерно, что все маркеры ЦБМС коррелировали с результатом ШБМС.

### **3.3.2. Корреляционный анализ маркеров церебральной болезни мелких сосудов с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными.**

Результаты корреляционного анализа маркеров ЦБМС с клиническими, лабораторными и инструментальными данными представлены в табл. 14.

Таблица 14. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными.

Показатели	Лакуны			ГБВ	ПВП			ЦМК (абс.)			ШБМС
	и	к	о	Fazekas	и	к	о	и	к	о	
Возраст	0,02; 0,87	-0,03; 0,78	0,01; 0,88	0,19; 0,06	0,17; 0,10	0,17; 0,09	0,17; 0,09	0,07; 0,48	0,03; 0,75	0,05; 0,60	0,16; 0,12
САД при поступлении	0,08; 0,41	0,20; <b>0,048</b>	0,04; 0,68	0,11; 0,28	0,16; 0,26	0,11; 0,28	0,11; 0,28	0,05; 0,61	-0,09; 0,37	0,01; 0,93	0,10; 0,33
<i>Показатели общего и биохимического анализа крови</i>											
Лимфоциты	0,16; 0,11	0,07; 0,47	0,09; 0,37	0,01; 0,89	-0,24; <b>0,020</b>	-0,24; <b>0,020</b>	-0,24; <b>0,020</b>	-0,02; 0,82	-0,17; 0,09	-0,10; 0,35	-0,12; 0,26
Эритроциты	0,10; 0,33	0,27; <b>0,007</b>	0,13; 0,21	0,01; 0,91	0,16; 0,12	0,15; 0,13	0,15; 0,13	0,09; 0,38	0,07; 0,48	0,05; 0,64	0,14; 0,18
Гемоглобин	0,09; 0,38	0,27; <b>0,008</b>	0,11; 0,30	-0,02; 0,83	0,17; 0,09	0,17; 0,10	0,17; 0,10	0,11; 0,28	0,11; 0,28	0,08; 0,43	0,12; 0,26
Гематокрит	0,02; 0,83	0,23; <b>0,024</b>	0,06; 0,57	-0,04; 0,72	0,12; 0,26	0,11; 0,28	0,11; 0,28	0,08; 0,44	0,05; 0,63	0,03; 0,74	0,07; 0,50
Глюкоза	-0,03; 0,79	-0,11; 0,28	-0,06; 0,57	-0,05; 0,64	-0,21; <b>0,040</b>	-0,21; <b>0,038</b>	-0,21; <b>0,038</b>	-0,12; 0,26	-0,13; 0,20	-0,12; 0,25	-0,16; 0,12
АСТ	-0,0004 1,0	-0,11; 0,29	-0,09; 0,40	-0,11; 0,27	-0,21; <b>0,043</b>	-0,20; 0,053	-0,20; 0,053	0,07; 0,51	0,06; 0,53	0,07; 0,53	-0,09; 0,36
КФК	0,07; 0,49	-0,09; 0,39	-0,02; 0,84	-0,22; <b>0,028;</b>	-0,12; 0,26;	-0,11; 0,29	-0,11; 0,29	-0,003; 0,98	0,05; 0,60	0,04; 0,73	-0,12; 0,23
Калий	-0,18; 0,09	-0,12; 0,24;	-0,14; 0,18	-0,16; 0,12	-0,22; <b>0,027</b>	-0,23; <b>0,023</b>	-0,23; <b>0,023</b>	-0,16; 0,12	-0,16; 0,12	-0,16; 0,12	-0,24; <b>0,016</b>
<i>Показатели стандартного инструментального обследования</i>											
% стеноза ипсилатеральной ВСА	0,21; <b>0,041</b>	-0,06; 0,59	0,13; 0,20	-0,04; 0,73	0,06; 0,57	0,05; 0,60	0,05; 0,60	0,13; 0,20	0,07; 0,48	0,18; 0,09	0,07; 0,47
МЖП	0,01; 0,95	-0,02; 0,84	-0,02; 0,84	-0,05; 0,60	0,08; 0,44	0,09; 0,40	0,09; 0,40	-0,03; 0,77	-0,21; <b>0,044</b>	-0,09; 0,40	-0,02; 0,84



ЗСЛЖ	-0,09; 0,41	-0,04; 0,72	-0,08; 0,45	0,01; 0,92	0,16; 0,14	0,14; 0,17	0,14; 0,17	-0,05; 0,63	-0,22; <b>0,035</b>	-0,10; 0,35	0,01; 0,95
Максимальный размер левого предсердия	0,01; 0,93	0,01; 0,92	-0,004 0,97	0,02; 0,83	0,04; 0,67	0,03; 0,77	0,03; 0,77	-0,20; 0,051	-0,14; 0,18	-0,21; <b>0,039</b>	-0,06; 0,54
Размер очага инфаркта мозга	0,02; 0,81	0,11; 0,28	0,01; 0,89	-0,01; 0,95	0,14; 0,17	0,13; 0,21	0,13; 0,21	0,06; 0,57	-0,03; 0,75	-0,01; 0,90	0,07; 0,50
<i>Анамнестические данные</i>											
Число гипотензивных препаратов	0,10; 0,33	0,02; 0,87	0,07; 0,53	0,27; <b>0,009</b>	0,19; 0,06	0,19; 0,07	0,19; 0,07	-0,09; 0,36	-0,01; 0,89	-0,07; 0,52	0,19; 0,06
Номер инсульта	0,25; <b>0,015</b>	0,15; 0,15	0,25; <b>0,013</b>	0,10; 0,34	0,07; 0,47	0,07; 0,50	0,07; 0,50	0,02; 0,85	0,04; 0,72	0,06; 0,55	0,14; 0,16

Примечания: МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

Как представлено в табл. 14, наблюдалась положительная корреляция между количеством лакун на стороне инфаркта и степенью стеноза ипсилатеральной ВСА, а также числом перенесенных инсультов. Количество лакун интактного полушария положительно коррелировало с числом эритроцитов, содержанием гемоглобина, показателями гематокрита крови, а также значением САД при поступлении в стационар. Суммарное количество лакун положительно взаимосвязано с числом перенесенных инсультов. Наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость между выраженностью ГБВ и концентрацией КФК. Выявлена прямая ассоциация между ГБВ и количеством принимаемых пациентом антигипертензивных препаратов. Количество ПВП (на стороне поражения, в интактном полушарии и в сумме) отрицательно коррелировало с количеством лимфоцитов, содержанием глюкозы, а также калия крови. Общее количество ЦМК негативно ассоциировано с максимальным размером левого предсердия. Кроме этого, выявлена отрицательная корреляционная зависимость между количеством ЦМК контралатерального полушария, толщиной МЖП и ЗСЛЖ. Результат ШБМС негативно ассоциирован с содержанием калия в крови. Кроме того, имелась тенденцию к наличию взаимосвязи между максимальным размером левого предсердия и количеством ЦМК на стороне очага, а также между числом принимаемых антигипертензивных препаратов, выраженностью ПВП и результатом ШБМС.

### **3.3.3. Результаты качественного анализа взаимосвязи маркеров церебральной болезни мелких сосудов с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными.**

*Возраст.* Межгрупповое сравнение продемонстрировало, что пациенты старше 75 лет характеризовались большей выраженностью ПВП по сравнению с более молодыми больными (2 (1-3) vs 1 (1-2),  $p=0,010$ ).

*Пол.* Различий в представленности маркеров ЦБМС и результата ШБМС в зависимости от пола не выявлено.

*Образование.* Пациенты с общим средним образованием отличались от пациентов, окончивших высшее учебное заведение, меньшей выраженностью передней перивентрикулярной ГБВ (0 (0-1) vs 1 (0-1),  $p=0,034$ ). Среднее специальное образование в сравнении с высшим сопряжено с меньшей выраженностью передней перивентрикулярной ГБВ (0 (0-0) vs 1 (0-1),  $p=0,006$ ), меньшим баллом по шкале ПВП (1 (1-2) vs 2(1-2),  $p=0,029$ ) и меньшим баллом ШБМС (4 (2-6) vs 5 (4-7),  $p=0,035$ ).

*Курение, наследственность.* Статус курения и семейный анамнез по инсульту не связаны с представленностью МР-маркеров ЦБМС.

*ФП.* Пациенты без ФП имели больший балл по шкале выраженности лакун интактного полушария и их суммарное значение в сравнении с пациентами с ФП (0 (0-1) (0,46-0,82) vs 0 (0-1) (0,13-0,50),  $p=0,050$ ) и (1(0-1) vs 0 (0-1),  $p=0,026$ ) соответственно.

*Инфаркт миокарда в анамнезе.* Наличие в анамнезе инфаркта миокарда сопряжено с меньшим баллом по шкале выраженности ПВП (1 (1-1) vs 2(1-2),  $p=0,044$ ), а также с меньшим количеством ЦМК на стороне очага (0 (0-0) vs 0 (0-2),  $p=0,037$ ) и низким баллом ШБМС (3 (2-4) vs 5 (3-7),  $p=0,049$ ).

*Ожирение.* Пациенты с ИМТ более 25 отличались от пациентов с меньшим показателем низкой выраженностью передней перивентрикулярной, а также общей ГБВ (0 (0-1) vs 0,5 (0-1),  $p=0,019$ ; 1 (1-2) vs 2 (1-3),  $p=0,013$ ).

*ГБ.* Для пациентов с САД при поступлении в стационар более 140 мм рт. ст. характерна большая выраженность задней ГБВ (1 (0-1) vs 0 (0-1),  $p=0,031$ ).

*Дислипидемия.* Пациенты с концентрацией общего холестерина сыворотки (ОХС) менее 5,2 ммоль/л имели большую выраженность ПВП по сравнению с больными с недостигнутым целевым значением (2 (1-3) vs 1 (1-

2),  $p=0,034$ ). Больные с концентрацией ЛПВП более 1 ммоль/л отличались от пациентов с меньшим уровнем данной липидной фракции малым количеством лакун в пораженном полушарии и в сумме (0 (0-1) vs 1 (0-2),  $p=0,038$ , 1 (0-1) vs 1 (0-2),  $p=0,040$  соответственно), а также более низкой выраженностью передней перивентрикулярной ГБВ (0 (0-1) vs 1 (0-1),  $p=0,032$ ).

*Патогенетический вариант инсульта.* Для пациентов с АТИ свойственна большая представленность лакун в отличие от больных с КЭИ (1 (1-1,5) vs 1 (0-1),  $p=0,048$ ) и ИНЭ инсультом (на стороне очага (1 (0,5-1) vs 0 (0-1),  $p=0,016$ ) и суммарно (1 (1-1,5) vs 0,5 (0-1),  $p=0,016$ )). Больные с ЛИН характеризовались высоким числом лакун интактного полушария по сравнению с КЭИ (1 (0-2) vs 0 (0-1),  $p=0,048$ ) и ИНЭ (1 (0-2) vs 0 (0-1),  $p=0,018$ ). Кроме того, для пациентов с АТИ в сравнении с КЭИ свойственна более частая локализация лакун в белом веществе пораженного полушария (1 (0-1) vs 0 (0-0),  $p=0,037$ ). По другим характеристикам ЦБМС данные типы инсульта не отличались. Для пациентов с АТИ характерно более редкое расположение ЦМК в базальных ганглиях пораженного полушария в отличие от больных с ЛИН (0 (0-0) vs 0 (0-1),  $p=0,047$ ). Пациенты с КЭИ в сравнении с больными с ЛИН имели меньшее количество ЦМК, локализованных в базальных ганглиях ипсилатерального полушария (0 (0-0) vs 0 (0-1),  $p=0,016$ ) и в белом веществе интактного полушария (0 (0-0) vs 0 (0-1),  $p=0,025$ ), а также более редкое расположение лакун в стволе головного мозга (0 (0-0) vs 0 (0-1),  $p=0,010$ ) и полушарии мозжечка со стороны инфаркта мозга (0 (0-0) vs 0 (0-1),  $p=0,045$ ). Для пациентов с АТИ свойственна более частая локализация лакун в базальных ганглиях с обеих сторон (1 (0-1) vs 0 (0-1),  $p=0,009$ ; 0,5 (0-1) vs 0 (0-0),  $p=0,011$ ) и ипсилатеральном белом веществе (1 (0-1) vs 0 (0-0),  $p=0,011$ ) в сравнении с больными с ИНЭ. Пациенты с КЭИ и ИНЭ не отличались по расположению МР-маркеров ЦБМС. Для пациентов с ЛИ характерны большая выраженность передней перивентрикулярной ГБВ (1 (0-1) vs 0 (0-0),  $p=0,020$ ) и наиболее частая локализация лакун в базальных

ганглиях с обеих сторон в отличие от больных с ИНЭ (1 (0-1) vs 0 (0-1),  $p=0,032$ ; 0,5 (0-1) vs 0 (0-0),  $p=0,014$ ) (рис. 18).

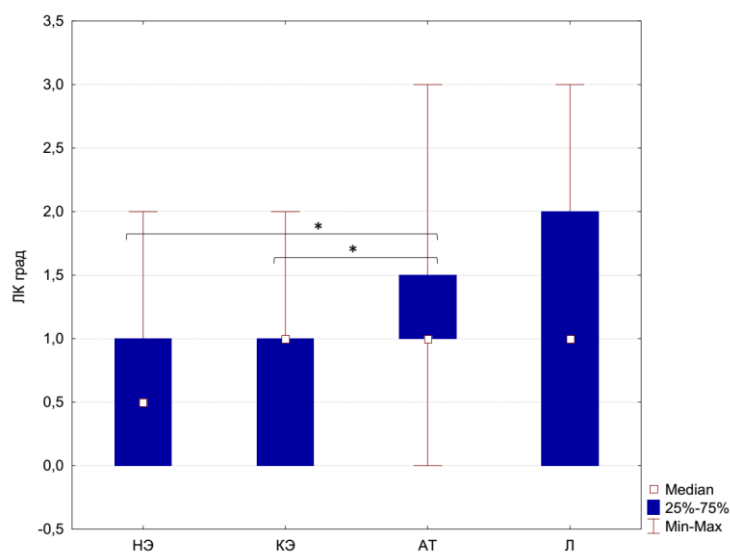


Рисунок 18. Различия в количестве лакун в зависимости от типа инсульта по TOAST.

*Номер инсульта.* Пациенты, перенесшие первый инсульт, отличались от пациентов, перенесших повторный инсульт меньшим баллом по шкале выраженности лакун на стороне поражения (0 (0-1) vs 1 (0-1),  $p=0,032$ ) и в сумме (1 (0-1) (0,47-0,81) vs 1 (0-1) (0,72-1,28),  $p=0,022$ ).

### 3.3.4. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с показателями неврологического и функционального статуса.

Результаты корреляционного анализа маркеров ЦБМС с показателями неврологического и функционального статуса представлены в табл. 15.

Таблица 15. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с показателями неврологического и функционального статуса.

Показатели	Лакуны (шкала)			ГБВ (Fazekas)			ПВП (шкала)			ЦМК (абс.)			ШБМС
	и	к	общ	п	з	Общ	и	к	общ	и	к	общ	
NIHSS поступление	0,22; <b>0,027</b>	0,06; 0,54	0,18; 0,08	-0,10; 0,33	0,003; 0,97	0,02; 0,86	-0,01; 0,95	0,002; 0,98	0,002; 0,98	-0,02; 0,81	0,05; 0,60	0,04; 0,70	0,08; 0,45
Сила рука и/п	-0,17; 0,14	-0,11; 0,35	-0,16; 0,15	0,06; 0,60	0,14; 0,23	0,05; 0,67	0,10; 0,39	0,11; 0,35	0,11; 0,35	-0,07; 0,53	-0,06; 0,61	-0,08; 0,48	-0,02; 0,86
Сила рука и/д	-0,19; 0,08	-0,15; 0,17	-0,20; 0,06	0,05; 0,68	0,13; 0,23	-0,001; 1,00	0,12; 0,27	0,13; 0,23	0,13; 0,23	-0,08; 0,49	-0,08; 0,47	-0,10; 0,35	-0,05; 0,62
Сила нога и/п	-0,13; 0,26	-0,02; 0,86	-0,07; 0,56	0,02; 0,88	0,18; 0,12	0,08; 0,49	0,11; 0,35	0,11; 0,32	0,11; 0,32	-0,13; 0,27	-0,06; 0,57	-0,11; 0,32	0,01; 0,94
Сила нога и/д	-0,14; 0,22	-0,03; 0,78	-0,09; 0,42	0,01; 0,93	0,19; 0,79	0,05; 0,64	0,12; 0,27	0,13; 0,24	0,13; 0,24	-0,13; 0,24	-0,07; 0,52	-0,12; 0,27	-0,001; 0,99
Сила рука к/п	0,09; 0,45	0,18; 0,13	0,11; 0,33	0,11; 0,34	0,06; 0,61	0,10; 0,41	0,08; 0,48	0,06; 0,62	0,06; 0,62	0,05; 0,67	0,04; 0,71	0,05; 0,69	0,11; 0,35
Сила рука к/д	0,12; 0,31	0,15; 0,20	0,13; 0,25	0,09; 0,46	0,02; 0,84	0,07; 0,56	0,07; 0,56	0,04; 0,72	0,04; 0,72	0,02; 0,86	0,01; 0,90	0,01; 0,92	0,08; 0,47
Сила нога к/п	0,08; 0,48	0,07; 0,57	0,03; 0,81	0,15; 0,20	0,09; 0,51	0,12; 0,31	0,02; 0,83	-0,001; 0,99	-0,001; 0,99	0,09; 0,47	0,002; 0,99	0,03; 0,83	0,08; 0,52
Сила нога к/д	0,16; 0,14	0,09; 0,41	0,11; 0,33	0,19; 0,12	0,11; 0,34	0,13; 0,24	0,04; 0,75	0,01; 0,91	0,01; 0,91	0,12; 0,29	0,03; 0,79	0,06; 0,61	0,12; 0,30
NIHSS выписка	0,26; <b>0,010</b>	0,23; <b>0,021</b>	0,22; <b>0,026</b>	-0,03; 0,74	-0,04; 0,69	0,01; 0,93	0,11; 0,27	0,11; 0,29	0,11; 0,29	0,06; 0,56	0,13; 0,22	0,13; 0,21	0,15; 0,14
ИМР выписка	-0,09; 0,36	-0,12; 0,23	-0,07; 0,48	0,01; 0,92	0,02; 0,88	-0,07; 0,51	-0,24; <b>0,016</b>	-0,24; <b>0,016</b>	-0,24; <b>0,016</b>	-0,10; 0,35	-0,15; 0,13	-0,14; 0,17	-0,17; 0,09
mRS выписка	0,09; 0,39	0,12; 0,25	0,07; 0,47	-0,01; 0,93	-0,05; 0,64	0,01; 0,95	0,15; 0,14	0,14; 0,16	0,14; 0,16	0,07; 0,51	0,16; 0,10	0,12; 0,25	0,11; 0,28
MoCA выписка	-0,14; 0,16	-0,04; 0,66	-0,14; 0,17	-0,06; 0,54	-0,15; 0,13	-0,24; <b>0,019</b>	-0,26; <b>0,008</b>	-0,27; <b>0,007</b>	-0,27; <b>0,007</b>	0,01; 0,95	-0,10; 0,33	-0,07; 0,52	-0,25; <b>0,014</b>

Френчай выписка	-0,10; 0,31	-0,15; 0,13	-0,09; 0,40	0,02; 0,83	0,001; 0,99	0,04; 0,72	-0,002; 0,98	0,002; 0,98	0,002; 0,98	0,01; 0,89	-0,06; 0,58	-0,02; 0,82	-0,03; 0,77
GUSS поступление	-0,15; 0,18	-0,16; 0,14	-0,12; 0,27	-0,12; 0,30	-0,05; 0,64	-0,06; 0,56	0,03; 0,79	0,03; 0,76	0,03; 0,76	-0,18; 0,11	-0,18; 0,11	-0,21; 0,054	-0,10; 0,37
Срок лечения в стационаре	-0,10; 0,32	-0,15; 0,14	-0,14; 0,16	-0,09; 0,38	-0,04; 0,69	-0,15; 0,14	-0,24; <b>0,016</b>	-0,24; <b>0,018</b>	-0,24; <b>0,018</b>	0,01; 0,95	-0,01; 0,90	-0,02; 0,85	-0,18; 0,08

Как представлено в табл. 15, число лакун на стороне инфаркта прямо ассоциировано с выраженностью неврологического дефицита при поступлении, а общее их количество – с NIHSS при выписке. Пациенты с результатом NIHSS при поступлении более 3 баллов в сравнении с пациентами с менее выраженным неврологическим дефицитом характеризовались большей представленностью лакун в пораженном полушарии (1 (0-1) vs 0 (0-1),  $p=0,020$ ). ГБВ и результат ШБМС негативно ассоциированы с когнитивным статусом. Большое число ПВП (в обоих полушариях) взаимосвязано с низкой мобильностью и выраженностью КН. Также наблюдалась отрицательная корреляция между количеством ПВП и сроком лечения в стационаре.

### **3.3.5. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с клиническими данными (подгрупповой анализ по общеклиническим параметрам).**

Далее представлены результаты корреляционного анализа маркеров ЦБМС с клиническими шкалами в отдельных группах пациентов.

*Внутривенный тромболитизис.* У пациентов, которым проводилась внутривенная тромболитическая терапия (ВТЛТ), общее количество лакун взаимосвязано с неврологическим дефицитом при поступлении ( $r=0,36$ ;  $p=0,050$ ); число лакун интактного полушария и в сумме, а также передняя перивентрикулярная ГБВ ассоциированы с выраженностью дисфагии ( $r=-0,50$ ,  $p=0,009$ ;  $r=-0,47$ ,  $p=0,017$ ;  $r=-0,40$ ,  $p=0,045$  соответственно); большое количество ЦМК сопряжено с низкой мобильностью и высоким значением mRS ( $r=-0,45$ ,  $p=0,010$ ;  $r=-0,37$ ,  $p=0,043$  соответственно); значительный результат ШБМС взаимосвязан с низкой мобильностью ( $r=0,48$ ,  $p=0,006$ ) (рис. 19).



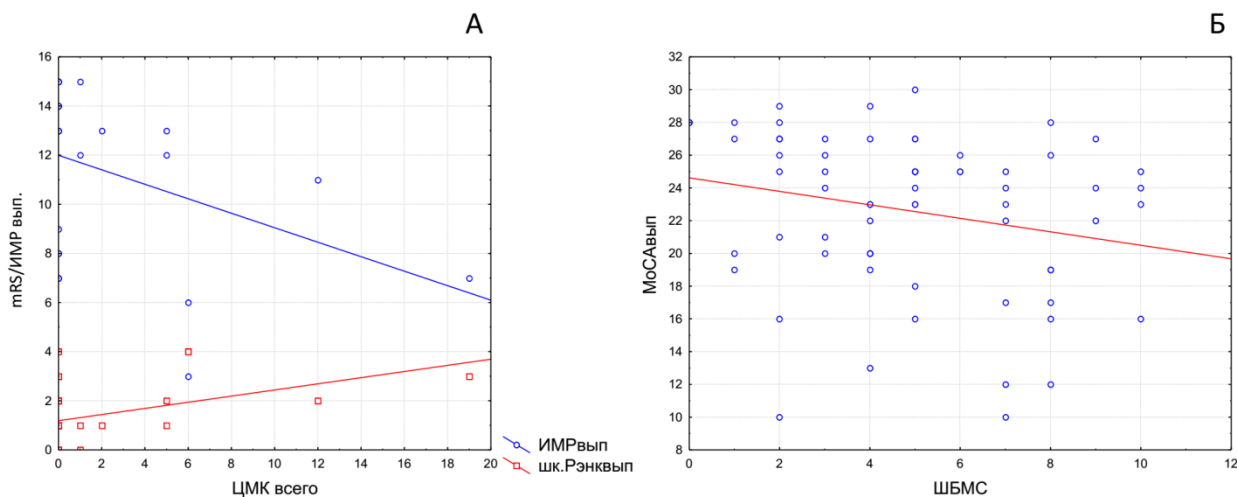


Рисунок 19. Взаимосвязь маркеров церебральной болезни мелких сосудов с клиническим статусом в зависимости от реперфузионной терапии. А – корреляционные зависимости между числом церебральных микрокровоизлияний, индексом мобильности Ривермид, результатом шкалы Рэнкин в подгруппе пациентов, которым проводился внутривенный тромболитический. Б – корреляционная взаимосвязь между результатами шкалы церебральной болезни мелких сосудов и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций в подгруппе пациентов, которым не проводился внутривенный тромболитический.

В группе без ВТЛТ высокое число лакун на стороне инфаркта сопряжено с большим неврологическим дефицитом при завершении лечения ( $r=0,24$ ,  $p=0,049$ ), число ПВП (на стороне поражения, в интактном полушарии и в сумме) и результат ШБМС ассоциированы с выраженностью КН ( $r=-0,39$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,39$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,39$ ,  $p=0,001$ ;  $r=0,27$ ,  $p=0,026$  соответственно).

*Возраст.* У пациентов младше 65 лет передняя перивентрикулярная ГБВ сопряжена с неврологическим дефицитом при поступлении ( $r=-0,43$ ;  $p=0,013$ ). Высокое число ЦМК на стороне контралатерального полушария связано с низкой мобильностью и высоким значением mRS ( $r=-0,39$ ,  $p=0,027$  и  $r=0,35$ ,  $p=0,046$  соответственно). У пациентов возрастной группы 65-75 лет количество лакун (на стороне поражения и в сумме) и результат ШБМС прямо ассоциированы с результатом NIHSS при поступлении ( $r=0,41$ ,  $p=0,010$ ;  $r=0,33$ ,  $p=0,042$  и  $r=0,35$ ,  $p=0,030$

соответственно). Число лакун на стороне противоположного полушария и результат ШБМС сопряжены со степенью нарушения движений верхней конечности ( $r=-0,45$ ,  $p=0,004$  и  $r=-0,35$ ,  $p=0,031$  соответственно). У пациентов старше 75 лет большое количество лакун на стороне очага взаимосвязано с неврологическим дефицитом при выписке ( $r=0,43$ ,  $p=0,027$ ).

*Пол.* У женщин число лакун (на стороне поражения и в интактном полушарии) сопряжено с нарушением функции кисти ( $r=-0,31$ ,  $p=0,035$  и  $r=-0,33$ ,  $p=0,027$  соответственно). У мужчин высокий результат ШБМС ассоциирован с большим неврологическим дефицитом при завершении лечения ( $r=0,28$ ,  $p=0,043$ ). Выраженные ПВП (в ипси- и контралатеральном полушариях и общее число), а также большое число ЦМК (на стороне интактного полушария и в сумме) и высокий результат ШБМС связаны с низкой мобильностью ( $r=-0,41$ ,  $p=0,002$ ;  $r=-0,35$ ,  $p=0,010$ ;  $r=-0,29$ ,  $p=0,033$  и  $r=-0,36$ ,  $p=0,007$  соответственно). ПВП (на стороне инфаркта, в противоположном полушарии и общее количество) и результат ШБМС отрицательно коррелировали с когнитивным статусом ( $r=-0,29$ ,  $p=0,031$  и  $r=-0,27$ ,  $p=0,049$  соответственно). Число ЦМК контралатерального полушария связано со значением mRS ( $r=0,37$ ,  $p=0,006$ ).

*Уровень образования.* У пациентов с общим средним образованием (полным и неполным) количество лакун на стороне интактного полушария ассоциировано с выраженностью дисфункции глотания, нарушением движений в верхней конечности и снижением мобильности ( $r=-0,45$ ,  $p=0,016$ ;  $r=-0,40$ ,  $p=0,027$  и  $r=-0,37$ ,  $p=0,042$  соответственно). Большое число лакун (на стороне поражения и в сумме) сопряжено с неврологическим дефицитом при выписке ( $r=0,41$ ,  $p=0,024$  и  $r=0,37$ ,  $p=0,044$  соответственно). У пациентов, окончивших высшее учебное заведение, лакуны на стороне очага и общее количество сопряжены с

результатом NIHSS при первичном осмотре ( $r=0,52$ ,  $p=0,006$  и  $r=0,40$ ,  $p=0,041$  соответственно) и при завершении лечения ( $r=0,45$ ,  $p=0,021$  и  $r=0,49$ ,  $p=0,012$  соответственно). Высокое число ПВП (в ипси- и контралатеральном полушариях и сумме) связано со снижением мобильности ( $r=-0,40$ ,  $p=0,041$ ). ПВП (на стороне поражения, в интактном полушарии и общее количество), ГБВ (задняя перивентрикулярная и общая), а также результат ШБМС отрицательно коррелировали с когнитивным статусом ( $r=-0,44$ ,  $p=0,024$ ;  $r=-0,42$ ,  $p=0,031$ ;  $r=-0,50$ ,  $p=0,009$  и  $r=-0,41$ ,  $p=0,037$  соответственно).

*Курение.* У курящих пациентов число ЦМК (на стороне очага и в сумме) ассоциировано с выраженностью КН ( $r=0,40$ ,  $p=0,013$  и  $r=0,33$ ,  $p=0,039$  соответственно). Высокое общее количество ЦМК сопряжено с большей степенью нарушения движения в верхней конечности ( $r=0,32$ ,  $p=0,048$ ). У некурящих пациентов число лакун на стороне инфаркта взаимосвязано с неврологическим дефицитом при поступлении ( $r=0,35$ ,  $p=0,007$ ), а количество лакун на стороне поражения и ЦМК (на стороне интактного полушария и в сумме) – с результатом NIHSS при выписке ( $r=0,28$ ,  $p=0,034$ ;  $r=0,26$ ,  $p=0,050$  и  $r=0,28$ ,  $p=0,037$  соответственно). ПВП (в ипси- и контралатеральном полушариях, общее число) сопряжено со снижением мобильности ( $r=-0,28$ ,  $p=0,036$ ;  $r=-0,27$ ,  $p=0,038$  и  $r=-0,27$ ,  $p=0,038$  соответственно). Кроме этого, ПВП (на стороне инфаркта, в интактном полушарии и в сумме), общая ГБВ, ЦМК (в контралатеральном полушарии и общее количество) и результат ШБМС ассоциированы с выраженностью КН ( $r=-0,40$ ,  $p=0,002$ ;  $r=-0,42$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,42$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,37$ ,  $p=0,005$ ;  $r=-0,29$ ,  $p=0,032$ ;  $r=-0,28$ ,  $p=0,034$ ; и  $r=-0,42$ ,  $p=0,001$  соответственно). Число ЦМК (на стороне интактного полушария и в сумме) отрицательно коррелировало с нарушениями движения верхней конечности ( $r=-0,31$ ,  $p=0,019$  и  $r=-0,30$ ,  $p=0,023$  соответственно).

*Семейный анамнез.* У пациентов с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) количество ЦМК на стороне поражения сопряжено с неврологическим дефицитом при поступлении и выраженностью КН ( $r=-0,37$ ,  $p=0,047$  и  $r=0,38$ ,  $p=0,044$  соответственно). ПВП (на стороне инфаркта, в контралатеральном полушарии и общее число) ассоциировано со снижением мобильности ( $r=-0,52$ ,  $p=0,003$ ). У пациентов, наследственность которых не отягощена по ССЗ, большое число лакун на стороне ипсилатерального полушария взаимосвязано с большей степенью неврологического дефицита при выписке ( $r=0,31$ ,  $p=0,013$ ). ПВП (в интактном полушарии и общее количество) и результат ШБМС отрицательно коррелировали с когнитивным статусом ( $r=-0,25$ ,  $p=0,047$ ;  $r=-0,25$ ,  $p=0,047$  и  $r=-0,26$ ,  $p=0,038$  соответственно).

*Функциональный статус до инсульта.* У пациентов, не имевших при поступлении нарушения функционирования по mRS, большое число лакун на стороне очага сопряжено с большей степенью неврологического дефицита при первичном осмотре и завершении лечения ( $r=0,31$ ,  $p=0,008$  и  $r=0,29$ ,  $p=0,012$  соответственно). Количество ЦМК на стороне поражения взаимосвязано с выраженностью дисфункции глотания ( $r=-0,27$ ,  $p=0,035$ ). У пациентов с функциональными нарушениями до инсульта ПВП (в ипси- и контралатеральном полушариях и общее число) ассоциированы с результатом NIHSS при выписке ( $r=0,56$ ,  $p=0,039$ ).

*ФП.* У пациентов, имеющих в анамнезе ФП, общее количество лакун и передняя перивентрикулярная ГБВ связаны с нарушением мобильности ( $r=0,37$ ,  $p=0,047$  и  $r=0,46$ ,  $p=0,013$  соответственно). ПВП (на стороне инфаркта, в интактном полушарии и в сумме) отрицательно коррелировали с когнитивным статусом ( $r=-0,41$ ,  $p=0,026$ ). У пациентов без ФП общее число ЦМК взаимосвязано с выраженностью дисфункции глотания ( $r=-0,28$ ,  $p=0,039$ ). ПВП (на стороне поражения, в контралатеральном полушарии и общее количество) и высокий результат

ШБМС ассоциированы со снижением мобильности ( $r=-0,26$ ,  $p=0,030$ ;  $r=-0,26$ ,  $p=0,031$ ;  $r=-0,26$ ,  $p=0,031$  и  $r=-0,24$ ,  $p=0,045$  соответственно).

СД. У пациентов с СД высокое число ЦМК интактного полушария сопряжено с большей степенью неврологического дефицита при поступлении ( $r=0,42$ ,  $p=0,038$ ). У пациентов, не имеющих СД, количество лакун на стороне контралатерального полушария взаимосвязано с выраженностью дисфункции глотания и результатом NIHSS при первичном осмотре ( $r=-0,27$ ,  $p=0,033$  и  $r=0,26$ ,  $p=0,027$  соответственно). ПВП (на стороне очага, в интактном полушарии и общее число), ЦМК (на стороне контралатерального полушария и в сумме) и высокий результат ШБМС ассоциированы с низкой мобильностью ( $r=-0,36$ ,  $p=0,002$ ;  $r=-0,25$ ,  $p=0,033$ ;  $r=-0,23$ ,  $p=0,048$  и  $r=-0,25$ ,  $p=0,037$  соответственно). ПВП (на стороне поражения, в интактном полушарии и общее количество) отрицательно коррелировали с когнитивным статусом ( $r=-0,24$ ,  $p=0,045$ ;  $r=-0,24$ ,  $p=0,040$  и  $r=-0,24$ ,  $p=0,040$  соответственно) (рис. 20).

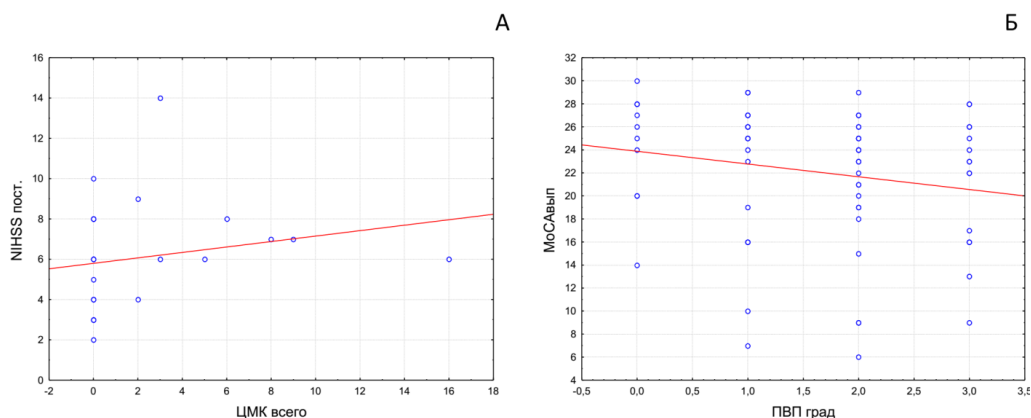


Рисунок 20. Взаимосвязь маркеров церебральной болезни мелких сосудов с клиническим статусом в зависимости от наличия сахарного диабета. А – корреляционная зависимость между числом церебральных микрокровоизлияний и неврологическим дефицитом при выписке в подгруппе пациентов с сахарным диабетом. Б – корреляционная взаимосвязь между выраженностью периваскулярных пространств и Монреальской шкалой оценки когнитивных функций в подгруппе пациентов без сахарного диабета.

*Суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD).* У пациентов с низким значением по шкале оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (<20) число ЦМК на стороне контралатерального полушария взаимосвязано с выраженностью дисфункции глотания ( $r=-0,45$ ,  $p=0,042$ ). У пациентов с высоким значением по данной шкале, ГБВ (задняя перивентрикулярная и общая) сопряжена со степенью инвалидности при завершении лечения ( $r=-0,40$ ,  $p=0,014$  и  $r=-0,35$ ,  $p=0,039$  соответственно).

*Ожирение.* У пациентов с ИМТ от 25 до 30 выраженность задней перивентрикулярной ГБВ ассоциирована с результатом NIHSS при первичном осмотре и нарушением движения в верхней конечности ( $r=-0,35$ ,  $p=0,015$  и  $r=0,31$ ,  $p=0,033$  соответственно). Количество лакун на стороне интактного полушария, передняя перивентрикулярная ГБВ и ЦМК (в ипси- и контралатеральном полушариях и сумме) взаимосвязаны с выраженностью дисфункции глотания ( $r=-0,32$ ,  $p=0,039$ ;  $r=-0,35$ ,  $p=0,024$ ;  $r=-0,34$ ,  $p=0,028$ ;  $r=-0,35$ ,  $p=0,024$  и  $r=-0,33$ ,  $p=0,035$  соответственно). У пациентов с ИМТ больше 30, высокое общее число лакун и общая ГБВ ассоциированы с большей степенью неврологического дефицита при поступлении ( $r=0,51$ ,  $p=0,026$  и  $r=0,46$ ,  $p=0,047$  соответственно). Количество лакун (на стороне очага, в интактном полушарии) сопряжено с выраженностью дисфункции глотания ( $r=-0,53$ ,  $p=0,037$  и  $r=-0,62$ ,  $p=0,010$  соответственно).

*ГБ.* У пациентов с САД менее 140 мм рт. ст. при первичном осмотре выраженность передней перивентрикулярной ГБВ связана с результатом NIHSS при первичном осмотре ( $r=-0,34$ ,  $p=0,026$ ). ПВП (на стороне поражения, в контралатеральном полушарии и сумме), задняя перивентрикулярная и общая ГБВ, результат ШБМС ассоциированы с выраженностью КН ( $r=-0,45$ ,  $p=0,003$ ;  $r=-0,47$ ,  $p=0,002$ ;  $r=-0,47$ ,  $p=0,002$ ;  $r=-0,34$ ,  $p=0,029$ ;  $r=-0,42$ ,  $p=0,006$  и  $r=-0,45$ ,  $p=0,003$  соответственно). У

пациентов с САД более 140 мм рт. ст. при поступлении число лакун на стороне интактного полушария сопряжено с дисфункцией глотания ( $r=-0,29$ ,  $p=0,042$ ). Высокое количество лакун (в контралатеральном полушарии и сумме) взаимосвязано с большей степенью неврологического дефицита при завершении лечения ( $r=0,29$ ,  $p=0,028$  и  $r=0,27$ ,  $p=0,042$  соответственно).

*NIHSS при поступлении.* У пациентов с результатом NIHSS при поступлении 0-3 балла ПВП (на стороне поражения, в интактном полушарии и общее число) отрицательно коррелировали с когнитивным статусом ( $r=-0,39$ ,  $p=0,045$ ;  $r=-0,39$ ,  $p=0,045$  и  $r=-0,39$ ,  $p=0,045$  соответственно). У пациентов с NIHSS при поступлении  $>3$  баллов, высокое количество лакун на стороне контралатерального полушария ассоциировано с большей степенью неврологического дефицита и выраженностью нарушения движения в верхней конечности при выписке ( $r=0,23$ ,  $p=0,047$  и  $r=-0,23$ ,  $p=0,048$  соответственно).

*Дислипидемия.* У пациентов с концентрацией ОХС менее 5,2 ммоль/л высокое число лакун (на стороне инфаркта и в сумме) коррелировало с большей степенью неврологического дефицита при поступлении ( $r=0,33$ ,  $p=0,012$  и  $r=0,30$ ,  $p=0,025$  соответственно). Количество лакун на стороне очага прямо сопряжено с результатом NIHSS при выписке ( $r=0,29$ ,  $p=0,025$ ). ПВП (в ипси- и контралатеральном полушариях, общее число) взаимосвязано с низкой мобильностью при выписке ( $r=-0,32$ ,  $p=0,014$ ;  $r=-0,32$ ,  $p=0,014$  и  $r=-0,32$ ,  $p=0,014$  соответственно). У пациентов с концентрацией ОХС более 5,2 ммоль/л задняя перивентрикулярная ГБВ ассоциирована с неврологическим дефицитом при первичном осмотре ( $r=-0,38$ ,  $p=0,030$ ). Количество лакун на стороне интактного полушария взаимосвязано с выраженностью дисфункции глотания, нарушением мобильности и движения в верхней конечности ( $r=-0,40$ ,  $p=0,037$ ;  $r=-0,36$ ,  $p=0,039$  и  $r=-0,39$ ,  $p=0,024$  соответственно).

соответственно). Число лакун на стороне поражения сопряжено с выраженностью КН при завершении лечения ( $r=-0,36$   $p=0,039$ ). Большое количество ЦМК на стороне контралатерального полушария взаимосвязано с высокой степенью инвалидности ( $r=0,26$   $p=0,046$ ).

У пациентов с концентрацией липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови менее 2,5 ммоль/л, высокое число ПВП (на стороне инфаркта, в интактном полушарии и в сумме) ассоциировано с большей степенью неврологического дефицита и выраженностью нарушений движения в верхней конечности при выписке ( $r=0,38$ ,  $p=0,028$ ;  $r=0,38$ ,  $p=0,028$ ;  $r=0,38$ ,  $p=0,028$ ;  $r=-0,35$ ,  $p=0,048$ ;  $r=-0,35$ ,  $p=0,048$  и  $r=-0,35$ ,  $p=0,048$  соответственно). У пациентов с концентрацией ЛПНП в крови более 2,5 ммоль/л количество лакун на стороне контралатерального полушария и ЦМК (на стороне очага и общее число) сопряжены с выраженностью дисфункции глотания ( $r=-0,34$ ,  $p=0,022$ ;  $r=-0,44$ ,  $p=0,003$  и  $r=-0,40$ ,  $p=0,008$  соответственно). Высокое число лакун (на стороне поражения, в интактном полушарии и в сумме) ассоциировано с большей степенью неврологического дефицита при завершении лечения ( $r=0,32$ ,  $p=0,015$ ;  $r=0,30$ ,  $p=0,026$  и  $r=0,30$ ,  $p=0,024$  соответственно). Лакуны (на стороне инфаркта и общее количество), ПВП (в ипси-, контралатеральном полушариях и сумме), общая ГБВ и результат ШБМС отрицательно коррелировали с когнитивным статусом ( $r=-0,28$ ,  $p=0,032$ ;  $r=-0,30$ ,  $p=0,022$ ;  $r=-0,34$ ,  $p=0,009$ ;  $r=-0,35$ ,  $p=0,008$ ;  $r=-0,35$ ,  $p=0,008$ ;  $r=-0,27$ ,  $p=0,045$  и  $r=-0,34$ ,  $p=0,009$  соответственно).

*Атеросклероз сонных артерий.* У пациентов с толщиной КИМ сонной артерии менее 1 число лакун на стороне инфаркта и ПВП (на стороне очага, в интактном полушарии и общее количество) сопряжены с результатом NIHSS при поступлении ( $r=0,38$ ,  $p=0,047$ ;  $r=-0,43$ ,  $p=0,022$ ;  $r=-0,41$ ,  $p=0,030$  и  $r=-0,41$ ,  $p=0,030$  соответственно). Число лакун (в ипси-, контралатеральном полушариях и сумме), передняя перивентрикулярная



ГБВ и количество ЦМК на стороне интактного полушария взаимосвязаны с выраженностью дисфункции глотания ( $r=-0,48$ ,  $p=0,014$ ;  $r=-0,51$ ,  $p=0,008$ ;  $r=-0,49$ ,  $p=0,013$ ;  $r=-0,49$ ,  $p=0,013$  и  $r=-0,42$ ,  $p=0,039$  соответственно). Лакуны (на стороне поражения, в контралатеральном полушарии и общее число) ассоциированы с большей степенью неврологического дефицита при выписке ( $r=0,39$ ,  $p=0,040$ ;  $r=0,43$ ,  $p=0,023$  и  $r=0,42$ ,  $p=0,026$  соответственно). У пациентов с толщиной КИМ сонной артерии более 1, высокое количество ПВП (на стороне инфаркта, в интактном полушарии и в сумме) отрицательно коррелировало с низкой мобильностью и выраженностью КН ( $r=-0,26$ ,  $p=0,035$ ;  $r=-0,26$ ,  $p=0,035$ ;  $r=-0,26$ ,  $p=0,035$ ;  $r=-0,29$ ,  $p=0,022$ ;  $r=-0,29$ ,  $p=0,022$  и  $r=-0,29$ ,  $p=0,022$  соответственно).

У пациентов со стенозом ипсилатеральной ВСА менее 50% число лакун (в ипси- и контралатеральном полушариях) и ЦМК (на стороне очага, в интактном полушарии и в сумме) ассоциированы с выраженностью дисфункции глотания ( $r=-0,28$ ,  $p=0,035$ ;  $r=-0,26$ ,  $p=0,049$ ;  $r=-0,33$ ,  $p=0,014$ ;  $r=-0,37$ ,  $p=0,006$  и  $r=-0,41$ ,  $p=0,002$  соответственно). Общее количество лакун, ПВП (на стороне поражения, в противоположном полушарии и общее число) общая ГБВ и результат ШБМС отрицательно коррелировали с когнитивным статусом ( $r=-0,25$ ,  $p=0,041$ ;  $r=-0,31$ ,  $p=0,011$ ;  $r=-0,32$ ,  $p=0,009$ ;  $r=-0,32$ ,  $p=0,009$ ;  $r=-0,31$ ,  $p=0,012$  и  $r=-0,33$ ,  $p=0,007$  соответственно). У пациентов со стенозом ипсилатеральной ВСА более 50% число лакун на стороне контралатерального полушария взаимосвязано с нарушением движения в верхней конечности ( $r=-0,56$ ,  $p=0,008$ ).

*Прием антиагрегантов до поступления.* У пациентов, не принимавших антиагреганты до поступления в стационар, большое количество ПВП (на стороне инфаркта, в противоположном полушарии и в сумме) и ЦМК на стороне интактного полушария ассоциированы с низкой мобильностью ( $r=-0,25$ ,  $p=0,044$ ;  $r=-0,25$ ,  $p=0,048$ ;  $r=-0,25$ ,  $p=0,048$

и  $r=-0,27$ ,  $p=0,034$  соответственно). ПВП (в ипси-, контралатеральном полушариях и общее число) сопряжено с выраженностью КН ( $r=-0,29$ ,  $p=0,021$ ;  $r=-0,30$ ,  $p=0,017$  и  $r=-0,30$ ,  $p=0,017$  соответственно). У пациентов, принимавших препараты, высокое количество лакун (на стороне поражения и в сумме) взаимосвязано с большей степенью неврологического дефицита при поступлении ( $r=0,49$ ,  $p=0,007$  и  $r=0,49$ ,  $p=0,006$  соответственно). Лакуны (на стороне инфаркта, в противоположном полушарии и общее число) прямо ассоциированы с неврологическим дефицитом при выписке ( $r=0,47$ ,  $p=0,011$ ;  $r=0,39$ ,  $p=0,038$  и  $r=0,50$ ,  $p=0,006$  соответственно).

*Количество антигипертензивных препаратов.* У пациентов, принимающих более двух антигипертензивных препаратов, высокое количество ПВП (в ипси-, контралатеральном полушариях и в сумме) сопряжено с большей степенью неврологического дефицита при выписке, низкой мобильностью, выраженностью КН и снижением функции верхней конечности ( $r=0,35$ ,  $p=0,041$ ;  $r=0,35$ ,  $p=0,041$ ;  $r=0,35$ ,  $p=0,041$ ;  $r=-0,34$ ,  $p=0,048$ ;  $r=-0,34$ ,  $p=0,048$ ;  $r=-0,34$ ,  $p=0,048$ ;  $r=-0,38$ ,  $p=0,032$ ;  $r=-0,38$ ,  $p=0,032$ ;  $r=-0,38$ ,  $p=0,032$ ;  $r=-0,45$ ,  $p=0,008$ ;  $r=-0,45$ ,  $p=0,008$  и  $r=-0,45$ ,  $p=0,008$  соответственно).

*Патогенетический тип инсульта.* У пациентов с АТИ выраженность задней перивентрикулярной ГБВ взаимосвязана с результатом NIHSS при поступлении и выраженностью КН ( $r=-0,64$ ,  $p=0,007$  и  $r=0,51$ ,  $p=0,044$  соответственно). Большое число лакун (на стороне интактного полушария и в сумме) ассоциировано со снижением мобильности ( $r=-0,60$ ,  $p=0,013$  и  $r=-0,59$ ,  $p=0,016$  соответственно). У пациентов с КЭИ лакуны (на стороне инфаркта, в противоположном полушарии и общее количество) и результат ШБМС положительно коррелировали с большей степенью неврологического дефицита при первичном осмотре ( $r=0,55$ ,  $p=0,007$ ;  $r=0,51$ ,  $p=0,014$ ;  $r=0,48$ ,  $p=0,023$  и

$r=0,46$ ,  $p=0,033$  соответственно). Количество ЦМК на стороне поражения сопряжено с выраженностью дисфагии ( $r=-0,50$ ,  $p=0,026$ ). Большое число лакун (на стороне очага и в интактном полушарии) ассоциировано с результатом NIHSS при выписке ( $r=0,43$ ,  $p=0,044$  и  $r=0,43$ ,  $p=0,044$  соответственно). Задняя перивентрикулярная ГБВ взаимосвязана с нарушением мобильности ( $r=0,48$ ,  $p=0,023$ ), а передняя перивентрикулярная ГБВ сопряжена с выраженностью КН ( $r=-0,51$ ,  $p=0,016$ ). У пациентов с ЛИН количество ПВП (в ипси-, контралатеральном полушариях и сумме) отрицательно коррелировало с неврологическим дефицитом при первичном осмотре и когнитивным статусом ( $r=-0,60$ ,  $p=0,023$ ;  $r=-0,60$ ,  $p=0,023$ ;  $r=-0,60$ ,  $p=0,023$ ;  $r=-0,80$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,80$ ,  $p=0,001$  и  $r=-0,80$ ,  $p=0,001$  соответственно) (рис. 21).

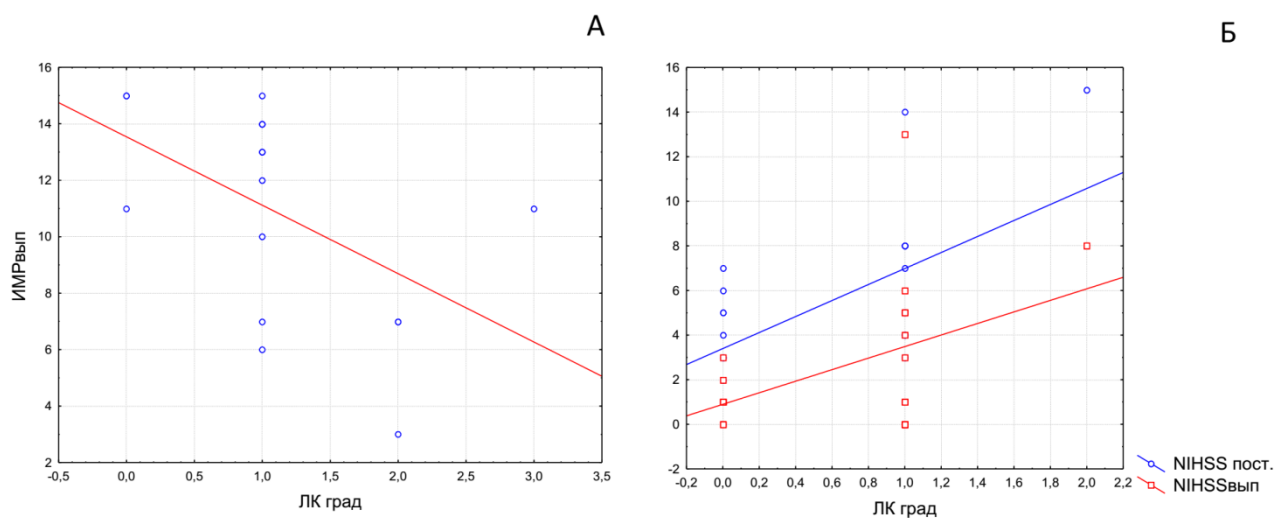


Рисунок 21. Взаимосвязь числа лакун с клиническим статусом в зависимости от патогенетического типа инсульта. А – корреляционная зависимость между числом лакун и индексом мобильности Ривермид в подгруппе пациентов с атеротромботическим инсультом. Б – корреляционная взаимосвязь между числом лакун и неврологическим дефицитом в подгруппе пациентов с кардиоэмболическим инсультом.

*Первый или повторный инсульт.* У пациентов, перенесших повторный инсульт, ЦМК (на стороне интактного полушария и общее число) и результат ШБМС ассоциированы с выраженностью дисфункции

глотания ( $r=-0,63$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,53$ ,  $p=0,007$  и  $r=-0,46$ ,  $p=0,020$  соответственно). Лакуны (на стороне инфаркта, в противоположном полушарии и в сумме), ЦМК (на стороне котралатерального полушария и общее число) и результат ШБМС сопряжены с результатом NIHSS при завершении лечения ( $r=0,38$ ,  $p=0,033$ ;  $r=0,43$ ,  $p=0,015$ ;  $r=0,51$ ,  $p=0,003$ ;  $r=0,39$ ,  $p=0,030$ ;  $r=0,39$ ,  $p=0,030$  и  $r=0,42$ ,  $p=0,021$  соответственно). Общее число лакун, ПВП (на стороне поражения, в противоположном полушарии и в сумме) и результат ШБМС взаимосвязаны со снижением мобильности ( $r=-0,39$ ,  $p=0,031$ ;  $r=-0,37$ ,  $p=0,040$ ;  $r=-0,37$ ,  $p=0,040$ ;  $r=-0,37$ ,  $p=0,040$  и  $r=-0,39$ ,  $p=0,028$  соответственно). Лакуны (на стороне интактного полушария и общее количество) и результат ШБМС ассоциированы с высоким значением mRS при выписке ( $r=0,39$ ,  $p=0,028$ ;  $r=0,47$ ,  $p=0,007$  и  $r=0,41$ ,  $p=0,023$  соответственно).

Результаты корреляционного анализа проявлений ЦБМС с неврологическим и функциональным статусом не зависели от преобладания у пациента того или иного клинического синдрома.

Обобщенно результаты подгруппового анализа представлены на рис.22.

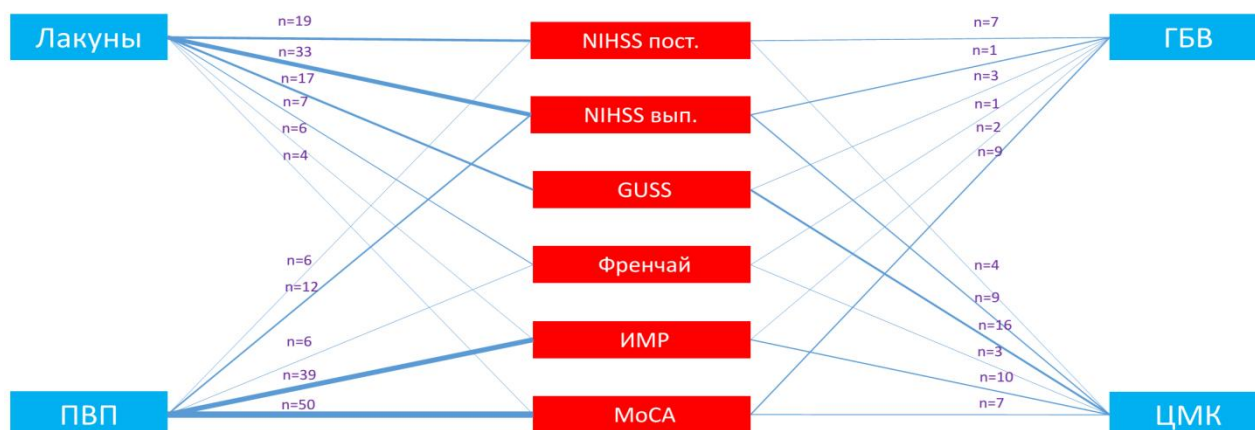


Рисунок 22. Клинические ассоциации маркеров церебральной болезни мелких сосудов по данным подгруппового анализа. N – число выявленных корреляций, ему соответствует толщина линии.

### **3.3.6. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с клиническими данными (подгрупповой анализ по результатам магнитно-резонансной томографии).**

Проанализированы клинические ассоциации маркеров ЦБМС в зависимости от выраженности ГБВ, суммарного бремени заболевания и размера очага.

*ГБВ.* У пациентов с выраженностью ГБВ Fazekas 1 высокое число ЦМК в контралатеральном полушарии сопряжено с большей степенью неврологического дефицита при поступлении и выписке, а также с высоким значением mRS при завершении лечения ( $r=0,44$ ,  $p=0,014$ ;  $r=0,43$ ,  $p=0,019$  и  $r=0,40$ ,  $p=0,029$  соответственно). У пациентов с Fazekas 2 количество лакун (на стороне интактного полушария и в сумме) отрицательно коррелировало с выраженностью дисфагии ( $r=-0,58$ ,  $p=0,003$  и  $r=-0,44$ ,  $p=0,032$  соответственно). У пациентов с Fazekas 3, лакуны (на стороне очага, в противоположном полушарии и общее число) и ПВП (в ипси-, контралатеральном полушариях и в сумме) ассоциированы с результатом NIHSS при выписке ( $r=0,55$ ,  $p=0,003$ ;  $r=0,49$ ,  $p=0,009$ ;  $r=0,44$ ,  $p=0,022$ ;  $r=0,39$ ,  $p=0,044$ ;  $r=0,39$ ,  $p=0,044$  и  $r=0,39$ ,  $p=0,044$  соответственно). ПВП (на стороне поражения, в интактном полушарии и общее количество) сопряжено со снижением мобильности ( $r=-0,40$ ,  $p=0,038$ ;  $r=-0,40$ ,  $p=0,038$  и  $r=-0,40$ ,  $p=0,038$  соответственно). Большое число лакун на стороне очага взаимосвязано с высоким значением mRS при завершении лечения ( $r=0,41$ ,  $p=0,033$ ).

*ШБМС.* У пациентов, с результатом ШБМС 0-6 баллов высокое число лакун на стороне инфаркта положительно коррелировало с результатом NIHSS при поступлении ( $r=0,27$ ,  $p=0,019$ ). Большое количество ЦМК в контралатеральном полушарии взаимосвязано с большей степенью неврологического дефицита и высоким значением mRS при выписке ( $r=0,24$ ,  $p=0,043$  и  $r=0,27$ ,  $p=0,022$  соответственно). Число

ПВП (на стороне поражения, в интактном полушарии и в сумме) и общая ГБВ ассоциированы с выраженностью КН ( $r=-0,23$ ,  $p=0,046$ ;  $r=-0,24$ ,  $p=0,039$ ;  $r=-0,24$ ,  $p=0,039$ ;  $r=-0,27$ ,  $p=0,017$  и  $r=-0,24$ ,  $p=0,039$  соответственно).

У пациентов с результатом ШБМС больше 6 баллов задняя перивентрикулярная ГБВ и количество ЦМК на стороне контралатерального полушария отрицательно коррелировали с неврологическим дефицитом при поступлении ( $r=-0,45$ ,  $p=0,023$  и  $r=-0,42$ ,  $p=0,036$  соответственно). Кроме этого, задняя перивентрикулярная ГБВ и ЦМК (в интактном полушарии и общее число) негативно ассоциированы с неврологическим дефицитом при завершении лечения ( $r=-0,41$ ,  $p=0,040$ ;  $r=-0,47$ ,  $p=0,018$  и  $r=-0,43$ ,  $p=0,032$  соответственно). Количество ЦМК на стороне инфаркта взаимосвязано с выраженностью КН ( $r=0,43$ ,  $p=0,030$ ). Число ЦМК в контралатеральном полушарии сопряжено со значением mRS при выписке ( $r=-0,46$ ,  $p=0,020$ ).

*Размер очага.* У пациентов с размером очага менее 20 мм по данным МРТ головного мозга большое число лакун на стороне поражения положительно коррелировало с результатом NIHSS при поступлении ( $r=0,25$ ,  $p=0,039$ ). Высокое число лакун на стороне интактного полушария и общее количество ЦМК взаимосвязаны с большей степенью неврологического дефицита при завершении лечения ( $r=0,27$ ,  $p=0,028$  и  $r=0,24$ ,  $p=0,046$  соответственно). ПВП (на стороне очага, в противоположном полушарии и в сумме), ЦМК (в интактном полушарии и общее количество) и высокий результат ШБМС ассоциированы со снижением мобильности ( $r=-0,31$ ,  $p=0,009$ ;  $r=-0,32$ ,  $p=0,008$ ;  $r=-0,32$ ,  $p=0,008$ ;  $r=-0,28$ ,  $p=0,022$ ;  $r=-0,28$ ,  $p=0,019$  и  $r=-0,33$ ,  $p=0,006$  соответственно). Число ПВП (на стороне инфаркта, в контралатеральном полушарии и в сумме), общая ГБВ и результат ШБМС сопряжены с

выраженностью КН ( $r=-0,27$ ,  $p=0,024$ ;  $r=-0,28$ ,  $p=0,019$ ;  $r=-0,28$ ,  $p=0,019$ ;  $r=-0,26$ ,  $p=0,029$  и  $r=-0,30$ ,  $p=0,014$  соответственно).

У пациентов с размером очага более 20 мм лакуны (на стороне поражения и общее количество) взаимосвязаны с большей степенью дефицита при выписке ( $r=0,40$ ,  $p=0,022$  и  $r=0,38$ ,  $p=0,030$  соответственно). Число ЦМК на стороне инфаркта ассоциировано с выраженностью КН ( $r=0,37$ ,  $p=0,042$ ).

### **3.3.7. Результаты оценки неврологического и функционального статуса в зависимости от локализации маркеров церебральной болезни мелких сосудов.**

Далее оценены различия в результатах клинических шкал в зависимости от локализации маркеров ЦБМС.

*Лакуны.* Пациенты с наличием лакун на стороне очага в проекции лучистого венца отличались от пациентов, у которых не было выявлено данных изменений, большей степенью неврологического дефицита при поступлении и при выписке (8 (6-10,5) vs 5 (3-8),  $p=0,003$  и 4 (2-6) vs 1 (0-3,5),  $p=0,006$  соответственно), а также меньшей выраженностью нарушений функций верхней конечности (5 (2,5-5) vs 5 (5-5),  $p=0,009$ ). Пациенты с наличием лакун на стороне интактного полушария в области базальных ядер в отличие от пациентов, у которых не было выявлено данных изменений, характеризовались большей степенью неврологического дефицита при завершении лечения (4 (1-6) vs 1 (0-4),  $p=0,009$ ).

*ПВП.* Пациенты с наличием расширенных ПВП на стороне очага в проекции глубокого белого вещества отличались от пациентов без данных изменений большей выраженностью КН и снижением мобильности (23 (19-26) vs 25 (25-28),  $p=0,001$  и 12 (8-14) vs 14 (13-15),  $p=0,028$  соответственно). Пациенты, у которых не было выявлено ПВП в ножках

мозга со стороны очага, в сравнении с пациентами с данными изменениями, имели более высокие когнитивные функции (26 (24-28) vs 23 (18-26),  $p=0,004$ ). Больные с наличием ПВП на стороне контралатерального полушария в проекции глубокого белого вещества характеризовались снижением когнитивных функций и мобильности, а также более высоким значением mRS при выписке (23 (19-26) vs 25 (25-28),  $p=0,002$ ; 11,5 (8-14) vs 14,5 (14-15),  $p=0,008$  и 2 (1-3) vs 0,5 (0-1),  $p=0,028$  соответственно) (рис. 23).

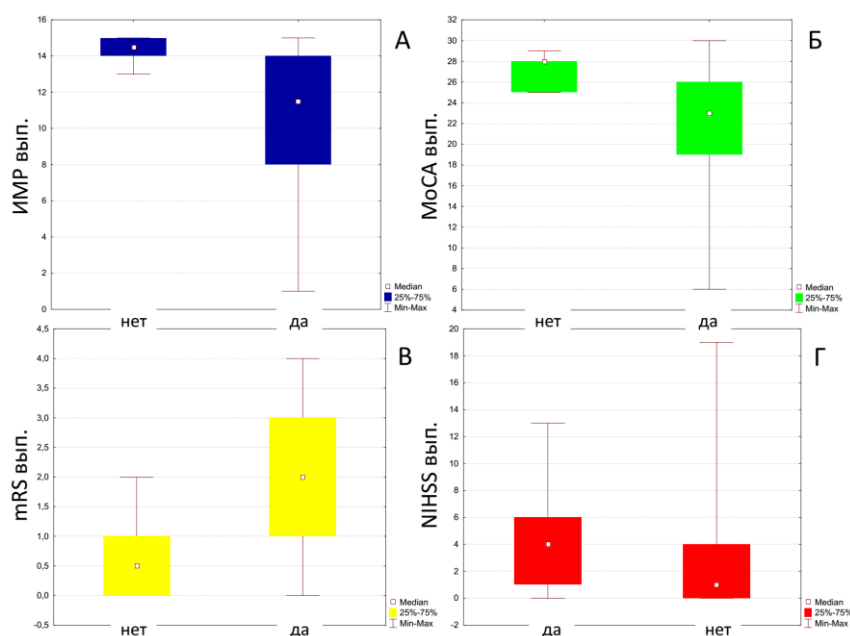


Рисунок 23. Различия в клиническом исходе в зависимости от наличия расширенных периваскулярных пространств (А,Б,В) и лакун (Г) в интактном полушарии.

Пациенты, с наличием ПВП в проекции ножек мозга со стороны интактного полушария отличались от больных, у которых не было выявлено данных изменений, снижением когнитивных функций (23 (18-26) vs 26 (24-28),  $p=0,003$ ).

*ЦМК.* Пациенты, у которых не было выявлено ЦМК на стороне очага в субкортикальных отделах, в сравнении с пациентами с наличием данных изменений имели меньшую степень неврологического дефицита



при завершении лечения (1 (0-4) vs 3,5 (1-6),  $p=0,040$ ). Больные с ЦМК на стороне контралатерального полушария в проекции базальных ганглиев характеризовались большим снижением мобильности в сравнении с пациентами, у которых не было выявлено данных изменений (11 (7-13) vs 12,5 (9-14),  $p=0,030$ ).

Пациенты с результатом ШБМС больше 6 баллов отличались от больных с результатом ШБМС 0-6 баллов большим снижением мобильности (13 (8-15) vs 11 (7-13),  $p=0,033$ ) и более высоким результатом mRS (2 (1-3) vs 1 (1-3),  $p=0,052$ ) (рис. 24).

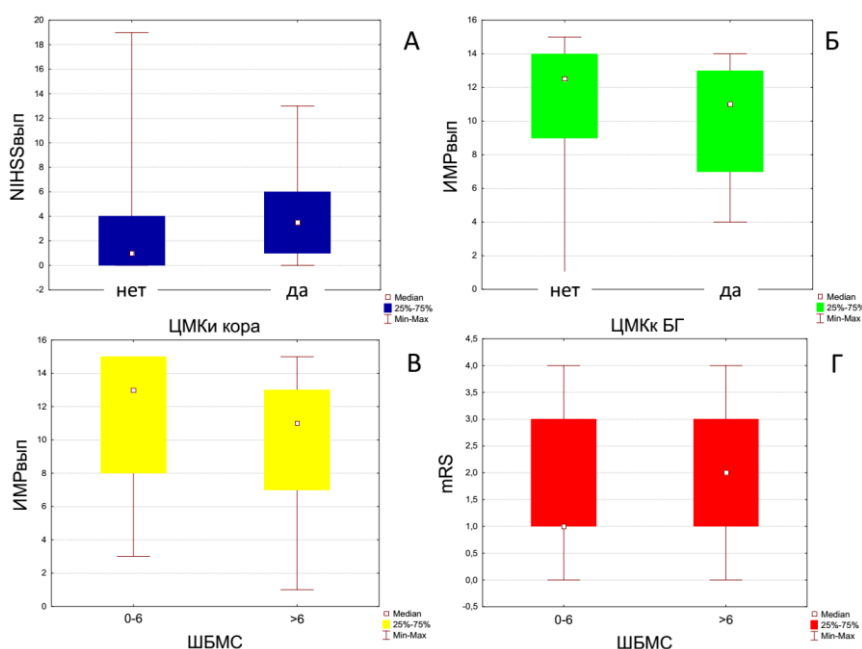


Рисунок 24. Различия в выраженности неврологического дефицита (А) и мобильности (Б) при выписке в зависимости от локализации церебральных микрокровоизлияний; мобильности (В) и уровня независимости (Г) в зависимости от результата шкалы болезни мелких сосудов.

### 3.3.8. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от неврологического и функционального статуса.

Далее проанализированы различия МР-маркеров в зависимости от результатов оценки неврологического и функционального статуса.

Таблица 16. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от результата неврологического дефицита при выписке.

Маркер	NIHSS 0 б.	NIHSS >0 б.	Mann-Whitney p-value
Лакуны и (баллы)	0 (0-1)	1 (0-1)	<b>0,036</b>
Лакуны к (баллы)	0 (0-0)	0 (0-1)	<b>0,028</b>
Лакуны о (баллы)	0 (0-1)	1 (0-1)	<b>0,041</b>

Наличие неврологического дефицита при завершении лечения ассоциировано с лакунами в пределах обоих полушарий (табл. 16).

Таблица 17. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от индекса мобильности Ривермид при выписке.

Маркер	ИМП 0-14	ИМП 15	Mann-Whitney p-value
Лакуны к (баллы)	0 (0-1)	0 (0-0)	<b>0,026</b>
ПВП и (баллы)	2 (1-2)	1 (0,5-1,5)	<b>0,023</b>
ПВП к (баллы)	2 (1-2)	1 (0,5-1,5)	<b>0,019</b>
ПВП всего (баллы)	2 (1-2)	1 (0,5-1,5)	<b>0,019</b>
ЦМК и (абс.)	0 (0-2)	0 (0-0)	<b>0,012</b>
ЦМК к (абс.)	0 (0-2)	0 (0-0)	<b>0,020</b>
ЦМК всего (абс.)	0 (0-4)	0 (0-0)	<b>0,015</b>
ШБМС (баллы)	5 (3-7)	3 (1,5-5)	<b>0,016</b>

Снижение мобильности при завершении лечения сопряжено с наличием лакун интактного полушария, большей глобальной представленностью ПВП и ЦМК, а также более высоким суммарным бременем ЦБМС (табл. 17, рис. 25).

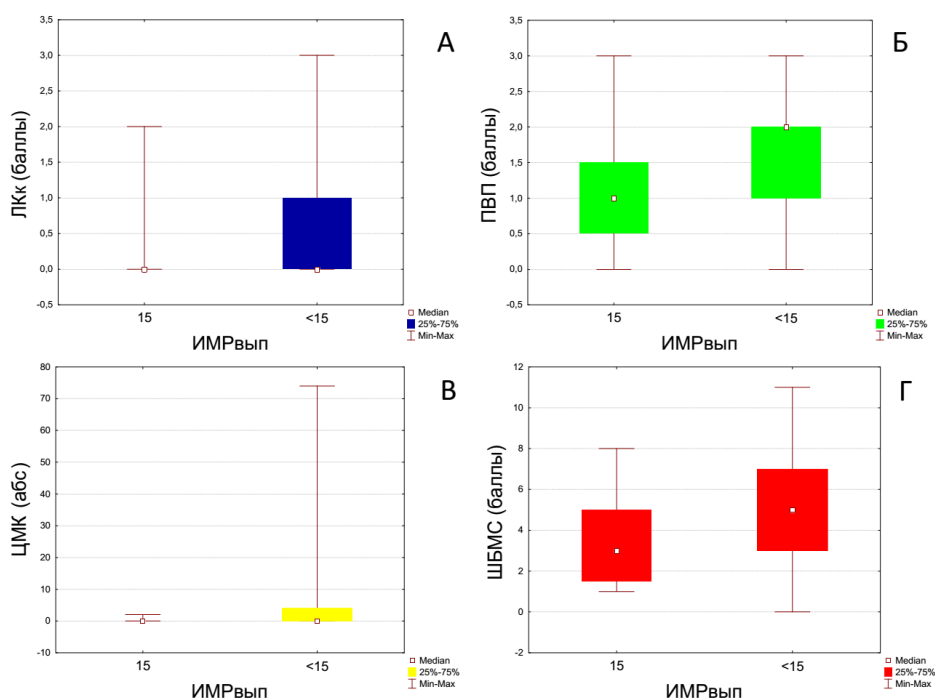


Рисунок 25. Различия в представленности маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от мобильности при выписке: лакуны контралатерального полушария (А), расширенные периваскулярные пространства (Б), церебральные микрокровоизлияния (В) и шкала болезни мелких сосудов (Г).

Таблица 18. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от результата шкалы Рэнкин при выписке.

Маркер	mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	Mann-Whitney p-value
ПВП и (баллы)	1 (1-2) (0,97-1,81)	1 (0-2) (0,90-1,63)	2 (1-3) (1,63-2,37)	1 (0-2) (0,74-1,92)	2 (1-3) (1,27-2,53)	0-2 <b>0,029</b> 1-2 <b>0,009</b> 2-3 0,06
ПВП к (баллы)	1 (1-2) (0,97-1,81)	1 (1-2) (0,94-1,66)	2 (1-3) (1,63-2,37)	1 (0-2) (0,74-1,92)	2 (1-3) (1,27-2,53)	0-2 <b>0,029</b> 1-2 <b>0,010</b> 2-3 0,06
ПВП всего (баллы)	1 (1-2) (0,97-1,81)	1 (1-2) (0,94-1,66)	2 (1-3) (1,63-2,37)	1 (0-2) (0,74-1,92)	2 (1-3) (1,27-2,53)	0-2 <b>0,029</b> 1-2 <b>0,010</b> 2-3 0,06
ГБВ ПВ передняя (баллы)	0 (0-1) (0,05-0,51)	0 (0-1) (0,21-0,59)	0 (0-1) (0,24-0,67)	0 (0-0) (-0,05-0,27)	0,5 (0-1) (0,12-0,88)	1-3 <b>0,035</b> 2-3 <b>0,017</b> 3-4 <b>0,025</b>
ГБВ ПВ	1 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0,5 (0-1)	2-3 <b>0,017</b>

задняя (баллы)	(0,30-0,81)	(0,28-0,66)	(0,51-0,90)	(0,10-0,57)	(0,12-0,88)	
ГБВ общая (баллы)	1,5 (1-2) (1,12-2,10)	2 (1-3) (1,22-2,04)	2 (2-3) (1,77-2,48)	1 (1-2) (0,87-1,90)	2 (1-2) (1,02-2,38)	2-3 <b>0,018</b>
ЦМК к (абс.)	0 (0-0) (- 1,55-4,77)	0 (0-1) (- 0,23-5,03)	0 (0-2) (0,29-2,13)	0 (0-1) (- 0,21-3,98)	0 (0-2) (- 0,07-2,29)	0-2 <b>0,032</b>
ШБМС (баллы)	4 (2-5) (2,76-5,13)	4 (2-6) (3,30-5,30)	5 (4-8) (4,76-6,91)	4 (2-5) (2,40-5,49)	5,5 (4-7) (3,55-6,85)	0-2 <b>0,032</b> 1-2 <b>0,048</b> 2-3 <b>0,029</b>

Результат mRS при завершении лечения взаимосвязан с выраженностью ПВП, ГБВ, числом ЦМК интактного полушария и результатом ШБМС (табл. 18, рис. 26).

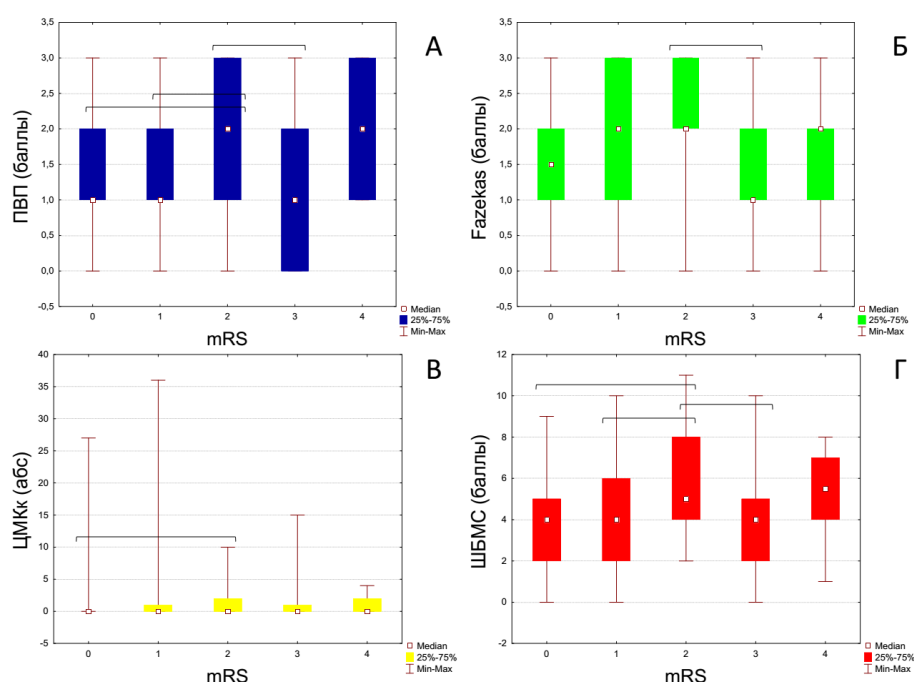


Рисунок 26. Различия в выраженности периваскулярных пространств (А), гиперинтенсивности белого вещества (Б), церебральных микрокровоизлияний контралатерального полушария (В) и шкалы болезни мелких сосудов (Г) в зависимости от результата шкалы Рэнкин при выписке.

Таблица 19. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от результата шкалы Рэнкин при завершении лечения (бинарный результат).

Маркер	mRS 0-1 б.	mRS 2-4 б.	Mann-Whitney p-value
ПВП и (баллы)	1 (1-2)	2 (1-3)	<b>0,029</b>
ПВП к (баллы)	1 (1-2)	2 (1-3)	<b>0,035</b>
ПВП всего (баллы)	1 (1-2)	2 (1-3)	<b>0,035</b>

Неблагоприятный функциональный исход после первого этапа лечения ИИ связан с большей представленностью ПВП (табл. 19).

Таблица 20. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от результата Монреальской шкалы оценки когнитивных функций при выписке.

Маркер	MoCA <26 б.	MoCA 26-30 б.	Mann-Whitney p-value
ПВП и (баллы)	2 (1-2)	1 (0-2)	<b>0,011</b>
ПВП к (баллы)	2 (1-2)	1 (0-2)	<b>0,009</b>
ПВП о (баллы)	2 (1-2)	1 (0-2)	<b>0,009</b>
ГБВ общ. (баллы)	2 (1-3)	1 (0-2)	<b>0,012</b>
ШБМС (баллы)	5 (4-7)	3 (2-5)	<b>0,002</b>

Наличие когнитивных нарушений при завершении лечения ассоциировано с большей представленностью ПВП, ГБВ и суммарным бременем ЦБМС (табл. 20, рис. 27).

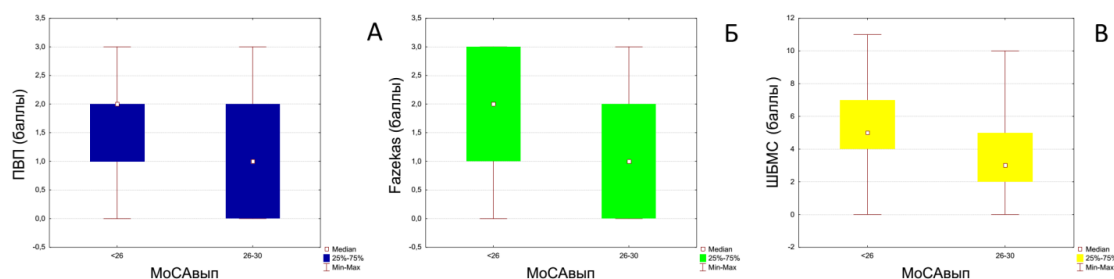


Рисунок 27. Различия в выраженности периваскулярных пространств (А), гиперинтенсивности белого вещества (Б) и шкалы болезни мелких сосудов (В) в зависимости от результата Монреальской шкалы оценки когнитивных функций при выписке.

**Глава 4. Роль перфузионного и микроструктурного церебрального резерва в формировании функциональных ограничений в остром периоде ишемического инсульта**

**4.1. Различия в скорости мозгового кровотока и фракционной анизотропии между пациентами, перенесшими инсульт, и группой сравнения.**

Различия в СМК и ФА между пациентами, перенесшими ИИ, и группой сравнения представлены в табл. 21.

Таблица 21. Скорость мозгового кровотока и фракционная анизотропия в группе инсульта и сравнения.

Зона	Инсульт		Контроль***	Mann-Whitney p-value
	Ипси*	Контр**		
<i>Фракционная анизотропия</i>				
3 см пери	0,37 (0,33-0,42)	0,41 (0,35-0,45)	-	*_***<0,001
ЗНВК	0,69 (0,64-0,73)	0,71 (0,67-0,74)	0,74 (0,69-0,76)	*_***0,001
КВК	0,68 (0,62-0,72)	0,70 (0,67-0,75)	0,72 (0,69-0,77)	*_***0,001 *_***0,006
ПНВК	0,64 (0,60-0,70)	0,68 (0,64-0,71)	0,71 (0,69-0,72)	*_***0,008 *_***0,004
Мост	0,61 (0,53-0,66)	0,65 (0,58-0,70)	0,59 (0,52-0,62)	*_***<0,001
ЦП	0,65 (0,62-0,70)	0,70 (0,65-0,73)	0,71 (0,65-0,72)	*_***<0,001 *_***0,026
НФОП	0,62 (0,55-0,67)	0,65 (0,59-0,71)	0,72 (0,68-0,72)	*_***<0,001 *_***<0,001 **_***0,014
ВПП	0,61 (0,54-0,67)	0,66 (0,59-0,70)	0,69 (0,68-0,72)	*_***0,001 *_***<0,001
<i>Скорость мозгового кровотока</i>				
МЗ кора	43,0 (33,5-55,9)	47,4 (38,5-57,5)	51,9 (46,7-60,0)	*_***0,002 *_***0,021

				<b>**_***0,022</b>
М3 БВ	17,5 (14,6-22,8)	20,3 (14,8-24,3)	22,1 (19,5-28,5)	<b>*_***0,022</b> <b>**_***0,021</b>
М5 кора	48,4 (36,7-55,1)	50,7 (42,9-56,6)	55,2 (49,7-60,5)	<b>*_***0,021</b> <b>*_***0,037</b>
М5 БВ	24,0 (18,8-29,0)	27,0 (20,0-33,3)	26,8 (24,8-31,1)	<b>*_***0,036</b>
М6 кора	40,1 (24,5-53,1)	48,8 (36,6-58,0)	55,4 (47,0-66,3)	<b>*_***&lt;0,001</b> <b>*_***0,010</b>

Как представлено в табл. 21, пациенты с ИИ отличались от группы сравнения более низкой ФА КВК и ЦП на стороне очага, а также НФОП на противоположной стороне; меньшим значением СМК корковой части М5 и М6 на стороне поражения, а также корковой и подкорковой части М3 интактного полушария. Во всех исследованных зонах значение ФА оказалась меньше на стороне ипсилатерального полушария по сравнению с симметричными структурами. Более низкая перфузия пораженного полушария по сравнению с контралатеральным наблюдалась в корковых частях М3 и М6, а также всей зоне М5.

#### **4.2. Взаимосвязь фракционной анизотропии с маркерами церебральной болезни мелких сосудов.**

##### **4.2.1. Корреляционный анализ фракционной анизотропии и маркеров церебральной болезни мелких сосудов.**

Результаты корреляционного анализа ФА с маркерами ЦБМС представлены в табл. 22.

Таблица 22. Результаты корреляционного анализа фракционной анизотропии с размером очага инфаркта и маркерами церебральной болезни мелких сосудов.

		Лакуны			ГБВ			ПВП			ЦМК			ШБМС
		и	к	о	п	з	Fazekas	и	к	о	и	к	о	
очаг		0,11; 0,39	0,14; 0,28	0,15; 0,23	0,19; 0,13	0,09; 0,48	0,16; 0,22	0,04; 0,74	0,04; 0,74	0,04; 0,74	0,04; 0,73	0,08; 0,54	0,11; 0,37	0,17; 0,18
	Зерк.	0,01; 0,94	0,09; 0,45	-0,01; 0,99	-0,01; 0,93	-0,12; 0,32	-0,16; 0,20	-0,12; 0,32	-0,12; 0,32	-0,12; 0,32	-0,04; 0,76	-0,07; 0,59	-0,06; 0,64	-0,10; 0,41
	3 см	0,19; 0,13	0,03; 0,82	0,10; 0,42	0,08; 0,51	0,19; 0,13	0,12; 0,34	0,30; 0,81	0,30; 0,81	0,30; 0,81	-0,07; 0,60	-0,07; 0,56	-0,03; 0,81	0,07; 0,57
	Зерк.	0,03; 0,83	0,001; 1,00	0,01; 0,96	-0,06; 0,62	0,11; 0,40	0,13; 0,29	0,06; 0,65	0,06; 0,65	0,06; 0,65	-0,03; 0,81	0,06; 0,65	0,02; 0,90	0,06; 0,64
ЗНБК	И	-0,30; <b>0,003</b>	-0,19; 0,06	-0,25; <b>0,016</b>	-0,27; <b>0,007</b>	-0,04; 0,67	-0,09; 0,38	-0,07; 0,49	-0,07; 0,52	-0,07; 0,52	-0,04; 0,71	-0,02; 0,82	-0,07; 0,48	-0,16; 0,13
	К	-0,15; 0,14	-0,03; 0,77	-0,09; 0,37	-0,10; 0,32	-0,10; 0,31	-0,03; 0,76	-0,08; 0,43	-0,07; 0,50	-0,07; 0,50	0,01; 0,90	0,02; 0,82	-0,02; 0,86	-0,06; 0,53
ПНБК	И	-0,14; 0,18	-0,14; 0,17	-0,20; <b>0,044</b>	-0,08; 0,46	-0,13; 0,22	-0,14; 0,16	-0,15; 0,14	-0,14; 0,16	-0,14; 0,16	0,02; 0,85	-0,08; 0,41	-0,09; 0,41	-0,20; 0,054
	К	-0,03; 0,75	-0,14; 0,18	-0,07; 0,52	-0,18; 0,07	0,01; 0,92	-0,04; 0,73	-0,19; 0,07	-0,18; 0,08	-0,18; 0,08	0,01; 0,90	-0,01; 0,93	-0,03; 0,78	-0,11; 0,28
КВК	И	-0,23; <b>0,022</b>	-0,10; 0,32	-0,24; <b>0,016</b>	-0,10; 0,32	0,08; 0,43	-0,01; 0,99	-0,03; 0,80	-0,03; 0,76	-0,03; 0,76	-0,06; 0,54	-0,12; 0,26	-0,10; 0,35	-0,11; 0,29



	К	-0,15; 0,14	-0,13; 0,21	-0,15; 0,16	-0,09; 0,36	-0,07; 0,48	-0,04; 0,68	0,01; 0,94	-0,003; 0,98	-0,003; 0,98	0,07; 0,53	0,03; 0,78	0,05; 0,65	-0,05; 0,63
ВМТ	И	0,001; 0,99	0,14; 0,16	0,03; 0,75	0,20; 0,054	-0,04; 0,71	0,12; 0,24	0,04; 0,66	0,05; 0,63	0,05; 0,63	0,11; 0,27	0,03; 0,77	0,05; 0,65	0,09; 0,37
	К	-0,01; 0,89	-0,06; 0,55	-0,04; 0,69	-0,03; 0,79	-0,09; 0,37	0,02; 0,87	0,10; 0,35	0,10; 0,35	0,10; 0,35	-0,03; 0,78	-0,10; 0,34	-0,06; 0,54	-0,01; 0,95
Мост	И	-0,06; 0,61	0,21; 0,06	0,001; 1,00	0,10; 0,43	-0,05; 0,63	-0,02; 0,85	0,13; 0,24	0,13; 0,26	0,13; 0,26	0,05; 0,65	-0,02; 0,89	0,04; 0,70	0,04; 0,70
	К	0,01; 0,92	0,04; 0,71	-0,04; 0,74	-0,04; 0,74	-0,10; 0,43	-0,10; 0,38	0,05; 0,63	0,07; 0,52	0,07; 0,52	0,17; 0,12	0,06; 0,61	0,13; 0,24	0,02; 0,89
ВПП	И	-0,14; 0,18	-0,08; 0,43	-0,14; 0,18	0,04; 0,72	-0,04; 0,68	-0,10; 0,32	-0,23; <b>0,022</b>	-0,24; <b>0,020</b>	-0,24; <b>0,020</b>	-0,06; 0,53	0,03; 0,78	0,005; 0,96	-0,18; 0,08
	К	-0,10; 0,33	-0,26; <b>0,009</b>	-0,19; 0,058	-0,08; 0,44	-0,19; 0,06	-0,17; 0,10	-0,29; <b>0,004</b>	-0,29; <b>0,004</b>	-0,29; <b>0,004</b>	-0,07; 0,52	-0,13; 0,2061	-0,16; 0,12	-0,26; <b>0,009</b>
НФОП	И	-0,15; 0,14	-0,04; 0,68	-0,12; 0,25	-0,09; 0,40	-0,14; 0,16	-0,06; 0,58	-0,15; 0,14	-0,16; 0,18	-0,16; 0,18	-0,05; 0,66	0,07; 0,50	0,02; 0,82	-0,10; 0,32
	К	-0,17; 0,10	-0,10; 0,32	-0,14; 0,18	0,09; 0,93	-0,13; 0,22	-0,09; 0,41	-0,28; <b>0,005</b>	-0,28; <b>0,005</b>	-0,28; <b>0,005</b>	0,04; 0,70	-0,11; 0,30	-0,07; 0,49	-0,18; 0,08
ЦП	И	-0,11; 0,28	-0,06; 0,53	-0,17; 0,09	0,22; <b>0,031</b>	-0,01; 0,89	-0,01; 0,92	-0,06; 0,58	-0,07; 0,52	-0,07; 0,52	-0,02; 0,83	-0,10; 0,38	-0,08; 0,42	-0,10; 0,33
	К	-0,14; 0,17	-0,22; <b>0,029</b>	-0,23; <b>0,026</b>	0,07; 0,50	-0,02; 0,85	0,01; 0,94	-0,29; <b>0,004</b>	-0,29; <b>0,004</b>	-0,29; <b>0,004</b>	0,01; 0,92	-0,13; 0,20	-0,10; 0,32	-0,20; <b>0,045</b>

Как представлено в табл. 22, наблюдалась отрицательная корреляция между количеством ПВП (на стороне очага, в противоположном полушарии и в сумме) и показателями ФА ВПП с обеих сторон, а также НФОП и ЦП интактного полушария. Число лакун на стороне инфаркта отрицательно взаимосвязано с ФА КВК и ЗНВК со стороны поражения. Количество лакун контралатерального полушария сопряжено со значением ФА ВПП и ЦП интактного полушария. Суммарное количество лакун отрицательно коррелировало с ФА ЗНВК и ПНВК со стороны очага, а также ФА ЦП противоположного полушария. Наблюдалась обратная корреляционная зависимость между выраженностью передней перивентрикулярной ГБВ и показателями ФА ЗНВК на стороне поражения. Выявлена положительная корреляция между передней перивентрикулярной ГБВ и ФА ЦП интактного полушария. Результат ШБМС сопряжен со значением ФА ВПП и ЦП контралатерального полушария.

#### **4.2.2. Фракционная анизотропия и число лакун.**

Пациенты с наличием от 1 до 4 лакун отличались от больных без лакун более низкими значениями ФА контралатеральных ЦП и ВПП, тогда как пациенты с 5-10 лакунами в сравнении с больными без лакун характеризовались меньшим значением ФА ипсилатеральной ЗНВК (0,68 (0,60-0,70) vs 0,70 (0,68-0,75),  $p=0,007$ ; 0,64 (0,58-0,69) vs 0,67 (0,62-0,71),  $p=0,034$  и 0,64 (0,56-0,71) vs 0,70 (0,66-0,74),  $p=0,029$  соответственно).

#### **4.2.3. Фракционная анизотропия и выраженность периваскулярных пространств.**

Различия в показателях ФА в зависимости от выраженности ПВП представлены в табл. 23 и на рис. 28.

Таблица 23. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от выраженности периваскулярных пространств.

Зона	0-20*	21-50**	51-100***	>100****	Mann-Whitney p-value
КВК и	0,70 (0,62-0,75)	0,68 (0,61-0,70)	0,66 (0,62-0,72)	0,67 (0,63-0,73)	*_*** <b>0,034</b>
Мост и	0,64 (0,56-0,66)	0,58 (0,52-0,62)	0,60 (0,51-0,67)	0,65 (0,60-0,69)	*_*** <b>0,021</b> **_***** <b>0,004</b>
ВПП и	0,68 (0,61-0,71)	0,60 (0,58-0,65)	0,59 (0,53-0,64)	0,60 (0,46-0,67)	*_*** <b>0,036</b> *_*** <b>0,009</b> *_***** <b>0,028</b>
З см от очага к	0,35 (0,33-0,38)	0,42 (0,38-0,46)	0,44 (0,38-0,47)	0,38 (0,33-0,43)	*_*** <b>0,005</b> *_*** <b>0,011</b>
ПНВК к	0,72 (0,69-0,74)	0,68 (0,58-0,70)	0,68 (0,66-0,72)	0,66 (0,62-0,69)	*_*** <b>0,005</b> *_***** <b>0,004</b>
ЦП к	0,75 (0,71-0,77)	0,69 (0,62-0,71)	0,68 (0,65-0,73)	0,68 (0,58-0,70)	*_*** <b>&lt;0,001</b> *_*** <b>0,006</b> *_***** <b>&lt;0,001</b>
НФОП к	0,70 (0,64-0,73)	0,66 (0,58-0,71)	0,64 (0,59-0,67)	0,63 (0,56-0,67)	*_*** <b>0,016</b> *_***** <b>0,005</b>
ВМТ к	0,82 (0,78-0,84)	0,76 (0,71-0,79)	0,81 (0,79-0,84)	0,81 (0,73-0,85)	*_*** <b>0,006</b> *_***** <b>0,002</b>
ВПП к	0,70 (0,66-0,75)	0,66 (0,61-0,70)	0,64 (0,60-0,69)	0,59 (0,54-0,67)	*_*** <b>0,034</b> *_*** <b>0,014</b> *_***** <b>0,003</b>

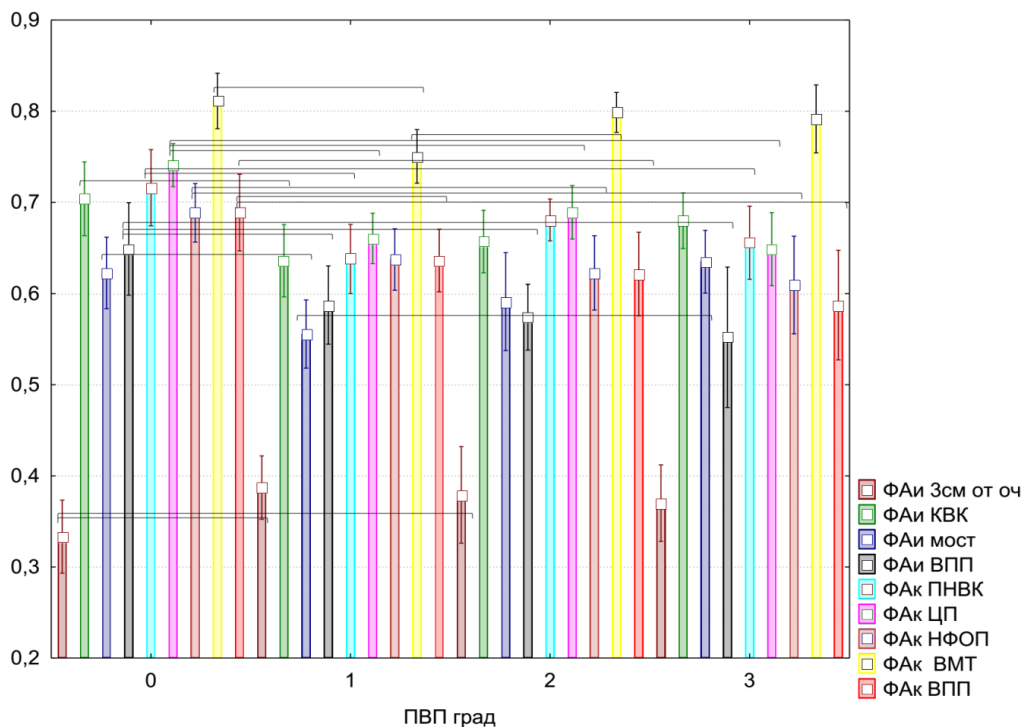


Рисунок 28. Различия во фракционной анизотропии в зависимости от выраженности периваскулярных пространств.

При увеличении выраженности ПВП от 0 (1-20) до 3 (>100) степени отмечалось снижение ФА большинства изученных трактов. Наибольшие различия наблюдались в ФА контралатерального ЦП и обоих ВПП, а также ПНВК, НФОП, ВМТ на стороне интактного полушария и КСТ на уровне моста на стороне поражения (табл. 23, рис. 28).

#### 4.2.4. Фракционная анизотропия и гиперинтенсивность белого вещества.

Различия в показателях ФА в зависимости от выраженности ГБВ представлены в табл. 24 и на рис. 29.

Таблица 24. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от выраженности гиперинтенсивности белого вещества.

Зона	Fazekas 0*	Fazekas 1**	Fazekas 2***	Fazekas 3****	Mann-Whitney p-value
ПНВК и	0,70 (0,65-0,75)	0,65 (0,60-0,70)	0,62 (0,58-0,68)	0,64 (0,57-0,72)	*_**** <b>0,017</b>
ПНВК к	0,71 (0,69-0,73)	0,67 (0,62-0,72)	0,67 (0,62-0,69)	0,68 (0,66-0,71)	*_**** <b>0,020</b>
ЦП и	0,68 (0,64-0,76)	0,65 (0,60-0,68)	0,64 (0,62-0,69)	0,68 (0,61-0,70)	*_**** <b>0,046</b>
ВПП и	0,68 (0,64-0,72)	0,60 (0,56-0,69)	0,60 (0,53-0,62)	0,61 (0,55-0,67)	*_**** <b>0,008</b>
НФОП и	0,65 (0,55-0,71)	0,62 (0,54-0,67)	0,59 (0,53-0,63)	0,62 (0,58-0,67)	***_**** <b>0,032</b>
3 см от очага к	0,35 (0,33-0,40)	0,42 (0,39-0,46)	0,37 (0,33-0,41)	0,45 (0,42-0,47)	**_**** <b>0,030</b> ***_**** <b>0,018</b>

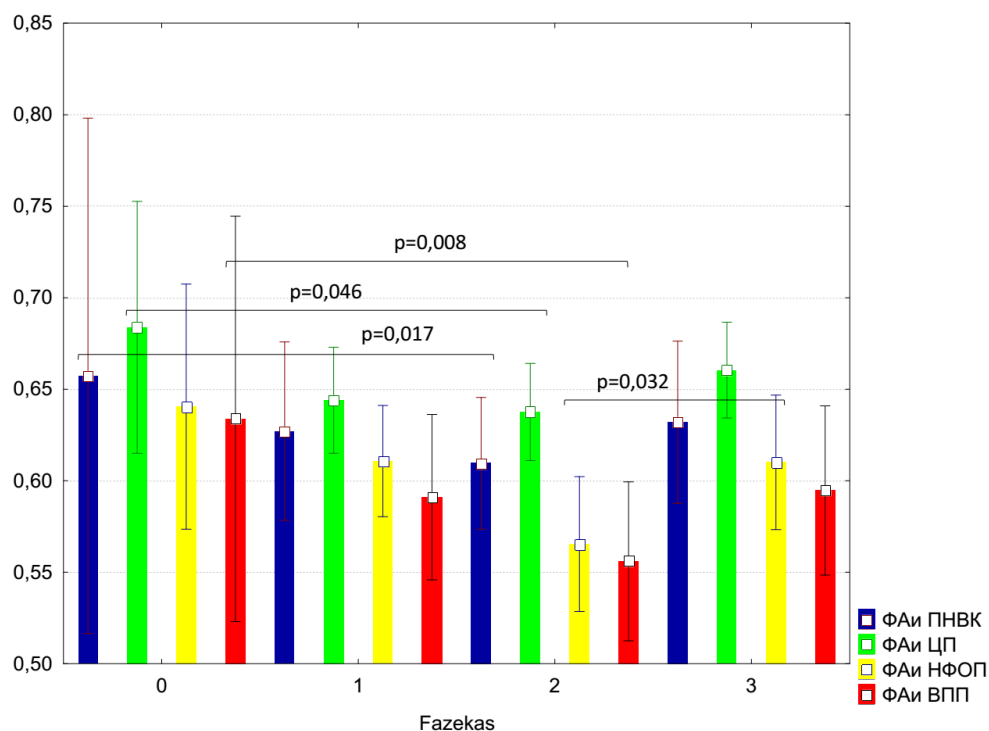


Рисунок 29. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от выраженности гиперинтенсивности белого вещества.

У пациентов с Fazekas 2 по сравнению с Fazekas 0 выявлены более низкие показатели ФА ПНВК с обеих сторон, а также ипсилатеральных ЦП и ВПП, тогда как при Fazekas 3 в сравнении с Fazekas 2 отмечалась более высокая ФА НФОП на стороне очага (табл. 24, рис. 29).

#### 4.2.5. Фракционная анизотропия и церебральные микрокровоизлияния.

Наличие от 1 до 4 ЦМК в сравнении с их отсутствием сопровождалось более низкой ФА ВПП интактного полушария, тогда как наличие от 5 до 10 ЦМК в сравнении с их отсутствием связано со снижением ФА ипсилатерального КВК (0,61 (0,51-0,68) vs 0,66 (0,61-0,70),  $p=0,018$  и 0,62 (0,57-0,69) vs 0,68 (0,62-0,74),  $p=0,023$  соответственно).

#### 4.2.6. Фракционная анизотропия и шкала болезни мелких сосудов.

Различия в показателях ФА в зависимости от результата ШБМС представлены в табл. 25 и рис. 30.

Таблица 25. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от результата шкалы болезни мелких сосудов.

Зона	ШБМС 0-4 б.	ШБМС>4 б.	Mann-Whitney p-value
ЗНВК и	0,70 (0,65-0,74)	0,68 (0,61-0,71)	<b>0,035</b>
ВПП и	0,62 (0,58-0,68)	0,59 (0,51-0,65)	<b>0,032</b>
ВПП к	0,67 (0,62-0,71)	0,63 (0,56-0,69)	<b>0,006</b>
ЦП к	0,70 (0,66-0,74)	0,68 (0,59-0,71)	0,051

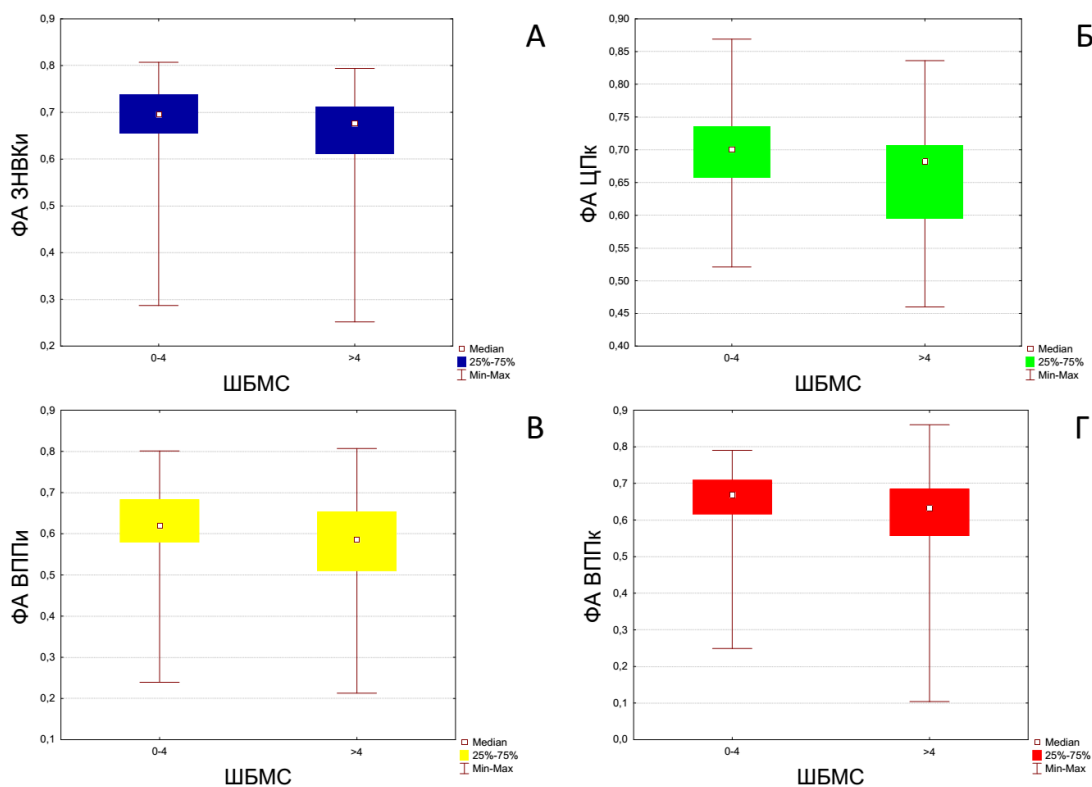


Рисунок 30. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от результата шкалы болезни мелких сосудов.

Пациенты с большей выраженностью ШБМС характеризовались более низкими показателями ФА ипсилатеральной ЗНВК, ВПП с обеих сторон и контралатерального ЦП (табл. 25, рис. 30).

### 4.3. Взаимосвязь скорости мозгового кровотока с маркерами церебральной болезни мелких сосудов.

#### 4.3.1. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока с маркерами церебральной болезни мелких сосудов.

Результаты корреляционного анализа СМК с маркерами ЦБМС. представлены в табл. 26.

Таблица 26. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока по зонам в соответствии с ASPECTS и маркерами церебральной болезни мелких сосудов.

ПВП	Лакуны																																																																																	
	И	О		К		И		К		И		К		И		К		И		К		И		К																																																										
		И	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К																																																									
0,01; 0,96	0,05; 0,64	-0,08; 0,47	-0,04; 0,71	-0,05; 0,60	-0,18; 0,08	0,02; 0,83	-0,04; 0,68	-0,06; 0,60	-0,12; 0,23	-0,04; 0,74	-0,17; 0,10	-0,17; 0,10	-0,03; 0,75	-0,07; 0,56	-0,01; 0,93	-0,09; 0,39	-0,03; 0,79	-0,16; 0,12	-0,04; 0,68	-0,06; 0,58	-0,01; 0,97	-0,04; 0,74	-0,04; 0,70	0,08; 0,43	0,04; 0,68	0,14; 0,18	0,03; 0,77	-0,11; 0,31	-0,14; 0,19	-0,04; 0,69	0,05; 0,65	0,02; 0,86	0,09; 0,39	0,09; 0,39	-0,03; 0,80	-0,05; 0,67	-0,10; 0,35	0,09; 0,39	-0,02; 0,85	0,03; 0,76	0,01; 0,91	0,03; 0,76	-0,02; 0,86	0,24; <b>0,040</b>	0,26; <b>0,025</b>	-0,05; 0,63	-0,12; 0,28	0,01; 0,90	-0,09; 0,39	-0,07; 0,54	-0,12; 0,30	-0,17; 0,13	0,01; 0,90	0,02; 0,83	-0,19; 0,07	-0,18; 0,10	-0,01; 0,90	-0,09; 0,38	-0,03; 0,76	0,01; 0,91	-0,2; 0,07	-0,09; 0,42	-0,02; 0,86	-0,09; 0,38	-0,01; 0,90	0,09; 0,38	0,03; 0,76	0,01; 0,91	-0,02; 0,85	0,24; <b>0,040</b>	0,26; <b>0,025</b>	-0,03; 0,81	-0,18; 0,10	-0,01; 0,90	0,09; 0,38	0,03; 0,76	0,01; 0,91	-0,02; 0,86	0,24; <b>0,040</b>	0,26; <b>0,025</b>	-0,03; 0,81	-0,18; 0,10





Очаг	ШБМС	О		К
-0,18; 0,08	-0,02; 0,87	-0,08; 0,43	-0,11; 0,29	
-0,25; <b>0,017</b>	-0,11; 0,29	-0,13; 0,20	-0,14; 0,19	
-0,22; <b>0,034</b>	-0,04; 0,73	-0,05; 0,61	-0,04; 0,69	
-0,04; 0,73	-0,19; 0,07	-0,24; <b>0,023</b>	-0,22; <b>0,035</b>	
-0,22; <b>0,037</b>	-0,004; 0,97	0,02; 0,87	-0,03; 0,79	
-0,17; 0,10	-0,04; 0,73	-0,07; 0,53	-0,06; 0,55	
-0,11; 0,31	-0,09; 0,39	-0,09; 0,38	-0,06; 0,56	
-0,06; 0,55	0,06; 0,58	-0,04; 0,71	-0,12; 0,26	
-0,41; <b>&lt;0,001</b>	-0,05; 0,64	-0,07; 0,53	-0,03; 0,75	
-0,15; 0,15	-0,02; 0,85	-0,04; 0,68	-0,10; 0,33	
-0,22; <b>0,036</b>	-0,02; 0,87	-0,09; 0,41	-0,03; 0,79	
-0,03; 0,81	-0,04; 0,73	0,03; 0,77	0,05; 0,62	
-0,22; <b>0,033</b>	0,03; 0,80	-0,09; 0,39	-0,09; 0,38	
-0,14; 0,19	0,01; 0,92	-0,01; 0,92	0,05; 0,66	
-0,26; <b>0,011</b>	-0,02; 0,88	-0,02; 0,85	-0,01; 0,94	
-0,13; 0,22	-0,12; 0,26	-0,07; 0,50	-0,10; 0,35	
-0,31; <b>0,003</b>	-0,05; 0,63	-0,14; 0,20	-0,16; 0,14	
-0,28; <b>0,007</b>	-0,06; 0,59	-0,09; 0,38	-0,09; 0,39	
-0,19; 0,08	0,06; 0,56	-0,01; 0,95	0,02; 0,85	
-0,24; <b>0,023</b>	-0,07; 0,52	-0,003; 0,98	0,02; 0,85	
-0,39; <b>&lt;0,001</b>	-0,09; 0,38	-0,07; 0,49	-0,07; 0,51	
-0,24; <b>0,019</b>	-0,10; 0,33	-0,12; 0,26	-0,13; 0,23	
-0,17; 0,10	0,05; 0,63	-0,03; 0,79	-0,05; 0,63	
-0,13; 0,20	-0,12; 0,25	-0,12; 0,26	-0,08; 0,44	
-0,34; <b>0,001</b>	0,07; 0,53	0,02; 0,87	0,003; 0,98	
-0,24; <b>0,022</b>	0,06; 0,59	-0,03; 0,80	-0,004; 0,97	
-0,17; 0,14	-0,08; 0,50	-0,17; 0,13	-0,17; 0,13	
0,004; 0,97	-0,08; 0,45	-0,13; 0,25	-0,13; 0,24	
-0,27; <b>0,019</b>	0,06; 0,59	-0,06; 0,59	-0,06; 0,59	
-0,27; <b>0,018</b>	-0,01; 0,90	-0,04; 0,72	-0,02; 0,87	
-0,24; <b>0,030</b>	-0,03; 0,78	-0,05; 0,67	-0,03; 0,79	
-0,21; 0,06	-0,18; 0,11	-0,07; 0,52	-0,05; 0,65	

Как следует из табл. 26, число лакун на стороне инфаркта обратно ассоциировано с СМК в зоне интактного I. Суммарное количество лакун связано с показателем перфузии в проекции L, как на стороне очага, так и противоположного полушария. Выраженность задней перивентрикулярной ГБВ положительно коррелировала с СМК в проекции С на стороне поражения. Наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость между количеством ЦМК на стороне интактного полушария и в сумме и СМК в зоне М1 контралатерального полушария. Множественные отрицательные корреляции (М1, М5 с обеих сторон, белое вещество М2, М6 на стороне очага, кора М3, М4 с обеих сторон, С, L и I на стороне поражения) наблюдались для размера очага острого инфаркта. Результаты корреляционного анализа значимо не менялись у пациентов с разной степенью выраженности ГБВ и результатом ШБМС. При подгрупповом анализе не выявлено категорий пациентов с принципиально иным паттерном корреляций.

#### **4.3.2. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока с фракционной анизотропией.**

Результаты корреляционного анализа СМК по зонам в соответствии с ASPECTS и показателями ФА представлены в табл. 27.

Таблица 27. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока по зонам в соответствии с ASPECTS и фракционной анизотропии.

		очаг																													
		3		3 см пери		3		Сам		M1		M2		M3		M4		M5		M6		C		IC		L		I			
										и	к	и	к	и	к	и	к	и	к	и	к	и	к	и	к	и	к	и	к	и	к
К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б		
0,14; 0,28	0,15; 0,24	0,12; 0,37	0,16; 0,21	0,04; 0,75	-0,04; 0,77	0,18; 0,17	0,09; 0,49	0,07; 0,58	-0,0; 1,00	0,24; 0,07	0,16; 0,23	0,11; 0,38	-0,03; 0,80	0,10; 0,45	0,04; 0,74	0,10; 0,44	0,16; 0,23	0,07; 0,60	0,07; 0,60	0,29; <b>0,022</b>	-0,07; 0,61	0,19; 0,14	0,12; 0,37	0,25; 0,06	0,09; 0,48	0,28; <b>0,045</b>	0,20; 0,17	0,06; 0,68	0,09; 0,54	0,18; 0,19	0,10; 0,48
0,35; <b>0,006</b>	0,23; 0,08	0,21; 0,10	0,07; 0,60	0,22; 0,09	-0,01; 0,92	0,10; 0,46	0,01; 0,97	0,18; 0,16	0,07; 0,59	0,22; 0,09	-0,01; 0,95	0,25; 0,06	0,03; 0,81	0,28; <b>0,029</b>	-0,02; 0,86	0,21; 0,11	0,09; 0,49	0,08; 0,52	0,04; 0,79	0,29; <b>0,022</b>	0,25; <b>0,050</b>	0,27; <b>0,034</b>	0,22; 0,10	0,23; 0,08	0,11; 0,41	0,22; 0,12	0,24; 0,09	0,10; 0,49	-0,02; 0,88	0,14; 0,30	-0,04; 0,77
0,14; 0,28	0,08; 0,55	0,02; 0,89	0,18; 0,16	-0,05; 0,70	-0,20; 0,13	-0,003; ,98	0,01; 0,96	-0,03; 0,81	-0,12; 0,36	0,09; 0,48	-0,03; 0,80	0,09; 0,48	-0,03; 0,80	-0,01; 0,96	-0,08; 0,56	0,01; 0,94	0,01; 0,94	-0,16; 0,21	-0,09; 0,49	0,01; 0,93	-0,03; 0,80	-0,07; 0,57	0,05; 0,71	-0,04; 0,76	-0,08; 0,54	0,04; 0,77	0,24; 0,09	-0,19; 0,20	0,04; 0,77	-0,10; 0,46	0,005; 0,97
-0,01; 0,97	-0,09; 0,50	-0,03; 0,83	-0,25; <b>0,050</b>	0,13; 0,33	-0,12; 0,36	-0,09; 0,51	0,002; 0,99	0,07; 0,57	-0,06; 0,64	-0,06; 0,64	-0,10; 0,45	-0,10; 0,43	-0,14; 0,28	0,02; 0,90	-0,24; 0,07	0,05; 0,70	0,05; 0,70	-0,11; 0,41	-0,16; 0,24	0,05; 0,69	0,17; 0,20	-0,01; 0,91	-0,07; 0,57	-0,07; 0,59	-0,06; 0,64	0,14; 0,33	0,01; 0,93	-0,01; 0,95	0,02; 0,89	-0,20; 0,13	-0,06; 0,65

КВК		ПШВК		ЗНВК	
К	И	К	И	К	И
0,16; 0,14	0,06; 0,60	0,08; 0,43	0,15; 0,16	-0,06; 0,57	0,05; 0,65
0,17; 0,11	0,16; 0,14	0,23; <b>0,032</b>	0,20; 0,06	-0,08; 0,47	0,13; 0,24
0,18; 0,10	0,09; 0,39	0,11; 0,32	0,22; <b>0,037</b>	-0,07; 0,53	0,10; 0,35
0,08; 0,46	0,01; 0,91	0,14; 0,20	0,27; <b>0,010</b>	-0,11; 0,30	0,09; 0,43
0,11; 0,29	0,03; 0,78	0,04; 0,73	0,05; 0,63	-0,16; 0,13	0,08; 0,48
0,07; 0,53	-0,03; 0,79	0,05; 0,66	0,13; 0,21	-0,23; <b>0,031</b>	0,09; 0,34
0,20; 0,06	0,04; 0,71	-0,01; 0,94	0,14; 0,19	-0,07; 0,49	-0,03; 0,77
0,08; 0,47	0,05; 0,67	0,16; 0,14	0,25; <b>0,018</b>	-0,05; 0,61	0,14; 0,20
0,08; 0,43	0,06; 0,55	0,06; 0,59	0,11; 0,32	-0,24; <b>0,021</b>	0,10; 0,37
0,23; <b>0,033</b>	0,09; 0,38	0,11; 0,32	0,17; 0,11	-0,08; 0,45	0,16; 0,13
0,22; <b>0,037</b>	0,03; 0,79	0,12; 0,25	0,19; 0,07	-0,06; 0,60	0,09; 0,40
0,30; <b>0,003</b>	0,09; 0,40	0,26; <b>0,013</b>	0,24; <b>0,022</b>	-0,08; 0,44	0,14; 0,20
0,05; 0,67	0,06; 0,57	0,14; 0,19	0,11; 0,30	-0,16; 0,14	0,02; 0,87
-0,07; 0,52	-0,07; 0,53	0,01; 0,92	0,11; 0,32	-0,17; 0,10	0,01; 0,94
0,16; 0,13	0,10; 0,37	0,13; 0,22	0,13; 0,22	-0,13; 0,22	0,09; 0,41
0,12; 0,28	0,07; 0,49	0,21; <b>0,043</b>	0,30; <b>0,004</b>	-0,07; 0,50	0,18; 0,08
0,14; 0,18	0,22; <b>0,034</b>	0,13; 0,21	0,20; 0,06	-0,22; <b>0,039</b>	0,17; 0,12
0,23; <b>0,033</b>	0,15; 0,17	0,18; 0,09	0,22; <b>0,036</b>	-0,09; 0,41	0,12; 0,26
0,14; 0,20	0,10; 0,37	0,21; <b>0,044</b>	0,20; 0,06	-0,07; 0,49	0,10; 0,38
0,24; <b>0,025</b>	0,11; 0,30	0,15; 0,16	0,23; <b>0,031</b>	-0,04; 0,74	0,12; 0,26
0,14; 0,19	0,18; 0,10	0,08; 0,44	0,15; 0,17	-0,29; <b>0,006</b>	0,07; 0,51
0,18; 0,10	0,26; <b>0,015</b>	0,04; 0,68	0,21; 0,052	-0,24; <b>0,023</b>	0,11; 0,31
0,24; <b>0,023</b>	0,04; 0,69	0,20; 0,06	0,23; <b>0,032</b>	-0,06; 0,56	0,04; 0,68
0,28; <b>0,008</b>	0,25; <b>0,017</b>	0,17; 0,11	0,35; <b>0,001</b>	-0,09; 0,41	0,13; 0,22
0,20; 0,07	0,03; 0,80	0,16; 0,15	0,09; 0,40	-0,04; 0,69	0,03; 0,79
0,03; 0,77	0,09; 0,43	0,03; 0,79	0,12; 0,26	-0,08; 0,47	0,11; 0,30
-0,0; 1,00	0,06; 0,60	0,06; 0,61	0,16; 0,16	-0,18; 0,12	0,08; 0,46
0,03; 0,80	0,02; 0,84	0,02; 0,84	0,15; 0,19	-0,07; 0,56	0,09; 0,44
0,13; 0,26	0,15; 0,20	0,14; 0,24	0,22; 0,06	-0,08; 0,49	0,10; 0,38
0,18; 0,13	0,01; 0,93	0,08; 0,49	0,03; 0,79	-0,06; 0,59	-0,04; 0,73
0,36; <b>0,001</b>	0,19; 0,09	0,14; 0,21	0,23; <b>0,041</b>	-0,11; 0,35	0,18; 0,11
0,17; 0,13	0,14; 0,19	0,04; 0,73	0,12; 0,27	-0,16; 0,16	0,14; 0,22

ВПП		Мост		ВМТ	
К	И	К	И	К	И
-0,16; 0,14	-0,04; 0,74	0,18; 0,11	0,01; 0,94	0,14; 0,19	0,04; 0,73
0,05; 0,65	0,14; 0,19	<b>0,27; 0,019</b>	0,08; 0,50	0,04; 0,69	0,09; 0,39
-0,15; 0,17	-0,05; 0,63	<b>0,30; 0,008</b>	0,08; 0,48	0,08; 0,45	0,14; 0,17
0,09; 0,38	0,09; 0,38	<b>0,30; 0,007</b>	0,03; 0,80	-0,05; 0,66	0,13; 0,22
-0,16; 0,14	0,11; 0,28	0,15; 0,20	-0,18; 0,13	0,03; 0,77	-0,06; 0,57
-0,07; 0,49	0,10; 0,37	0,05; 0,67	-0,06; 0,60	-0,07; 0,54	-0,09; 0,41
-0,09; 0,41	-0,01; 0,94	<b>0,28; 0,015</b>	0,03; 0,77	0,08; 0,45	0,08; 0,44
0,02; 0,86	-0,01; 0,89	<b>0,30; 0,008</b>	0,13; 0,27	-0,01; 0,95	0,06; 0,54
-0,21; 0,051	0,15; 0,16	0,10; 0,37	-0,06; 0,63	0,07; 0,53	-0,08; 0,46
-0,02; 0,86	0,13; 0,23	0,11; 0,36	-0,04; 0,76	0,09; 0,39	0,02; 0,83
-0,04; 0,70	0,08; 0,44	0,22; 0,06	-0,01; 0,91	0,16; 0,14	0,20; 0,06
0,12; 0,24	0,08; 0,47	0,22; 0,06	-0,06; 0,62	0,001; 1,00	0,04; 0,73
-0,16; 0,13	-0,02; 0,83	0,03; 0,78	0,17; 0,14	0,07; 0,49	0,003; 0,98
-0,24; <b>0,023</b>	-0,04; 0,71	0,12; 0,31	-0,07; 0,57	-0,10; 0,37	-0,0; 1,00
-0,16; 0,14	0,02; 0,83	<b>0,31; 0,007</b>	0,03; 0,79	0,14; 0,20	0,07; 0,51
-0,02; 0,85	0,02; 0,82	<b>0,33; 0,004</b>	0,13; 0,26	0,14; 0,20	0,17; 0,11
-0,06; 0,59	0,14; 0,20	0,07; 0,55	-0,01; 0,90	0,11; 0,32	0,02; 0,88
-0,16; 0,13	0,15; 0,16	<b>0,24; 0,035</b>	0,09; 0,42	0,09; 0,40	0,16; 0,14
-0,03; 0,80	0,02; 0,86	0,15; 0,20	0,01; 0,93	0,22; <b>0,034</b>	0,19; 0,07
-0,02; 0,83	0,06; 0,56	<b>0,33; 0,004</b>	0,15; 0,21	0,03; 0,75	0,17; 0,11
-0,11; 0,32	<b>0,26; 0,015</b>	0,02; 0,84	-0,15; 0,19	0,10; 0,33	0,01; 0,96
-0,12; 0,27	<b>0,30; 0,005</b>	-0,003; 0,98	-0,03; 0,83	-0,04; 0,73	-0,01; 0,91
0,01; 0,94	0,03; 0,76	0,20; 0,08	0,01; 0,91	0,18; 0,08	<b>0,27; 0,011</b>
0,14; 0,18	0,07; 0,52	<b>0,23; 0,050</b>	0,07; 0,58	0,12; 0,25	0,13; 0,23
-0,06; 0,57	0,08; 0,46	0,19; 0,12	-0,01; 0,94	0,16; 0,13	0,13; 0,23
-0,25; <b>0,023</b>	0,01; 0,92	0,18; 0,13	0,03; 0,78	0,14; 0,19	0,08; 0,46
-0,03; 0,81	-0,02; 0,84	0,09; 0,46	-0,13; 0,31	0,22; 0,06	0,004; 0,97
-0,003; 0,98	-0,11; 0,36	0,004; 0,97	-0,08; 0,53	0,10; 0,38	-0,06; 0,59
0,04; 0,75	0,22; 0,06	-0,06; 0,67	-0,10; 0,44	0,11; 0,37	-0,01; 0,96
-0,03; 0,78	0,17; 0,15	-0,02; 0,86	-0,10; 0,45	0,03; 0,80	0,01; 0,95
0,06; 0,59	0,19; 0,08	0,21; 0,09	-0,003; 0,98	0,19; 0,09	0,20; 0,07
-0,10; 0,37	0,16; 0,16	<b>0,25; 0,035</b>	0,10; 0,40	-0,006; 0,96	0,03; 0,79

ЦП		НФОП	
К	И	К	И
0,07; 0,53	-0,10; 0,35	-0,06; 0,55	-0,10; 0,35
0,11; 0,29	0,14; 0,18	0,05; 0,63	0,17; 0,11
-0,01; 0,94	-0,003; 0,98	-0,05; 0,62	-0,11; 0,29
0,04; 0,69	0,13; 0,21	0,09; 0,38	0,13; 0,21
0,06; 0,61	-0,09; 0,41	-0,12; 0,27	0,01; 0,92
0,07; 0,51	0,12; 0,26	-0,01; 0,90	0,10; 0,34
-0,01; 0,94	-0,08; 0,45	-0,04; 0,72	-0,04; 0,70
0,04; 0,68	0,13; 0,24	0,04; 0,68	0,04; 0,70
0,02; 0,86	-0,11; 0,31	-0,08; 0,48	-0,03; 0,78
0,20; 0,05	0,12; 0,21	0,05; 0,61	-0,02; 0,82
0,09; 0,41	0,02; 0,87	0,03; 0,75	0,01; 0,94
0,20; 0,06	0,14; 0,19	0,15; 0,15	0,06; 0,60
0,005; 0,96	-0,04; 0,74	-0,11; 0,31	-0,07; 0,53
-0,07; 0,54	0,0; 1,00	-0,11; 0,29	0,03; 0,80
0,004; 0,97	-0,08; 0,48	-0,08; 0,44	-0,05; 0,67
0,19; 0,08	0,09; 0,41	0,12; 0,28	0,16; 0,13
0,20; 0,07	0,04; 0,74	0,02; 0,85	0,10; 0,37
0,13; 0,24	0,04; 0,70	0,07; 0,54	0,08; 0,47
0,12; 0,27	-0,02; 0,89	0,07; 0,51	-0,01; 0,92
0,02; 0,85	0,06; 0,55	0,02; 0,83	0,01; 0,95
0,13; 0,22	0,09; 0,41	-0,01; 0,94	0,12; 0,25
0,17; 0,11	0,19; 0,07	0,07; 0,53	0,23; <b>0,028</b>
0,09; 0,43	0,11; 0,31	0,08; 0,48	0,02; 0,83
0,09; 0,40	0,19; 0,08	0,15; 0,16	0,14; 0,18
0,07; 0,54	-0,08; 0,45	0,005; 0,96	0,01; 0,93
-0,11; 0,33	-0,20; 0,07	-0,23; <b>0,035</b>	-0,13; 0,25
0,23; <b>0,048</b>	-0,12; 0,30	-0,02; 0,88	0,05; 0,69
-0,01; 0,91	-0,18; 0,13	-0,16; 0,18	-0,21; 0,07
0,14; 0,25	0,01; 0,96	0,08; 0,49	0,02; 0,88
-0,02; 0,89	-0,18; 0,13	-0,11; 0,34	-0,02; 0,89
0,22; <b>0,046</b>	0,16; 0,14	0,10; 0,36	0,20; 0,07
0,13; 0,25	-0,01; 0,96	0,05; 0,65	0,12; 0,29

Как представлено в табл. 27 и на рис. 31, ФА в очаге инфаркта обратно ассоциирована с СМК в белом веществе М1 зоны интактного полушария. Так же наблюдалась положительная корреляция между показателями ФА перифокально и СМК в коре М1 зоны на стороне поражения, М4 зоны противоположного полушария, а также М6 с обеих сторон. Выявлена отрицательная взаимосвязь между показателями ФА ЗНВК интактного полушария и СМК в зонах М2, М3, М5 и М6 на стороне инфаркта. Широкий пространственный спектр перфузионных корреляций (М1, М6 и белое вещество М2, М3, М4 противоположного полушария, белое вещество М5 с обеих сторон, ипсилатеральный I) наблюдался для ФА ПНВК со стороны очага. Значение ФА ПНВК контралатерального полушария положительно коррелировало с СМК в белом веществе М1 зоны на стороне поражения, М3 и М4 зон со стороны интактного полушария и коре М5 контралатерального полушария. Выявлена прямая взаимосвязь между ФА КВК на стороне очага и СМК в коре М5 зоны со стороны поражения, белом веществе М6 с обеих сторон. ФА КВК интактного полушария сопряжена с СМК в зоне М3 и белом веществе М5 с обеих сторон, а также М6 противоположного полушария, I на стороне очага. Значение ФА ВМТ на стороне поражения положительно коррелировало с СМК в коре М6 зоны контралатерального полушария, а в проекции ВМТ интактного полушария – с СМК в коре М5 зоны противоположного полушария. Множественные перфузионные корреляции (М1 с обеих сторон, М2, М4 контралатерального полушария, белое вещество М5 с обеих сторон, белое вещество М6 противоположного полушария и интактный I) наблюдались для ФА моста со стороны интактного полушария. Значение ФА ВПП на стороне очага взаимосвязано с СМК в зоне М6 на стороне поражения. Выявлена положительная корреляция между ФА НФОП на стороне инфаркта и перфузией в белом веществе М6 зоны со стороны поражения. Значение



ФА НФОП контралатерального полушария прямо ассоциировано с СМК в проекции С на стороне очага. Наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость между ФА ВПП противоположного полушария и перфузией в белом веществе М4 на стороне очага и С контралатерального полушария. ФА ЦП интактного полушария сопряжена с СМК в области ІС и І на стороне поражения.

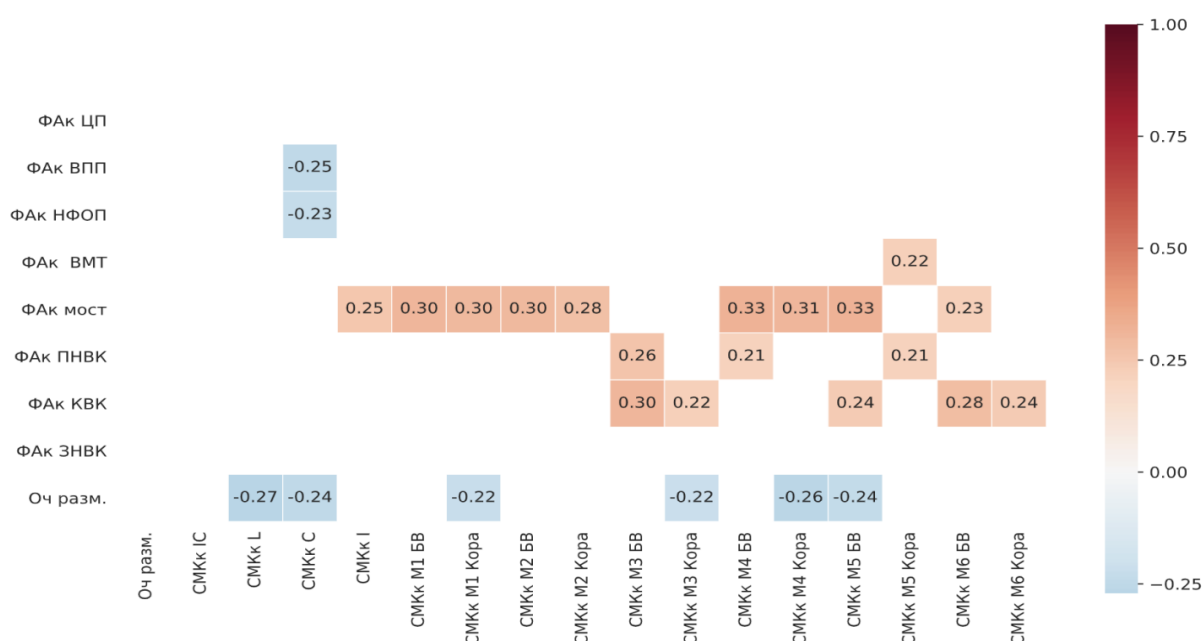


Рисунок 31. Корреляционная матрица перфузионных и диффузионно-тензорных показателей интактного полушария. Цветовая шкала соответствует коэффициенту Спирмана при  $p < 0,05$ .

#### 4.4. Взаимосвязь скорости мозгового кровотока с клиническими данными.

##### 4.4.1. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными.

Результаты корреляционного анализа СМК с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными представлены в табл. 28.



Показатели общего и биохимического анализа крови						Рост
Лимфоциты	Сег/я	Пал/я	Лейкоциты			
-0,04; 0,71	-0,02; 0,88	-0,04; 0,74	-0,02; 0,86			-0,10; 0,33
0,05; 0,67	-0,11; 0,28	0,01; 0,92	0,13; 0,23			-0,05; 0,61
-0,13; 0,22	0,08; 0,48	-0,15; 0,16	0,08; 0,44			-0,05; 0,65
-0,07; 0,52	-0,006; 0,96	0,004; 0,97	0,18; 0,08			-0,02; 0,86
-0,19; 0,07	0,11; 0,23	-0,01; 0,91	0,15; 0,16			0,04; 0,68
-0,11; 0,32	0,04; 0,70	0,006; 0,95	0,31; <b>0,003</b>			0,06; 0,58
-0,23; <b>0,028</b>	0,17; 0,12	-0,06; 0,56	0,15; 0,17			0,04; 0,69
-0,16; 0,13	0,13; 0,22	-0,04; 0,72	0,28; <b>0,007</b>			-0,01; 0,94
-0,10; 0,35	0,03; 0,76	-0,06; 0,57	0,12; 0,28			-0,12; 0,25
0,07; 0,52	-0,12; 0,28	-0,004; 0,97	0,08; 0,47			0,09; 0,41
-0,10; 0,34	0,07; 0,53	-0,13; 0,23	0,14; 0,20			0,12; 0,28
-0,05; 0,64	0,02; 0,87	0,07; 0,52	0,19; 0,08			0,12; 0,26
-0,05; 0,67	-0,03; 0,81	-0,006; 0,96	0,02; 0,82			-0,05; 0,61
-0,07; 0,50	-0,01; 0,93	-0,06; 0,55	0,13; 0,23			-0,04; 0,73
-0,17; 0,11	0,08; 0,47	-0,004; 0,97	0,13; 0,22			-0,12; 0,26
-0,006; 0,95	-0,07; 0,53	-0,05; 0,66	0,14; 0,20			-0,03; 0,77
0,005; 0,96	-0,12; 0,27	0,06; 0,55	0,02; 0,82			-0,10; 0,35
-0,06; 0,55	-0,02; 0,84	0,02; 0,89	0,02; 0,82			-0,06; 0,57
-0,08; 0,47	0,002; 0,99	-0,01; 0,95	0,17; 0,11			-0,07; 0,55
-0,05; 0,65	-0,04; 0,72	-0,06; 0,59	0,12; 0,28			-0,14; 0,21
-0,08; 0,44	-0,03; 0,80	-0,004; 0,97	0,12; 0,24			-0,12; 0,28
0,007; 0,95	-0,08; 0,45	-0,07; 0,49	0,15; 0,18			-0,03; 0,78
-0,03; 0,81	-0,04; 0,70	-0,10; 0,35	0,13; 0,24			-0,02; 0,86
-0,05; 0,62	0,03; 0,77	0,02; 0,88	0,27; <b>0,010</b>			-0,01; 0,95
0,08; 0,48	-0,13; 0,25	-0,09; 0,39	-0,13; 0,23			-0,01; 0,94
0,03; 0,81	-0,10; 0,36	-0,15; 0,17	0,04; 0,73			-0,06; 0,57
0,04; 0,75	-0,06; 0,60	-0,17; 0,13	0,08; 0,47			0,03; 0,78
0,19; 0,10	-0,14; 0,22	-0,29; <b>0,012</b>	0,10; 0,39			0,005; 0,97
0,14; 0,24	-0,26; <b>0,029</b>	-0,03; 0,79	-0,09; 0,45			-0,04; 0,72
0,18; 0,13	-0,18; 0,13	-0,16; 0,19	0,02; 0,88			-0,24; <b>0,042</b>
-0,006; 0,96	-0,09; 0,42	-0,03; 0,77	-0,08; 0,46			-0,09; 0,42
-0,12; 0,27	0,12; 0,28	-0,09; 0,43	0,05; 0,63			-0,09; 0,40

Гематокрит	Тромбоциты	Гемоглобин	Эритроциты	Моноциты
-0,18; 0,08	0,11; 0,29	-0,24; <b>0,024</b>	-0,15; 0,15	0,16; 0,14
-0,30; <b>0,004</b>	0,11; 0,29	-0,33; <b>0,001</b>	-0,26; <b>0,014</b>	0,10; 0,37
-0,20; 0,06	0,27; <b>0,010</b>	-0,21; <b>0,047</b>	-0,19; 0,08	0,29; <b>0,006</b>
-0,13; 0,21	0,12; 0,27	-0,18; 0,10	-0,05; 0,64	0,25; <b>0,016</b>
-0,23; <b>0,029</b>	0,26; <b>0,015</b>	-0,30; <b>0,005</b>	-0,19; 0,08	0,18; 0,09
-0,11; 0,30	0,26; <b>0,015</b>	-0,20; 0,06	-0,18; 0,10	0,26; <b>0,015</b>
-0,16; 0,13	0,24; <b>0,024</b>	-0,23; <b>0,026</b>	-0,07; 0,54	0,32; <b>0,002</b>
-0,10; 0,36	0,16; 0,14	-0,07; 0,52	-0,09; 0,39	0,21; <b>0,044</b>
-0,25; <b>0,020</b>	0,25; <b>0,020</b>	-0,30; <b>0,004</b>	-0,32; <b>0,002</b>	0,13; 0,21
-0,08; 0,47	0,07; 0,50	-0,15; 0,15	-0,16; 0,14	0,15; 0,16
-0,11; 0,30	0,22; <b>0,035</b>	-0,13; 0,24	-0,11; 0,32	0,14; 0,18
-0,04; 0,72	0,16; 0,13	-0,08; 0,43	-0,11; 0,32	0,03; 0,77
-0,26; <b>0,012</b>	0,14; 0,18	-0,28; <b>0,008</b>	-0,27; <b>0,009</b>	0,03; 0,78
-0,05; 0,62	0,28; <b>0,008</b>	-0,09; 0,39	-0,05; 0,67	0,15; 0,15
-0,28; <b>0,008</b>	0,31; <b>0,003</b>	-0,30; <b>0,005</b>	-0,26; <b>0,013</b>	0,21; <b>0,043</b>
-0,14; 0,17	0,23; <b>0,034</b>	-0,16; 0,14	-0,15; 0,15	0,12; 0,25
-0,22; <b>0,043</b>	0,13; 0,21	-0,24; <b>0,022</b>	-0,16; 0,14	0,15; 0,16
-0,29; <b>0,006</b>	0,09; 0,40	-0,22; <b>0,035</b>	-0,25; <b>0,017</b>	0,15; 0,15
-0,17; 0,12	0,24; <b>0,024</b>	-0,19; 0,08	-0,06; 0,52	0,19; 0,08
-0,24; <b>0,021</b>	0,18; 0,09	-0,20; 0,06	-0,18; 0,10	0,26; 0,015
-0,21; <b>0,044</b>	0,15; 0,16	-0,25; <b>0,017</b>	-0,21; <b>0,044</b>	0,15; 0,16
-0,22; <b>0,039</b>	0,19; 0,08	-0,23; <b>0,033</b>	-0,33; <b>0,002</b>	0,18; 0,08
-0,06; 0,60	0,18; 0,10	-0,07; 0,53	-0,02; 0,89	0,28; <b>0,007</b>
-0,14; 0,19	0,26; <b>0,014</b>	-0,12; 0,24	-0,14; 0,18	0,14; 0,18
-0,30; <b>0,006</b>	0,14; 0,21	-0,33; <b>0,002</b>	-0,30; <b>0,006</b>	0,13; 0,25
-0,34; <b>0,002</b>	0,23; <b>0,036</b>	-0,32; <b>0,002</b>	-0,27; <b>0,011</b>	0,24; <b>0,025</b>
-0,18; 0,12	0,28; <b>0,015</b>	-0,20; 0,09	-0,13; 0,28	0,10; 0,37
-0,22; 0,06	0,26; <b>0,023</b>	-0,24; <b>0,039</b>	-0,21; 0,07	0,09; 0,42
-0,33; <b>0,005</b>	0,22; 0,07	-0,36; <b>0,002</b>	-0,28; <b>0,018</b>	0,24; <b>0,042</b>
-0,41; <b>&lt;0,001</b>	0,23; <b>0,050</b>	-0,39; <b>0,001</b>	-0,28; <b>0,019</b>	0,11; 0,36
-0,34; <b>0,002</b>	0,11; 0,31	-0,33; <b>0,003</b>	-0,24; <b>0,029</b>	0,16; 0,14
-0,32; <b>0,003</b>	0,28; <b>0,016</b>	-0,32; <b>0,003</b>	-0,32; <b>0,003</b>	0,07; 0,52

ЛПВП	ТГ	ЛПОНП	ЛПНП	Глюкоза	СОЭ
-0,21; 0,06	0,18; 0,12	0,20; 0,07	-0,02; 0,89	0,10; 0,33	0,14; 0,19
-0,23; <b>0,037</b>	0,24; <b>0,032</b>	0,24; <b>0,031</b>	-0,06; 0,61	0,13; 0,22	0,07; 0,49
-0,14; 0,20	0,07; 0,56	0,11; 0,31	-0,02; 0,86	0,01; 0,93	0,14; 0,20
-0,18; 0,10	0,01; 0,93	0,02; 0,86	-0,09; 0,42	0,13; 0,23	0,12; 0,26
-0,20; 0,07	0,14; 0,23	0,17; 0,12	0,07; 0,55	0,05; 0,63	0,07; 0,50
-0,16; 0,15	0,12; 0,29	0,11; 0,31	-0,12; 0,28	0,20; 0,06	0,16; 0,12
-0,18; 0,20	-0,04; 0,75	-0,003; 0,98	0,07; 0,54	-0,04; 0,70	0,21; <b>0,050</b>
-0,04; 0,72	0,03; 0,80	0,04; 0,75	-0,08; 0,49	-0,003; 0,98	0,15; 0,15
-0,21; 0,06	0,12; 0,28	0,16; 0,14	-0,09; 0,39	0,08; 0,45	0,03; 0,75
-0,12; 0,27	0,16; 0,15	0,19; 0,08	-0,14; 0,21	-0,04; 0,69	-0,08; 0,46
-0,18; 0,11	0,02; 0,88	0,04; 0,70	-0,12; 0,30	-0,03; 0,78	0,08; 0,44
-0,11; 0,30	-0,01; 0,92	-0,02; 0,87	-0,22; <b>0,047</b>	-0,14; 0,20	-0,11; 0,33
-0,11; 0,33	0,16; 0,16	0,20; 0,07	-0,02; 0,87	-0,01; 0,93	0,09; 0,38
-0,21; 0,053	0,08; 0,46	0,11; 0,34	-0,20; 0,06	0,06; 0,59	0,08; 0,43
-0,20; 0,07	0,05; 0,67	0,10; 0,39	-0,01; 0,90	0,007; 0,95	0,15; 0,17
-0,18; 0,11	-0,04; 0,74	-0,03; 0,81	-0,27; <b>0,013</b>	0,11; 0,31	0,15; 0,15
-0,16; 0,16	0,10; 0,37	0,10; 0,40	-0,05; 0,63	0,20; 0,06	0,18; 0,10
-0,13; 0,23	0,0; 1,00	0,004; 0,97	-0,10; 0,35	0,19; 0,07	0,08; 0,48
-0,14; 0,21	0,07; 0,51	0,09; 0,43	-0,15; 0,19	-0,01; 0,95	0,16; 0,14
-0,01; 0,92	0,08; 0,46	0,10; 0,37	-0,08; 0,49	-0,01; 0,96	0,27; <b>0,012</b>
-0,16; 0,14	0,13; 0,24	0,16; 0,15	-0,03; 0,76	0,16; 0,14	0,01; 0,91
-0,22; <b>0,046</b>	0,06; 0,51	0,08; 0,47	-0,07; 0,56	0,27; <b>0,009</b>	-0,01; 0,95
-0,14; 0,20	0,07; 0,56	0,08; 0,43	-0,09; 0,42	-0,02; 0,89	0,13; 0,23
-0,11; 0,33	-0,001; 0,99	-0,02; 0,87	-0,14; 0,22	0,09; 0,41	0,16; 0,13
-0,13; 0,27	0,08; 0,51	0,08; 0,51	-0,05; 0,70	-0,10; 0,37	0,19; 0,09
0,02; 0,89	0,02; 0,84	0,06; 0,63	-0,17; 0,13	-0,09; 0,40	0,17; 0,13
-0,10; 0,41	0,05; 0,66	0,06; 0,60	-0,06; 0,60	0,14; 0,23	-0,01; 0,94
-0,11; 0,37	0,08; 0,52	0,09; 0,48	-0,18; 0,14	0,18; 0,11	0,10; 0,37
-0,04; 0,75	0,06; 0,62	0,07; 0,59	-0,16; 0,18	0,05; 0,67	0,08; 0,52
-0,14; 0,26	0,17; 0,18	0,18; 0,14	-0,11; 0,37	0,05; 0,69	0,15; 0,22
0,01; 0,92	0,05; 0,66	0,08; 0,52	-0,09; 0,42	0,16; 0,16	0,15; 0,17
-0,02; 0,85	0,08; 0,52	0,10; 0,39	-0,01; 0,91	0,06; 0,60	0,12; 0,27

Калий	Натрий	СРП	Бил. общий	АСТ	Альбумин
0,14; 0,20	-0,18; 0,09	0,09; 0,42	-0,07; 0,50	-0,18; 0,09	0,01; 0,94
0,20; 0,07	-0,11; 0,32	0,02; 0,84	-0,04; 0,70	-0,20; 0,06	-0,0; 1,00
0,16; 0,14	-0,15; 0,17	0,09; 0,41	-0,17; 0,12	-0,15; 0,15	0,008; 0,94
0,14; 0,20	-0,22; <b>0,034</b>	0,10; 0,35	0,005; 0,96	-0,13; 0,24	0,07; 0,55
0,16; 0,14	-0,11; 0,29	0,17; 0,13	-0,14; 0,17	-0,18; 0,09	0,03; 0,75
0,26; <b>0,015</b>	-0,05; 0,62	0,12; 0,28	-0,19; 0,08	-0,20; 0,06	0,05; 0,66
0,27; <b>0,009</b>	-0,16; 0,14	0,14; 0,23	-0,14; 0,18	-0,09; 0,38	-0,04; 0,74
0,19; 0,08	0,15; 0,17	0,08; 0,49	-0,07; 0,51	-0,19; 0,07	0,13; 0,23
0,14; 0,18	-0,10; 0,36	0,04; 0,74	-0,20; 0,06	-0,23; <b>0,026</b>	0,01; 0,95
0,13; 0,21	-0,10; 0,35	0,17; 0,13	-0,09; 0,41	-0,16; 0,13	-0,11; 0,32
0,13; 0,21	-0,10; 0,34	0,14; 0,22	-0,08; 0,46	-0,21; <b>0,046</b>	0,03; 0,80
0,04; 0,70	-0,09; 0,40	0,31; <b>0,004</b>	0,01; 0,90	-0,09; 0,38	0,04; 0,73
0,15; 0,17	-0,24; <b>0,023</b>	0,03; 0,77	-0,10; 0,33	-0,26; <b>0,015</b>	-0,02; 0,85
-0,02; 0,85	-0,15; 0,15	-0,06; 0,58	-0,05; 0,63	-0,20; 0,06	0,22; <b>0,041</b>
0,19; 0,07	-0,16; 0,12	0,14; 0,20	-0,10; 0,33	-0,21; 0,053	0,01; 0,90
-0,02; 0,82	-0,004; 0,97	0,08; 0,46	0,05; 0,63	-0,03; 0,82	0,04; 0,72
0,25; <b>0,016</b>	-0,15; 0,16	0,02; 0,83	-0,05; 0,63	-0,13; 0,21	0,10; 0,36
0,26; <b>0,013</b>	-0,20; 0,06	-0,01; 0,92	-0,06; 0,61	-0,25; <b>0,020</b>	0,06; 0,56
0,18; 0,09	-0,16; 0,14	0,08; 0,50	-0,12; 0,26	-0,16; 0,13	0,03; 0,81
0,13; 0,22	-0,06; 0,60	0,11; 0,35	-0,01; 0,91	-0,02; 0,86	0,05; 0,65
0,13; 0,21	-0,16; 0,14	0,03; 0,78	-0,08; 0,44	-0,10; 0,34	0,02; 0,85
0,07; 0,51	-0,12; 0,25	0,16; 0,15	-0,04; 0,73	-0,16; 0,12	0,02; 0,83
0,16; 0,13	-0,14; 0,18	0,04; 0,70	-0,05; 0,66	-0,12; 0,25	0,08; 0,46
0,15; 0,16	-0,06; 0,60	0,15; 0,17	-0,10; 0,37	-0,002; 0,98	0,10; 0,34
0,10; 0,38	-0,10; 0,34	0,03; 0,81	-0,05; 0,67	-0,16; 0,14	-0,06; 0,58
0,0; 1,00	-0,11; 0,33	-0,04; 0,76	-0,06; 0,57	-0,18; 0,09	-0,06; 0,56
0,05; 0,68	-0,16; 0,17	-0,03; 0,78	-0,06; 0,58	-0,01; 0,94	-0,0; 1,00
0,04; 0,73	-0,14; 0,21	-0,08; 0,51	-0,04; 0,74	-0,04; 0,70	-0,11; 0,35
0,03; 0,77	-0,09; 0,46	0,06; 0,60	-0,23; <b>0,047</b>	-0,13; 0,27	0,04; 0,74
-0,04; 0,77	-0,04; 0,75	0,04; 0,75	-0,20; 0,10	-0,13; 0,26	0,02; 0,89
0,22; <b>0,046</b>	-0,25; <b>0,025</b>	0,17; 0,15	-0,07; 0,55	-0,07; 0,51	-0,04; 0,70
0,25; <b>0,022</b>	-0,12; 0,28	0,09; 0,45	-0,18; 0,10	-0,13; 0,26	0,04; 0,70

ФВ	КСР	иВСА ст	КИМ	МНО	ТТГ
0,11; 0,31	-0,04; 0,74	-0,02; 0,87	-0,22; <b>0,044</b>	-0,17; 0,11	0,04; 0,90
0,09; 0,41	-0,05; 0,67	0,12; 0,26	-0,10; 0,35	-0,02; 0,83	0,21; 0,44
0,12; 0,26	-0,14; 0,20	0,12; 0,25	-0,10; 0,35	-0,21; 0,052	0,09; 0,75
0,14; 0,21	-0,01; 0,91	0,03; 0,81	-0,06; 0,62	0,02; 0,98	-0,04; 0,89
0,05; 0,67	-0,03; 0,76	0,13; 0,21	-0,13; 0,34	-0,06; 0,58	0,21; 0,46
0,18; 0,09	-0,10; 0,35	0,05; 0,65	-0,03; 0,76	-0,16; 0,14	0,20; 0,47
0,16; 0,13	-0,08; 0,45	0,14; 0,20	-0,03; 0,79	-0,04; 0,71	0,53; <b>0,043</b>
0,21; <b>0,049</b>	-0,10; 0,36	0,11; 0,32	0,05; 0,64	-0,13; 0,22	-0,05; 0,86
0,16; 0,14	-0,11; 0,33	-0,01; 0,96	-0,15; 0,17	0,21; <b>0,042</b>	-0,10; 0,71
0,10; 0,35	-0,10; 0,34	0,07; 0,50	-0,05; 0,65	-0,15; 0,16	-0,13; 0,65
0,21; <b>0,050</b>	-0,15; 0,18	0,12; 0,26	0,01; 0,94	-0,09; 0,39	0,30; 0,28
0,25; <b>0,019</b>	-0,23; <b>0,034</b>	0,08; 0,43	0,13; 0,22	-0,23; <b>0,031</b>	0,29; 0,30
0,13; 0,24	-0,16; 0,15	0,06; 0,59	-0,15; 0,18	-0,15; 0,16	0,08; 0,77
0,09; 0,39	-0,13; 0,23	-0,02; 0,83	-0,11; 0,31	-0,18; 0,08	0,07; 0,81
0,16; 0,13	-0,18; 0,11	0,12; 0,28	-0,12; 0,27	-0,19; 0,07	0,01; 0,97
0,20; 0,06	-0,14; 0,22	0,05; 0,65	-0,07; 0,50	-0,15; 0,16	-0,16; 0,56
0,12; 0,27	-0,14; 0,22	0,10; 0,36	-0,15; 0,16	-0,09; 0,40	0,20; 0,47
0,14; 0,20	-0,13; 0,23	0,002; 0,99	-0,03; 0,79	-0,07; 0,50	0,17; 0,54
0,14; 0,21	-0,12; 0,29	0,19; 0,070	0,03; 0,75	-0,05; 0,66	0,20; 0,48
0,02; 0,84	-0,16; 0,16	0,11; 0,28	0,05; 0,63	-0,08; 0,45	0,28; 0,31
0,18; 0,10	-0,13; 0,26	0,01; 0,90	-0,21; 0,06	-0,12; 0,25	-0,08; 0,77
0,26; <b>0,016</b>	-0,23; <b>0,035</b>	-0,07; 0,53	-0,13; 0,23	-0,13; 0,24	-0,11; 0,69
0,22; <b>0,036</b>	-0,19; 0,09	0,18; 0,09	0,07; 0,52	-0,06; 0,57	0,37; 0,18
0,31; <b>0,004</b>	-0,26; <b>0,016</b>	0,12; 0,27	0,15; 0,17	-0,16; 0,13	0,34; 0,22
-0,01; 0,94	-0,15; 0,17	0,19; 0,08	-0,03; 0,76	-0,03; 0,76	0,19; 0,51
-0,12; 0,27	-0,05; 0,67	0,19; 0,08	-0,07; 0,52	-0,06; 0,86	-0,10; 0,74
0,11; 0,34	-0,16; 0,18	0,08; 0,49	-0,09; 0,44	-0,21; 0,07	0,01; 0,98
-0,02; 0,86	0,09; 0,43	0,06; 0,58	0,02; 0,87	-0,11; 0,32	-0,47; 0,14
0,04; 0,72	-0,16; 0,19	0,29; <b>0,013</b>	0,04; 0,75	-0,11; 0,34	0,45; 0,16
0,01; 0,95	-0,03; 0,82	0,24; <b>0,047</b>	0,09; 0,46	-0,08; 0,51	0,49; 0,16
0,02; 0,89	-0,11; 0,33	0,24; <b>0,033</b>	-0,02; 0,84	-0,01; 0,91	0,20; 0,51
0,16; 0,16	-0,16; 0,17	0,06; 0,59	-0,06; 0,61	-0,16; 0,16	0,22; 0,47

Показатели инструментального обследования

Н инсульта	Кол АГП	Срок леч
-0,08; 0,45	-0,15; 0,15	-0,11; 0,30
-0,04; 0,74	-0,17; 0,12	-0,16; 0,13
-0,07; 0,54	-0,31; <b>0,004</b>	-0,07; 0,48
-0,16; 0,14	-0,18; 0,09	-0,01; 0,91
-0,02; 0,87	-0,19; 0,07	-0,03; 0,78
-0,09; 0,40	0,01; 0,91	0,08; 0,43
-0,10; 0,34	-0,25; <b>0,016</b>	-0,01; 0,96
-0,08; 0,48	-0,10; 0,37	-0,10; 0,35
-0,05; 0,63	-0,08; 0,44	-0,09; 0,43
-0,19; 0,08	-0,17; 0,12	0,10; 0,33
-0,19; 0,08	-0,18; 0,09	-0,10; 0,37
-0,27; <b>0,011</b>	-0,25; <b>0,018</b>	0,07; 0,49
0,01; 0,96	-0,12; 0,26	-0,12; 0,27
0,03; 0,78	-0,14; 0,20	-0,16; 0,12
-0,07; 0,49	-0,26; <b>0,014</b>	-0,13; 0,21
-0,12; 0,26	-0,17; 0,10	-0,10; 0,35
-0,03; 0,80	-0,15; 0,16	-0,19; 0,08
0,16; 0,13	-0,19; 0,08	-0,14; 0,19
-0,11; 0,31	-0,22; <b>0,042</b>	-0,13; 0,23
0,03; 0,77	-0,22; <b>0,043</b>	-0,08; 0,43
-0,03; 0,75	-0,13; 0,24	-0,07; 0,50
-0,07; 0,51	-0,20; 0,07	0,005; 0,96
-0,21; <b>0,047</b>	-0,24; <b>0,023</b>	-0,17; 0,11
-0,07; 0,51	-0,11; 0,30	-0,09; 0,41
-0,07; 0,55	-0,15; 0,18	-0,19; 0,08
0,01; 0,90	-0,25; <b>0,020</b>	-0,24; <b>0,024</b>
-0,02; 0,88	-0,07; 0,58	0,09; 0,43
-0,12; 0,31	-0,16; 0,18	-0,03; 0,83
-0,03; 0,80	-0,09; 0,44	-0,25; <b>0,033</b>
0,08; 0,53	-0,13; 0,28	-0,26; <b>0,025</b>
-0,19; 0,09	-0,12; 0,27	-0,27; <b>0,015</b>
-0,09; 0,40	-0,13; 0,23	-0,19; 0,08

Анамнестические данные

Примечания: IPAQ – уровень физической активности до инсульта; ФА ОДА 23+ – уровень физической активности по опроснику двигательной активности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; ТТГ – тиреотропный гормон; КСР – конечный систолический размер; ФВ – фракция выброса сердца.



Как представлено в табл. 28, отмечались множественные прямые корреляции СМК с такими показателями, как уровень физической активности до инсульта, количество моноцитов и тромбоцитов крови, уровень калия сыворотки крови и фракция выброса сердца. Отрицательные корреляции наблюдались между церебральной перфузией и числом эритроцитов крови, уровнем гемоглобина, гематокрита и количеством принимаемых антигипертензивных препаратов. Примечательно, что не зафиксировано убедительных корреляций СМК с возрастом, суммарным сердечно-сосудистым риском по шкале ASCVD и риском эмболических событий, липидным спектром, каротидными стенозами и толщиной КИМ, а также числом перенесенных инсультов.

#### **4.4.2. Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока с неврологическим и клиническим статусом.**

Результаты корреляционного анализа СМК с клиническими шкалами представлены в табл. 29.



GUSS	Френчай	MoCA
-0,10; 0,40	0,06; 0,58	0,33; <b>0,001</b>
0,15; 0,20	0,17; 0,10	0,40; < <b>0,001</b>
-0,09; 0,44	0,01; 0,92	0,36; < <b>0,001</b>
0,16; 0,17	0,18; 0,09	0,35; < <b>0,001</b>
-0,10; 0,37	0,17; 0,09	0,24; <b>0,023</b>
0,16; 0,16	0,29; <b>0,006</b>	0,24; <b>0,020</b>
0,02; 0,85	0,13; 0,21	0,26; <b>0,011</b>
0,17; 0,15	0,30; <b>0,003</b>	0,27; <b>0,009</b>
-0,08; 0,48	0,15; 0,15	0,32; <b>0,002</b>
-0,11; 0,34	-0,01; 0,94	0,25; <b>0,016</b>
0,10; 0,38	0,19; 0,07	0,32; <b>0,002</b>
-0,003; 0,98	0,07; 0,52	0,32; <b>0,002</b>
-0,06; 0,60	0,01; 0,91	0,18; 0,09
-0,04; 0,71	0,07; 0,50	0,34; < <b>0,001</b>
-0,08; 0,47	0,08; 0,44	0,30; <b>0,004</b>
0,06; 0,58	0,21; <b>0,040</b>	0,42; < <b>0,001</b>
0,12; 0,29	0,24; <b>0,023</b>	0,24; <b>0,021</b>
0,15; 0,20	0,24; <b>0,021</b>	0,28; <b>0,007</b>
-0,02; 0,88	0,07; 0,49	0,25; <b>0,015</b>
0,02; 0,88	0,03; 0,79	0,33; <b>0,001</b>
0,02; 0,90	0,20; 0,06	0,32; <b>0,002</b>
0,05; 0,67	0,09; 0,40	0,24; <b>0,022</b>
0,18; 0,12	0,15; 0,16	0,34; <b>0,001</b>
<b>0,23; 0,050</b>	0,08; 0,46	0,24; <b>0,022</b>
0,11; 0,37	0,21; <b>0,047</b>	0,23; <b>0,030</b>
-0,06; 0,62	0,12; 0,25	0,18; 0,08
0,02; 0,85	0,21; 0,06	0,26; <b>0,019</b>
-0,02; 0,86	0,02; 0,85	0,10; 0,39
0,24; 0,07	0,26; <b>0,026</b>	0,03; 0,82
0,10; 0,44	0,27; <b>0,020</b>	0,19; 0,10
<b>0,30; 0,014</b>	0,27; <b>0,012</b>	0,13; 0,25
0,04; 0,76	0,21; 0,06	0,19; 0,08

Как представлено в табл. 29, выраженность неврологического дефицита при поступлении в стационар ассоциирована только лишь с СМК в коре М3, М5 зон на стороне очага, М6 с обеих сторон и островка на стороне поражения, тогда как результат NIHSS при завершении первого этапа лечения и реабилитации сопряжен с перфузией многочисленных (практически всех) зон интереса в пределах обоих полушарий. Схожий спектр корреляций наблюдался для глобального когнитивного статуса. Мобильность пациентов согласно ИМР при выписке связана с СМК зон М2, М5, М6 на стороне инфаркта, М3 с обеих сторон, М4 контралатерального полушария, IC и L на стороне поражения, а также I с обеих сторон. Функция кисти ассоциирована с перфузией в белом веществе М2 зоны с обеих сторон и М4 зоны интактного полушария, М5 и С на стороне очага, L с обеих сторон, а также ипсилатерального I. Выраженность дисфагии коррелировала с перфузией белого вещества М6 зоны противоположного полушария и I на стороне инфаркта. Результат mRS при завершении первого этапа реабилитации сопряжен с СМК зон М3 с обеих сторон, М6 на стороне ипсилатерального полушария, коры М5 зоны на стороне поражения, а также L, IC и I на стороне очага.

#### **4.4.3. Различия в скорости мозгового кровотока в зависимости от результатов оценки неврологического и функционального статуса.**

*NIHSS.* Пациенты с NIHSS при выписке свыше 3 баллов характеризовались более низкой СМК зон М2, М3, М5, М6, IC, L и I на стороне поражения, а также М2, М3, М4 и I интактной гемисферы (табл. 30, рис. 32).

Таблица 30. Скорость мозгового кровотока в зависимости от результата по шкале инсульта национального института здоровья при выписке.

Зоны	NIHSS 0-3 б.	NIHSS >3 б.	Mann-Whitney p-value
иМ2 Кора	51,6 (39,1-59,8)	43,0 (34,2-51,2)	<b>0,020</b>
кМ2 Кора	51,9 (41,8-61,0)	41,1 (36,4-55,5)	<b>0,026</b>
кМ2 БВ	21,5 (16,8-26,9)	17,9 (14,5-24,5)	<b>0,010</b>
иМ3 Кора	46,9 (35,9-58,8)	38,4 (26,8-42,9)	<b>0,009</b>
иМ3 БВ	18,4 (14,9-23,8)	16,3 (13,8-20,1)	<b>0,049</b>
кМ3 Кора	50,0 (42,0-59,3)	43,9 (33,1-52,4)	<b>0,022</b>
кМ3 БВ	21,3 (17,4-26,0)	15,9 (13,5-22,1)	<b>0,005</b>
кМ4 Кора	53,5 (43,5-64,3)	45,8 (35,8-56,4)	<b>0,024</b>
кМ4 БВ	22,4 (17,8-27,9)	19,4 (14,1-23,2)	<b>0,032</b>
иМ5 Кора	49,2 (41,5-57,6)	41,5 (28,8-50,6)	<b>0,009</b>
иМ6 Кора	42,7 (24,8-53,8)	29,3 (21,3-40,2)	<b>0,009</b>
иМ6 БВ	19,7 (16,1-24,9)	17,8 (13,8-20,3)	<b>0,037</b>
иС	24,6 (20,4-29,7)	20,8 (18,0-23,0)	<b>0,008</b>
иL	48,0 (42,9-56,1)	44,8 (42,2-49,7)	<b>0,043</b>
иI	48,7 (42,8-58,7)	42,4 (35,8-54,0)	<b>0,010</b>
кI	49,3 (44,3-55,8)	41,8 (35,0-53,5)	<b>0,026</b>

Примечание: БВ – белое вещество.

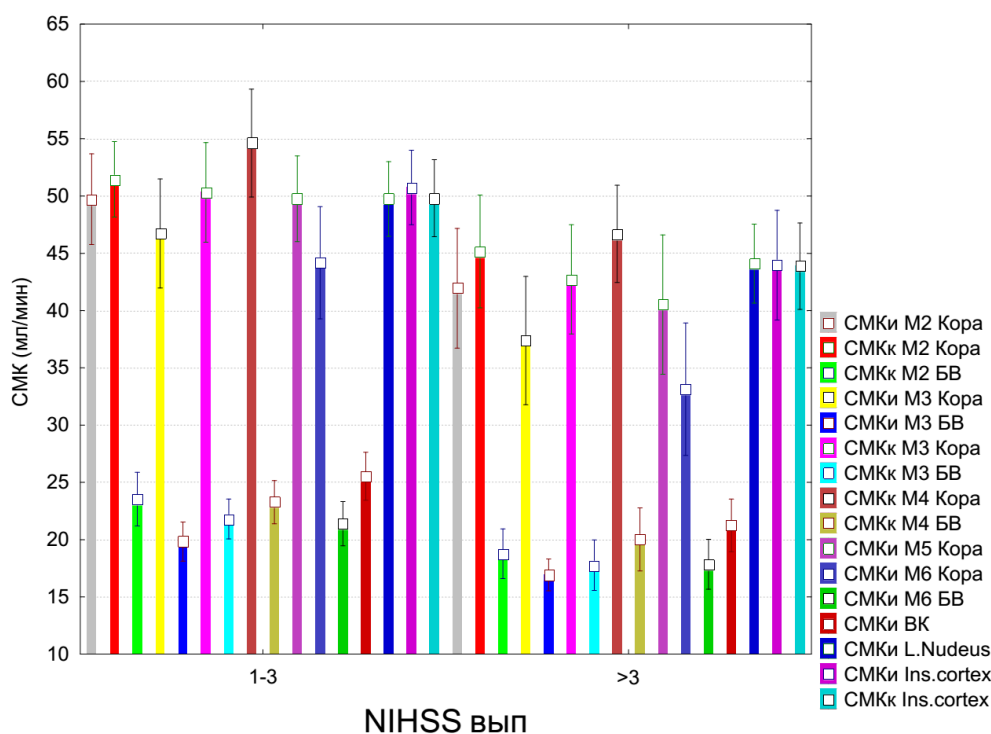


Рисунок 32. Различия скорости мозгового кровотока в зависимости от результата по шкале инсульта национального института здоровья при выписке.

*ИМР.* Пациенты с ИМР при выписке более 10 имели меньшее значение перфузии зон М3, М5, М6 и I на стороне ипсилатерального полушария, а также М3, М4 и I на противоположной стороне (табл. 31, рис. 33).

Таблица 31. Скорость мозгового кровотока в зависимости от индекса мобильности Ривермид при выписке.

Зоны	ИМР 1-10	ИМР >10	Mann-Whitney p-value
иМ3 Кора	38,4 (26,8-42,8)	46,3 (36,1-58,3)	<b>0,006</b>
кМ3 кора	44,3 (33,3-52,5)	50,5 (42,0-58,2)	<b>0,045</b>
кМ3 БВ	16,7 (13,2-22,4)	20,8 (17,6-26,0)	<b>0,014</b>
кМ4 БВ	19,4 (14,4-24,5)	22,4 (18,0-28,5)	<b>0,044</b>
иМ5 Кора	44,5 (31,8-50,6)	49,3 (39,4-55,4)	<b>0,063</b>
иМ6 Кора	29,7 (20,9-38,7)	49,3 (27,3-55,9)	<b>&lt;0,001</b>

иI	41,9 (35,3-52,3)	48,8 (44,1-56,5)	<b>0,025</b>
кI	42,1 (37,0-51,0)	50,1 (44,3-55,8)	<b>0,018</b>

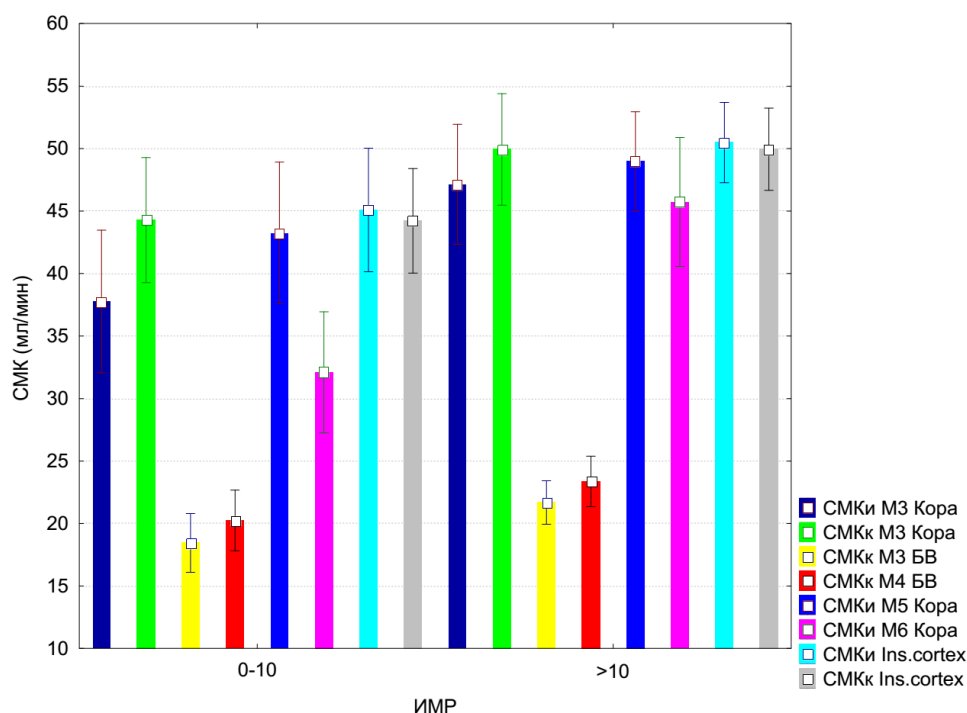


Рисунок 33. Различия скорости мозгового кровотока в зависимости от индекса мобильности Ривермид при выписке.

*mRS*. Пациенты с *mRS* при выписке свыше 1 балла отличались более низкой СМК зон М5, М6 и IC на стороне поражения (табл. 32, рис. 34).

Таблица 32. Скорость мозгового кровотока в зависимости от результата по шкале Рэнкин при выписке.

Зоны	mRS 0-1 балл	mRS >1 балла	Mann-Whitney p-value
иM5 Кора	50,1 (39,4-58,2)	44,2 (33,5-50,9)	<b>0,015</b>
иM6 Кора	50,2 (31,8-62,3)	31,2 (21,3-48,7)	<b>0,002</b>
иIC	25,2 (21,6-29,4)	20,9 (18,3-23,7)	<b>0,004</b>

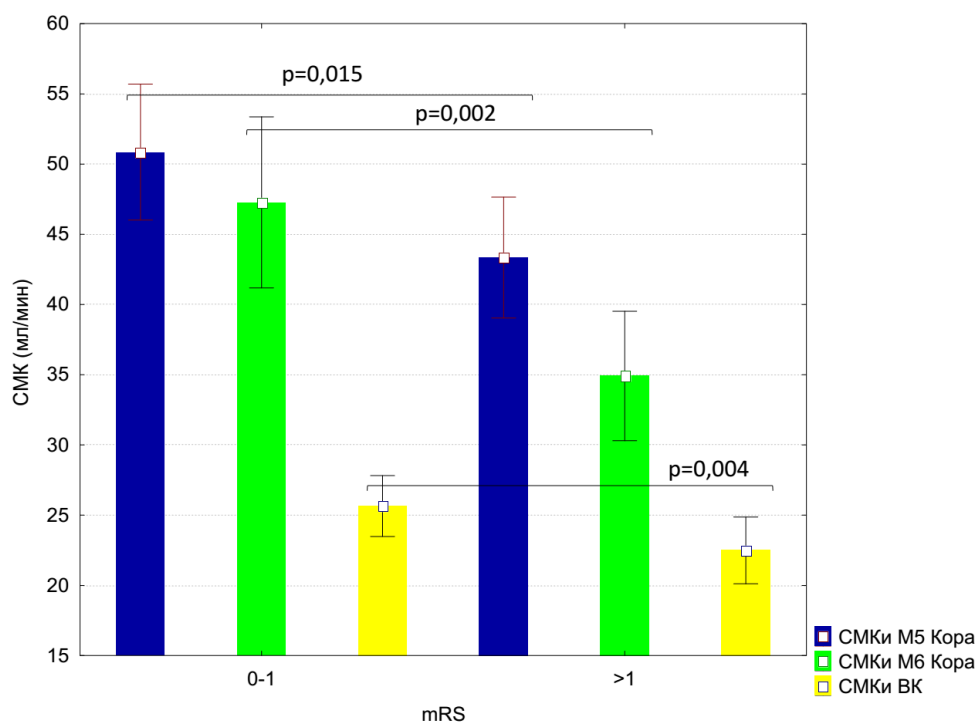


Рисунок 34. Различия скорости мозгового кровотока в зависимости от результата по шкале Рэнкин при выписке.

#### 4.5. Моделирование клинического исхода на основании нейровизуализационных данных.

##### 4.5.1. Прогнозирование неврологического исхода на основании анализа диффузионно-перфузионных параметров интактного полушария.

Прежде чем перейти к оценке влияния ФА и СМК на реабилитационный потенциал, была проанализирована роль наиболее сильных классических предикторов. Обнаружено, что возраст пациентов не связан с результатами NIHSS и mRS при выписке. При этом отмечена сильная корреляция итоговых показателей шкал с первоначальным уровнем неврологического дефицита ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$ ;  $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ), что закономерно. Размер очага инфаркта также коррелировал с клиническими показателями (см. раздел 3.1.2).

Далее были проанализированы отдельные корреляции показателей NIHSS и МШР при выписке с ФА. Результат NIHSS при выписке был



ассоциирован с ФА зоны интактного полушария, симметричной очагу инфаркта ( $r=0,28$ ;  $p=0,026$ ), ПНБК ( $r=-0,21$ ;  $p=0,049$ ), ЦП ( $r=-0,28$ ;  $p=0,007$ ) и НФОП ( $r=-0,21$ ;  $p=0,047$ ). Результат МШР при выписке связан с ФА зоны интактного полушария, симметричной очагу инфаркта ( $r=0,32$ ;  $p=0,010$ ) и ФА ЦП ( $r=-0,25$ ;  $p=0,015$ ).

При помощи регрессионного анализа идентифицированы наиболее значимые предикторы результата NIHSS при выписке, влияние которых описано моделью множественной регрессии (табл. 33).

Таблица 33. Регрессионная модель, позволяющая прогнозировать неврологический дефицит при выписке.

Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,642$ $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Кэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	0,18	4,03	<0,001
NIHSS при пост.	0,48	6,49	<0,001
ФА ЦП к	-0,30	-4,77	<0,001
Размер очага	0,29	5,18	<0,001
СМК М2 БВ к	-0,14	-2,11	<0,001

Таким образом, для прогнозирования результата NIHSS при выписке значимыми параметрами являются (в порядке уменьшения значимости): NIHSS при поступлении, размер очага инфаркта, ФА контралатерального ЦП и СМК в белом веществе М2. Результаты сравнения полученной диффузионно-перфузионной модели (ДПМ) с классической моделью, описывающей влияние NIHSS при поступлении и размера инфаркта, представлены в табл. 34.

Таблица 34. Сравнение классической и диффузионно-перфузионной модели.

	Классическая модель	Диффузионно-перфузионная модель
$R^2$	0,456	0,642
p (F)	<0,001	<0,001
max p (t)	0,068	0,037

Как представлено в табл. 34, разработанная ДПМ обладает меньшей погрешностью, все коэффициенты модели значимы ( $p(t) < 0,05$ ) и она может быть использована для предсказания результат NIHSS при выписке. Следующим этапом оценено распределение NIHSS при выписке в зависимости от диффузионно-перфузионных признаков (рис. 35).

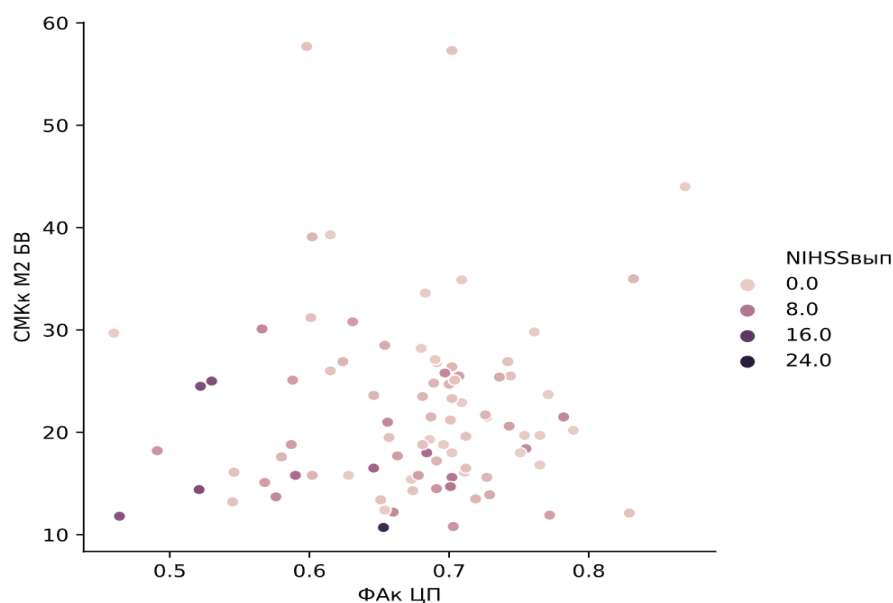


Рисунок 35. Распределение результата по шкале инсульта национального института здоровья при выписке в зависимости от диффузионно-перфузионных признаков.

Как отражено на рис. 35, в области высоких значений ФА ЦП и СМК М2 отсутствуют высокие значения NIHSS, соответствующие выраженному неврологическому дефициту. Заключительным этапом выполнен анализ опосредования признаков, который показал, что NIHSS при поступлении примерно на половину опосредует влияние размера очага на NIHSS при выписке, что отражено на рис. 36.

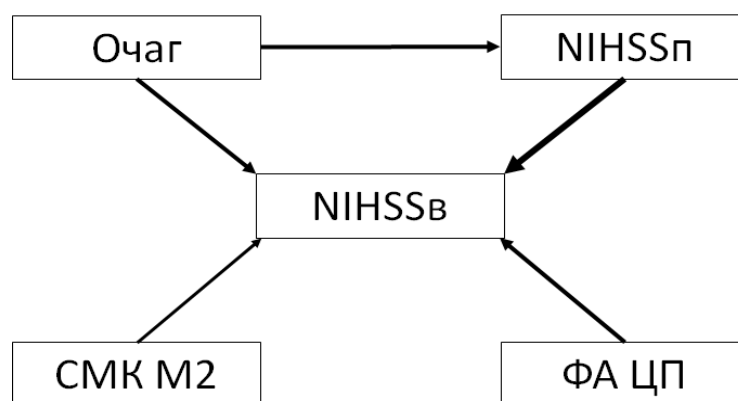


Рисунок 36. Итоговая диффузионно-перфузионная модель после проведения анализа опосредования. Толщина стрелки условно отражает силу влияния фактора.

В процессе регрессионного анализа показано, что для прогнозирования результата шкалы значимыми параметрами являются результат NIHSS при поступлении, размер очага инфаркта, ФА контралатерального ЦП и СМК в белом веществе М2 (часть височной доли, расположенная латерально от островковой ленты). Причем, полученная модель оказалась точнее "классической" модели, учитывающей лишь влияние тяжести инсульта и размера очага. Согласно разработанной ДПМ, у пациентов с высокими диффузионно-перфузионными показателями не наблюдалось высоких значений NIHSS при выписке. Заключительным этапом разработки модели явился анализ опосредования признаков, который показал, что NIHSS при поступлении примерно на половину опосредует влияние размера очага на NIHSS при выписке, что абсолютно закономерно. Тем не менее, исключение из модели единственного клинического фактора снижало ее качество, подчеркивая тот факт, что тяжесть инсульта при поступлении в стационар является интегральным показателем, обусловленным влиянием множества причин, не учтенных в ДПМ.

#### 4.5.2. Прогнозирование неврологического и функционального исхода на основании обобщенной оценки нейровизуализационных параметров.

*Коэффициенты корреляции.* Модели в качестве регрессоров включали клинические и нейровизуализационные признаки, значимо коррелирующие с NIHSS и mRS (рис. 37).

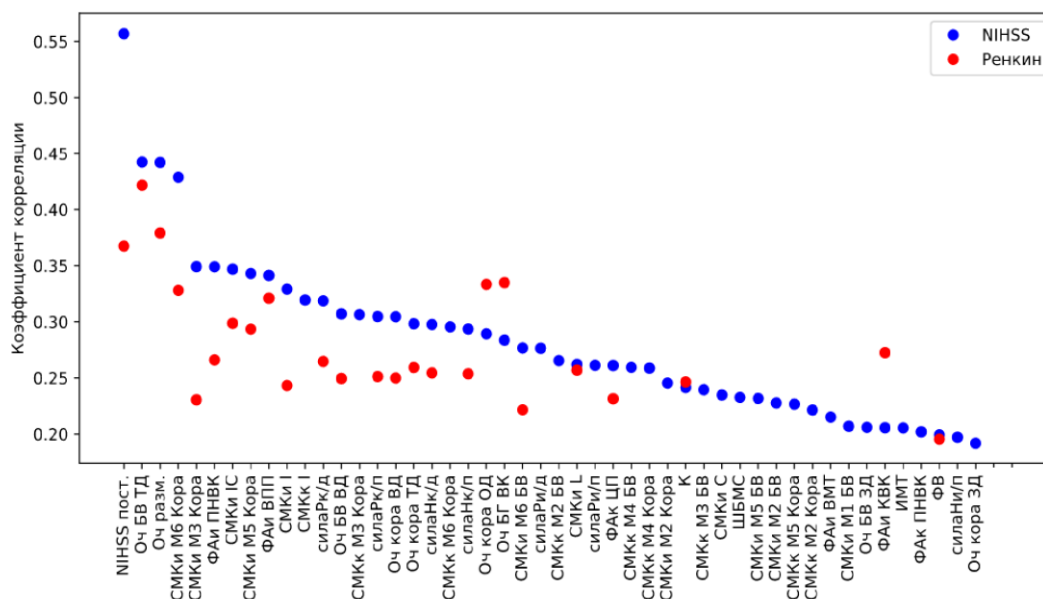


Рисунок 37. Коэффициенты корреляции клинических и нейровизуализационных показателей с результатом по шкале инсульта национального института здоровья и модифицированной шкале Рэнкин при выписке.

Методом исключения незначимых регрессоров были получены модели, представленные в табл. 35-38.

Таблица 35. Регрессионная модель для результата по шкале инсульта национального института здоровья при выписке на основе диффузионно-перфузионных параметров.

Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,663$ $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	12,27	5,71	<0,001
NIHSS при пост.	0,34	6,62	<0,001
Размер очага	0,051	4,13	<0,001
СМК IC ипси	-0,12	-3,21	0,002
СМК М1 кора ипси	0,04	2,66	0,009
ФА ВПП ипси	-6,36	-3,23	0,002
СМК М2 БВ контр	-0,05	-2,13	0,036
ФА ЦП контр	-9,87	-3,38	<0,001

Как представлено в табл. 35, неврологический исход первого этапа лечения и реабилитации, помимо взаимообусловленных параметров NIHSS при поступлении и размера очага, детерминирован перфузией внутренней капсулы и кортикальной зоны М1, микроструктурой ВПП на стороне очага, а также перфузией белого вещества М2 и микроструктурой ЦП интактного полушария.

Таблица 36. Регрессионная модель для результата по шкале Рэнкин при выписке на основе диффузионно-перфузионных параметров.

Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,251$ $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	4,07	5,91	<0,001
NIHSS при пост.	0,059	2,33	0,022
ФА ВПП ипси	-3,16	-3,50	<0,001
СМК М5 кора ипси	-0,01	-2,53	0,013

Как представлено в табл. 36, функциональный исход первого этапа лечения и реабилитации, помимо NIHSS при поступлении, детерминирован микроструктурой ВПП и перфузией зоны М5 на стороне очага.

Таблица 37. Регрессионная модель для результата по шкале инсульта национального института здоровья при выписке на основе клинических и нейровизуализационных признаков.

Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,685$ $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	6,89	2,40	0,018
NIHSS при пост.	0,37	7,11	<0,001
Очаг вовлекает белое вещество теменной доли	0,99	2,13	0,036
Размер очага	0,043	3,66	<0,001
ФА ВПП ипси	-3,82	-1,99	0,049
Сила в кисти	-0,60	-2,61	0,010
ФА ЦП контр	-10,35	-3,64	<0,001

Как представлено в табл. 37, при построении общей регрессионной модели, неврологический исход первого этапа лечения и реабилитации, помимо NIHSS при поступлении и размера очага, детерминирован вовлечением в очаг теменной доли, силой кисти при поступлении, микроструктурой ВПП на стороне очага и ЦП интактного полушария.

Таблица 38. Регрессионная модель для результата по шкале Рэнкин при выписке на основе клинических и нейровизуализационных признаков.

Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,371$ $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	6,26	5,88	<0,001
Очаг вовлекает белое вещество теменной доли	0,60	2,69	0,008
ФА ВПП ипси	-2,68	-3,26	0,002
Очаг вовлекает внутреннюю капсулу	0,79	2,76	0,007

Как представлено в табл. 38, при построении общей регрессионной модели, функциональный исход первого этапа лечения и реабилитации

детерминирован вовлечением в очаг теменной доли и внутренней капсулы, а также микроструктурой ВПП на стороне очага.

Обобщенная схема, иллюстрирующая моделирование результатов NIHSS и mRS, представлена на рис. 38.

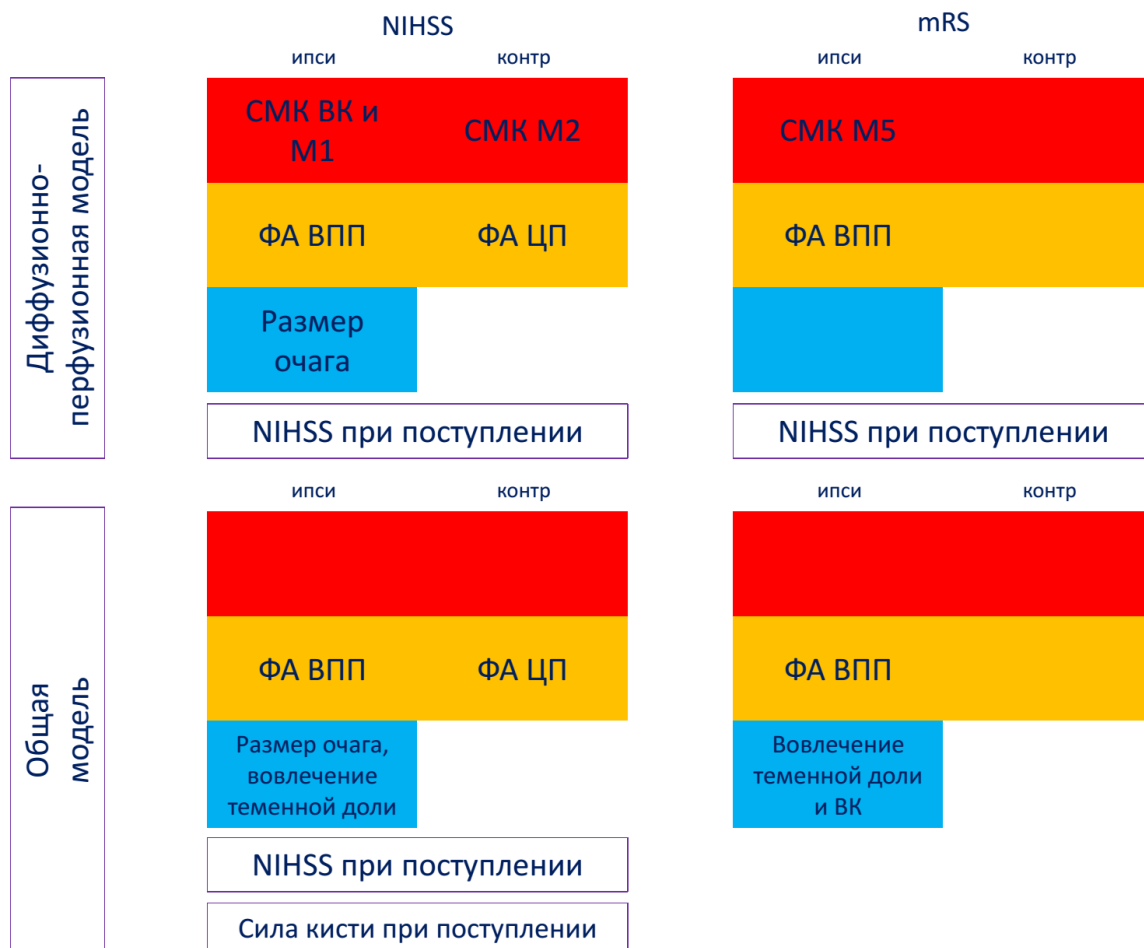


Рисунок 38. Схема прогнозирования результата по шкале инсульта национального института здоровья и модифицированной шкале Рэнкин по завершении первого этапа лечения и реабилитации.

## Обсуждение результатов

Впервые в нашей стране проведено комплексное клинико-нейровизуализационное исследование, целью которого явилось изучение клинической значимости макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва в остром периоде ИИ. Проведение настоящего исследования стало возможным благодаря использованию мультимодального протокола МРТ, включавшего все необходимые импульсные последовательности для оценки маркеров ЦБМС, дМРТ для измерения ФА трактов белого вещества, а также ASL-МРТ для определения СМК. ЦБМС служит основной причиной сосудистых КН, связана с постуральными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости. ЦБМС непосредственно приводит к каждому пятому инсульту, в два раза повышает риск развития мозговой катастрофы, сопряжена с геморрагическими осложнениями антитромботической терапии и внутривенного тромболитика [15, 181, 262]. В России изучение проблемы «хронических» форм ЦБМС проводится Научным центром неврологии РАН. В частности, Забитовой М.А. недавно предложена МРТ-классификация ЦБМС и показана роль повреждения сосудистой стенки и проницаемости ГЭБ в патогенезе заболевания [8]. При этом, роль ЦБМС, как фактора, модифицирующего реабилитационный потенциал в остром периоде ИИ практически не изучена.

Макроструктурные проявления ЦБМС, основными из которых являются лакуны, расширенные ПВП, ГБВ и ЦМК, представляют собой развернутую стадию динамически и экспансивно протекающего заболевания, ранние проявления которого заключаются в микроструктурном поражении «неизмененного» при стандартном исследовании белого вещества головного мозга [264]. Ключевым методом оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга является дМРТ, наиболее распространенный подход для анализа данных которой основывается на тензорной модели



диффузии. Одним из основных параметров оценки микроструктурных изменений служит ФА, являющаяся коррелятом аксонального повреждения [249]. Методика дМРТ нашла широкое применение в прогнозировании восстановления двигательных и когнитивных функций после инсульта [142, 183, 226], хотя роль трактов интактной гемисферы остается противоречивой. Микроструктурную целостность головного мозга можно рассматривать как маркер церебрального резерва, так как известно, что патологическое старение головного мозга у пациентов с сосудистыми факторами риска характеризуется снижением целостности некоторых стратегических трактов [111, 123]. Гаджиевой З.Ш. показано, что выраженность КН при ЦБМС связана с микроструктурными изменениями неизмененного белого вещества [2]. Исследования с применением дМРТ продемонстрировали, что ЦБМС представляет собой «сетевое» заболевание, связанное с дезорганизацией и снижением эффективности функционирования нейрональных связей [243]. В данном контексте роль микроструктурного церебрального резерва, ассоциированного с выраженностью ЦБМС, в компенсации неврологического дефицита в остром периоде ИИ представляется интригующей, хотя соответствующих исследований не проводилось.

ИИ и ЦБМС представляют собой состояния, краеугольным камнем патогенеза которых служит церебральная гипоперфузия, неинвазивным методом верификации которой является ASL-MPT. Методика позволяет измерить СМК в зонах интереса с точностью, не уступающей контрастному исследованию [186]. Научные исследования с использованием ASL-MPT преимущественно ограничены острым периодом инсульта [105] и стенозирующими заболеваниями брахиоцефальных артерий [47], тогда как роль церебральной перфузии как модификатора реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ не изучена. С другой стороны, работы с применением ASL-MPT указали на наличие взаимосвязи между ГБВ и гипоперфузией, хотя последовательность развития событий остается предметом дискуссии [195, 223]. Отсутствие исследований, в которых бы

проводилась комплексная оценка проявлений ЦБМС, микроструктурных и перфузионных церебральных изменений у пациентов в остром (но не острейшем) периоде ИИ послужило основой для планирования настоящей работы.

Обследованы 100 пациентов в остром периоде ИИ. Возраст обследованных пациентов варьировал от 21 до 86 лет и в среднем составил  $67,4 \pm 11,1$  лет. Группу сравнения составили 12 пожилых лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, но без инсульта и КН. Отобранная группа пациентов характеризовалась преимущественно легкой и умеренной выраженностью неврологического дефицита в дебюте заболевания (в среднем 6 (3-8) баллов по NIHSS), высокой частотой проведения внутривенного тромболизиса (31%) и преобладанием ИНЭ согласно классификации TOAST. У обследованных пациентов имела место высокая представленность сердечно-сосудистых факторов риска – курения, ГБ, ишемическая болезнь сердца, ФП, СД и ожирения при неадекватной первичной (вторичной) профилактике. Подавляющее большинство больных не имели функциональных ограничений до настоящего инсульта. У трети пациентов ИИ носил повторный характер.

Помимо обследования, предусмотренного стандартом оказания медицинской помощи при инфаркте мозга, проводилось мультимодальное МРТ-исследование, включавшее базовые МР-последовательности (определились маркеры ЦБМС согласно критериев STRIVE), дМРТ (измерялась ФА в зонах ЗНБК, ПНБК, КБК, ВМТ, ВПП, НФОП и ЦП с обеих сторон) и ASL-MPT (измерялась СМК в корковых и подкорковых зонах мозга в соответствии со шкалой ASPECTS). Клиническая оценка проводилась с использованием шкал NIHSS, ИМП, MoCA, Френчай, GUSS и mRS.

В первой части исследования проанализирована частота встречаемости и суммарное бремя основных нейровизуализационных маркеров ЦБМС у пациентов в остром периоде ИИ и определена их клиническая значимость. Для реализации цели исследования применена интегральная 12-балльная

ШБМС, основанная на рейтинговой оценке числа лакун, ПВП, ЦМК и выраженности ГБВ. Данная шкала охватывает как ишемические, так и геморрагические проявления заболевания.

У большинства обследованных пациентов поражен бассейн СМА и с расположением очагов инфаркта в теменной и височной долях, размер инфаркта варьировал от 5 до 30 мм. У четверти пациентов инфаркт мозга не сформировался вследствие проведения внутривенного тромболитика.

Анализ отдельных МР-маркеров ЦБМС показал, что в отличие от группы сравнения, пациенты с ИИ характеризуются значительно более высоким числом лакун в пределах обоих полушарий головного мозга. Лакуны выявлены в среднем у 54% пациентов с ИИ, что статистически значимо отличается от аналогичного показателя группы сравнения, в которой лакун не обнаружено. Для пациентов в остром периоде ИИ характерно наличие до 4 включительно лакун, преимущественно в области базальных ганглиев и лучистого венца с тенденцией к преобладанию в пределах пораженного полушария. Примерно у каждого десятого больного лакуны обнаруживаются в стволе головного мозга или мозжечке. В популяции здоровых лиц лакуны встречаются в 8-31% случаев и располагаются, как правило, в чечевицеобразном ядре или таламусе [71, 89]. По данным классического исследования Adachi T. и соавт. (2002), «немые инфаркты» встречаются у 57% пациентов с первым в жизни острым ИИ [23]. Среднее число «немых инфарктов» у пациентов с инсультом варьирует от 0,5 до 5,4 [255]. Выявленная нами частота встречаемости лакун соответствует данным исследования Staals J. и соавт. (2014) [228].

ПВП выявлены у всех без исключения пациентов, как основной группы, так и группы сравнения. При этом в группе ИИ, в среднем, насчитывалось от 21 до 100 ПВП с наличием более 100 ПВП у каждого пятого больного, тогда как в группе сравнения их количество не превышало 50. Для сравнения, в Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study ПВП выявлены у всех пожилых обследованных, и у каждого третьего их

размер составил более 3 мм [286]. Пациенты с ИИ в отличие от группы сравнения характеризуются значительно более высоким числом ПВП в обоих полушариях. ПВП локализованы преимущественно в базальных ганглиях (у всех пациентов в обеих группах), гиппокампе, лучистом венце и ножках мозга (в порядке убывания). У 41% больных (в 4 раза чаще, чем в группе сравнения) обнаружено расширение ПВП в области полуовального центра, которое является маркером ЦАА [57]. Таким образом, значительное число ПВП и лакун типично для пациентов с нетяжелым ИИ вне зависимости от его патогенеза.

В основной группе ГБВ 1, 2 и 3 степени наблюдалась примерно у каждого третьего пациента соответственно (всего 87%), тогда как лейкоареоз отсутствовал лишь у 13% пациентов. Для сравнения, по данным Zhang С. и соавт. (2014) ГБВ наблюдалась у 95% пациентов с первым некардиоэмболическим ИИ [282], что сопоставимо с нашими результатами. В группе сравнения у 6 из 10 пациентов наблюдалась ГБВ 1 степени и у 3 пациентов – ГБВ 2 степени, тогда как тяжелая ГБВ не встречалась. Таким образом, отмечена тенденция к большей частоте встречаемости в остром периоде ИИ лейкоареоза 2 и 3 степени. Кроме того, для пациентов с ИИ более характерен задний, нежели передний перивентрикулярный лейкоареоз.

ЦМК, согласно полученным в исследовании данным, представляют собой более редкий МРТ-феномен и встречаются у 30% пациентов, в группе сравнения – у 10% обследованных. В исследовании Kim В.Ј. и Lee S.Н. (2013) показано, что частота встречаемости ЦМК при ИИ выше, чем в популяции и достигает 35-71% [135], в работе Charidimou А. и соавт. (2016) ЦМК выявлены у 22% пациентов с КЭИ [56], Lei С. и соавт. (2018) указывают на частоту ЦМК у пациентов в остром периоде ИИ равную 50% [151]. Кроме того, выявленная в исследовании частота ЦМК значительно выше их встречаемости в северно-американской популяции – 5% по данным обследования когорты The Northern Manhattan Study [53].

В пределах обоих полушарий ЦМК наблюдались в количестве от 1 до 4 у примерно каждого пятого больного. У 6% больных зафиксировано от 5 до 10 ЦМК, а 4% пациентов выявлено более 10 ЦМК. Наиболее частой локализацией ЦМК явились субкортикальные отделы, базальные ганглии и ствол мозга. Различий в количестве ЦМК между полушариями, а также с группой сравнения не выявлено. При этом, общее количество ЦМК оказалось выше в группе ИИ по сравнению с группой пожилых лиц. Следует отметить, что ЦМК могут изредка служить причиной развития острого неврологического дефицита и в отсутствии последовательности, чувствительной по магнитной восприимчивости, ложно приниматься за острый инфаркт [116].

Анализ суммарного бремени ЦБМС по разработанной шкале показал, что у пациентов в остром периоде ИИ наблюдается более высокий результат ШБМС по сравнению с группой сравнения (4 (3-6,5) vs 2 (1-3);  $p=0,001$ ). Важно отметить, что все ишемические маркеры ЦБМС коррелировали между собой. Данный факт зафиксирован и другими авторами: наличие расширенных ПВП в базальных ганглиях ассоциировано с немymi подкорковыми инфарктами и прогрессированием ГБВ по данным исландского исследования [75].

При анализе взаимосвязей маркеров ЦБМС с сердечно-сосудистыми факторами риска и ССЗ определен ряд интересных закономерностей. Для пациентов старше 75 лет по сравнению с более молодыми больными характерна большая выраженность ПВП. Таким образом, в обследованной категории пациентов лишь данный маркер, но не ГБВ (как показано во многих исследованиях) имел возраст-зависимый характер, что соотносится с результатами мета-анализа (около 13000 пациентов) Francis F. и соавт. (2019), согласно которым ПВП ассоциированы с возрастом, ГБ, лакунами, ЦМК, но не связаны с ГБВ, инсультом и КН. Также авторами не выявлено различий в выраженности ПВП при ЛИН и нелакунарном инсульте [99]. Высшее образование сопряжено с большей выраженностью ГБВ и ПВП, а также

суммарным бременем ЦБМС в сравнении с более низким уровнем образования, что соотносится с гипотезой когнитивного резерва [10]. Обратная связь между выраженностью ГБВ и ИМТ может быть обусловлена так называемым «парадоксом ожирения» [180], хотя согласно другим данным, ГБВ в глубоком белом веществе независимо ассоциирована с висцеральным ожирением [144]. Примечательно, что меньшее бремя ЦБМС, в том числе ЦМК и ПВП, характерно для пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Данный факт может быть интерпретирован в рамках теории ишемического кондиционирования [145].

Выявлены многочисленные связи маркеров ЦБМС с лабораторными и инструментальными данными, характеризующими кардиоваскулярный и соматический статус пациентов. Так, суммарное бремя ЦБМС оказалось ассоциировано лишь с уровнем калия крови и количеством принимаемых антигипертензивных препаратов. Число лакун пораженного полушария связано с выраженностью ипсилатерального каротидного стеноза и количеством перенесенных инсультов, а число лакун интактного полушария – с показателями красной крови и уровнем АД. Меньшее число лакун характерно для пациентов с высоким уровнем ЛПВП, что указывает на нейропротективный потенциал данной липидной фракции: в исследовании Nam K. и соавт. (2019) показано, что высокое соотношение триглицеридов и ЛПВП связано с немными инфарктами у здоровых лиц [174]. Примечательна взаимосвязь выраженности ГБВ с уровнем АД при поступлении (>140 мм рт. ст.) и массивностью антигипертензивной терапии, подтверждающая важную роль ГБ в патогенезе спорадической ЦБМС, на которую указывают результаты крупных популяционных исследований [60]. Помимо прочего, выраженность ПВП связана с уровнем гликемии и содержанием лимфоцитов, причем последняя взаимосвязь ранее не описана.

Отрицательная взаимосвязь количества ЦМК с размером левого предсердия может быть связана с тем, что данный МР-маркер характерен для пациентов с некардиоэмболическим, особенно, ЛИн. Следует отметить, что

ЦМК отличались от других маркеров ЦБМС меньшим числом лабораторно-инструментальных ассоциаций, что подчеркивает патогенетическую обособленность данного феномена [55]. Нами не выявлено ассоциаций количества ЦМК с функцией почек и уровнем гликемии, показанных в некоторых исследованиях [129, 151].

Также примечательно, что атеросклероз сонных артерий оказался практически не связан с выраженностью маркеров ЦБМС и суммарным бременем (за исключением лакун), хотя данная ассоциация продемонстрирована в исследовании Lu T. и соавт. (2019) [160].

Исследование показало, что пациенты с АТИ отличаются от пациентов с КЭИ и ИНЭ большей представленностью лакун. При этом, различий в числе лакун между последними двумя типами не выявлено, что свидетельствует в пользу того, что по характеру поражения головного мозга ИНЭ ближе к КЭИ, то есть в его основе, как считают многие исследователи, лежит скрытая ФП [217]. Большее число лакун интактного полушария характерно для пациентов с ЛИН по сравнению с КЭИ и ИНЭ, что соотносится с данными Adachi T. и соавт. (2002), согласно которым лакуны чаще обнаруживаются при ЛИН (82%) в сравнении с АТИ (44%) и КЭИ (42%). Другими авторами отмечена более высокая частота лакун и ГБВ при ЛИН в сравнении с другими типами ИИ у пациентов с инсультом моложе 50 лет (в среднем у 14,5 и 9% соответственно) [87]. Следует отметить, что оба исследования проведены на азиатской популяции (Япония и Китай), в которой встречаемость ЛИН выше, чем в европейской [136].

Патогенетические типы инсульта различаются также паттерном расположения маркеров ЦБМС. Так, для АТИ характерна локализация лакун в белом веществе пораженного полушария и базальных ганглиях, а для ЛИН – расположение лакун в базальных ганглиях, стволе головного мозга и ипсилатеральном полушарии мозжечка, локализация ЦМК в базальных ганглиях на стороне очага и белом веществе интактного полушария, а также более выраженная передняя ГБВ. Данные особенности, вероятно, отражают

разные механизмы формирования лакун – артерио-артериальная эмболия и поражение «материнской» артерии при АТИ и липогиалиноз при ЛИН [203]. АТИ и ИНЭ отличаются локализацией лакун, тогда как КЭИ и ИНЭ не отличаются с точки зрения паттерна маркеров ЦБМС, что вновь указывает на то, что в исследованной выборке причиной КЭИ чаще является скрытая кардиоэмболия.

Переходя к обсуждению клинической значимости проявлений ЦБМС, следует отметить, что размер очага острого инфаркта мозга оказался ассоциирован с выраженностью неврологического дефицита при поступлении и с результатами всех клинических шкал при выписке, что вполне закономерно. Важнейшим результатом проведенного исследования явилось доказательство негативного влияния как отдельных МРТ-маркеров, так и их суммарного бремени по результатам интегральной шкалы на клинический и функциональный статус в остром периоде ИИ. Число лакун на стороне инфаркта прямо ассоциировано с выраженностью неврологического дефицита при поступлении, а общее их количество – с NIHSS при выписке. ГБВ и результат ШБМС отрицательно коррелировали с выраженностью КН, что соотносится с результатами исследования TABASCO, в котором продемонстрировано, что среди маркеров ЦБМС лишь ГБВ ассоциирована с постинсультными КН через год после мозговой катастрофы [169]. Исследований, посвященных функциональной значимости суммарного бремени ЦБМС при ИИ не проводилось, хотя известно, что у пожилых «здоровых» лиц результат аналогичной 4-доменной ШБМС ассоциирован с риском развития инсульта, деменции и смерти [276]. Большое число ПВП (в обоих полушариях) ассоциировано с низкой мобильностью и когнитивным дефицитом.

Результаты подгруппового анализа показали, что суммарное бремя ЦБМС наиболее клинически значимо в следующих ситуациях: отсутствие ВТЛТ; возраст 65-75 лет; мужской пол; высшее образование; отсутствие курения; отсутствие отягощенной по инсульту наследственности; отсутствие



ФП и СД; КЭИ; повторный инсульт; САД при поступлении <140 мм рт. ст.; концентрация ЛПНП более 2,5 ммоль/л; стеноз ВСА на стороне очага менее 50%. Наибольшее число ассоциаций результата ШБМС отмечается с такими сферами, как когнитивный статус (в особенности) и мобильность, а также неврологический дефицит при поступлении и выписке (в меньшей степени). У пациентов с повторным ИИ результат ШБМС сопряжен с ограничением независимости по mRS при завершении первого этапа лечения и реабилитации. Кроме того, результат mRS ассоциирован с маркерами ЦБМС у некоторых категорий пациентов: пациенты с ВТЛТ (ЦМК), моложе 65 лет (ЦМК), мужчины (ЦМК), при высоком сердечно-сосудистом риске по шкале ASCVD (ГБВ) и с концентрацией ОХС более 5,2 ммоль/л (ЦМК). Примечательно, что за исключением пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в настоящем исследовании не выявлено четких ассоциаций ГБВ с функциональным исходом острого периода ИИ, хотя в крупном исследовании Ryu R. и соавт. (n=5035) также показано, что выраженность ГБВ связана с mRS через 3 месяца после ИИ (особенно при АТИ) [212], а по другим данным выраженный лейкоареоз рассматривается в качестве суррогатного маркера долгосрочного исхода (в среднем 7,7 лет) после ИИ на фоне атеросклероза крупных артерий [34].

Число лакун взаимосвязано преимущественно с неврологическим дефицитом при поступлении и выписке, расширение ПВП – с мобильностью и когнитивным статусом, ГБВ – с когнитивным статусом, тогда как ЦМК не имеют четкой клинической привязки. При этом, обращает на себя внимание сопряженность ЦМК с выраженностью дисфагии. Среди изученных маркеров, для лакун характерно наибольшее число клинических ассоциаций. Взаимообусловленность ПВП и КН в остром периоде ИИ впервые продемонстрирована в настоящем исследовании, что не совпадает с данными Hurford R. и соавт. (2014) [122], но соотносится с результатами более позднего исследования Arba F. и соавт. (2018), в котором, как и в нашем, показано, что у пациентов с ОНМК расширенные ПВП связаны с возрастом,

ГБ, ГБВ; а ПВП в области базальных ганглиев – с когнитивными функциями через год [27].

При анализе влияния локализации маркеров ЦМК на клинический статус выявлены ассоциации между наличием ЦМК в подкорковых отделах пораженного полушария и неврологическим дефицитом при выписке, тогда как ЦМК в базальных ганглиях интактного полушария сопряжены со снижением мобильности. Характер клинических ассоциаций отдельных маркеров зависел от их суммарного бремени, так, ЦМК наиболее значимы (в отношении неврологического дефицита и mRS) при первой степени ГБВ, тогда как лакуны (неврологический дефицит и mRS) и ПВП (неврологический дефицит и мобильность) – при Fazekas 3. Наибольшее число клинических ассоциаций ГБВ (с неврологическим статусом) и ЦМК (с неврологическим и когнитивным статусом, а также mRS) характерно для пациентов с результатом ШБМС более 6 баллов. Таким образом, данные других исследований о взаимосвязи выраженной ГБВ с краткосрочным функциональным исходом при криптогенном инсульте и долгосрочной смертностью среди молодых пациентов [130], а также с нарушением функции руки после инсульта [117] в настоящем исследовании оказались справедливы лишь для больных с существенным суммарным бременем ЦБМС. Кроме того, значительно больше корреляций между маркерами ЦБМС и клиническими шкалами наблюдалось при размере очага менее 20 мм.

На взаимосвязь ЦМК с когнитивными функциями в восстановительном периоде инсульта указывают некоторые авторы [65], в частности на когорте CROMIS-2 (n=114) показано, что наличие ЦМК связано с когнитивными функциями и отсутствием их улучшения через 12 месяцев после КЭИ [35]. Роль ЦМК в генезе КН в остром периоде заболеваниями показана нами впервые.

В нескольких подгруппах настоящего исследования количество ЦМК ассоциировано с результатом mRS при завершении первого этапа лечения и

реабилитации, что ранее не описано. При этом, в работе Charidimou A. и соавт. (2017) продемонстрировано, что количество ЦМК ассоциировано с функциональным исходом через 3 и 6 месяцев после ВТЛТ при ИИ [58]. В исследовании Yang H. и соавт. (2016) показано, что расширение ПВП как в области базальных ганглиев, так и полуовального центра, не связано с тяжестью первого в жизни ЛИН, при этом, расширение ПВП в области базальных ганглиев ассоциировано с неблагоприятным исходом через год [273], что не противоречит результатам настоящего исследования.

Проведенное исследование показало, что большое суммарное бремя ЦБМС (результат ШБМС свыше 6 баллов) сопровождается снижением мобильности, и что наиболее важно, более выраженным ограничением жизнедеятельности при завершении первого этапа лечения и реабилитации. Помимо данного фактора, сниженная мобильность связана с наличием лакун в интактном полушарии, а также расширением ПВП и наличием ЦМК, тогда как развитие постинсультных КН имеет в основе расширение ПВП и ГБВ.

В целом, исследование доказало, что степень нарушения жизнедеятельности у пациентов в остром периоде ИИ определяется не только острым ишемическим поражением головного мозга, но и ЦБМС, в особенности выраженностью ПВП, передней ГБВ, ЦМК интактного полушария и сочетанием данных маркеров. ЦБМС представляет собой диффузное заболевание головного мозга (whole-brain disorder) и снижает церебральный резерв, необходимый для компенсации острого локального повреждения, как за счет суммации ЦБМС-ассоциированных феноменов и выключения из эффективной работы соответствующих зон мозга, так (или в большей степени) вследствие разобщения нейрональных связей и вторичного вовлечения отдаленного белого вещества и коры головного мозга. В результате ЦБМС приводит к нарушению структурных и функциональных сетей головного мозга, что проявляется в снижении числа и прочности нейрональных связей, уменьшении их локальной и глобальной эффективности. Причем глубина поражения ассоциирована с выраженностью

маркеров ЦБМС, в частности ГБВ, лакун, ЦМК, а также атрофией мозга [264]. Примечательно, что в обследованной популяции пациентов с нетяжелым ИИ (у 72% пациентов при выписке имел место хороший функциональный исход – mRS 0-2 балла) наибольшая значимость маркеров ЦБМС отмечалась на уровне легкого ограничения жизнедеятельности (четверть больных). На уровне умеренного нарушения жизнедеятельности, по сравнению с легким дефицитом, выраженность маркеров ЦБМС оказалась меньше. Это свидетельствует о том, что ЦБМС способствует переходу от отсутствия ограничения жизнедеятельности до легкого нарушения (или препятствует реабилитации), тогда как острое очаговое поражение лежит в основе формирования умеренного и выраженного функционального дефицита.

Вторая часть исследования с использованием дМРТ показала, что у пациентов в остром периоде ИИ имеется нарушение микроструктуры головного мозга в зоне КВК и ЦП на стороне очага, а также НФОП на противоположной стороне. Впервые в остром периоде заболевания продемонстрированы многочисленные взаимосвязи между маркерами ЦБМС и микроструктурной целостностью изученных трактов. Так, число лакун ассоциировано с ФА КСТ на уровне КВК и ЗНВК, в также с ФА ПНВК и микроструктурой ассоциативных трактов – ЦП и ВПП, что свидетельствует о серьезном диффузном микроструктурном, а значит, и сетевом ущербе, связанном с лакунарным поражением головного мозга. Важно отметить, что ФА изученных трактов измерялась в областях, не вовлеченных в очаговое поражение мозга, поэтому выявленные ассоциации можно интерпретировать в контексте перифокальных эффектов лакун. Так, показано наличие градиента диффузионных отклонений в радиусе нескольких сантиметров от лакуны, который распространяется вдоль проходящих вблизи трактов [206], что позволяет говорить о наличии и вокруг лакун зоны пенумбры [119]. Примечательно, что снижение ФА КСТ на уровне ЗНВК наблюдается лишь при наличии от 5 до 10 лакун, тогда как дезорганизация длинных трактов –

ВПП и ЦП, имеется уже при идентификации 1-4 лакун. То есть, дезорганизация проекционных трактов, важных для обеспечения, в первую очередь, движения, развивается при достаточно большом объеме поражения мозга, тогда как повреждение относительно «новых» проводников согласно теории ретрогенеза [41] происходит при воздействии повреждающего фактора меньшей интенсивности. Неожиданным оказалось достаточно малое число взаимосвязей ГБВ с ФА: умеренный лейкоареоз сопровождался нарушением микроструктуры ПНВК с обеих сторон, ЦП и ВПП, что анатомически закономерно. Данные нарушения также можно рассматривать в фокусе «пенумбры ГБВ» [163].

В исследовании получены принципиально новые данные о роли расширения ПВП в микроструктурной дезорганизации головного мозга. Выраженность ПВП ассоциирована, в первую очередь, со снижением микроструктурной целостности ВПП с обеих сторон, ЦП и ПНВК интактного полушария, а также с состоянием других трактов. Результаты нашего исследования подтверждают высказанное A. ter Telgt и соавт. (2018) предположение о том, что расширение ПВП может влиять на интегральность соседнего серого и белого вещества [243]. Примечательно, что наибольшие различия в микроструктуре обозначенных трактов наблюдались между пациентами с первой (особенно), второй и третьей степенью расширения ПВП и пациентами без МРТ-видимых ПВП, тогда как различия между степенями практически отсутствовали – то есть важно наличие расширения ПВП как такового. Примечательно также, что в перифокальной зоне и КСТ на уровне моста на одноименной стороне отмечалось не снижение, а возрастание показателя ФА при увеличении степени расширения ПВП, что мы связываем с механизмом компенсации. Нарушение микроструктуры стратегических для познавательной деятельности проекционных (ПНВК) и длинных ассоциативных (ЦП, ВПП, НФОП) трактов у пациентов с расширением ПВП может лежать в основе ассоциированных КН. Так, ПНВК осуществляет лобно-подкорковую коммуникацию, участвует в организации

когнитивных функций, включая внимание, память, эмоции и сенсорную обработку [175]. ВПП участвует в высшем контроле телесной деятельности, инициации двигательной активности, организации пространственного внимания и пространственной рабочей памяти [220]. ЦП представляет собой длинный сложно устроенный интрацеребральный пучок, соединяющий лобную, теменную и медиальную височную доли, а также подкорковые ядра и поясную извилину. Тракт участвует в реализации исполнительных функций, в частности когнитивного контроля, эмоций, боли и эпизодической памяти [50]. Отличительные особенности пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными КН связаны, в частности, с микроструктурой ПНВК, ЦП и НФОП «интактного» полушария, а траектория когнитивного статуса в восстановительном периоде определяется, помимо других факторов, микроструктурной целостностью ВПП [13]. Диффузный характер расширения ПВП может объяснять единовременное поражение анатомически отдаленных трактов и определять негативные эффекты данного проявления ЦБМС в отношении интегративных функций головного мозга.

Наконец, проведенное исследование показало, что существенное бремя ЦБМС (результат ШБМС более 4 баллов) ассоциировано с дезорганизацией ЗНВК на стороне очага, контралатерального ЦП и обоих ВПП, что с точки зрения функциональной анатомии мозга объясняет выявленные негативные эффекты заболевания в отношении неврологического, когнитивного и функционального исхода острого периода ИИ.

Третья часть исследования, задачей которой стояла оценка роли церебральной перфузии в остром периоде ИИ, продемонстрировала, что у пациентов с ИИ имеет место более низкая СМК корковой части М5 и М6 на стороне очага, а также корковой и подкорковой части М3 интактного полушария по сравнению с группой пожилых лиц. Более низкая перфузия пораженного полушария по сравнению с интактным наблюдалась в корковых частях М3 и М6, а также всей зоне М5. При сопоставлении результатов

оценки маркеров ЦБМС и церебральной перфузии по данным ASL-MPT выявлены лишь единичные взаимосвязи. В отличие от исследования F. Arba и соавт. (2017) [26], в настоящей работе ШБМС не ассоциирована со скоростными показателями мозгового кровотока, что может быть связано с малым числом пациентов с ЛИН в нашей выборке, а также, в русле данных исследований последних лет, дополнительно опровергает наличие причинно-следственной взаимосвязи между гипоперфузией и проявлениями ЦБМС [223]. Проспективные исследования демонстрируют, что ГБВ служит предиктором последующего снижения СМК, но не наоборот [250]. По данным нашего исследования, ассоциация между маркерами ЦБМС и перфузией отсутствует даже на тяжелой стадии заболевания. Причиной, как следует из исследования Y. Shi и соавт. (2018), может выступать тот факт, что ЦБМС связана не со СМК, а с повышенной внутричерепной пульсацией (в артериях, СМЖ и особенно венозных синусах) по данным фазово-контрастной МРТ. В полном соответствии с результатами нашего исследования, авторы не обнаружили взаимосвязи между ГБВ, ПВП и СМК у пациентов в остром периоде малого ИИ [224]. Кроме того, Ахметзяновым Б.М. с применением фазово-контрастной МРТ недавно показано, что клинические и нейровизуализационные проявления ЦБМС обусловлены нарушением взаимодействия артериального, венозного кровотока и ликворотока (описываемого доктриной Монро-Келли) [1, 5].

Размер очага инфаркта обратно ассоциирован со СМК не только в зонах пораженного полушария, но и контралатерально, что, с учетом сроков проведения МРТ, может свидетельствовать о перераспределении мозгового кровотока вследствие артериальной окклюзии и/или изменения межполушарного баланса активности коры головного мозга [176]. При этом, следует помнить, что перфузионные показатели в острую фазу инсульта могут служить биомаркером сердечно-сосудистого риска, ассоциированного в кардио-метаболической дисрегуляцией [128].

При анализе ассоциаций между перфузионными и диффузионными данными выявлено, что наиболее перфузионно-обусловлена микроструктура ипсилатеральной ПНВК и контралатеральных КВК и КСТ на уровне моста, тогда как в зонах ипсилатеральных ЗНВК, КСТ на уровне моста, ЦП и контралатерального ВПП корреляций между ФА и СМК не зафиксировано. ФА КСТ на уровне моста в значительной степени соотносится с полушарной перфузией на всех уровнях, что, вероятно, свидетельствует о вторичном поражении пучка (нейровоспаление, валлерова дегенерация) [206, 265]. Можно предположить, что микроструктура КСТ на уровне моста является интегральным маркером влияния повреждающих факторов (в данном случае, гипоперфузии) на вышележащие отделы пирамидного пути. Исследования здоровых лиц демонстрируют, что перфузия головного мозга ассоциирована с микроструктурными изменениями белого вещества, и в пожилом возрасте гипоперфузия может ускорять разобщение анатомических связей [61, 102], в то время как исследования, выполненные с участием пациентов с ЦБМС, свидетельствуют о существовании перфузионной «пенумбры ГБВ» [195], характеризующейся снижением микроструктурной целостности «неизмененного» белого вещества [197] и являющейся независимым предиктором прогрессирования заболевания [196]. Отсутствие множественных диффузионно-перфузионных ассоциаций в настоящем исследовании мы связываем с особенностями выборки пациентов – вариабельностью возраста, преимущественно нелакунарным характером инсульта и влиянием острого инфаркта мозга.

Важной находкой исследования является демонстрация прямой взаимосвязи между уровнем физической активности до инсульта и СМК в его острую фазу. Это соответствует данным о положительном влиянии аэробных упражнений в отношении сердечно-сосудистых параметров, что, в свою очередь, способствует лучшей регуляции мозгового кровотока, улучшению когнитивных функций и снижению риска развития деменции [109, 240]. Кроме того, церебральная перфузия в остром периоде ИИ



ассоциирована с показателями красной крови, тромбоцитов, вязкости крови, а также фракцией выброса сердца и числом принимаемых антигипертензивных препаратов. Несмотря на существующие предпосылки [47, 223], СМК оказалась независима от возраста пациентов, суммарного сердечно-сосудистого риска и активности атеросклероза. Тем не менее, полученные данные дополнительно подтверждают важность адекватной интенсивной терапии, направленной на достижение целевых показателей гемодинамики и гемореологических параметров, равно как и коррекции сопутствующей кардиальной патологии, в особенности хронической сердечной недостаточности.

С учетом независимости мозговой перфузии от данных параметров, особенно важным представляются результаты исследования, согласно которым более высокий уровень церебральной перфузии в остром периоде ИИ ассоциирован с лучшим неврологическим и когнитивным исходом, более высокой мобильностью и степенью независимости от окружающих. Следует отметить, что оценка мозговой перфузии проводилась вне острейшей фазы инсульта, что не позволяет объяснить ассоциации с клиническими данными только влиянием острой гипоперфузии вследствие эмболии или тромбоза, роль которой в формировании функционального дефицита хорошо известна [52]. Кроме того, половина ассоциаций NIHSS и СМК актуальны для показателей интактного полушария. Пространственный спектр зон СМК, в которых оказалась связана с неврологическим дефицитом при выписке, также довольно широк – от базальных ядер до корковых супраганглионарных отделов. Мобильность пациентов оказалась ассоциирована с перфузией зон М3-М6 и I с не менее важной ролью интактного полушария. В отличие от неврологического дефицита и мобильности, результат mRS оказался связан только с перфузией зон пораженного полушария – М5, М6 и IC. Ассоциация с СМК IC свидетельствует о значимости в отношении глобального функционального исхода перфузии КСТ, что соотносится с данными о чрезвычайной важности

проводника в прогнозировании исхода инсульта [120]. Зоны М5 и М6 относятся к теменным и теменно-затылочным отделам головного мозга, что указывает на роль высших мозговых функций, связанных с пространственным синтезом и поддержанием внимания, в восстановлении функций в остром периоде ИИ [274]. Важно отметить, что величина СМК по ASL-перфузии строго ассоциирована с нейрональной активностью [51]. Так как мозговой кровоток и метаболизм тесно взаимосвязаны [152], ассоциации перфузии с функциональным статусом могут быть сопряжены с уровнем нейрональной активности исследованных зон головного мозга и отражать процессы реорганизации в острую фазу заболевания. Примечательно, что функция кисти, строго детерминированная анатомически, ассоциирована с перфузией нескольких зон обоих полушарий. Известно, что перфузионный дисбаланс в кортикальной сенсомоторной сети, оцениваемый в покое в восстановительном периоде инсульта при помощи ASL, связан с плохим восстановлением функции руки после инсульта [266], поэтому выявленные клинические ассоциации возможно интерпретировать не только в контексте гипоперфузии на фоне структурного повреждения головного мозга (острого или хронического), но и в свете адаптивных перфузионных изменений стратегических зон мозга, обеспечивающих восстановление функции в условиях ранней реабилитации. Таким образом, общий неврологический статус, функция кисти, мобильность, когнитивные способности и степень инвалидизации в остром периоде ИИ ассоциированы с перфузией обеих гемисфер головного мозга.

Проведенное исследование показало, что учет диффузионно-тензорных и перфузионных характеристик интактного полушария в дополнение к оценке размера очага инфаркта и выраженности неврологического дефицита при поступлении в стационар позволяет прогнозировать степень неврологического дефицита при завершении первого этапа лечения и реабилитации. Диффузионно-тензорные характеристики интактного полушария оказались независимы от влияния очага инфаркта. При

построении ДПМ сначала было учтено влияние размера очага и выраженности неврологического дефицита при поступлении в стационар на неврологический и функциональный исход, которое оказалось предсказуемо значимым. При оценке отдельных ассоциаций итогового результата NIHSS с диффузионными и перфузионными показателями также получен ряд интересных фактов. Так, более высокая степень неврологического дефицита после завершения первого этапа лечения сопряжена в частности с большей ФА зоны, расположенной зеркально по отношению к очагу инфаркта. Известно, что повышение ФА трактов белого вещества, наблюдаемое вслед за ее снижением в острую фазу инсульта, может отражать такие саногенетические процессы, как реорганизация, ангиогенез и усиление нейрональных связей [88, 155, 218]. Наблюдаемые в контралатеральном полушарии изменения могут носить компенсаторный [132, 158, 277] или же дезадаптивный характер [100, 172]. Значительная асимметрия ФА КСТ, возможно, отражает нарушение баланса между ипси- и контралатеральными частями моторной системы [231]. Положительная ассоциация неврологического исхода с высокой ФА зеркальной очагу зоны может отражать компенсаторное вовлечение контралатеральной гемисферы у пациентов с более выраженным поражением ипсилатерального КСТ [278]. Данная гипотеза подтверждается результатами исследования с использованием функциональной МРТ, в котором продемонстрировано, что моторное восстановление через 4-26 мес. после ИИ ассоциировано с лучшей межполушарной связанностью первичной моторной коры с сохранением ингибиторных влияний ипсилатерального отдела на контралатеральный [100]. Возможность функциональной перестройки проводящих путей контралатерального полушария подтверждается данными, согласно которым у пациентов со снижением дМРТ-целостности ипсилатерального КСТ наблюдается большая «производительность» противоположного тракта по результатам транскраниальной магнитной стимуляции [69].

Дальнейшая ДПМ разрабатывалась только для значений NIHSS при выписке. В процессе регрессионного анализа показано, что для прогнозирования результата шкалы значимыми являются: результат NIHSS при поступлении, размер очага инфаркта, ФА контралатерального ЦП и СМК в белом веществе M2 (часть височной доли, расположенная латерально от островковой ленты). Полученная модель оказалась точнее «классической», учитывающей лишь влияние тяжести инсульта и размера очага. Согласно разработанной ДПМ, у пациентов с высокими диффузионно-перфузионными показателями не наблюдалось высоких значений NIHSS при выписке. Заключительным этапом разработки модели явился анализ опосредования признаков, который показал, что значения NIHSS при поступлении примерно наполовину опосредуют влияние размера очага по данным NIHSS при выписке, что абсолютно закономерно. Тем не менее, исключение из модели единственного клинического фактора ухудшало ее качество, подчеркивая, что тяжесть инсульта при поступлении в стационар является интегральным показателем, обусловленным влиянием множества причин, не учтенных в ДПМ. Таким образом, в результате исследования создана ДПМ, учитывающая независимое влияние на степень неврологического дефицита при выписке четырех факторов: изначальной тяжести инсульта (клинический индикатор), размера очага (макроструктурный индикатор), перфузии зоны M2 (перфузионный индикатор) и микроструктуры ЦП интактного полушария (индикатор церебрального резерва). Следует заметить, что ФА ЦП достигает пика лишь к 42 годам, что объясняет его важность в формировании когнитивных и эмоциональных навыков в течение жизни и участие в развитии соответствующих заболеваний [149]. По этой же причине ЦП можно рассматривать как один из маркеров церебрального резерва [202, 207, 230]. Ранее Кулешом А.А. и соавт. (2018) показано, что в остром периоде ИИ пациенты с дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями отличаются от больных с нормальным когнитивным статусом, в том числе снижением ФА контралатерального ЦП [143], а до этого Santiago C. с соавт.

(2014) продемонстрировали связь ФА левого парагиппокампального ЦП с исполнительными функциями у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца [215], что позволяет трактовать микроструктуру тракта также как биомаркер когнитивного резерва.

Изменения перфузионного статуса белого вещества височной доли связывают с КН и эмоциональными нарушениями. Гипоперфузия этого региона наблюдается уже на доклинических стадиях шизофрении, а также при болезни Альцгеймера и связанных с ней речевых нарушениях [121, 259], кроме того, показано, что степень снижения перфузии в белом веществе височной доли является значимым предиктором тяжести синдрома игнорирования [225].

При построении ДПМ, включающей параметры обоих полушарий головного мозга, выявлено, что неврологический исход первого этапа лечения и реабилитации, помимо взаимообусловленных параметров NIHSS при поступлении и размера очага, детерминирован перфузией IC и кортикальной зоны M1, микроструктурой ВПП на стороне очага, а также перфузией белого вещества M2 и микроструктурой ЦП интактного полушария. Зона M1 представляет собой оперкулярную кору – часть нижней лобной извилины, которая помимо прочего вовлечена в осуществление исполнительных функций [221].

При добавлении в модель характеристик очага и маркеров ЦБМС перфузионные предикторы утратили свою значимость в пользу поражения теменной доли и силы в кисти, тогда как влияние микроструктурных показателей сохранилось. По данным ретроспективного анализа исследований EPITHET и DEFUSE показано, что поражение правой теменной доли служит предиктором неблагоприятного функционального исхода через 3 месяца после развития инсульта [274]. Обращает внимание, что прогнозирование NIHSS в обеих моделях, в том числе требует учета параметров интактной гемисферы. Напротив, в общей ДМП результат mRS при выписке помимо выраженности неврологического дефицита при

поступлении детерминирован только индикаторами пораженного полушария – перфузией зоны М5 и ФА ВПП. При добавлении в модель иных нейровизуализационных параметров значение перфузии также утрачивается в пользу поражения теменной доли и ІС. Примечательно, что при прогнозировании уровня функциональной независимости, размер очага инфаркта мозга, равно как и параметры интактного полушария, не имеют существенной значимости. Кроме того, не имеют самостоятельного значения маркеры ЦБМС, что, вероятно, связано с нивелированием их эффекта при включении результирующего индикатора – микроструктуры белого вещества. Наконец, во всех четырех моделях важную роль играет микроструктура ВПП пораженного полушария, что позволяет рассматривать данный индикатор как наиболее универсальный. Значимость ВПП в остром периоде ИИ, вероятно, обусловлена его ключевой ролью в высшем контроле телесной деятельности, инициации двигательной активности и организации пространственного внимания и пространственной рабочей памяти – функций, необходимых при реабилитации [220]. В частности, известно, что одностороннее повреждение ВПП связано с развитием идеомоторной апраксии [126], которая служит серьезным реабилитационным барьером. Применительно к инсульту показаны корреляции относительно ФА ВПП на 14-21 день ИИ с когнитивной частью FIM [140] и связь повреждения ВПП с дефицитом внимания в восстановительном периоде заболевания [199], что соответствует полученным нами результатам. Наконец, следует отметить, что ФА ЦП и ВПП снижается с возрастом, что также позволяет рассматривать микроструктуру трактов в качестве маркера возраст-ассоциированного разобщения (disconnection) и низкого церебрального резерва [67].

Таким образом, неврологический результат первого этапа лечения и реабилитации пациентов с ИИ может быть описан моделями, включающими уровень неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), размер и локализацию очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), ФА ипсилатерального ВПП и контралатерального ЦП (микроструктурный индикатор), а также СМК в ипсилатеральной оперкулярной и контралатеральной передне-височной зонах. Степень независимости и инвалидизации по завершении первого этапа лечения и реабилитации может быть описана моделями, включающими уровень неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), локализацию очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), ФА ипсилатерального ВПП (микроструктурный индикатор), а также СМК в средней верхней территории средней мозговой артерии. Данные анатомо-функциональные зоны можно рассматривать в качестве стратегических, сохранность которых обеспечивает высокий церебральный резерв и реабилитационный потенциал в остром периоде заболевания.

## Выводы

1. Для пациентов в остром периоде ишемического инсульта характерна более высокая по сравнению с сопоставимыми по возрасту лицами без инсульта встречаемость отдельных маркеров церебральной болезни мелких сосудов и их суммарного бремени, которые ассоциированы с параметрами кардиоваскулярного риска, уровнем образования и определяют худший клинический и функциональный исход. Результат шкалы болезни мелких сосудов и расширение периваскулярных пространств сопряжены с когнитивным статусом и мобильностью пациентов, гиперинтенсивность белого вещества – с когнитивными функциями, число лакун – с неврологическим дефицитом. Характер клинических ассоциаций маркеров зависит от их суммарного бремени, размера очага инфаркта мозга и уровня ограничения жизнедеятельности.

2. Негативные эффекты заболевания в отношении неврологического, когнитивного и функционального исхода острого периода ишемического инсульта связаны с влиянием церебральной болезни мелких сосудов на микроструктурную целостность белого вещества головного мозга и опосредованы ассоциациями числа лакун с фракционной анизотропией задней, передней ножек и колена внутренней капсулы, цингулярного и верхнего продольного пучков, выраженности периваскулярных пространств – с фракционной анизотропией передней ножки внутренней капсулы, цингулярного и верхнего продольного пучков, шкалы болезни мелких сосудов – с фракционной анизотропией задней ножки внутренней капсулы, цингулярного и верхнего продольного пучков.

3. Неврологический статус, функция кисти, мобильность, когнитивные способности и степень ограничения жизнедеятельности коррелируют с перфузией обоих полушарий головного мозга. Перфузионный статус в остром периоде ишемического инсульта не связан с выраженностью церебральной болезни мелких сосудов, но ассоциирован с микроструктурой передней ножки и колена внутренней капсулы,



кортикоспинального тракта на уровне моста и уровнем физической активности до инсульта.

4. Степень неврологического дефицита и независимости по завершении первого этапа лечения может быть описана моделями, включающими уровень неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), локализацию очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), фракционную анизотропию цингулярного и верхнего продольного пучков (микроструктурный индикатор), а также скорость мозгового кровотока зон внутренней капсулы, M1, M2 и M5 по шкале ASPECTS (перфузионный индикатор).

## Практические рекомендации

1. Магнитно-резонансное обследование пациентов в остром периоде ишемического инсульта должно включать оценку маркеров церебральной болезни мелких сосудов согласно критериям STRIVE, диффузионно-тензорную магнитно-резонансную томографию для оценки микроструктуры белого вещества головного мозга и бесконтрастное МР-перфузионное исследование по методу меченных спинов.

2. Анализ числа и паттерна лакун целесообразен при поиске потенциальных причин инсульта неизвестной этиологии.

3. Клиническая значимость церебральной болезни мелких сосудов является наибольшей при результате соответствующей шкалы свыше 6 баллов. Негативные клинические эффекты церебральной болезни мелких сосудов выражены у следующих групп пациентов: отсутствие тромболизиса; возраст 65-75 лет; мужской пол; высшее образование; отсутствие курения; отсутствие отягощенной по инсульту наследственности; отсутствие фибрилляции предсердий и сахарного диабета; кардиоэмболический инсульт; повторный инсульт; систолическое артериальное давление при поступлении <140 мм рт. ст.; концентрация липопротеинов низкой плотности более 2,5 ммоль/л; стеноз внутренней сонной артерии на стороне очага менее 50%.

4. Уровень физической активности до инсульта ассоциирован с церебральной перфузией в острую фазу заболевания, поэтому целесообразно укреплять приверженность пациентов к кардио-респираторным тренировкам.

5. Так как низкий сердечный выброс обуславливает церебральную гипоперфузию в остром периоде ишемического инсульта, целесообразна тщательная коррекция хронической сердечной недостаточности.

6. Для определения результата неврологического дефицита по завершении первого этапа лечения и реабилитации пациентов может быть использована модель, включающая уровень неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), размер и локализацию очага

инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), ФА ипсилатерального верхнего продольного пучка и контралатерального цингулярного пучка (микроструктурный индикатор), а также скорость мозгового кровотока в ипсилатеральной оперкулярной и контралатеральной передне-височной зонах.

7. Для определения результата по шкале Рэнкин по завершении первого этапа лечения и реабилитации может быть использована модель, включающая уровень неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), локализацию очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), фракционную анизотропию ипсилатерального верхнего продольного пучка (микроструктурный индикатор), а также скорость мозгового кровотока в средней верхней территории средней мозговой артерии.

## Приложение

### Клинический пример

Пациентка Т, 77 лет поступила в неврологическое отделение 24 марта с жалобами на нечеткость речи и слабость в левых конечностях, которые развились 18 часов назад. Позднее обращение в стационар обусловлено недооценкой симптомом. Из анамнеза известно, что пациентка около 15 лет страдает гипертонической болезнью, антигипертензивные препараты регулярно не принимает. Также в течение 5 лет Т. страдает мерцательной аритмией, но антикоагулянты не использует. Больная имеет высшее образование, до выхода на пенсию работала экономистом. Вредных привычек не имеет. До поступления в стационар ограничений жизнедеятельности не практически не было (mRS 1 балл). По словам дочери, пациентка без труда справлялась с необходимыми бытовыми задачами, но испытывала трудности в новых и/или сложных видах деятельности.

При объективном осмотре состояние оценено как средне тяжелое. Индекс массы тела составил  $28 \text{ кг/м}^2$ , АД 140/85 мм рт.ст., ЧСС 16 в минуту.

Оценен *неврологический статус*. Сознание ясное. Умеренный синдром игнорирования (зрительное, тактильное), умеренные когнитивные нарушения. Менингеального синдрома нет. Обоняние: сохранено. Поля зрения в норме. Размер зрачков средний. Фотореакции сохранены. Птоза нет. Нистагма нет. На лице гипостезия слева. Корнеальный рефлекс сохранен. Недостаточность лицевого нерва слева центрального типа. Слух снижен. Глоточный, небный рефлекс в норме. Фонация в норме. Дизартрия. Глотание в норме (GUSS 20 баллов). Легкая девиация языка влево. Активные движения несколько ограничены в левых конечностях ввиду пареза. Мышечная сила: слева в руке проксимально 4 б, дистально 4 б; в ноге проксимально 4 б, дистально 4 б; справа в руке проксимально 5 б, дистально 5 б; в ноге проксимально 5 б, дистально 5 б. Мышечный тонус умеренно снижен в левых конечностях. Глубокие рефлексы S>D с ног и S>D с рук.

Патологических знаков нет. Гемигипостезия слева. В проба Ромберга не оценивалась. Пальценосовая проба: слева выполняет сообразно степени пареза (дисметрия), справа не уверенно. Степень неврологического дефицита по NIHSS составила 9 б.

Гликемия при поступлении 6,1 ммоль/л, тромбоциты 150 тыс. ед/мкл, АПТВ 24 сек.

Пациентке выполнена *КТ головного мозга*, по результатам которой выявлено диффузное неравномерное снижение плотности белого вещества мозга в перивентрикулярных и субкортикальных отделах. Определено повышение плотности сегмента М1 правой средней мозговой артерии, а также сглаженность контуров и снижение дифференцировки базальных ядер справа – ранние признаки инфаркта в бассейне правой средней мозговой артерии.

Больная госпитализирована в палату интенсивной терапии. По результатам ЭКГ выявлена фибрилляция предсердий. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий толщина КИМ составила 1,4 мм. В бифуркации общей сонной артерии справа визуализирована гетерогенная атеросклеротическая бляшка со стенозированием просвета сосуда на 65% по площади, с противоположной стороны стеноз составил 40%. По данным эхокардиографии толщина межжелудочковой перегородки 12 мм, створки аортального и митрального клапанов уплотнены, утолщены с исходом в аортальный стеноз 1 степени. Размер левого предсердия увеличен до 3,7х3,9х4,9 мм, фракция выброса 50%.

Общие клинические анализы крови и мочи в норме. Основные параметры биохимического анализа крови: общий холестерин 4,6 ммоль/л, ЛПНП 2,5 ммоль/л, ЛПВП 1,8 ммоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 80 мл/мин.

Вследствие наличия у пациентки двух конкурирующих причин развития инсульта – фибрилляции предсердий и стенозирующего

атеросклероза БЦА, установлен инсульт неизвестной этиологии по классификации TOAST.

На седьмой день пациентке выполнена *MPT* головного мозга (рис. 39). Очаг острого инфаркта мозга локализовался преимущественно в области базальных ядер, хотя мелкие инфаркты были рассеяны по всему бассейну правой средней мозговой артерии. Максимальный размер очага составил 30 мм. Лакун в пределах обоих полушарий головного мозга не выявлено. Определялась вторая степень выраженности ПВП (от 51 до 100), которые локализовались в базальных ганглиях, полуовальном центре, гиппокампе и ножках мозга. По шкале Fazekas установлена 1 степень выраженности ГВВ. Визуализировано 1 ЦМК на стороне очага (подкорковые отделы височной доли). Таким образом, *результат ШБМС* составил 4 балла.

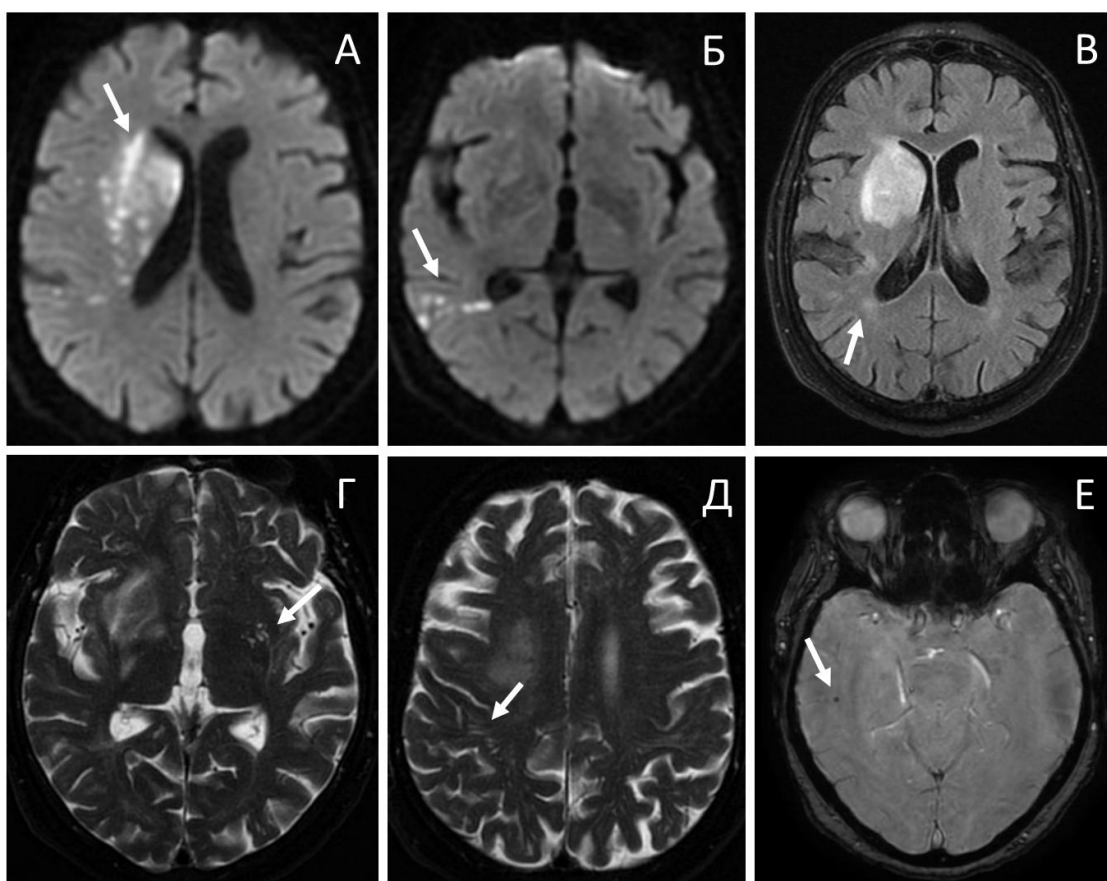


Рисунок 39. Магнитно-резонансная томография пациентки Т. А, Б – очаги острого инфаркта мозга (диффузионно-взвешенная последовательность), В – гиперинтенсивность белого вещества 1 степени (FLAIR), Г – расширенные периваскулярные пространства в области скорлупы (T2), Д – расширенные

периваскулярные пространства в области полуовального центра (Т2), Е – единичное церебральное микрокровоизлияние в подкорковых отделах правой височной доли.

Результаты оценки дМРТ и ASL-МРТ представлены в табл. 39.

Таблица 39. Результаты оценки диффузионно–тензорной последовательности и бесконтрастной магнитно–резонансной перфузии пациентки Т.

Зона	Пациентка Т.	
	Ипси	Контр
<i>Фракционная анизотропия</i>		
3 см пери	0,359	0,463
ЗНБК	0,683	0,693
КВК	0,446	0,755
ПНБК	0,271	0,684
Мост	0,529	0,684
ЦП	0,503	0,646
НФОП	0,556	0,662
ВПП	0,575	0,645
ВМТ	0,775	0,798
<i>Скорость мозгового кровотока</i>		
М1 кора	57,6	88,5
М1 БВ	37,9	39,2
М2 кора	59,7	71,3
М2 БВ	24,4	23,6
М3 кора	56,1	75,0
М3 БВ	28,4	30,2
М4 кора	63,7	90,3
М4 БВ	20,8	29,7
М5 кора	40,2	64,6
М5 БВ	26,0	48,6
М6 кора	50,5	54,1
М6 БВ	13,2	16,9
Хвостатое ядро	64,4	78,2
Островок	80,5	78,3
Чечевицеобразное ядро	43,3	63,6
Внутренняя капсула	30,2	34,3

На основании разработанных в исследовании регрессионных моделей выполнено прогнозирование функционального исхода острого периода заболевания по *диффузионно-перфузионной модели* (табл. 39), согласно которой *результат mRS* составил 2 балла.

На 12 день пациентка с диагнозом «*ЦВБ. Ишемический неизвестной этиологии инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. Легкий левосторонний центральный гемипарез. Легкий синдром игнорирования. Умеренные когнитивные нарушения*» переведена в отделение сердечно-сосудистой хирургии для проведения каротидной эндартерэктомии. На момент выписки результат NIHSS составил 2 балла (двигательные функции полностью восстановились, синдром игнорирования регрессировал) индекс мобильности Ривермид – 11 баллов, МоСА – 23 балла, шкала Френчай – 5 баллов, *mRS* – 2 балла. После оперативного вмешательства Т. рекомендована программа вторичной профилактики, в том числе включавшая назначение дабигатрана 150 мг дважды в день и аторвастатина 40 мг, а также антигипертензивную терапию.

Данный клинический случай демонстрирует высокий реабилитационный потенциал (регресс NIHSS на 80%) у пожилой пациентки с выраженным атеросклерозом (65% стеноз правой ВСА), мерцательной аритмией при наличии очага инфаркта мозга среднего размера (30 мм). Исходя из результатов проведенного исследования, можно заключить, что хорошее восстановление неврологических функций обусловлено высоким макро- (нет выраженной ЦБМС), микро- (сохранность ВПП и ЦП) и перфузионным церебральным резервом. При этом, полное нивелирование функциональных ограничений оказалось невозможно ввиду снижения когнитивного статуса, которое, вероятно, было преморбидно обусловлено.



## Список литературы

1. Ахметзянов, Б.М. Роль нарушений кровотока и ликворотока в поражении головного мозга при церебральной микроангиопатии / Б.М. Ахметзянов // Дис. работа канд. мед. наук. – М., 2019.
2. Гаджиева, З. Ш. Нейропсихологический профиль и структурнофункциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии / З. Ш. Гаджиева // Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – М., 2018.
3. Добрынина, Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера / Л.А. Добрынина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т.12. – С.87-94.
4. Добрынина, Л.А. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Л.А. Калашникова, Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова, Д.Ю. Лагода, М.Р. Забитова, А.А. Поддубская, А.Б. Бердалин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Том 12, №4. – С.5–15.
5. Добрынина, Л.А. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Л.А. Калашникова, Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Том 13, №2. – С.19–31.
6. Добрынина, Л.А. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией / Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева, Л.А. Калашникова, М.В.

- Кротенкова, Е.В. Гнедовская, А.Б. Бердалин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – Том 13, №1. – С.36–46.
7. Дробаха, В.Е. Особенности течения острого периода ишемического инсульта в зависимости от магнитнорезонансных макро- и микроструктурных показателей / В.Е. Дробаха // *Дис. работа канд. мед наук*. – П., 2017.
  8. Забитова, М.А. Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клиничко-нейровизуализационное исследование / М.А. Забитова // *Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук*. – М., 2018.
  9. Забитова, М.Р. Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии / М.Р. Забитова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Е.В. Гнедовская, М.В. Кротенкова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Том 12, №4. – С.30–36.
  10. Коберская, Н.Н. Современная концепция когнитивного резерва / Н.Н. Коберская, Г.Р. Табеева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – Т11. – №1. – С.96–102.
  11. Кулеш, А.А. Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, Н.А. Кайлева, Ю.А. Голосова, В.В. Шестаков // *Журнал неврологии, нейропсихиатрии, психосоматики*. – 2017. – Т.9. – №3. – С.10–17.
  12. Кулеш, А.А. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии – от патогенеза к клиническому значению. / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // *Журнал неврологии, нейропсихиатрии, психосоматики*. – 2018 –Т.10. – №3. – С.4–11.
  13. Кулеш, А.А. Клиничко-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом

- инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов / А.А. Кулеш // Дис работа док-ра мед. наук. – П., 2016.
14. Кулеш, А.А. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Журнал неврологии, нейропсихиатрии, психосоматики. – 2017. – Т. 9, №3. – С.68–75.
  15. Кулеш, А.А. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. –2019. – Т.11. – С.4-17.
  16. Кичерова, О.А. Современные проблемы дисциркуляторной энцефалопатии / О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, Л.В. Граф, Ю.И. Доян // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 173-176.
  17. Леонова, Е.В. Патологическая физиология мозгового кровообращения / Е.В. Леонова // Учебно-методическое пособие.– Мн., БГМУ, 2007, 43 с.
  18. Остроумова, Т.М. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины / Т.М. Остроумова, В.А. Парфенов, О.Д. Остроумова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т.9, №4. – С.70-76.
  19. Остроумова, Т.М. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии / Т.М. Остроумова, В.А. Парфенов, О.Д. Остроумова и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, №1. – С.17-23.
  20. Парфенов, В.А. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина / В.А. Парфенов // Журнал

- неврологии, нейропсихиатрии, психосоматики. – 2016. – Т.8, №3 – С.4-9.
21. Парфенов, В.А. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией / В.А. Парфенов, Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, №2. – С.20-26.
  22. Сергеева А.Н. Импульсное спиновое маркирование артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода / А.Н. Сергеева, Е.В. Селивёрстова, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова, З.Ш. Гаджиева, М.Р. Забитова // REJR. – 2019. – Т.9, №1. – С.148–159.
  23. Adachi, T. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke / T. Adachi, S. Kobayashi, S. Yamaguchi // Intern. Med. – 2002. – Vol.41. – P.103–08.
  24. Adams, H.P., Jr. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment / H.P., Jr. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle, et al. // Stroke. – 1993. – Vol.24. – P.35–41.
  25. Andrew, L.A. Field Diffusion Tensor Imaging of the Brain / L.A. Andrew , J. E. Lee, M. Lazar, S. Aaron // Neurotherapeutics. – 2007. – Vol.4, №3. – P.316–329.
  26. Arba, F. Cerebral White Matter Hypoperfusion Increases with Small-Vessel Disease Burden. Data From the Third International Stroke Trial / F. Arba, G. Mair, T. Carpenter, E. Sakka, P.A.G. Sandercock, R.I. Lindley, D. Inzitari, J.M. Wardlaw // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2017. – Vol.26, №7. – P.1506–1513.
  27. Arba, F. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack / F. Arba, T.J. Quinn, G.J. Hankey, K.R. Lees,

- J.M. Wardlaw, M. Ali, D. Inzitari // *Int. J. Stroke.* – 2018. – Vol.13, №1. – P.47-56.
28. Aribisala, B.S. Brain atrophy associations with white matter lesions in the ageing brain: the Lothian Birth Cohort 1936 / B.S. Aribisala, M.C. Valdes Hernandez, N.A. Royle, et al. // *Eur. Radiol.* – 2013. – Vol.23, №4. – P.1084–92.
29. Auriel, E. Estimating total cerebral microinfarct burden from diffusion-weighted imaging / E. Auriel, M.B. Westover, M.T. Bianchi et al.// *Stroke.* – 2015. – Vol.46. – P.129–2135.
30. Avelar, W.M. Asymptomatic carotid stenosis is associated with gray and white matter damage / W.M. Avelar, et al. // *Int. J. Stroke.* – 2015. – Vol.10, №8. – P.1197–203.
31. Ayaz, M. Imaging cerebral microbleeds using susceptibility weighted imaging: one step toward detecting vascular dementia / M. Ayaz, A.S. Boikov, E.M. Haacke, D.K. Kido, W.M. Kirsch // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2010. – Vol.31. – P.142-148.
32. Azzalini, L. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies / L. Azzalini, V. Spagnoli, H.Q. Ly // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol.32, №2. – P.247–55.
33. Bahrani, A.A. White Matter Hyperintensity Associations with Cerebral Blood Flow in Elderly Subjects Stratified by Cerebrovascular Risk / A.A. Bahrani, D.K. Powell, G. Yu, E.S. Johnson, G.A. Jicha, C.D. Smith // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2017. – Vol.26, №4. – P.779–786.
34. Baik, M. Differential impact of white matter hyperintensities on long-term outcomes in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis / M. Baik, K. Kim, J. Yoo, H.C. Kim, S.H. Jeong // *PLoS One.* – 2017. – Vol.1, №12.
35. Banerjee, G. Effect of small-vessel disease on cognitive trajectory after atrial fibrillation-related ischaemic stroke or TIA / G. Banerjee, E. Chan, G. Ambler, D. Wilson, L. Cipolotti, C. Shakeshaft, H. Cohen, T. Yousry,

- G.Y.H. Lip, K.W. Muir, M.M. Brown, H.R. Jäger, D.J. Werring // *J. Neurol.* – 2019. – Vol.266, №5. – P.1250-1259.
36. Baradaran, H. White Matter Diffusion Abnormalities in Carotid Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Baradaran, et al. // *J. Neuroimaging.* – 2016. – Vol.26, №5. – P.481–8.
37. Baron, R.M. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations / R.M. Baron, D.A. Kenny // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 1986. – Vol.51, №6. – P.1173-82.
38. Basser, P.J. New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor MR images / P.J. Basser // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1997. – Vol.820. – P.123–13.
39. Batchelor, T.T. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients / T.T. Batchelor, A.G. Sorensen, E. di Tomaso, et al.// *Cancer Cell.* – 2007. – Vol.11. – P.83–95.
40. Bateman, M. Diffusion and Perfusion MR Imaging in Acute Stroke: Clinical Utility and Potential Limitations for Treatment Selection / M. Bateman, L.A. Slater, T. Leslie-Mazwi, C.Z. Simonsen, S. Stuckey, R.V. Chandra // *Top. Magn. Reson. Imaging.* – 2017. – Vol.26, №2. – P.77-82.
41. Bender, A.R. Differential aging of cerebral white matter in middle-aged and older adults: A seven-year follow-up / A.R. Bender, M.C. Völkle, N. Raz // *Neuroimage.* – 2016. – Vol.125. – P.74–83.
42. Bivard, A. Arterial spin labeling versus bolus tracking perfusion in hyperacute stroke / A. Bivard, V. Krishnamurthy, P. Stanwell, et al. // *Stroke.* – 2014. – Vol.45, №1. – P.127–133.
43. Boiten, J. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis / J. Boiten, J. Lodder, F. Kessels // *Stroke.* – 1993. – Vol.24. – P.652.

44. Bokkers, R.P. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke / R.P. Bokkers, D.A. Hernandez, J.G. Merino, et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol.43. – P.1290–1294.
45. Belskaya, G.N. Quality of life, anxiety and depressive disorder, and cognitive function in the context of reconstructive treatment of ischemic stroke / G.N. Belskaya, L.V. Lukyanchikova // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. – 2017. – Vol.13, №1. – P.51–57.
46. Bokkers, R.P. Symptomatic carotid artery stenosis: impairment of cerebral autoregulation measured at the brain tissue level with arterial spin-labeling MR imaging / R.P. Bokkers, M.J. van Osch, H.B. van der Worp, et al. // *Radiology*. – 2010. – Vol.256, №1. – P.201–8.
47. Bokkers, R.P.H. Noninvasive MR imaging of cerebral perfusion in patients with a carotid artery stenosis / R.P.H. Bokkers, H.B. van der Worp, W.P.T.M. Mali, J. Hendrikse // *Neurology*. – 2009. – Vol.73, №11. – P.869–875.
48. Brenner, D. The renin-angiotensin-aldosterone system in cerebral small vessel disease / D. Brenner, J. Labreuche, F. Pico, et al. // *J. Neurol.* – 2008. – Vol.255. – P.993–1000.
49. Brown, R. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease / R. Brown, H. Benveniste, S.E. Black et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2018. – Vol.114, №11. – P.1462–1473.
50. Bubb, E.J. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction / E.J. Bubb, C. Metzler-Baddeley, J.P. Aggleton // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2018 – Vol.92. – P.104–127.
51. Buxton, R.B. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation / R.B. Buxton, L.R. Frank // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1997. – Vol.17, №1. – P.64–72.
52. Campbell, B.C.V. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-

- level data / B.C.V. Campbell, C.B.L.M. Majoie, G.W. Albers, B.K. Menon, N. Yassi, et al // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol.18, №1. – P.46-55.
53. Caunca, M.R. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study / M.R. Caunca, V. Del Brutto, H. Gardener, N. Shah, N. Dequatre-Ponchelle, Y.K. Cheung, M.S. Elkind, T.R. Brown, C. Cordonnier, R.L. Sacco, C.B. Wright // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol.5, №9.
54. Chalela, J.A. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling / J.A. Chalela, D.C. Alsop, J.B. Gonzalez-Atavales, et al. // *Stroke.* – 2000. – Vol.31, №3. – P.680–687.
55. Charidimou, A. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes / A. Charidimou, S. Martinez-Ramirez, A. Shoamanesh, J. Oliveira-Filho, M. Frosch, A. Vashkevich, A. Ayres, J. Rosand, M.E. Gurol, S.M. Greenberg, A. Viswanathan // *Neurology.* – 2015. – Vol.84, №12. – P.1206-12.
56. Charidimou, A. Cerebral microbleeds and white matter hyperintensities in cardioembolic stroke patients due to atrial fibrillation: single-centre longitudinal study / A. Charidimou, S. Inamura, T. Nomura, A. Kanno, S.N. Kim, T. Imaizumi // *J. Neurol. Sci.* – 2016. – Vol.369. – P.263-267.
57. Charidimou, A. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study / A. Charidimou, R. Meegahage, Z. Fox, A. Peeters, Y. Vandermeeren, P. Laloux, et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2013. – Vol.84. – P.624-629.
58. Charidimou, A. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis / A. Charidimou, G. Turc, C. Oppenheim, S. Yan, J.F. Scheitz // *Stroke.* – 2017. – Vol.48, №8. – P.2084-2090.



59. Charidimou, A. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts / A. Charidimou, L. Pantoni, S. Love // *Int. J. Stroke.* – 2016. – Vol.11, №1. – P.6-18.
60. Chauhan, G. Genetic and lifestyle risk factors for MRI-defined brain infarcts in a population-based setting / G. Chauhan, H.H.H. Adams, C.L. Satizabal, J.C. Bis, A. Teumer, et al. // *Neurology.* – 2019. – Vol.92, №5. – P.486 – 503.
61. Chen, J.J. The Relationship between Cortical Blood Flow and Sub-Cortical White-Matter Health across the Adult Age Span / J.J. Chen, H.D. Rosas, D.H. Salat // *PLOS ONE.* – 2013. – Vol.8, №2.
62. Chen, T.-Y. Arterial spin-labeling in routine clinical practice: a preliminary experience of 200 cases and correlation with MRI and clinical findings / T.-Y. Chen, L. Chiu, T.-C. Wu, et al. // *Clin. Imaging.* – 2012. – Vol.36, №4. – P.345–352.
63. Chen, Y.F. Alterations of cerebral perfusion in asymptomatic internal carotid artery steno-occlusive disease / Y.F. Chen, et al. // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol.7, №1. – P.1841.
64. Chng, S.M. Territorial arterial spin labeling in the assessment of collateral circulation: comparison with digital subtraction angiography / S.M. Chng, E.T. Petersen, I. Zimine, Y.Y. Sitoh, C.C. Lim, X. Golay // *Stroke.* – 2008. – Vol.39, №12. – P.3248–54.
65. Christ, N. Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline early after ischemic stroke / N. Christ, V. Mocke, F. Fluri // *J. Neurol.* – 2019. – Vol.266, №5. – P.1091-1094.
66. Cordonnier, C. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting / C.Cordonnier, R. Al-Shahi Salman, J. Wardlaw // *Brain.* – 2007. – Vol.30. – P.1988–2003.
67. Cox, S.R. Ageing and brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants / S.R. Cox, S.J. Ritchie, E.M. Tucker-Drob, et al. // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol.7. – P.13629.

68. Croall, I.D. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on Cerebral Blood Flow in Small Vessel Disease: The PRESERVE Randomized Clinical Trial /I.D. Croall, D.J. Tozer, B. Moynihan, et al. // JAMA Neurol. – 2018. – Vol.75, №6. – P.720–727.
69. Cunningham, D.A. Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke / D.A. Cunningham, A. Machado, D. Janini, N. Varnerin, C. Bonnett, G. Yue, S. Jones, M. Lowe, E. Beall, K. Sakaie, E.B. Plow // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2015. – Vol.96, №4. – P.94-103.
70. Dacosta-Aguayo, R. Structural integrity of the contralesional hemisphere predicts cognitive impairment in ischemic stroke at three months / R. Dacosta-Aguayo, M. Graña, M. Fernández-Andújar, E. López-Cancio, C. Cáceres, N. Bargalló, M. Barrios, I. Clemente, P.T. Monserrat, M.A. Sas, A. Dávalos, T. Auer, M. Mataró // PLoS One. – 2014. – Vol.9, №1. – P.86119.
71. Das, A.S. Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies / A.S. Das, R.W. Regenhardt, M.W. Vernooij, D. Blacker, A. Charidimou, A. Viswanathan // J. Stroke. – 2019. — Vol.21, №2. – P.121-138.
72. De Groot, M. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions / M. De Groot, B.F. Verhaaren, R. De Boer, S. Klein, A. Hofman, A. Van der Lugt, et al.// Stroke. – 2013. – Vol.44. – P.1037–1042.
73. De Jong, G. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis / G. De Jong, F. Kessels, J. Lodder // Stroke. – 2002. – Vol.33. – P.2072–76.
74. Di Donato, I. Heterozygous mutations of HTRA1 gene in patients with familial cerebral small vessel disease /I. Di Donato, S.Bianchi, G.N. Gallus et al. // CNS Neurosci Ther. – 2017. – Vol.23. –P.759–765.
75. Ding, J. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the Age,

- Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study / J. Ding, S. Sigurðsson, P.V. Jónsson, G. Eiriksdottir, A. Charidimou, O.L. Lopez, et al. // *JAMA Neurol* / – 2017. – Vol.74. – P.1105-1112.
76. Donahue, K.M. Utility of simultaneously acquired gradient-echo and spin-echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients /K.M. Donahue, H.G. Krouwer, S.D. Rand, et al.// *Magn. Reson. Med.* – 2000. – Vol.43. – P.845–53.
77. Donahue, M.J. Relationships between hypercarbic reactivity, cerebral blood flow, and arterial circulation times in patients with moyamoya disease /M.J. Donahue, M. Ayad, R. Moore, et al. // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2013. – Vol.38, №5. – P.1129–1139.
78. Donnan, G.A. Subcortical infarction: classification and terminology / G.A. Donnan, B. Norrving, J.M. Bamford, J. Bogousslavsky // *Cerebrovasc. Dis.* – 1993. – Vol.3. – P.248–51.
79. Donnan, G.A. The stroke syndrome of striatocapsular infarction / G.A. Donnan, P.F. Bladin, S.F. Berkovic, W.A. Longley, M.M. Saling // *Brain.* – 1991. – Vol.14. – P.51–70.
80. Doubal, F.N. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease / F.N. Doubal, A.M. MacLulich, K.J. Ferguson, M.S.Dennis, J.M. Wardlaw // *Stroke.* – 2010. – Vol.41. – P.450–54.
81. Dousset, V. Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging / V. Dousset, R.I. Grossman, K.N. Ramer, et al.// *Radiology.* – 1992. – Vol.182. – P.483–491.
82. Duering, M. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts / M. Duering, R. Righart, F.A. Wollenweber, V. Zietemann, B. Gesierich, M. Dichgans // *Neurology.* – 2015. – Vol.84. – P.1685–1692.
83. Duering, M. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small

- vessel disease / M. Duering, E. Csanadi, B. Gesierich et al. // *Brain*. – 2013. – Vol.136. – P.2717–2726.
84. Dufouil, C. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy /C. Dufouil, J. Chalmers, O. Coskun, et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol.112, №11. – P.1644–1650.
85. Englund, E. Diffusion tensor MRI post mortem demonstrated cerebral white matter pathology / E. Englund, M. Sjöbeck, S. Brockstedt, J. Lätt, E.M. Larsson // *J. Neurol*. – 2004. – Vol.251, №3. – P.350–2.
86. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) / European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group // *Lancet Neurol*. – 1998. – Vol.351, №9113. – P.1379–1387.
87. Fan, H. Study on the incidence and risk factor of silent cerebrovascular disease in young adults with first-ever stroke / H. Fan, X. Hao, S. Yang, Y. Li, W. Qin, L. Yang, J. Yuan, W. Hu // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol.97, №48.
88. Fan, Y.T. Changes in structural integrity are correlated with motor and functional recovery after post-stroke rehabilitation / Y.T. Fan, K.C. Lin, H.L. Liu, Y.L. Chen, C.Y. Wu // *Restor. Neurol. Neurosci*. – 2015. – Vol.33. – P.835–844.
89. Fanning, J.P. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts / J.P. Fanning, A.A. Wong, J.F. Fraser // *BMC Med*. – 2014. – Vol.12. – P.119.
90. Fazekas, F. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2\*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds /F. Fazekas,

- R. Kleinert, G. Roob, et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1999. – Vol.20. – P.637–42.
91. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi et-al. // AJR Am J Roentgenol. – 1987. – Vol. 149, №2. – P. 351–6.
92. Fernández-Seara, M.A. Minimizing acquisition time of arterial spin labeling at 3T / M.A. Fernández-Seara, B.L. Edlow, A. Hoang, et al. // Magn. Reson. Med. – 2008. – Vol.59, №6. – P.1467–1471.
93. Fisher, C.M. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions / C.M. Fisher // Arch. Neurol. – 1979. – Vol.36. – P.65.
94. Fisher, C.M. Lacunar infarcts: a review / C.M. Fisher // Cerebrovasc. Dis. – 1991. – Vol.1. – P.311–20.
95. Fisher, C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review / C.M. Fisher // Neurology. – 1982. – Vol.32. – P.871. Fisher, C.M. Lacunar infarcts: a review / C.M. Fisher // Cerebrovasc. Dis. – 1991. – Vol.1. – P.311–20.
96. Fisher, C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts / C.M. Fisher // Neurology. – 1965. – Vol.15. – P.774–84.
97. Fisher, C.M. The arterial lesions underlying lacunes / C.M. Fisher // Acta Neuropathol. – 1969. – Vol.12. – P.1–15.
98. Förster, A. Cerebral network disruption as a possible mechanism for impaired recovery after acute pontine stroke / A. Förster, et al. // Cerebrovasc. Dis. – 2011. – Vol.31, №5. – P.499-505.
99. Francis, F. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis / F. Francis, L. Ballerini, J.M. Wardlaw // Int. J. Stroke. – 2019. – Vol.14, №4. – P.359-371.
100. Fregni, F. Hand motor recovery after stroke: tuning the orchestra to improve hand motor function / F. Fregni, A. Pascual-Leone // Cogn. Behav. Neurol. – 2006. – Vol.19. – P.21–33.

101. Gevers, S. Acquisition time and reproducibility of continuous arterial spin-labeling perfusion imaging at 3T / S. Gevers, C.B.L.M. Majoie, X.W. van den Tweel, et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol.30, №5. – P.968–971.
102. Giezendanner, S. Microstructure and Cerebral Blood Flow within White Matter of the Human Brain: A TBSS Analysis / S. Giezendanner, M.S. Fisler, L.M. Soravia, J. Andreotti, S. Walther, R. Wiest, et al. // *PLOS ONE.* – 2016. – Vol.11, №3.
103. Golay, X. Perfusion imaging using arterial spin labeling / X. Golay, J. Hendrikse, T.C.C. Lim // *Top. Magn. Reson. Imaging.* – 2004. – Vol.15, №1. – P.10–27.
104. Gouw, A.A. On the etiology of incident brain lacunes: longitudinal observations from the LADIS study / A.A. Gouw, et al. // *Stroke.* – 2008. – Vol.39, №11. – P.3083–5.
105. Grade, M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice / M. Grade, J. A. Hernandez Tamames, F. B. Pizzini, E. Achten, X. Golay, M. Smits // *Neuroradiology.* – 2015. – Vol.57. – P.1181–1202.
106. Granziera, C. Diffusion tensor imaging shows structural remodeling of stroke mirror region: results from a pilot study /C. Granziera, et al. // *Eur. Neurol.* – 2012. – Vol.67, №6. – P.370–6.
107. Greenberg, S.M. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation / S.M. Greenberg, M.W. Vernooij, C. Cordonnier, et al. // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol.8, №2. – P.165-74.
108. Gregoire, S.M. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds /S.M. Gregoire, U.J. Chaudhary, M.M. Brown, T.A. Yousry, C. Kallis, ger HRJ, et al. // *Neurology.* – 2009. – Vol.73. – P.1759–1766.

109. Guiney, H. Evidence cerebral blood-flow regulation mediates exercise-cognition links in healthy young adults / H. Guiney, S.J. Lucas, J.D. Cotter, L. Machado // *Neuropsychology*. – 2015. – Vol.29, №1. – P.1-9.
110. Haacke, E.M. Susceptibility weighted imaging (SWI) / E.M. Haacke, Y. Xu, Y.-C.N. Cheng, J.R. Reichenbach // *Magn. Reson. Med*. – 2004. – Vol.52. – P.612–618.
111. Haight, T. White matter microstructure, white matter lesions, and hypertension: An examination of early surrogate markers of vascular-related brain change in midlife / T. Haight, et al. // *Neuroimage Clin*. – 2018. – Vol.18. – P.753-761.
112. Hartkamp, N.S. Mapping of cerebral perfusion territories using territorial arterial spin labeling: techniques and clinical application / N.S. Hartkamp, E.T. Petersen, J.B. De Vis, R.P. Bokkers, J. Hendrikse // *NMR Biomed*. – 2013. – Vol.26, №8. – P.901–12.
113. Hendrikse, J. Internal carotid artery occlusion assessed at pulsed arterial spin-labeling perfusion MR imaging at multiple delay times / J. Hendrikse, M.J.P. van Osch, D.R. Rutgers et al. // *Radiology*. – 2004. – Vol.233, №3. – P.899–904.
114. Hendrikse, J. Relation between cerebral perfusion territories and location of cerebral infarcts / J. Hendrikse, E.T. Petersen, A. Chèze, et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol.40, №5. – P.1617–1622.
115. Hendrikse, J. Vascular Disorders: Insights from Arterial Spin Labeling / J. Hendrikse, E. T. Petersen, X. Golay // *Neuroimag*. – 2012. – Vol.22. – P.259–269.
116. Heo, S.H. Cerebral Microbleeds in the Patients With Acute Stroke Symptoms / S.H. Heo, D. Lee, Y.C. Kwon, B.J. Kim, K.M. Lee, C.D. Bushnell, D.I. Chang // *Front Neurol*. – 2018. – Vol.9. – P.988.
117. Hicks, J.M. Relation of white matter hyperintensities and motor deficits in chronic stroke / J.M. Hicks, E. Taub, B. Womble, A. Barghi, T. Rickards,

- V.W. Mark, G. Uswatte // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2018. – Vol.36, №3. – P.349-357.
118. Hill, L. Cerebral blood flow and pressure. / L. Hill, C. Gwinnutt // *Cerebral physiology, part 1.* – 2007. – P. 1–8.
119. Hinman, J. D. Molecular disorganization of axons adjacent to human lacunar infarcts / J. D. Hinman, M. D. Lee, S. Tung, H. V. Vinters, S. T. Carmichael // *Brain.* – 2015. – Vol.138. – P.736–745.
120. Hodgson, K. Predicting Motor Outcomes in Stroke Patients Using Diffusion Spectrum MRI Microstructural Measures / K. Hodgson, G. Adluru, L.G. Richards, J.J. Majersik, G. Stoddard, N. Adluru, E. DiBella // *Front Neurol.* – 2019. – Vol.10. – P.72.
121. Huang, C.W. Cerebral Perfusion Insufficiency and Relationships with Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease: A Multiparametric Neuroimaging Study / C.W. Huang, S.W. Hsu, Y.T. Chang, S.H. Huang, Y.C. Huang, C.C. Lee, W.N. Chang, C.C. Lui, N.C. Chen, C.C. Chang // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol.8, №1. – P.1541.
122. Hurford, R. MRI-visible perivascular spaces: relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA / R. Hurford, A. Charidimou, Z. Fox, L. Cipolotti, R. Jager, D.J. Werring // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2014. – Vol.85, №5. – P.522-5.
123. Irwin, K. Healthy Aging and Dementia: Two Roads Diverging in Midlife / K. Irwin, et al. // *Front. Aging Neurosci.* - 2018. - Vol.10. - P.275.
124. Jackson, A. Analysis of dynamic contrast enhanced MRI / A. Jackson // *Br. J. Radiol.* – 2004. – Vol.77. – P.154–66.
125. Jain, R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy / R.K. Jain // *Science.* – 2005. – Vol.307. – P.58–62.
126. Jang, S.H. Ideomotor Apraxia Due to Injury of the Superior Longitudinal Fasciculus / S.H. Jang, W.H. Jang // *Am J. Phys. Med. Rehabil.* – 2016. – Vol.95, №8. – P.117-20.



127. Jefferson, A.L. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults / A.L. Jefferson, et al. // *Neurology*. – 2017. – Vol.89, №23. – P.2327–2334.
128. Jennings, J.R. Use of total cerebral blood flow as an imaging biomarker of known cardiovascular risks / J.R. Jennings, A.F. Heim, D.C. Kuan, P.J. Gianaros, M.F. Muldoon, S.B. Manuck // *Stroke*. – 2013. – Vol.44, №9. – P.2480-5.
129. Jeon, J.W. Prognostic Relationships between Microbleed, Lacunar Infarction, White Matter Lesion, and Renal Dysfunction in Acute Ischemic Stroke Survivors / J.W. Jeon, H.S. Jeong, D.E. Choi, Y.R. Ham, K.R. Na, K.W. Lee, J.W. Shin, J. Kim // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* - 2017. - Vol.26, №2. - P.385-392.
130. Jeong, S.H. Impact of white matter hyperintensities on the prognosis of cryptogenic stroke patients / S.H.Jeong, S.S. Ahn, M. Baik, K.H. Kim, J. Yoo, K. Kim, H.S. Lee, J. Ha, Y.D. Kim, J.H. Heo, H.S. Nam // *PLoS One*. – 2018. – Vol.13, №4.
131. Jiang, L. Reliability and reproducibility of perfusion MRI in cognitively normal subjects / L. Jiang, M. Kim, B. Chodkowski, et al. // *Magn. Reson. Imaging*. – 2010. – Vol.28, №9. – P.1283–1289.
132. Johansen-Berg, H. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy / H. Johansen-Berg, H. Dawes, C. Guy, S.M. Smith, D.T. Wade, P.M. Matthews // *Brain*. – 2002. – Vol.125. – P.2731–2742.
133. Kicherova, O.A. Development of laboratory diagnostic criteria for the prediction of thrombolytic therapy for ischemic stroke / O.A. Kicherova, V.G. Skorikova, L.I. Reichert // *Medical science and education of the Urals*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 27-30.
134. Kawano, H. Perfusion computed tomography in patients with stroke thrombolysis / H. Kawano, A. Bivard, L. Lin, H. Ma, X. Cheng, R. Aviv, B.

- O'Brien, K. Butcher, M. Lou, J. Zhang, J. Jannes, Q. Dong, C.R. Levi, M.W. Parsons // *Brain*. – 2017. – Vol.140, №3. – P.684–691.
135. Kim, B.J. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications / B.J. Kim, S.H. Lee // *Stroke*. – 2013. – Vol.15, №3. – P.153-63.
136. Kim, B.J. Ischemic stroke subtype classification: an asian viewpoint / B.J. Kim, J.S. Kim // *J. Stroke*. – 2014. – Vol.16, №1. – P.8-17.
137. Kimura, H. Multislice continuous arterial spin-labeled perfusion MRI in patients with chronic occlusive cerebrovascular disease: a correlative study with CO2 PET validation / H. Kimur, H. Kado, Y. Koshimoto, et al. // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2005. – Vol.22, №2. – P.189–198.
138. Klabunde, R.E. Cardiovascular physiology concepts. Second edition / R.E. Klabunde // *Baltimor*. – 2012. – P.243.
139. Kobayashi, S. Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors / S. Kobayashi, K. Okada, K. Yamashita // *Stroke*. – 1991. – Vol.22. – P.1379–1383.
140. Koyama, T. Diffusion Tensor Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus Correlates with Functional Independence Measure Cognition Scores in Patients with Cerebral Infarction / T. Koyama, K. Domen // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. – 2017. – Vol.26, №8. – P.1704-1711.
141. Koyama, T. Relationship between diffusion tensor fractional anisotropy and motor outcome in patients with hemiparesis after corona radiata infarct / T. Koyama, et al. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. – 2013. – Vol.22, №8. – P.1355–60.
142. Kulesh, A. Cytokine Response, Tract-Specific Fractional Anisotropy, and Brain Morphometry in Post-Stroke Cognitive Impairment / A. Kulesh, V. Drobakha, E. Kuklina, I. Nekrasova, V. Shestakov // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. – 2018. – Vol.27, №7. – P.1752–1759.
143. Kicherova, O.A. Clinical and prognostic aspects of the course of discirculatory encephalopathy in patients with chronic coronary heart

- disease / O.A. Kicherova, L.I. Reichert, Yu.I. Doyan, L.V. Nabieva // Medical science and education of the Urals. –2019. – Vol. 20, № 1. – P.185-188.
144. Lampe, L. Visceral obesity relates to deep white matter hyperintensities via inflammation / L. Lampe, R. Zhang, F. Beyer, S. Huhn, S. Kharabian Masouleh, S. Preusser, P.L. Bazin, M.L. Schroeter, A. Villringer, A.V. Witte // Ann. Neurol. – 2019. – Vol.85, №2. – P.194-203.
145. Landman, T.R.J. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke / T.R.J. Landman, Y. Schoon, M.C. Warlé, et al. // Stroke. – 2019. – Vol.50, №7. – P.1934-1939.
146. Lau, K.K. Long-Term Premorbid Blood Pressure and Cerebral Small Vessel Disease Burden on Imaging in Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke / K.K. Lau, L. Li, M. Simoni et al. // Stroke. – 2018. – Vol.49, №9. – P.2053–2060.
147. Lawrence, A.J. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease / A.J. Lawrence, A.W. Chung, R.G. Morris, H.S. Markus, T.R. Barrick // Neurology. – 2014. – Vol.83. – P.304–311.
148. Le Bihan, D. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function / D. Le Bihan, H. Johansen-Berg // Neuroimage. – 2012. – Vol.61, №2. – P.324–41.
149. Lebel, C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan / C. Lebel, M. Gee, R. Camicioli, M. Wieler, W. Martin, C. Beaulieu // NeuroImage. – 2011. – Vol.60. – P.340–352.
150. Lee, Y.L. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke / Y.L. Lee, H.Y. Hu, N. Huang et al. // Stroke. – 2013. – Vol.44. – P.1026–1030.
151. Lei, C. Blood Glucose Levels Are Associated with Cerebral Microbleeds in Patients with Acute Ischaemic Stroke / C. Lei, L. Zhong, Y. Ling, T. Chen // Eur. Neurol. – 2018. – Vol.80, №3-4. – P.187-192.

152. Levy, D.E. Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients / D.E. Levy, J.J. Sidtis, D.A. Rottenberg, J.O. Jarden, S.C. Strother, V. Dhawan, et al. // *Ann. Neurol.* – 1987. – Vol.22, №6. – P.673–82.
153. Li, K.L. Improved 3D quantitative mapping of blood volume and endothelial permeability in brain tumors / K.L. Li, X.P. Zhu, J. Waterton, A. Jackson // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2000. – Vol.12. – P.347–57.
154. Li, K.L. Parametric mapping of scaled fitting error in dynamic susceptibility contrast enhanced MR perfusion imaging / K.L. Li, X.P. Zhu, A. Jackson // *Br. J. Radiol.* – 2000. – Vol.73. – P.470–81.
155. Lindenberg, R. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging / R. Lindenberg, L.L. Zhu, T. Ruber, G. Schlaug // *Hum. Brain Mapp.* – 2012. – Vol.33, №5. – P.1040-51.
156. Lindenberg, R. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke / R. Lindenberg, V. Renga, L.L. Zhu, F. Betzler, D. Alsop, G. Schlaug // *Neurology.* – 2010. – Vol.74, №4. – P.280–7.
157. Liu, B. Age-Specific Associations of Renal Impairment With Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease in Transient Ischemic Attack and Stroke / B. Liu, K.K. Lau, L. Li et al. // *Oxford Vascular Study Stroke.* – 2018. – Vol.49, №4. – P.899–904.
158. Liu, Z. Contralesional axonal remodeling of the corticospinal system in adult rats after stroke and bone marrow stromal cell treatment / Z. Liu, Y. Li, X. Zhang, S. Savant-Bhonsale, M. Chopp // *Stroke.* – 2008. – Vol.39. – P.2571–2577.
159. Lövdén, M. Experience-dependent plasticity of white-matter microstructure extends into old age / M. Lovden, et al. // *Neuropsychologia.* – 2010. – Vol.48, №13. – P.3878–83.
160. Lu, T. Extracranial Artery Stenosis Is Associated With Total MRI Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Ischemic Stroke Patients of Suspected

- Small or Large Artery Origins / T. Lu, J. Liang, N. Wei, L. Pan, H. Yang, B. Weng, J. Zeng // *Front Neurol.* – 2019. – Vol.10. – P.243.
161. Maillard, P. Aortic Stiffness, Increased White Matter Free Water, and Altered Microstructural Integrity: A Continuum of Injury / P. Maillard, et al. // *Stroke.* – 2017. – Vol.48, №6. – P.1567–1573.
162. Maillard, P. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain / P. Maillard, E. Fletcher, S.N. Lockhart, A.E. Roach, B. Reed, D. Mungas, et al. // *Stroke.* – 2014. – Vol.45. – P.1721–1726.
163. Maillard, P. White matter hyperintensity penumbra / P. Maillard, E. Fletcher, D. Harvey, O. Carmichael, B. Reed, D. Mungas, et al. // *Stroke.* – 2011. – Vol.42. – P.1917–1922.
164. Majer, M. Raw arterial spin labeling data can help identify arterial occlusion in acute ischemic stroke / M. Majer, M. Mejdoubi, M. Schertz, S. Colombani, A. Arrigo // *Stroke J. Cereb. Circ.* – 2015. – Vol.46, №6. – P.141–144.
165. Makin, S.D.J. Small Vessel Disease and Dietary Salt Intake: Cross-Sectional Study and Systematic Review / S.D.J. Makin, G.F. Mubki, F.N. Doubal et al. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2017. – Vol.26, №12. – P.3020–3028.
166. Meier-Ruge, W. Age-related white matter atrophy in the human brain / W. Meier-Ruge, J. Ulrich, M. Bruhlmann, E. Meier // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1992. – Vol.673. – P.260-269.
167. Meijs, M. Analysis of perfusion MRI in stroke: To deconvolve, or not to deconvolve / M. Meijs, S. Christensen, M.G. Lansberg, G.W. Albers, F. Calamante // *Magn. Reson. Med.* – 2016. – Vol.76, №4. – P.1282–90.
168. Miyatani, F. Relationship between Cnm-positive *Streptococcus mutans* and cerebral microbleeds in humans / F. Miyatani, N. Kuriyama, I. Watanabe et al. // *Oral Dis.* – 2015. – Vol.21. – P.886–893.
169. Molad, J. Only White Matter Hyperintensities Predicts Post-Stroke Cognitive Performances Among Cerebral Small Vessel Disease Markers:

- Results from the TABASCO Study / J. Molad, E. Kliper, A.D. Korczyn, E. Ben Assayag, D. Ben Bashat, S. Shenhar-Tsarfaty, O. Aizenstein, L. Shopin, N.M. Bornstein, E. Auriel // *J. Alzheimers Dis.* – 2017. – Vol.56, №4. – P.1293-1299.
170. Moreau, F. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence / F. Moreau, S. Patel, M.L. Lauzon, et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol.43. – P.1837–42.
171. Muller, M. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the Ages-Reykjavik study / M. Muller S. Sigurdsson, O. Kjartansson, et al. // *Neurology.* – 2014. – Vol.82. – P.2187–2195.
172. Murphy, T.H. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour / T.H. Murphy, D. Corbett // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol.10. – P.861–872.
173. Mutsaerts, H.J.M.M. Intervendor reproducibility of pseudo-continuous arterial spin labeling at 3 tesla /H.J.M.M. Mutsaerts, R.M.E. Steketee, D.F.R. Heijtel et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, №8. – P.104-108.
174. Nam, K.W. High triglyceride/HDL cholesterol ratio is associated with silent brain infarcts in a healthy population / K.W. Nam, H.M. Kwon, H.Y. Jeong, J.H. Park, H. Kwon, S.M.Jeong // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol.19, №1. – P.147.
175. Nanda, P. Connectivity-based parcellation of the anterior limb of the internal capsule / P. Nanda, G.P. Banks, Y.J. Pathak, et al. // *Hum. Brain Mapp.* – 2017. – Vol.38, №12. – P.6107-6117.
176. Nelles, G. Neural substrates of good and poor recovery after hemiplegic stroke: a serial pet study / G. Nelles, W. Jentzen, A. Bockisch, H.C. Diener // *J. Neurol.* – 2011. – Vol.258, №12. – P.2168-75.
177. Njemanze, P.C. North american symptomatic carotid endarterectomy trial. Methods, patient characteristics, and progress / P.C. Njemanze, O.J. Beck, C.R. Gomez, et al. // *Stroke.* – 1991. – Vol.22, №6. – P.711–720.

178. O'Sullivan, M. Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study / M. O'Sullivan, P.E. Summers, D.K. Jones, J.M. Jarosz, S.C. Williams, H.S. Markus // *Neurology*. – 2001. – Vol.57. – P.2307–2310.
179. O'Sullivan, M. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis / M. O'Sullivan, D.J. Lythgoe, A.C. Pereira, et al. // *Neurology*. – 2002. – Vol.59. – P.321–326.
180. Oesch, L. Obesity paradox in stroke - Myth or reality? A systematic review / L. Oesch, T. Tatlisumak, M. Arnold, H. Sarikaya // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12, №3.
181. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *Lancet Neurol*. – 2010. – Vol.9, №7. – P.689-701.
182. Parfenov, V.A. Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension / V.A. Parfenov, T.M. Ostroumova, O.D. Ostroumova, E.V. Borisova, V.A. Perepelov, E.M. Perepelova // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. – 2018. – Vol.118, №8. – P.23–32.
183. Park, C.H. Assessing a standardised approach to measuring corticospinal integrity after stroke with DTI / C.H. Park, N. Kou, M.H. Boudrias, E.D. Playford, N.S. Ward // *Neuroimage Clin*. – 2013. – Vol.2 – P.521–33.
184. Parker, G.J. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI / G.J. Parker, C. Roberts, A. Macdonald, et al. // *Magn. Reson. Med*. – 2006. – Vol.56. – P.993–1000.
185. Partington, T. Intracranial pressure and cerebral blood flow /T. Partington, A. Farmery // *Anaesthesia and intensive care medicine*. – 2014. – Vol.4, №15. – P. 190–194.

186. Petersen, E.T. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques / E.T. Petersen, I. Zimine, Y.-C.L. Ho, X. Golay // *Br. J. Radiol.* – 2006. – Vol.79, №944. – P.688–701.
187. Petrone, L. Branch Atheromatous Disease: A Clinically Meaningful, Yet Unproven Concept / L. Petrone, S. Nannoni, A. Del Bene et al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2016. – Vol.41, №1-2. – P.87–95.
188. Pico, F. Intracranial arterial dolichoectasia and small-vessel disease in stroke patients /F. Pico, J. Labreuche, P.J. Touboul, D. Leys, P. Amarenco // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol.57. – P.472–479.
189. Poggesi, A. A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? / A. Poggesi, L. Pantoni, D. Inzitari, F. Fazekas, J. Ferro, J. O'Brien, M. Hennerici, P. Scheltens, T. Erkinjuntti., M. Visser, P. Langhorne, H. Chabriat, G. Waldemar, A. Wallin, A. Wahlund // *Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – Vol.32, №6. – P.577-588.
190. Potter, G. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke / G. Potter, F. Doubal, C. Jackson et al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010. – Vol.29. – P.395–402.
191. Potter, G.M. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction / G.M. Potter, F.N. Doubal, C.A. Jackson, et al. // *Stroke.* – 2010. – Vol.41. – P.267–72.
192. Pobelyatsky, S.I. Planning measures for the secondary prevention of cerebral stroke based on an analysis of epidemiological indicators taking into account regional characteristics of the pathology / S.I. Pobelyatsky, L.I. Reichert, O.A. Kicherova, A.A. Kudryashov, E.S. Ostapchuk // *Academic Journal of Western Siberia.* – 2018. – Vol. 14, № 2. –P. 54-56.
193. Power, M.C. Midlife and Late-Life Vascular Risk Factors and White Matter Microstructural Integrity: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study / M.C. Power, et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol.6, №5.



194. Powers, W.J. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association /W.J. Powers, et al.// Stroke. – 2018 – Vol.49, №3. – P.46–138.
195. Promjunyakul, N. Characterizing the white matter hyperintensity penumbra with cerebral blood flow measures / N. Promjunyakul, D. Lahna, J.A. Kaye, H.H. Dodge, D. Erten-Lyons, W.D. Rooney, L.C. Silbert // Neuroimage Clin. – 2015. – Vol.22, №8. – P.224–9.
196. Promjunyakul, N.O. Baseline NAWM structural integrity and CBF predict periventricular WMH expansion over time / N.O. Promjunyakul, H.H. Dodge, D.L. Lahna, E.L. Boespflug, J.A. Kaye, W.D. Rooney, L.C. Silbert // Neurology. – 2018. – Vol.90, №24. – P.2119–2126.
197. Promjunyakul, N.O. Comparison of cerebral blood flow and structural penumbras in relation to white matter hyperintensities: A multi-modal magnetic resonance imaging study / N.O. Promjunyakul, D.L. Lahna, J.A. Kaye, H.H. Dodge, D. Erten-Lyons, W.D. Rooney, L.C. Silbert // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2016. – Vol.36, №9. – P.1528–36.
198. Puig, J. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke / J. Puig, S. Pedraza, G. Blasco, et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2010. – Vol.31. – P.1324–1330.
199. Ramsey, L.E. Behavioural clusters and predictors of performance during recovery from stroke / L.E. Ramsey, J.S. Siegel, C.E. Lang, et al. // Nat. Hum. Behav. – 2017. – Vol.1. – P.0038.
200. Rannikmäe, K. Stroke Genetics Network (SiGN), METASTROKE Collaboration, and International Stroke Genetics Consortium (ISGC). COL4A2 is associated with lacunar ischemic stroke and deep ICH: meta-analyses among 21,500 cases and 40,600 controls / K. Rannikmäe, V. Sivakumaran, H. Millar et al. // Neurology. – 2017. – Vol.89. – P.1829–1839.

201. Rasmussen, M.K. The glymphatic pathway in neurological disorders / M.K. Rasmussen, H. Mestre, M. Nedergaard // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol.17, №11. – P.1016–1024.
202. Ray, N.J. Cholinergic basal forebrain structure influences the reconfiguration of white matter connections to support residual memory in mild cognitive impairment / N.J. Ray, C. Metzler-Baddeley, M.R. Khondoker, M.J. Grothe, S. Teipel, P. Wright, H. Heinsen, D.K. Jones, J.P. Aggleton, M.J. O'Sullivan // *J. Neurosci.* – 2015. – Vol.35. – P.739-747.
203. Regenhardt, R.W. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations / R.W. Regenhardt, A.S. Das, R. Ohtomo, E.H. Lo, C. Ayata, M.E. Gurol // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2019. – Vol.28, №8. – P.2079-2097.
204. Reichert, L.I. The role of biochemical predictors in predicting the outcome of thrombolytic therapy for ischemic stroke / L.I. Reichert, O.A. Kicherova, V.G. Skorikova // *Academic Journal of Western Siberia.* – 2019. – Vol.15, № 3. – P. 49-51.
205. Reichenbach, J.R. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent / J.R. Reichenbach, R. Venkatesan, D.J. Schillinger, D.K. Kido, E.M. Haacke // *Radiology.* – 1997. – Vol.204. – P.272–277.
206. 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. – P.2019–2021.
207. Reil, J.C. Untersuchungen über den Bau des grossen Gehirns im Menschen / J.C. Reil // *Arch. Physiol.* – 1809. – Vol.9. – P.136–208.
208. Roldan-Valadez, E. Current concepts on magnetic resonance imaging perfusion-diffusion assessment in acute ischemic stroke: a review & an update for the clinicians / E. Roldan-Valadez, M. Lopez-Mejia // *Indian J. Med. Res.* – 2014. – Vol.140. – P.717–728.

209. Rosner, M.J. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results / M.J. Rosner, S.D. Rosner, A.H. Johnson J. // *Neurosurg.* – 1995. – Vol. 83. – P. 949–962.
210. Rost, N.S. White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes / N.S. Rost, R.M. Rahman, A. Bi, et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol.75. – P.1670–77.
211. Rouhl, R.P. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease / R.P. Rouhl, J.G. Damoiseaux, J. Lodder, et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2012. – Vol.33. – P.1800–06.
212. Ryu, W.S. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes / W.S. Ryu, S.H. Woo, D. Schellingerhout, M.U. Jang, K.J. Park // *Brain.* – 2017. – Vol.140, №1. – P.158-170.
213. Sadowski, E.A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation / E.A. Sadowski, L.K. Bennett, M.R. Chan, et al. // *Radiology.* – 2007. – Vol.243, №1. – P.148–157.
214. Saindane, A.M. Correlation of Diffusion Tensor and Dynamic Perfusion MR Imaging Metrics in Normal-Appearing Corpus Callosum: Support for Primary Hypoperfusion in Multiple Sclerosis /A.M. Saindane, M. Law, Y. Ge, G. Johnson, J.S. Babb, R.I. Grossman // *American Journal of Neuroradiology.* – 2007. – Vol.28, №4. – P.767–772.
215. Santiago, C. White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease / C. Santiago, N. Herrmann, W. Swardfager, et al. // *Am J. Geriatr. Psychiatry.* – 2015. – Vol.23, №7. – P.754-63.
216. Sato, Y. Postoperative increase in cerebral white matter fractional anisotropy on diffusion tensor magnetic resonance imaging is associated with cognitive improvement after uncomplicated carotid endarterectomy: tract-based spatial statistics analysis / Y. Sato, et al. // *Neurosurgery.* – 2013. – Vol.73, №4. – P.592–8.

217. Saver, J.L. Cryptogenic Stroke / J.L. Saver // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol.374, №21. – P.2065-74.
218. Schaechter, J.D. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients / J.D. Schaechter, Z.P. Fricker, K.L. Perdue, K.G. Helmer, M.G. Vangel, D.N. Greve, N. Makris // *Hum. Brain Mapp.* – 2009. – Vol.30, №11. – P.3461–74.
219. Scheltens, P. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging / P. Scheltens, F. Barkhof, D. Leys, E.C. Wolters, R. Ravid, W. Kamphorst // *Neurology.* – 1995. – Vol.45. – P.883–888.
220. Schmahmann, J.D. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography / J.D. Schmahmann, D.N. Pandya, R. Wang, et al. // *Brain.* – 2007. — Vol.130, №3. – P.630-53.
221. Schmidt, E.L. Cortical thickness in frontoparietal and cingulo-opercular networks predicts executive function performance in older adults / E.L. Schmidt, W. Burge, K.M. Visscher, L.A. Ross // *Neuropsychology.* – 2016. – Vol.30, №3. – P.322-31.
222. Schmidt, R. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: The Austrian Stroke Prevention Study / R. Schmidt, S. Ropele, C. Enzinger, et al. // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol.58. – P.610–616.
223. Shi, Y. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis / Y. Shi, M.J. Thrippleton, S.D. Makin, I. Marshall, M.I. Geerlings, A.J.M. de Craen, M.A. van Buchem, J. M. Wardlaw // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2016. – Vol.36, №10. – P.1653–1667.
224. Shi, Y. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow / Y. Shi, M.J. Thrippleton, G.W. Blair, D.A. Dickie, I. Marshall, I. Hamilton, F.N. Doubal, F. Chappell, J.M. Wardlaw // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2018. – P.0271678-1880395.

225. Shirani, P. Severity of Hypoperfusion in Distinct Brain Regions Predicts Severity of Hemispatial Neglect in Different Reference Frames / P. Shirani, J. Thorn, C. Davis, J. Heidler-Gary, M. Newhart, R.F. Gottesman, A.E. Hillis // *Stroke*. – 2009. – Vol.40, №11. – P.3563–3566.
226. Song, J. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology / J. Song, V.A. Nair, B.M. Young, L.M. Walton, Z. Nigogosyan, A. Remsik, M.E. Tyler, D. Farrar-Edwards, K.E. Caldera, J.A. Sattin, J.C. Williams, V. Prabhakaran // *Front. Hum. Neurosci.* – 2015. – Vol.9. – P.195.
227. Sourbron, S.P. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI / S.P. Sourbron, D.L. Buckley // *NMR Biomed.* – 2013. – Vol.26, №8. – P.1004–27.
228. Staals, J. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden / J. Staals, S.D. Makin, F.N. Doubal, M.S. Dennis, J.M. Wardlaw // *Neurology*. – 2014. – Vol.83, №14. – P.1228–34.
229. Stebbins, G.T. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / G.T. Stebbins, C.M. Murphy // *Behav. Neurol.* – 2009. – Vol.21, №1. – P.39–49.
230. Stern, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease / Y. Stern // *Lancet. Neurol.* – 2012. – Vol.11, №11. – P.1006-12.
231. Stinear, C.M. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity / C.M. Stinear, P.A. Barber, P.R. Smale, J.P. Coxon, M.K. Fleming, W.D. Byblow // *Brain*. – 2007. – Vol.130. – P.170–180.
232. Stinear, C.M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers / C.M. Stinear // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol.16, №10. – P.826-836.
233. Stinear, C.M. PREP2: A biomarker based algorithm for predicting upper limb function after stroke / C.M. Stinear, W.D. Byblow, S.J. Ackerley, M.C.

- Smith, V. M. Borges, P.A. Barber // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2017. – Vol.4, №11. – P.811–820.
234. Stinear, C.M. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke / C.M. Stinear, P.A. Barber, M. Petoe, et al. // *Brain.* – 2012. – Vol.135. – P. 2527–2535.
235. Stoll, M. Cerebrovascular reserve capacity / M. Stoll, G.F. Hamann // *Nervenarzt.* – 2002 – Vol.73, №8. – P.711–718.
236. Summers, P.M. Functional deficits induced by cortical microinfarcts / P.M. Summers, D.A. Hartmann, E.S. Hui et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2017. – Vol.37, №11. – P.3599–3614.
237. Tae, W.-S. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders / W.-S. Tae, B.-J. Ham, S.-B. Pyun, S.-H. Kang, B.-J. Kim // *J. Clin. Neurol.* – 2018 – Vol.14, №2. – P.129–140.
238. Takenobu, Y. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke / Y. Takenobu T. Hayashi, H. Moriwaki, K. Nagatsuka, H. Naritomi, H. Fukuyama // *Neuroimage Clin.* – 2013. – Vol.13, №4. – P.201–8.
239. Tang, Y. Age-induced white matter changes in the human brain: a stereological investigation / Y. Tang, J.R. Nyengaard, B. Pakkenberg, H.J.G. Gundersen // *Neurobiol. Aging.* – 1997. – Vol.18. – P.609–615.
240. Tarumi, T. Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness / T. Tarumi, R. Zhang // *J. Neurochem.* – 2018. – Vol.144, №5. – P.595-608.
241. Tarumi, T. Distribution of cardiac output to the brain across the adult lifespan / T. Tarumi, et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2017. – Vol.37, №8. – P.2848–2856.
242. Ten Dam, V.H. Decline in total cerebral blood flow is linked with increase in periventricular but not deep white matter hyperintensities / V.H. Ten Dam, D.M.J. Van Den Heuvel, A.J.M. De Craen, et al. // *Radiology.* – 2007. – Vol.243. – P.198–203.

243. Ter Telgte, A. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective / A. Ter Telgte, E.M.C. Van Leijssen, K. Wiegertjes, C.J.M. Klijn, A.M. Tuladhar, F.E. de Leeuw // *Nat. Rev. Neurol.* – 2018. – Vol.14, №7. – P.387-398.
244. Thomalla, G. Diffusion tensor imaging detects early. Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke / G. Thomalla, V. Glauche, M.A. Koch, et al. // *NeuroImage.* – 2004. – Vol.22. – P.1767–1774.
245. Traylor, M. METASTROKE, UK Young Lacunar DNA Study, NINDS Stroke Genetics Network, Neurology Working Group of the CHARGE Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Genetic variation at 16q24.2 is associated with small vessel stroke / M. Traylor, R. Malik, M.A. Nalls et al. // *Ann. Neurol.* – 2017. – Vol.81. – P.383–394.
246. Tsai, Y.H. Association of Chronic Kidney Disease With Small Vessel Disease in Patients With Hypertensive Intracerebral Hemorrhage / Y.H. Tsai, M. Lee, L.C. Lin et al. // *Front. Neurol.* – 2018. – Vol.2, №9. – P.284.
247. Uchihashi, Y. Clinical application of arterial spin-labeling MR imaging in patients with carotid stenosis: quantitative comparative study with single-photon emission CT / Y. Uchihashi, K. Hosoda, I. Zimine, et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – Vol.32, №8. – P.1545–1551.
248. Umemura, T. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities / T. Umemura, T. Kawamura, N. Hotta // *J. Diabetes Investig.* – 2017. – Vol.8, №2. – P.134–148.
249. Valdés Hernández, M.D.C. Metric to quantify white matter damage on brain magnetic resonance images / M.D.C. Valdés Hernández, F.M. Chappell, S. Muñoz Maniega, D.A. Dickie, N.A. Royle, Z. Morris, D. Anblagan, E. Sakka, P.A. Armitage, M.E. Bastin, I.J. Deary, J.M. Wardlaw // *Neuroradiology.* – 2017. – Vol.59, №10. – P.951–962.
250. Van der Veen, P.H. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: The second manifestations of arterial

- disease-magnetic resonance study / P.H. Van der Veen, M. Muller, K.L. Vincken, et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol.46. – P.1233–1238.
251. Van Laar, P.J. Altered flow territories after carotid stenting and carotid endarterectomy / P.J. Van Laar, J. Hendrikse, W.P.T.M. Mali, et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol.45, №6. – P.1155–1161.
252. Van Middelaar, T. Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Van Middelaar, T.E. Argillander, F.H.B.M. Schreuder, et al. // *Stroke*. – 2018. – Vol.49, №6. – P.1531–1533.
253. Van Veluw, S.J. Cortical microinfarcts on 3T MRI: clinical correlates in memory-clinic patients / S.J. Van Veluw, S. Hilal, H.J. Kuijf et al. // *Alzheimers Dement.* – 2015. – Vol.11. – P.1500–1509.
254. Van Veluw, S.J. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts / S.J. Van Veluw, A.Y. Shih, E.E. Smith et al. // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol.16, №9. – P.730–740.
255. Vermeer, S.E. Silent brain infarcts: a systematic review / S.E. Vermeer, W.T. Jr. Longstreth, P.J. Koudstaal // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol.6. – P.611–19.
256. Vorobiev, A.A. Cognitive impairment in stroke: the possibilities of drug correction / A.A. Vorobiev, G.N. Belskaya, S.E. Chuprina // *Journal of Neurology and Psychiatry C.C. Korsakova.* – 2016. – Vol. 116. – № 5. – P. 33-37.
257. Vilela, P. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke / P. Vilela, H.A. Rowley // *Eur. J. Radiol.* – 2017. – Vol.96. – P.162–172.
258. Viswanathan, A. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly / A. Viswanathan, S.M. Greenberg // *Ann. Neurol.* – 2011. – Vol.70. – P.871–80.
259. Wake, R. Characteristic brain hypoperfusion by 99mTc-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with the first-episode schizophrenia / R. Wake, T. Miyaoka, K. Kawakami, K. Tsuchie, T. Inagaki,



- J. Horiguchi, Y. Yamamoto, T. Hayashi, H. Kitagaki // *Eur. Psychiatry.* – 2010. – Vol.25, №6. – P.361-5.
260. Wang, D.J.J. The value of arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke: comparison with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI / D.J.J. Wang, J.R. Alger, J.X. Qiao, et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol.43, №4. – P.1018–1024.
261. Wang, Y. Regional reproducibility of pulsed arterial spin labeling perfusion imaging at 3T / Y. Wang, A.J. Saykin, J. Pfeuffer et al. // *Neuroimage.* – 2011. – Vol.54, №2. – P.1188–1195.
262. Wardlaw, J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol.12, №5. –P.483–497.
263. Wardlaw, J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw, E.E. Smith, G.J. Biessels, C. Cordonnier, F. Fazekas, R. Frayne, et al. // *STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1).* *Lancet. Neurol.* – 2013. –Vol.12, №8. – P.822-38.
264. Wardlaw, J.M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol.18, №7. – P.684-696.
265. Werring, D.J. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke / D.J. Werring, A.T. Toosy, C.A. Clark, G.J. Parker, G.J. Barker, D.H. Miller, A.J. Thompson // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2000. – Vol.69, №2. – P.269-72.
266. Wiest, R. Interhemispheric Cerebral Blood Flow Balance during Recovery of Motor Hand Function after Ischemic Stroke — A Longitudinal MRI Study Using Arterial Spin Labeling Perfusion / R. Wiest, E. Abela, J. Missimer, G. Schroth, C.W.Hess, M. Sturzenegger, D.J. Wang, B. Weder, A. Federspiel // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, №9.

267. Williams, D.S. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water /D.S. Williams, J.A. Detre, J.S. Leigh, et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A – 1992. – Vol.89, №1. – P.212–6.
268. Wilson, D. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds / D. Wilson, D.J. Werring // Curr. Opin. Neurol. – 2017. – Vol.30, №1. – P.38–47.
269. Wilson, D. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis / D. Wilson, A. Charidimou, G. Ambler et al. // Neurology. – 2016. – Vol.87, №14. – P.1501–1510.
270. Wing, S.C. Interpreting CT perfusion in stroke / S.C. Wing, H.S. Markus // Pract Neurol. – 2019. – Vol.19, №2. – P.136–142.
271. Wing, S.C. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. Interpreting CT perfusion in stroke / S.C. Wing, H.S. Markus // Lancet Neurol. – 2019. – Vol.18, №1. – P.46–55.
272. Wolf, R.L. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging / R.L. Wolf, J.A. Detre // Neurotherapeutics. – 2007. – Vol.4, №3. – P.346–359.
273. Yang, H. Dilated Virchow-Robin Spaces in First-Ever Lacunar Stroke Patients: Topography and Clinical Correlations / H. Yang, R. Shen, Z. Jin, J. Li, Y. Wu, Y. Xu, T. Hua, X. Liu, J. Huang // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2016. – Vol.25, №2. – P.306-11.
274. Yassi, N. The association between lesion location and functional outcome after ischemic stroke / N. Yassi, L. Churilov, B.C. Campbell, G. Sharma, R. Bammer, P.M. Desmond, M.W. Parsons, G.W. Albers, G.A. Donnan, S.M. Davis // Int. J. Stroke. – 2015. – Vol.10, №8. – P.1270-6.
275. Yates, P.A. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations / P.A. Yates, V.L. Villemagne, K.A. Ellis et al.// Front. Neurol. – 2014. – Vol.6, №4. – P.205.

276. Yilmaz, P. Practical Small Vessel Disease Score Relates to Stroke, Dementia, and Death / P. Yilmaz, M.K. Ikram, W.J. Niessen, M.A. Ikram, M.W. Vernooij // *Stroke*. – 2018. – Vol.49, №12. – P.2857-2865.
277. Young, B. M. Changes in functional brain organization and behavioral correlations after rehabilitative therapy using a braincomputer interface / B. M. Young, Z. Nigogosyan, L.M. Walton, et al. // *Front Neuroeng*. – 2014. – Vol.7. – P.26.
278. Young, B.M. Brain-Computer Interface Training after Stroke Affects Patterns of Brain Behavior Relationships in Corticospinal Motor Fibers / B.M. Young, J.M. Stamm, J. Song, A.B. Remsik, V.A. Nair, M.E. Tyler, D.F. Edwards, K. Caldera, J.A. Sattin, J.C. Williams, V. Prabhakaran // *Front. Hum. Neurosci*. – 2016. – Vol.10. – P.457.
279. Yu, S. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke /S. Yu, D.S. Liebeskind, S. Dua, et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. – 2015. – Vol.35. – P.630–637.
280. Zaharchuk, G. Arterial spin labeling imaging findings in transient ischemic attack patients: comparison with diffusion- and bolus perfusion-weighted imaging / G. Zaharchuk, J.-M. Olivot, N.J. Fischbein, et al. // *Cerebrovasc. Dis*. – 2012. – Vol.34, №3. – P.221–228.
281. Zaharchuk, G. Comparison of arterial spin labeling and bolus perfusion-weighted imaging for detecting mismatch in acute stroke / G. Zaharchuk, I.S. El Mogy, N.J. Fischbein, G.W. Albers // *Stroke*. – 2012. – Vol.43, №7. – P.1843–1848.
282. Zhang, C. Factors associated with severity of leukoaraiosis in first-ever lacunar stroke and atherosclerotic ischemic stroke patients / C. Zhang, Y. Wang, X. Zhao, C. Wang // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. – 2014. – Vol.23, №10. – P.2862-8.
283. Zhang, E.T. Interrelationships of the piamater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum /E.T. Zhang, C.B. Inman, R.O. Weller // *J. Anat*. – 1990. – Vol.170. – P.111–23.

284. Zhou, Y. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia / Y. Zhou, N. Shu, Y. Liu, M. Song, Y. Hao, H. Liu, C. Yu, Z. Liu, T. Jiang // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol.100, №1-3. – P.120–32.
285. Zhu, X.P. Quantification of endothelial permeability, leakage space and blood volume in brain tumors using combined T1 and T2\* contrast-enhanced dynamic MR imaging / X.P. Zhu, K.L. Li, I.D. Kamaly-Asl, J. Waterton, A. Jackson // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2000. – Vol.11. – P.575–85.
286. Zhu, Y.C. Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study / Y.C. Zhu, C. Dufouil, B. Mazoyer, A. Soumaré, F. Ricolfi, C. Tzourio, et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – Vol.32. – P.709-713.
287. Zonneveld, H.I. The bidirectional association between reduced cerebral blood flow and brain atrophy in the general population / H.I. Zonneveld, E.A. Loehrer, A. Hofman, et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol.35. – P.1882–1887.
288. Zhang, J. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy / J. Zhang, P.A. Barber, A.M. Demchuk, et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol.355. – P.1670–1674.