

На правах рукописи

КУЛЕШ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ИСХОДА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В
КОНТЕКСТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОЦЕССОВ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ,
НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ, НЕЙРОПРОТЕКЦИИ, МАКРО- И МИКРОСТРУКТУРНЫХ
ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Пермь – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Шестаков Владимир Васильевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой неврологии ФДПО
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
Медицинский университет»
Минздрава России

Бельская Галина Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры нервных болезней
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Рейхерт Людмила Ивановна

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны РФ

Живолупов Сергей Анатольевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «20» апреля 2017 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.pdma.ru, с авторефератом на сайтах www.pdma.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность. Инсульт представляет собой растущую медицинскую, социальную и экономическую проблему, размах которой приобретает черты эпидемии (Graeme J.H., 2016). Несмотря на относительно стабильные показатели заболеваемости и снижение уровня смертности в течение двух последних десятилетий отмечается рост числа лет жизни, скорректированных с учетом нетрудоспособности и смертей, связанных с инсультом (Feigin V.L. et al., 2014). В Российской Федерации проблема инсульта не менее актуальна и даже рассматривается как «чрезвычайная» (Суслина З.А., Пирадов М.А., 2009; Бельская Г.Н., 2008). В России проживает свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста и к труду возвращается лишь каждый четвертый больной (Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А., 2016). Реализация программы по борьбе с инсультом, в том числе, внедрение методов реперфузионной терапии, позволили за последние годы добиться значительных успехов в лечении и реабилитации данных больных, что проявляется снижением смертности и инвалидности (Стаховская Л.В. и др., 2013; Волкова Л.И. и др., 2014). Несмотря на несомненные достижения в данной сфере, проблема негативного влияния ПИКН на эффективность реабилитационных мероприятий, краткосрочный и долгосрочный прогноз, функциональный статус и качество жизни больных не становится менее значимой. Деменция и инсульт часто сопутствуют друг другу, и данное сочетание связано с более высокой смертностью, худшим восстановлением, увеличением числа повторных госпитализаций и возрастанием экономических затрат (Kliper E. et al., 2016). Значительная гетерогенность как КН в целом (Н.Н. Яхно и др., 2011; Захаров В.В., Вознесенская Т.Г., 2013; Дамулин И.В., 2012), так и ПИКН (Левин О.С., 2010, 2014; Кулеш А.А., Шестаков В.В., 2012) обуславливает достаточно низкую изученность их патогенеза.

Степень разработанности темы исследования

Показано, что основным процессом, связывающим сердечно-сосудистые факторы риска с повреждением сосудов и нейронов, считается воспаление (Gorelick P.V. et al., 2011). Показано, что инфаркт мозга вызывает вторичное, зачастую, отсроченное поражение мозга за счет нейровоспаления (Tobin M.K. et al., 2014). С одной стороны, выраженность системного воспаления связана с тяжестью клинических проявлений инсульта и плохим исходом (Dziedzic T. et al., 2015), а, с другой, иммунный ответ оказывает положительное влияние на ишемизированный мозг путем устранения некротических масс и стимуляции нейротрофических процессов (Iadecola C., Anrather J., 2011). Одним из мощных нейротрофических факторов является IGF-1, роль которого обнаружена в процессе старения, развитии возраст-ассоциированных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой патологии (van Bunderen C.C. et al., 2010), а также при инсульте (Tang J.H. et al., 2014) и КН (Doi T. et al., 2015). Эффективность нейротрофической терапии показана при легких и умеренных ПИКН (Бельская Г.Н. и др., 2016).

Эпифизарный гормон мелатонин обладает плейотропным действием, заключающимся в модуляции циркадианного ритма (Арушанян Э.Б., Наумов С.С., 2009), подавлении оксидантного стресса, который играет важную роль в патогенезе острой и хронической ишемии мозга (Федин А.И. и др., 2015, 2012), а также влиянии на иммунитет и воспаление (Анисимов В.Н., 2006). В экспериментальных исследованиях показаны нейропротекторные свойства мелатонина при инфаркте мозга (Andrabi S.S. et al., 2015). Количественные и качественные изменения секреции гормона связаны с развитием КН (Ferrari E., Magri F., 2008; Waller K.L. et al., 2016), в том числе, при инсульте (Кулеш А.А., 2012).

Роль отдельных структурных изменений, таких, как острый инфаркт (Gorelick P.V. et al., 2011), в том числе, стратегический (Zekry D. et al., 2003), патология белого вещества (Debette S. et al., 2012) и атрофия (Pohjasvaara T.I. et al., 2007) в развитии ПИКН крайне противоречива. Метод диффузионно-тензорного изображения может быть использован для оценки целостности трактов белого вещества головного мозга после инсульта (Schaechter J.D. et al., 2009, Wang, L.E. et al., 2012) и представляется перспективным в изучении его адаптивных изменений, в основе которых лежит постинсультная нейропластичность (Живолупов С.А. и др., 2013; Дамулин И.В., 2014). Показано, что при инсульте снижается ФА, в частности, нисходящих моторных трактов (Qiu M. et al., 2011), а у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми КН отмечается снижение ФА различных зон мозга, что коррелирует с когнитивным статусом (Nakata Y. et al., 2008; Zhou Y. et al., 2011).

Исследований, в которых бы комплексно изучалась роль рассмотренных выше факторов и механизмов в развитии ПИКН, не проводилось, в силу чего данная тема является не разработанной. Исходя из совокупности изложенных выше проблем, нами были поставлены следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования: разработать комплексную клиническую и патогенетическую характеристику когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта на основе изучения роли процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных изменений головного мозга, а также оценить значимость данных факторов для динамики течения заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности нейропсихологического профиля и на его основе разработать клиническую классификацию когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта;
2. Проанализировать значение классических факторов риска в развитии познавательного дефицита;
3. Оценить роль нейровоспаления в ассоциации с нейротрофическими механизмами в формировании познавательного дефицита в остром периоде заболевания;
4. Исследовать значение мелатонина и бета-амилоида в формировании когнитивных

нарушений у данной категории больных;

5. Дать углубленную комплексную оценку макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в отношении формирования когнитивных нарушений;

6. Представить характеристику пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями в контексте изученных факторов;

7. Проанализировать динамику и разработать прогностические модели когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта;

8. Создать концептуальную модель формирования и течения когнитивных нарушений при ишемическом инсульте.

Научная новизна и теоретическая значимость. Впервые детально изучены особенности нейропсихологического профиля и разработана клиническая нейропсихологическая классификация когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, включающая их дизрегуляторный, дисмнестический и смешанный варианты.

Комплексно проанализировано значение классических факторов риска в развитии познавательного дефицита и его вариантов. Описан вклад показателей сердечно-сосудистого здоровья, когнитивного резерва и особенностей острого ишемического поражения мозга.

Впервые охарактеризована взаимосвязь содержания основных про- и противовоспалительных цитокинов и IGF-1 с когнитивным статусом пациентов и вариантами когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Показана значимость определения цитокиново-нейротрофического профиля как основной иммунологической детерминанты познавательных нарушений.

Впервые продемонстрировано значение мелатонина в развитии постинсультных когнитивных нарушений у пожилых пациентов и его двоякая роль в формировании различных аспектов познавательного дефицита.

Впервые показано негативное влияние бета-амилоида 1-40 на когнитивный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Впервые комплексно оценена значимость макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в отношении формирования когнитивных нарушений. Показана роль в развитии феномена как острого ишемического очага, так и патологии белого вещества головного мозга. Идентифицированы зоны мозга, поражение микроструктуры которых носит стратегический характер в развитии познавательного дефицита. Продемонстрировано значение микроструктурных изменений непораженного инфарктом полушария у обследованных пациентов.

Впервые описаны особенности пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями, связанные с состоянием

цереброваскулярного здоровья, тяжестью поражения и адекватностью воспалительного ответа на инсульт, а также величиной когнитивного резерва.

Впервые комплексно охарактеризованы предикторы изменения когнитивного статуса пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. Показана роль нейровоспаления, микроструктурных изменений проводящих трактов головного мозга, показателей сердечно-сосудистого здоровья и эпифизарной активности в дальнейшем течении познавательных расстройств.

Впервые разработана **концепция**, согласно которой в результате воздействия преморбидных факторов (сердечно-сосудистое здоровье – возраст, липидный спектр, атеросклероз сонных артерий, суммарный сердечно-сосудистый риск и когнитивный резерв – уровень образования и микроструктура цингулярных пучков) и очага острой ишемии мозга в остром периоде ишемического инсульта имеет место дисбаланс между процессами нейровоспаления (с участием ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10) и нейропротекции (репарации) (с участием ИЛ-4 и IGF-1). Это приводит к нарушению и/или дополнительному повреждению микроструктуры вещества головного мозга, в первую очередь, ассоциативных (нижний фронтально-затылочный и цингулярный пучки), комиссуральных (мозолистое тело) и проекционных волокон (передняя ножка внутренней капсулы). На основе выраженности и комбинации поражения указанных стратегических зон в пределах обоих полушарий, а также преморбидных (лейкоареоз и атрофия, в том числе, медиальной височной доли) и морбидных (ишемический очаг) макроструктурных изменений при сопутствующем токсическом влиянии бета-амилоида и протекторном действии мелатонина происходит формирование когнитивных нарушений. Степень выраженности и клинический вариант когнитивных нарушений (дизрегуляторные, дисмнестические, смешанные) связан с особенностями данных процессов, избирательностью и массивностью поражения мозга. Траектория когнитивного статуса в восстановительном периоде определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью верхнего продольного пучка пораженного полушария, а также выраженностью атеросклероза ипсилатеральной сонной артерии, уровнем липопротеинов высокой плотности, активностью мелатонина и дилатацией желудочков мозга.

Практическая значимость работы. Обоснована необходимость комплексного обследования пациентов в остром периоде ишемического инсульта с обязательным проведением нейропсихологического тестирования, исследованием уровня цитокинов и IGF-1 в ликворе и сыворотке, бета-амилоида в ликворе и 6-COMT в моче, выполнением диффузионно-тензорной трактографии с целью определения патогенетической основы ПИКН и прогноза их дальнейшего течения.

Разработана и интегрирована в клиническую деятельность оригинальная классификация постинсультных когнитивных нарушений, основанная на соотношении результатов теста FAB, таблиц Шульте, а также теста пяти слов и включающая дизрегуляторный, дисмнестический и

смешанный варианты познавательного дефицита, что дает возможность дифференцировать пациентов по предположительной патогенетической основе ПИКН.

Разработан метод объективного определения типа когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки (ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО α).

Рассчитано пороговое значение содержания бета-амилоида 1-40 в ликворе, являющегося маркером когнитивных нарушений в остром периоде заболевания. Пациенты, у которых концентрация белка в ликворе превышает 436,4 пг/мл характеризуются худшим глобальным когнитивным статусом, низким вниманием, зрительно-пространственными функциями и памятью.

Создан способ диагностики дисмнестических когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта с помощью оценки результатов теста MMSE и теста пяти слов, отличающийся тем, что у больного рассчитывают показатель «Память» путем суммирования результата субтеста «воспроизведение» MMSE и результата отсроченного воспроизведения теста пяти слов, и при его значении менее 8 баллов оценивают содержание 6-ОСМТ в суточной моче. При величине метаболита мелатонина менее 4,0 нг/мл диагностируют дисмнестические когнитивные нарушения (Патент на изобретение №2473310, приоритет изобретения 26.10.2011, зарегистрирован 27.01.2013) (в соавторстве с В.В. Шестаковым).

Рассчитаны и предложены для практического применения значения макроструктурных церебральных показателей, ассоциированных с когнитивным снижением в остром периоде инсульта. Маркерами наиболее низкого глобального когнитивного статуса и регуляторно-динамических функций следует считать размер острого очага более 30 см, площадь лейкоареоза более 200 см² и объем боковых желудочков более 59 см³. Пациенты с объемом гиппокампов менее 5,5 см³ характеризуются более низким показателем памяти, и у них чаще встречаются дисмнестические и смешанные когнитивные нарушения.

Разработан способ прогнозирования траектории когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка на стороне очага инсульта.

Рассчитана формула прогнозирования глобального когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании оценки толщины комплекса «интима-медиа» и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка в остром периоде заболевания.

Положения, выносимые на защиту.

1. Для большинства пациентов в остром периоде ишемического инсульта характерно развитие когнитивных нарушений, преимущественно, имеющих мультифункциональный характер. Нейропсихологическая классификация познавательного дефицита включает его

дизрегуляторный, дисмнестический и смешанный варианты. Основными классическими факторами риска развития постинсультных когнитивных нарушений являются показатели сердечно-сосудистого здоровья, когнитивный резерв и особенности острого ишемического поражения головного мозга, которые обуславливают патогенетическую общность спектра нейропсихологических проявления при разной степени уязвимости познавательных сфер.

2. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта детерминированы количественными и качественными характеристиками нейровоспаления, являющегося следствием инсульта и воздействия преморбидных факторов, и связаны как с уровнем экспрессии отдельных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО α) в спинномозговой жидкости и/или сыворотке крови, так и с балансом про- и противовоспалительных механизмов, в ассоциации с нейротрофной активностью IGF-1.

3. У пациентов пожилого и старческого возраста познавательные способности в остром периоде заболевания связаны с активностью мелатонина, отражающей как тяжесть инсульта, так и поражение гиппокампа и обладающей дифференциальной ценностью в отношении вариантов когнитивных нарушений. Независимым маркером выраженности и характера постинсультных когнитивных нарушений, свидетельствующим о целостности гиппокампов, таламуса и цингулярных трактов, является содержание бета-амилоида 1-40 в спинномозговой жидкости.

4. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта ассоциированы как с макроструктурными изменениями головного мозга, в частности, выраженностью лейкоареоза, дилатацией желудочков и гипотрофией гиппокампов в сочетании с воздействием очага инфаркта, так и микроструктурным поражением стратегических зон обоих полушарий, в первую очередь, длинных ассоциативных трактов, мозолистого тела и таламуса, которое связано с процессами нейровоспаления и нейрорепарации.

5. Пациенты с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями отличаются показателями цереброваскулярного здоровья, особенностями острого поражения мозга, профилем нейровоспаления, нейропротекторной активностью мелатонина и величиной когнитивного резерва.

6. В восстановительном и отдаленном периодах ишемического инсульта когнитивные нарушения, в целом, имеют стабильное течение при наличии некоторой положительной или отрицательной динамики у части пациентов. Основными факторами, определяющими траекторию когнитивного статуса в восстановительном периоде, являются профиль нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, выраженность атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровень липопротеинов высокой плотности, активность мелатонина и дилатация желудочков мозга.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактический и реабилитационный процесс региональных сосудистых центров ГАУЗ ПК

«ГКБ №4» и ГБУЗ ПК «МСЧ №11» г. Перми, первичного сосудистого отделения ГАУЗ ПК «ГКБ №3» г. Перми и неврологического отделения клиники ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России. Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для врачей-интернов, клинических ординаторов и курсантов кафедр неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО и неврологии имени В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России и кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты исследования нашли отражение в методическом пособии для неврологов, реабилитологов, врачей общей физкультуры, врачей лечебной физкультуры, терапевтов, врачей общей практики «Восстановление умственной и физической работоспособности после инсульта» (Пермь, 2016).

Апробация работы. Материалы работы доложены и обсуждены на циклах обучающих семинаров для врачей терапевтического профиля «Пациент с нарушением памяти в практике невролога и терапевта» (Пермь, 2012), Всероссийской научно-практической конференции «Когнитивные функции и когнитивные нарушения в зеркале неврологии, нейропсихологии и психиатрии» (Пермь, 2012), Межрегиональной научно-практической конференции «Когнитивные нарушения: эпидемия 21 века» (Пермь, 2013), 16-м Конгрессе Европейской Федерации Неврологических Обществ (Стокгольм, 2013), пленарном заседании научной сессии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию медицинского образования на Урале» (Пермь, 2014), 24-й Европейской Конференции по Инсульту (Вена, 2015), Межрегиональной научно-практической конференции «Когнитивные нарушения: эпидемия 21 века» (Пермь, 2015), научной сессии ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию медицинского образования на Урале» (Пермь, 2015), 25-й Европейской Конференции по Инсульту (Венеция, 2016), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств», посвященной 100-летию медицинского образования на Урале» (Пермь, 2016), межрегиональной научно-практической конференции «Когнитивные нарушения: эпидемия 21 века. Медицинские и социальные аспекты» (Пермь, 2016), Международном научном конгрессе «Актуальные вопросы медицины — 21 век», посвященном празднованию 100-летия ПГМУ и высшего медицинского образования на Западном Урале (Пермь, 2016).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 59 печатных работ, в том числе, 24 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 11 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, а также получены 3 патента на изобретения.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно произведен обзор литературы по

проблемам диссертации, сформулирована гипотеза, цель и задачи научного исследования. Лично проведено нейропсихологическое тестирование и сбор клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных у 327 пациентов в остром периоде и 59 больных в восстановительном периоде ишемического инсульта. Лично в неврологическом отделении для больных с ОНМК Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ№4 выполнена люмбальная пункция 70 пациентам в остром периоде инсульта. Проанализированы магнитно-резонансные изображения головного мозга пациентов. Магнитно-резонансная морфометрия и трактография проводилась на базе ГАУЗ ПК «ГКБ№4». Лабораторное исследование сыворотки, ликвора и мочи выполнялось на базе Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН. Выражаем искреннюю благодарность д.б.н., ведущему научному сотруднику лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН Куклиной Елене Михайловне, к.м.н., научному сотруднику лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН Некрасовой Ирине Валерьевне, врачу-рентгенологу, ассистенту кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Дробахе Виктору Евгеньевичу, а также главному врачу ГАУЗ ПК «ГКБ № 4» г. Перми, к.м.н. Ронзину Андрею Владимировичу. Автором самостоятельно выполнен статистический анализ полученной информации и научное обобщение результатов, сформулирована научная концепция, выводы и практические рекомендации.

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №2 от 25.02.2015). Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (номер государственной регистрации темы 115030310058). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 296 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 6 приложений. Библиографический список содержит 112 работ отечественных и 833 работы зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 65 рисунками.

Содержание диссертационного исследования

Дизайн и методы исследования. В исследование включались пациенты в остром периоде ИИ. Критериями включения в исследование явились острый период ИИ; способность пациента осуществлять продуктивный контакт с врачом для оценки КС; подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. К критериям не включения в исследование относились данные о наличии у пациента выраженных КН до инсульта; наличие других

заболеваний нервной системы (эпилепсия, последствия черепно-мозговой травмы, нейроинфекций и другие); наличие заболеваний, сопровождающихся выраженным хроническим воспалением (инфекционные, ревматологические, дерматологические болезни); наличие гнойно-септических осложнений, а также любых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, психической патологии и алкоголизма. Исследование проведено на базе неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ №4» г. Перми в период с 2010 по 2016 год.

Описание методов исследования. Исследование представлено стандартными, а также специальными, в том числе, клиническими лабораторными и инструментальными методами. При сборе анамнеза обращалось внимание на социальный и трудовой статус пациентов, наличие сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, наличие КН до поступления. Всем пациентам проводилось подробное физикальное обследование, оценивался индекс массы тела, артериальное давление при поступлении в стационар. Выполнялся стандартный неврологический осмотр с выделением определенных синдромов. Оценка неврологического статуса была стандартизована по NIHSS. Для квалификации патогенетических типов инсульта использована классификация SSS-TOAST (Ау Н. et al., 2005). Оценка функционального статуса при выписке пациентов из стационара проводилась при помощи mRS и ИМП (Данилов В.И., Хасанова Д.Р., 2014). За время лечения в стационаре выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование.

Оценка когнитивного и эмоционального статуса. Нейропсихологическое тестирование осуществлялась на 2-3-й неделях заболевания с применением следующей панели тестов и шкал (Захаров В.В., Вознесенская Т.Г., 2013; Левин О.С., 2010): MMSE, MoCA, FAB, ТРЧ, СВБ, ТШ, ТПС, тест Струпа, тест прохождения лабиринта. Для оценки состояния эмоциональной сферы были использованы гериатрическая шкала депрессии из 15 вопросов, опросник Спилбергера-Ханина с определением уровней ситуативной и личностной тревожности, шкала самооценки апатии (Захаров В.В., Вознесенская Т.Г., 2013; Marin R.C. et al., 1991).

Определение уровня цитокинов и IGF-1 в сыворотке и ликворе. Пациентам проводился забор венозной крови путем венепункции и спинномозговой жидкости путем люмбальной пункции в сроки с 4 по 21 день от начала заболевания. В сыворотке и ликворе определялись концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО α и IGF-1 методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Вектор-Бест, Mediagnost).

Определение уровня β -амилоида 1-40 в ликворе. Содержание А β 1-40 в ликворе оценивалось методом иммуноферментного анализа с использованием стандартной тест-системы (Invitrogen) в образцах, забранных так же и в те же сроки, как указано выше.

Определение уровня 6-СОМТ в моче. Определение ночной секреции мелатонина выполнялось в сроки от 3 до 23 дня заболевания в ночной порции мочи методом

иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Buhlmann, IBL).

Магнитно-резонансная томография головного мозга. МРТ-обследование проводилось на магнитном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Алгоритм сканирования включал в себя импульсные последовательности T2, T1, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения, а так же последовательности высокого разрешения сильно взвешенной по T1-Ах 3D T1 FSPGR BRAVO (256x256, Slice thickness 1.2 mm, NEX=1, FOV 24.0, FA-12). Постпроцессинговая обработка (вычисление объемных показателей) производилась на рабочей станции Advantage Workstation 4.6 с использованием программного пакета приложений Volume Share 5. Исследовались следующие МР-морфометрические показатели: Ом, Ож, Пл, Ро и Ог.

Для оценки трактов и вычисления значений ФА пациентам выполнялась импульсная последовательность для получения диффузионно-тензорного изображения с использованием 12 направлений измерения. Полученные результаты обрабатывались в программе OsiriX v3.6.1 с использованием приложения DTImap для построения карт ФА, приложения ADCmap для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а так же программы 3D Sliserv 4.4 для трехмерного построения трактов головного мозга. В анализ вошли показатели, полученные в следующих зонах головного мозга: скорлупа; таламус; гиппокамп; колено, тело и валик МТ, ПНВК, ЗНВК, ЦП, ВПП, НФОП. Так же измерение ФА проводилось в этих зонах на противоположных, симметричных участках.

Повторный осмотр. Пациенты приглашались на повторный осмотр, во время которого проводился сбор анамнеза с уточнением имевших место за время наблюдения сердечно-сосудистых событий и госпитализаций, оценивался неврологический статус по NIHSS, проводилось нейропсихологическое обследование с применением MMSE, MoCA, FAB, ТРЧ, СВБ, ТШ и ТПС. Функциональный статус пациентов оценивался при помощи mRS, ИМР, индекса Бартел и шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (Захаров В.В., Вознесенская Т.Г., 2013).

Контрольная группа. В группу сравнения по оценке КС, сывороточным концентрациям цитокинов и IGF-1, содержанию 6-COMT и показателям МРТ вошли лица без цереброваскулярного заболевания, сопоставимые с группой исследования по полу и возрасту. Забор ликвора в контрольной группе не проводился по этическим соображениям.

Методы статистического анализа данных. Размер выборки рассчитывался с учетом номограммы Алтмана. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ Statistica 8.0. Количественные данные представлены как медиана (25-75-й процентиля). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, трех выборок – при помощи критерия Краскала-Уоллиса. Связанные выборки оценивались по критерию Уилкоксона. Корреляционный анализ изученных

показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана. Построение математических моделей проводилось с помощью использования метода множественной регрессии.

Дизайн исследования. Совокупность использованных в исследовании методов и число пациентов и лиц группы контроля представлена в табл. 1.

Таблица 1. Совокупность использованных в исследовании методов и число пациентов и лиц группы контроля, в отношении которых они применены.

| Период | Метод | Инсульт | Контроль |
|---------------------------------|--|---------|----------|
| Острый | Нейропсихологическое тестирование | 327 | 20 |
| | Определение концентрации цитокинов в сыворотке | 90 | 15 |
| | Определение концентрации цитокинов в ликворе | 70 | 0 |
| | Определение концентрации IGF-1 в сыворотке | 45 | 0 |
| | Определение концентрации IGF-1 в ликворе | 45 | 0 |
| | Определение концентрации Аβ-40 в ликворе | 70 | 0 |
| | Определение концентрации 6-COMT в моче | 120 | 14 |
| | МРТ-морфометрия | 89 | 13 |
| | МРТ-трактография | 64 | 13 |
| Восстановительный и последствий | Нейропсихологическое тестирование | 59 | 0 |

Результаты исследования и обсуждение

Особенности нейропсихологического профиля и отдельных вариантов ПИКН в остром периоде ИИ.

Общая характеристика ПИКН. Обследованы 327 пациентов в остром периоде ИИ в возрасте от 30 до 86 (60,8±10,2) лет, из которых было 220 мужчин (68%) и 107 женщины (32%).

Таблица 2. Результаты выполнения нейропсихологических тестов в группе обследованных пациентов и контрольной группе.

| Шкалы и тесты | Инсульт | | | Контроль | | | p |
|---|---------|---------|-----------|----------|---------|-----------|--------|
| | Ме | 25%;75% | 95% ДИ | Ме | 25%;75% | 95% ДИ | |
| <i>MMSE</i> | 28 | 25;29 | 26,1-26,9 | 30 | 30;30 | 29,6-30,0 | <0,001 |
| Ориентация во времени | 5 | 5;5 | 4,6-4,8 | 5 | 5;5 | | 0,035 |
| Ориентация в месте | 5 | 5;5 | 4,8-4,9 | 5 | 5;5 | | 0,093 |
| Запоминание | 3 | 3;3 | 2,9-3,0 | 3 | 3;3 | | 0,060 |
| Внимание и счет | 5 | 4;5 | 4,0-4,3 | 5 | 5;5 | | 0,001 |
| Воспроизведение | 2 | 2;3 | 2,2-2,4 | 3 | 3;3 | 2,6-3,0 | 0,005 |
| Трехэтапное действие | 3 | 2;3 | 2,6-2,8 | 3 | 3;3 | | 0,007 |
| Речь | 8 | 6;8 | 6,7-7,0 | 8 | 8;8 | | <0,001 |
| Копирование | 1 | 0;1 | 0,67-0,77 | 1 | 1;1 | | 0,006 |
| <i>MoCA</i> | 22 | 19;26 | 21,3-22,5 | 28 | 27;28 | 27,4-28 | <0,001 |
| Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки | 3 | 2;4 | 2,9-3,3 | 5 | 5;5 | 4,5-5,0 | <0,001 |
| Называние | 3 | 3;3 | 2,8-2,9 | 3 | 3;3 | | 0,16 |
| Внимание | 6 | 5;6 | 5,1-5,4 | 6 | 6;6 | | 0,002 |
| Речь | 1 | 1;2 | 1,3-1,6 | 3 | 2;3 | 2,2-2,8 | <0,001 |
| Абстракция | 2 | 1;2 | 1,3-1,5 | 2 | 1,5;2 | 1,5-2,0 | 0,041 |
| Отсроченное воспроизведение (без подсказки) | 2 | 0;3 | 1,7-2,2 | 4 | 3,5;4 | 3,6-4,0 | <0,001 |
| Отсроченное воспроизведение (с категориальной подсказкой) | 3 | 1;4 | 2,4-2,9 | 5 | 4,5;5 | 4,5-5,0 | <0,001 |

| | | | | | | | |
|--|------|---------|-------------|------|---------|-------------|--------|
| Отсроченное воспроизведение (со всеми подсказками) | 5 | 4;5 | 4,1-4,4 | 5 | 5;5 | | <0,001 |
| <i>FAB</i> | 15 | 13;17 | 14,2-15,5 | 18 | 18;18 | 17,6-18,0 | <0,001 |
| Обобщение | 3 | 2;3 | 2,4-2,6 | 3 | 3;3 | | 0,007 |
| Речевая активность | 2 | 2;3 | 2,1-2,4 | 3 | 3;3 | | <0,001 |
| Речевая активность (количество слов) | 9 | 7;13 | 9,1-10,3 | 14 | 12,5;16 | 13,0-15,3 | <0,001 |
| Серийные движения | 2 | 1;3 | 1,9-2,1 | 3 | 3;3 | | <0,001 |
| Конфликтующие инструкции | 3 | 2;3 | 2,4-2,6 | 3 | 3;3 | | 0,004 |
| Реакция выбора | 3 | 2;3 | 2,3-2,5 | 3 | 3;3 | | 0,001 |
| Полевое поведение | 3 | 3;3 | 2,9-3,0 | 3 | 3;3 | | 0,49 |
| <i>ТПС отсроченное воспроизведение без подсказок</i> | 3 | 2;4 | 2,5-2,9 | 4 | 4;5 | 3,8-4,4 | <0,001 |
| <i>ТПС отсроченное воспроизведение с подсказками</i> | 5 | 4;5 | 4,0-4,3 | 5 | 5;5 | 4,7-5,0 | 0,008 |
| <i>ТРЧ</i> | 8 | 7;10 | 7,6-8,1 | 10 | 10;10 | 9,7-10,0 | <0,001 |
| Цифры | 4 | 3;5 | 3,9-4,1 | 5 | 5;5 | 4,8-5,0 | <0,001 |
| Стрелки | 4 | 3;5 | 3,7-4,0 | 5 | 5;5 | | <0,001 |
| <i>ТШ</i> | 88 | 86;130 | 107,4-127,4 | 49 | 45;52 | 46,0-50,1 | <0,001 |
| <i>СВБ</i> | 14,5 | 10;20 | 14,3-16,0 | 23,5 | 21;24,5 | 21,4-24,1 | <0,001 |
| <i>Тест Струпа (первое задание)</i> | 76 | 60;96 | 78,5-92,2 | 58 | 51;60 | 53,9-59,1 | <0,001 |
| <i>Тест Струпа (второе задание)</i> | 156 | 130;194 | 163,2-195,9 | 108 | 101;115 | 105,1-113,1 | <0,001 |
| <i>Тест прохождения лабиринта</i> | 54 | 30;81 | 63,0-90,5 | 25 | 20;30 | 22,1-28,9 | <0,001 |

Пациенты, перенесшие ИИ, имели худшие результаты всех использованных для оценки КС тестов по сравнению с группой контроля. В обследованной группе отмечались меньшие значения как глобальных когнитивных шкал (MMSE, MoCA), так и доменных тестов, отражающих состояние регуляторной сферы (FAB, тест Струпа, тест прохождения лабиринта), произвольного внимания (ТШ), речи (СВБ), зрительно-пространственных функций (ТРЧ) и эпизодической памяти (ТПС) (табл. 2). В обследованной группе наблюдался широкий спектр нарушений, входящих в когнитивный вариант дизрегуляторного синдрома, а именно, нарушение способности к обобщению, снижение когнитивной гибкости, нарушение программирования деятельности, чувствительность к интерференции, нарушение ингибиторного контроля, трудности определения правила, нарушение построения стратегии.

Таблица 3. Структура когнитивного дефицита по выраженности согласно результатам шкал MMSE, MoCA и FAB.

| Степень когнитивного снижения | MMSE | | | MoCA | | | FAB | | |
|-------------------------------|----------|-----|------|----------|-----|----|----------|-----|----|
| | Критерий | n | % | Критерий | n | % | Критерий | n | % |
| Норма | 28-30 | 170 | 52 | 26-30 | 70 | 28 | 16-18 | 153 | 49 |
| Когнитивная дисфункция | 25-27 | 90 | 27,7 | 0-25 | 177 | 72 | 12-15 | 107 | 34 |
| КН легкой степени | 20-24 | 45 | 14 | | | | 0-11 | 53 | 17 |
| КН средней степени | 11-19 | 21 | 6 | | | | | | |
| Тяжелые КН | 0-10 | 1 | 0,3 | | | | | | |

При использовании MMSE КН выявлялись у 48% пациентов, и большая часть познавательного дефицита была представлена умеренными КН. По результатам MoCA КН обнаружены у 72% пациентов. По данным FAB дизрегуляторные КН отмечались у 51% пациентов и на 2/3 были представлены регуляторной дисфункцией (табл. 3).

Характеристика отдельных когнитивных сфер и нейропсихологического профиля.

Было проанализировано состояние сфер внимания, регуляторных функций, речи, зрительно-пространственных функций и памяти. С целью сопоставления показателей и определения нормативных значений результаты выбранных тестов были категоризированы по межквартильным интервалам (табл. 4). Результат показателя, входящий в верхний квартиль, был принят за норму, а результаты, относящиеся к остальным квартилям – за КН.

Таблица 4. Характеристика когнитивных доменов.

| Показатель | Квартили | | | |
|---|----------|--------|-------|-------|
| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
| «Внимание» | | | | |
| Средний результат ТШ (сек) | 130-660 | 88-129 | 68-87 | 38-67 |
| «Регуляторные функции» | | | | |
| ФАВ (баллы) | 3-13 | 14-15 | 16-17 | 18 |
| «Память» | | | | |
| ТПС (отсроченное воспроизведение) (слова) | 0-4 | 5 | 5 | 5 |
| «Речь» | | | | |
| СВБ (слова) | 1-10 | 11-14 | 15-20 | 21-38 |
| «Зрительно-пространственные функции» | | | | |
| ТРЧ (баллы) | 1-7 | 8 | 9-10 | 10 |

Было построено изображение нейропсихологического профиля в порядке возрастания когнитивных показателей (рис. 1). Различия между степенью нарушения когнитивных функций были достоверными (*Friedman ANOVA and Kendall Coeff; p<0,001*). Как отражено на рис. 1, наибольший дефицит наблюдался в сферах внимания, регуляторных функций и речи. В условных единицах нейродинамическая и регуляторная составляющие были снижены в два раза. Память являлась наиболее сохранной когнитивной сферой. Для анализа комбинаций вовлечения отдельных когнитивных доменов была построена диаграмма Венна (рис. 1). Числа на пересечении овалов обозначают количество пациентов, имеющих нарушения в нескольких познавательных доменах. В итоговый анализ вошли результаты 252 пациентов, имеющих нарушения хотя бы в одной из четырех познавательных сфер.

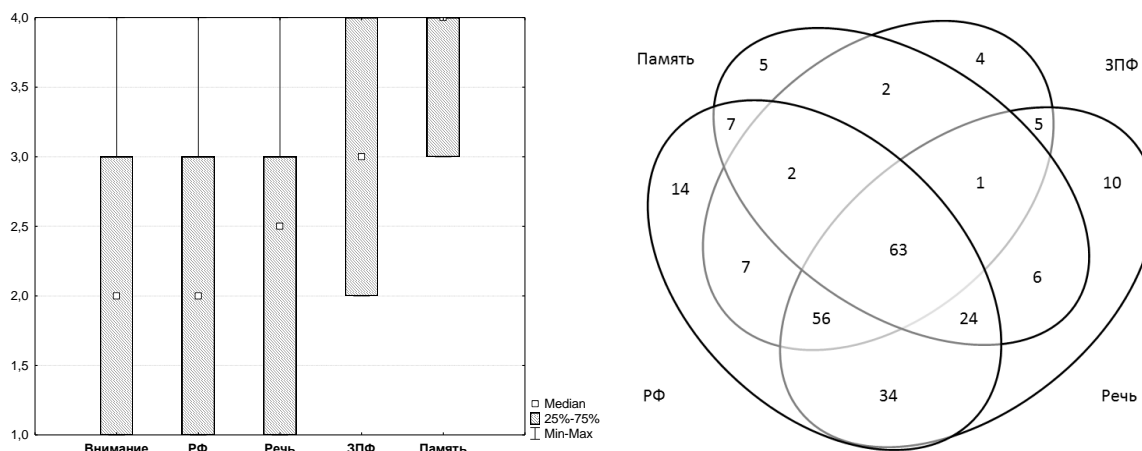


Рисунок 1. Нейропсихологический профиль (слева) и вовлечение регуляторных функций (РФ), речи, зрительно-пространственных функций (ЗПФ) и памяти (справа).

У наибольшего числа пациентов (25%) наблюдалось снижение во всех четырех когнитивных сферах, то есть, отмечался мультифункциональный амнестический тип КН по R.C. Petersen (Petersen R.C., 2004). У 22% больных отмечалось вовлечение регуляторных функций, речи и зрительно-пространственных функций при сохранной памяти, то есть мультифункциональный неамнестический тип КН. У 14% обследованных выявлено сочетание регуляторного и речевого дефицита. Комбинация регуляторного, речевого и мнестического дефицита наблюдалась у 10% больных. Изолированные регуляторные нарушения выявлены у 5,5% больных, изолированное снижение семантической речевой активности – у 4% больных, зрительно-пространственных функций (монофункциональный неамнестический тип) – у 2% пациентов и памяти (монофункциональный амнестический тип) – у 2% больных.

Категоризация ПИКН. Для выделения вариантов ПИКН у 288 пациентов была разработана оригинальная категоризация, основанная на сопоставлении результатов ТШ, FАВ и ТПС, полученных в результате анализа распределения результатов (табл. 5).

Таблица 5. Классификация ПИКН.

| Вариант КН | FАВ (баллы) | Связка | ТШ (секунды) | Связка | ТПС (баллы) |
|------------|-------------|--------|--------------|--------|-------------|
| НКС (0) | 16-18 | И | ≤85 | и | 5 |
| ДРКН (1) | <16 | и/или | >85 | и | 5 |
| ДМКН (2) | 16-18 | И | ≤85 | и | <5 |
| СмКН(3) | <16 | и/или | >85 | и | <5 |

Вариант 0 (наблюдался у 58 пациентов (20%)) соответствовал НКС, 1 вариант (105 больных (36%)) – нейродинамическим и/или регуляторным КН, 2 вариант (34 пациента (12%)) – ДМКН, 3 вариант (91 больной (32%)) – смешанным дизрегуляторно-дисмнестическим и/или нейродинамически-дисмнестическим КН.

Роль классических факторов риска в развитии ПИКН.

Возраст. Возраст был обратно корреляционно связан с результатами всех доменных когнитивных тестов, а также глобальных когнитивных шкал ($p<0,001$) и влиял на нейропсихологический профиль КН ($p<0,05$) (рис. 2а).

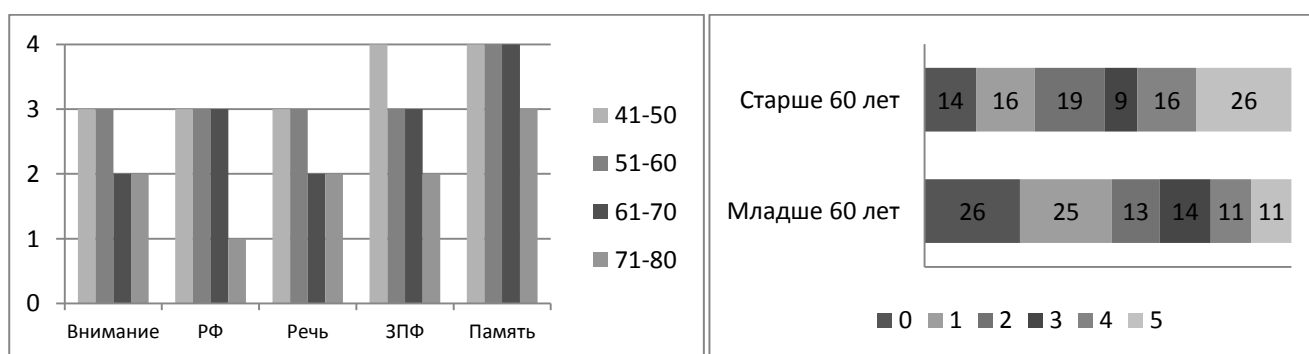


Рисунок 2а. Взаимосвязь нейропсихологического профиля и типа ПИКН с возрастом.

В подгруппе пациентов старше 60 лет достоверно чаще преобладали СмКН, тогда как среди больных моложе 60 лет – НКС, а также снижение скорости или регуляции познавательной деятельности (Хи-квадрат=6,7; $p=0,010$) (рис. 2).

Уровень образования. Уровень образования был прямо корреляционно связан с результатами большинства когнитивных тестов кроме ТШ и ТПС ($p<0,01$). Структура КН значимо различалась между пациентами с неполным средним и средним образованием ($p=0,006$; критерий Краскала-Уоллиса), неполным средним и средним специальным образованием ($p=0,003$), неполным средним и высшим образованием ($p=0,008$) (рис 2б).

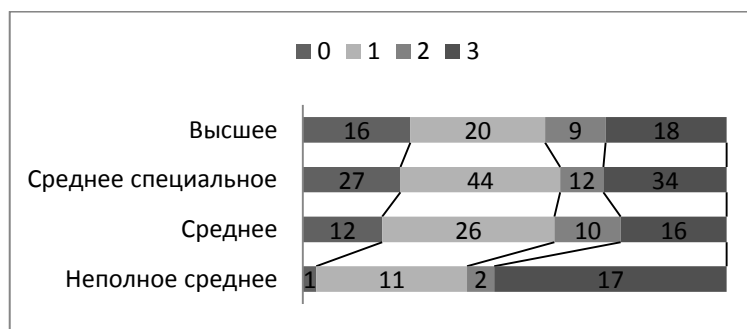


Рисунок 2б. Структура ПИКН по виду у пациентов с разным уровнем образования.

Пол. Мужчины по сравнению с женщинами характеризовались более низким показателем внимания ($p=0,022$) и более высоким результатом ТРЧ ($p=0,037$). В группе пациентов до 50 лет включительно результат MMSE оказался выше у мужчин ($p=0,038$).

Липидный спектр, маркеры атеросклероза и суммарный сердечно-сосудистый риск. Концентрация ОХС была прямо ассоциирована с MMSE ($r=0,14$; $p=0,038$). Уровень ЛПНП был связан с эффективностью категориальной подсказки в ТПС ($r=-0,18$; $p=0,041$). Отмечалась взаимосвязь между уровнем ЛПВП и результатом ТШ ($r=-0,24$; $p=0,008$). Толщина КИМ была обратно ассоциирована с результатами всех когнитивных тестов, кроме общего результата ТПС ($p<0,05$). Степень стеноза ипсилатеральной ВСА коррелировала с результатом FAB ($r=-0,22$; $p=0,033$) и ТШ ($r=0,26$; $p=0,015$). Степень стеноза контралатеральной ВСА была ассоциирована с результатом ТШ ($r=0,28$; $p=0,009$) и субтеста «простой выбор» FAB ($r=-0,24$; $p=0,014$). Результат шкалы SCORE коррелировал с результатом MoCA ($r=-0,23$; $p=0,049$), СВБ ($r=-0,30$; $p=0,009$), ТШ ($r=0,32$; $p=0,005$) и ТПС ($r=-0,28$; $p=0,017$).

Характеристики инсульта. Тяжесть инсульта была обратно корреляционно связана с глобальными и доменными когнитивными тестами за исключением состояния памяти ($p\leq 0,001$). Пациенты с дисfazией характеризовались худшим результатом ТПС ($p=0,016$), ТШ ($p=0,001$), более низкими зрительно-пространственными и исполнительными функциями в MoCA ($p=0,044$) по сравнению с пациентами без речевых нарушений. Пациенты с синдромом игнорирования отличались более низким результатом субтеста «копирование» MMSE ($p=0,049$), худшей простой ($p=0,020$) и сложной реакцией выбора ($p=0,049$), а также низким

показателем ТШ ($p=0,002$) по сравнению с пациентами без неглекта. Пациенты с повторным инсультом имели более низкий результат ТРЧ ($p=0,006$), СВБ ($p=0,032$) и ТШ ($p=0,049$) по сравнению с больными с первым перенесенным инсультом. Наиболее низкий глобальный КС наблюдался у больных с инсультом в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, а наиболее высокий – при расположении очага в области ствола головного мозга ($p=0,006$). Схожая картина различий наблюдалась и в результатах FAB ($p=0,012$)

Таблица 6. Результаты когнитивных тестов при разных патогенетических типах инсульта.

| Показатель | АТИ* | | КЭИ** | | ЛИ*** | | p |
|------------|------|--------|-------|---------|-------|-------|--|
| | Me | 25;75 | Me | 25;75 | Me | 25;75 | |
| MMSE | 27 | 25;29 | 26 | 24;28 | 29 | 27;30 | *_*** <0,001 **_*** <0,001 |
| MoCA | 22 | 18;26 | 20 | 17;22,5 | 25 | 21;27 | *_** 0,039 *_*** 0,002 **_*** <0,001 |
| FAB | 15 | 13;17 | 14 | 11;16 | 17 | 15;18 | *_*** 0,001 **_*** <0,001 |
| ТРЧ | 8 | 6;9 | 7,5 | 5;9 | 9 | 8;10 | *_*** 0,001 **_*** <0,001 |
| СВБ | 13 | 10;18 | 12 | 9;15 | 20 | 14;24 | *_*** <0,001 **_*** <0,001 |
| ТШ | 100 | 77;135 | 106 | 74;168 | 69 | 55;95 | *_*** <0,001 **_*** <0,001 |
| ТПС | 3 | 3;5 | 4 | 3;5 | 5 | 4;5 | *_*** 0,037 |

Пациенты с кардиоэмболическим (КЭИ) и атеротромботическим (АТИ) инсультом характеризовались более низким глобальным когнитивным статусом, вниманием, худшими регуляторными и зрительно-пространственными функциями и речью по сравнению с больными с лакунарным инсультом (ЛИ). Кроме этого, пациенты с атеротромботическим инсультом имели более низкий показатель памяти по сравнению с больными с лакунарным инсультом. Пациенты с кардиоэмболическим инсультом отличались от больных с атеротромботическим инсультом лишь более низким результатом MoCA (табл. 6).

Интегральная оценка влияния классических факторов риска на КС. При проведении регрессионного анализа было показано, что возраст, уровень образования и тяжесть инсульта оказывают независимое влияние на результат MMSE, MoCA и FAB (табл. 7).

Таблица 7. Характеристики регрессионных моделей, описывающих связь возраста, уровня образования и тяжести инсульта с результатами когнитивных шкал.

| Регрессор | Показатели адекватности регрессионной модели | | |
|-----------|--|----|--------|
| | r ² | F | p |
| MMSE | 0,22 | 28 | <0,001 |
| MoCA | 0,21 | 20 | <0,001 |
| FAB | 0,23 | 28 | <0,001 |

В табл. 8 в сводном виде представлены основные из рассмотренных выше факторов, оказывающих влияние на КС пациентов.

Таблица 8. Основные факторы, влияющие на КС пациентов в остром периоде ИИ.

| Показатель | ГКС | Внимание | РФ | Речь | ЗПФ | Память |
|-------------------|-----|----------|----|------|-----|--------|
| Возраст | - | - | - | - | - | - |
| Образование | + | + | + | + | + | 0 |
| Мужской пол | 0 | - | 0 | 0 | + | 0 |
| ИБС | 0 | - | 0 | - | 0 | 0 |
| Креатинин | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ОХС | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ЛПНП | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| ЛПВП | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Триглицериды | 0 | + | + | + | 0 | + |
| КИМ | - | - | - | - | - | - |
| Стеноз ипс. ВСА | 0 | - | - | 0 | 0 | 0 |
| Стеноз контр. ВСА | 0 | - | - | 0 | 0 | 0 |
| МЖП | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SCORE | - | 0 | - | - | 0 | - |
| NIHSS | - | - | 0 | - | 0 | 0 |
| Дисфагия | 0 | - | - | 0 | - | - |
| Неглект | 0 | - | - | 0 | - | 0 |
| Повторный инсульт | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| СМА | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ствол мозга | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| КЭИ | - | - | - | - | - | 0 |
| АТИ | - | - | - | - | - | - |
| ЛИ | + | + | + | + | + | + |

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation, МЖП – межжелудочковая перегородка, СМА – средняя мозговая артерия, «+» – положительная взаимосвязь, «-» – отрицательная взаимосвязь, «0» – отсутствие взаимосвязи.

Роль нейровоспаления и IGF-1 в формировании ПИКН. Возраст пациентов составил от 33 до 86 лет (63,6±9,6) лет, из них было 46 мужчин и 24 женщины.

Концентрация цитокинов и IGF-1 и влияющие на нее факторы. У пациентов с ИИ отмечалась повышенная концентрация ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с контролем (табл. 9).

Таблица 9. Концентрации цитокинов и IGF-1 в группах ИИ и контроля.

| Показатель | | Концентрация вещества (пг/мг) | | | | p1 | p2 |
|------------|-----------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------|--------|
| | | Основная группа | | Контрольная группа | | | |
| | | Me | 95% ДИ | Me | 95% ДИ | | |
| ИЛ-1β | ликвор | 13,93 | 17,43-31,71 | - | - | - | 0,044 |
| | сыворотка | 7,45 | 9,19-16,84 | 6,65 | -1,77-43,75 | 0,31 | |
| ИЛ-6 | ликвор | 32,99 | 30,26-44,62 | - | - | - | <0,001 |
| | сыворотка | 23,02 | 17,38-31,22 | 18,00 | 23,76-176,47 | 0,56 | |
| ФНОα | ликвор | 12,26 | 13,42-16,70 | - | - | - | 0,006 |
| | сыворотка | 13,96 | 13,76-16,02 | 14,99 | 13,42-20,61 | 0,40 | |
| ИЛ-10 | ликвор | 22,84 | 18,21-28,02 | - | - | - | 0,36 |
| | сыворотка | 9,36 | 12,86-19,51 | 4,34 | 3,81-7,47 | 0,0002 | |
| ИЛ-4 | сыворотка | 1,61 | 1,32-1,83 | 1,64 | 1,52-2,05 | 0,30 | - |
| IGF-1 | ликвор | 20,66 | 19,56-22,76 | - | - | - | <0,001 |
| | сыворотка | 185,66 | 159,21-221,74 | - | - | - | |

p1 – между основной группой и группой контроля; p2 – между концентрацией вещества в ликворе и сыворотке.

Отмечались положительные корреляционные зависимости между сывороточными и ликворными концентрациями цитокинов, причем, наиболее сильная зависимость выявлена для ИЛ-1 β и ИЛ-10. Между концентрацией IGF-1 в сыворотке и спинномозговой жидкости отмечалась тенденция к наличию корреляции. Между концентрациями ИЛ-10 и ИЛ-4 отмечалась отрицательная корреляционная зависимость. Данный вид взаимосвязи определялся также между концентрацией ИЛ-4 и ликворным уровнем ИЛ-1 β и ИЛ-6. Статистически значимых различий в концентрации цитокинов и IGF-1 в ликворе и сыворотке в зависимости от периода забора пробы (1, 2, или 3 неделя) выявлено не было. Отмечались многочисленные корреляции концентраций цитокинов и IGF-1 с клинико-инструментальными характеристиками, в частности, возрастом, индексом массы тела, концентрацией ЛПНП и ЛПВП, степенью стеноза ВСА, размером левого предсердия, уровнем креатинина и результатом Фрамингемской шкалы риска инсульта ($p < 0,05$). Пациенты с кардиоэмболическим инсультом имели более высокий уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 в ликворе и ИЛ-10 в сыворотке, а также более низкий уровень IGF-1 в сыворотке по сравнению с больными с атеротромботическим инсультом. При кардиоэмболическом инсульте по сравнению с лакунарным отмечалось более высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке. При атеротромботическом инсульте по сравнению с лакунарным отмечалось более высокое содержание ФНО α в сыворотке (табл. 10).

Таблица 10. Концентрации цитокинов и IGF-1 при атеротромботическом (АТИ), кардиоэмболическом (КЭИ) и лакунарном инсульте (ЛИ).

| Концентрация (пг/мл) | АТИ* | | КЭИ** | | ЛИ*** | | P |
|-------------------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|-------------|--------------|
| | Me | 95% ДИ | Me | 95% ДИ | Me | 95% ДИ | |
| ИЛ-1 β (л) | 10,92 | 22,18-33,85 | 46,25 | 33,46-102,99 | 19,12 | 12,29-27,32 | *-***0,032 |
| ИЛ-6 (л) | 31,42 | 15,74-23,89 | 46,16 | 34,41-105,93 | 36,18 | 24,66-54,81 | *-***0,014 |
| ИЛ-6 (с) | 21,69 | 33,35-48,79 | 25,09 | 17,52-41,99 | 14,06 | 7,89-15,14 | **-****0,005 |
| ФНО α (с) | 14,79 | 4,49-6,53 | 13,59 | 2,74-6,56 | 13,43 | 5,11-9,82 | *-***0,037 |
| ИЛ-10 (с) | 9,36 | 14,18-20,61 | 20,24 | 10,21-25,65 | 6,56 | 11,28-21,67 | *-***0,044 |
| IGF-1 (с) | 194,9 | 77,92-134,14 | 120,5 | 31,24-106,77 | 129,6 | 96,26-273,0 | *-***0,023 |

Сывороточная и ликворная концентрации ИЛ-1 β были прямо корреляционно связаны с результатом NIHSS и лейкоцитозом при поступлении. Уровень ФНО α был прямо ассоциирован с количеством лейкоцитов и концентрацией СРП. Наблюдалась прямая взаимосвязь между содержанием ИЛ-10 и систолическим АД при поступлении и обратная – с уровнем СРП. Отмечена отрицательная взаимосвязь между сывороточной концентрацией IGF-1 и NIHSS при поступлении ($p < 0,05$).

Взаимосвязь концентрации цитокинов и IGF-1 с КС. Наблюдалась множественные корреляции сывороточных и ликворных концентраций цитокинов с результатами когнитивных тестов (табл. 11).

Таблица 11. Результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов и IGF-1 с КС.

| Показатель | | Показатели | | | | | | | | | | |
|---|---|--------------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | ИЛ-1 β | | ИЛ-6 | | ФНО α | | ИЛ-10 | | ИЛ-4 | IGF-1 | |
| | | Л | С | Л | С | Л | С | Л | С | С | Л | С |
| MMSE | r | -0,14 | -0,22 | -0,10 | -0,34 | -0,01 | -0,30 | -0,21 | -0,36 | 0,15 | -0,08 | 0,23 |
| | p | 0,28 | 0,060 | 0,45 | 0,002 | 0,95 | 0,010 | 0,12 | 0,001 | 0,25 | 0,61 | 0,17 |
| Ориентировка во времени | r | -0,19 | -0,20 | 0,07 | -0,25 | 0,004 | -0,19 | -0,20 | -0,21 | 0,20 | -0,25 | 0,21 |
| | p | 0,15 | 0,10 | 0,59 | 0,032 | 0,96 | 0,093 | 0,13 | 0,061 | 0,30 | 0,13 | 0,22 |
| Ориентировка в месте | r | -0,21 | -0,17 | -0,08 | -0,10 | -0,09 | -0,11 | -0,10 | -0,20 | 0,21 | 0,05 | 0,33 |
| | p | 0,12 | 0,14 | 0,56 | 0,41 | 0,51 | 0,35 | 0,48 | 0,08 | 0,32 | 0,75 | 0,040 |
| Внимание и счет | r | -0,08 | -0,03 | 0,01 | -0,02 | 0,04 | -0,23 | -0,14 | -0,20 | 0,11 | -0,07 | 0,19 |
| | p | 0,53 | 0,83 | 0,93 | 0,84 | 0,77 | 0,044 | 0,30 | 0,09 | 0,43 | 0,66 | 0,23 |
| Кратковременная память | r | -0,16 | -0,28 | -0,15 | -0,31 | 0,10 | -0,06 | -0,34 | -0,29 | 0,27 | -0,02 | -0,01 |
| | p | 0,22 | 0,017 | 0,26 | 0,007 | 0,44 | 0,59 | 0,010 | 0,012 | 0,039 | 0,92 | 0,97 |
| Речь (называние) | r | -0,03 | -0,27 | -0,10 | -0,27 | -0,03 | -0,15 | -0,02 | -0,18 | 0,16 | 0,16 | 0,21 |
| | p | 0,83 | 0,019 | 0,46 | 0,012 | 0,83 | 0,18 | 0,90 | 0,10 | 0,21 | 0,33 | 0,21 |
| Трехэтапное действие | r | -0,20 | -0,20 | -0,01 | -0,33 | 0,06 | -0,10 | -0,16 | -0,19 | 0,22 | -0,19 | 0,09 |
| | p | 0,13 | 0,08 | 0,91 | 0,004 | 0,68 | 0,38 | 0,24 | 0,10 | 0,34 | 0,26 | 0,59 |
| FAB | r | -0,29 | -0,09 | -0,16 | -0,24 | -0,06 | -0,23 | -0,20 | -0,26 | 0,07 | -0,06 | 0,28 |
| | p | 0,033 | 0,45 | 0,25 | 0,054 | 0,67 | 0,060 | 0,15 | 0,030 | 0,61 | 0,72 | -0,12 |
| Простой выбор | r | -0,23 | -0,18 | -0,21 | -0,24 | -0,14 | -0,16 | -0,23 | -0,23 | 0,08 | -0,23 | 0,21 |
| | p | 0,096 | 0,17 | 0,14 | 0,049 | 0,32 | 0,18 | 0,11 | 0,062 | 0,59 | 0,21 | 0,25 |
| ТРЧ | r | -0,12 | -0,27 | -0,11 | -0,25 | 0,02 | -0,11 | -0,11 | -0,20 | -0,01 | 0,03 | 0,17 |
| | p | 0,39 | 0,036 | 0,44 | 0,049 | 0,88 | 0,39 | 0,44 | 0,11 | 0,92 | 0,86 | 0,34 |
| СВБ | r | -0,05 | -0,13 | -0,11 | -0,25 | 0,21 | -0,17 | 0,13 | -0,1 | 0,13 | 0,15 | 0,17 |
| | p | 0,7 | 0,34 | 0,45 | 0,046 | 0,14 | 0,19 | 0,37 | 0,43 | 0,36 | 0,43 | 0,37 |
| ТШ | r | 0,33 | 0,42 | 0,14 | 0,29 | -0,07 | 0,24 | 0,25 | 0,31 | -0,06 | -0,09 | -0,33 |
| | p | 0,018 | 0,001 | 0,32 | 0,019 | 0,61 | 0,056 | 0,079 | 0,014 | 0,70 | 0,63 | 0,067 |
| % эффективности категориальной подсказки | r | -0,26 | -0,17 | -0,33 | -0,19 | 0,44 | 0,13 | -0,32 | -0,33 | 0,33 | -0,12 | -0,16 |
| | p | 0,063 | 0,18 | 0,015 | 0,12 | 0,001 | 0,28 | 0,021 | 0,007 | 0,025 | 0,52 | 0,36 |
| Число слов, воспроизведенных с подск. множ. выбором | r | -0,04 | 0,05 | 0,19 | 0,03 | 0,06 | -0,31 | 0,12 | 0,03 | 0,06 | 0,39 | -0,01 |
| | p | 0,82 | 0,73 | 0,22 | 0,83 | 0,71 | 0,027 | 0,47 | 0,83 | 0,85 | 0,034 | 0,93 |

Так, более низкий результат MMSE был связан с большей концентрацией ИЛ-6 ($p=0,035$) и ИЛ-10 ($p=0,003$) в сыворотке (рис. 3).

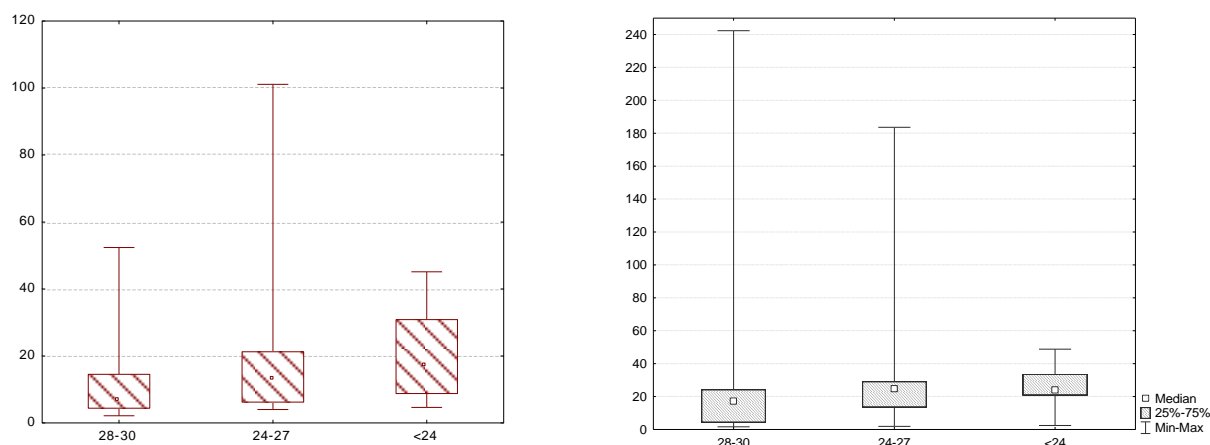


Рисунок 3. Взаимосвязь результата MMSE с концентрацией ИЛ-6 (слева) и ИЛ-10 (справа) в сыворотке (пг/мл).

При анализе взаимосвязей варианта ПИКН с показателями нейровоспаления и IGF-1 было выявлено, что при всех трех вариантах КН определялся более высокий уровень ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с контролем. У пациентов с ДРКН выявлен более высокий уровень ИЛ-1 β и ИЛ-10 в ликворе, ИЛ-6 в сыворотке, а также более низкий уровень ИЛ-4 в сыворотке по сравнению с инсультными пациентами с НКС (рис. 4, табл. 12).

Таблица 12. Различия в содержании цитокинов в подгруппах пациентов с основными вариантами ПИКН и группе контроля.

| Цитокин (пг/мл) | НКС (*) | ДРКН (**) | СмКН (***) | Контроль (****) | р |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|
| ИЛ-1 β (л) | 9,6 (3,8-21,0) | 16,6 (5,2-30,0) | 15,9 (6,8-46,1) | - | *_**0,033 |
| ИЛ-6 (с) | 8,8 (4,3-23,6) | 23,2 (9,8-27,7) | 22,5 (9,5-24,0) | 18,0 (2,9-187,2) | *_**0,011 |
| ИЛ-4 (с) | 1,64 (1,38-2,05) | 1,05 (0,94-1,64) | 1,69 (1,45-1,88) | 1,64 (1,5-2,1) | *_**0,034 **_****0,041 |
| ИЛ-10 (л) | 15,6 (4,0-25,4) | 23,4 (4,9-31,1) | 25,4 (4,9-36,3) | - | *_** 0,050 |
| ИЛ-10 (с) | 6,6 (5,5-17,7) | 14,5 (5,7-20,8) | 13,0 (8,1-25,9) | 4,3 (3,8-6,4) | *_****0,015 **_**** 0,0006 ***_****0,0001 |

Пациенты со СмКН характеризовались более высоким уровнем ИЛ-4 в сыворотке по сравнению с больными с ДРКН (рис. 4)

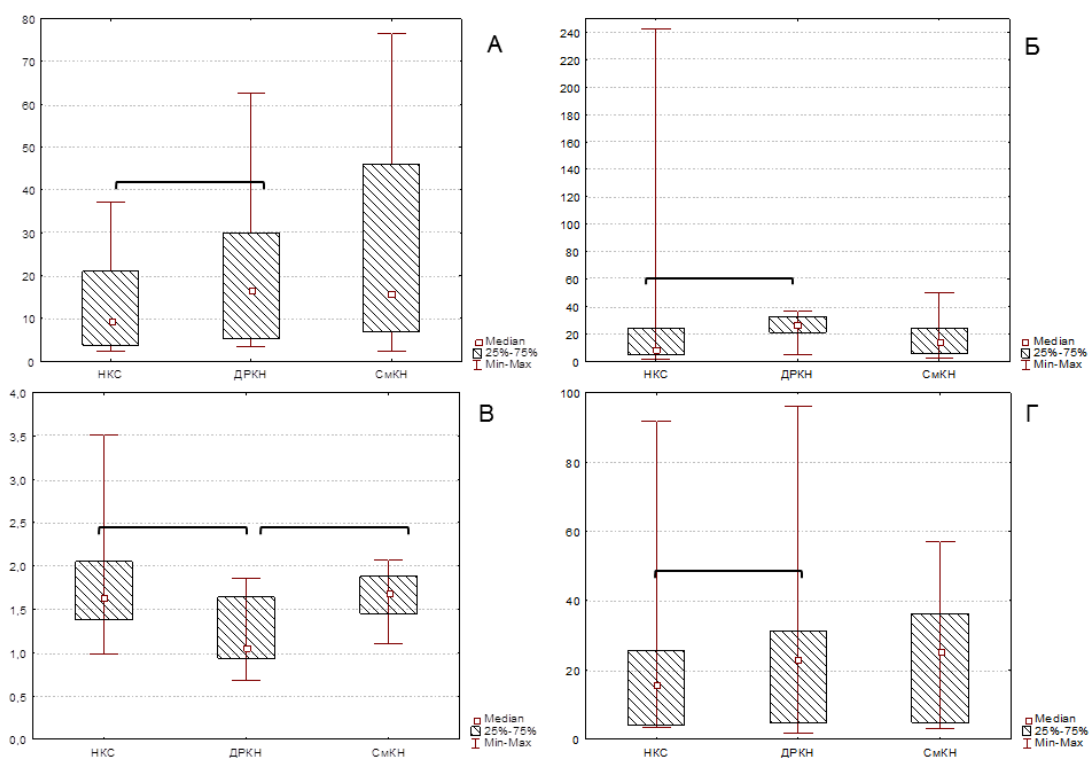


Рисунок 4. Концентрация ИЛ-1 β в ликворе (А), ИЛ-6 в сыворотке (Б), ИЛ-4 в сыворотке (В) и ИЛ-10 в ликворе (пг/мл) у пациентов с НКС, ДРКН и СмКН.

Взаимосвязь цитокиново-нейротрофического профиля с КС. Для оценки влияния соотношения концентраций цитокинов и IGF-1 на КС были построены и проанализированы цитокиново-нейротрофические профили. Для этого была произведена разбивка исследуемых лабораторных показателей по парам и в каждой паре определено доминирующее вещество на основании построенных матриц (табл. 13). В случае, когда отмечалась высокая концентрация обоих веществ, устанавливалась их кодоминантность.

Таблица 13. Пример матрицы для определения доминантности концентраций в парах цитокинов и IGF-1.

| | | Квартили ИЛ-1 β в ликворе | | | |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| | | Q1 (2,27-5,22) | Q2 (5,23-13,93) | Q3 (13,94-30,01) | Q4 (30,02-165,67) |
| Квартил и ИЛ-6 в ликворе | Q1 (1,96-19,36) | КД | ИЛ-1 β -Д | ИЛ-1 β -Д | ИЛ-1 β -Д |
| | Q2 (19,37-32,99) | ИЛ-6-Д | КД | ИЛ-1 β -Д | ИЛ-1 β -Д |
| | Q3 (33,00-45,03) | ИЛ-6-Д | ИЛ-6-Д | КД | ИЛ-1 β -Д |
| | Q4 (45,04-178,13) | ИЛ-6-Д | ИЛ-6-Д | ИЛ-6-Д | КД |

В табл. 14 представлены некоторые профили, показавшие значительное число различий в результатах когнитивных тестов, клинических и лабораторно-инструментальных показателей.

Таблица 14. Различия клинико-инструментальных данных пациентов с различными цитокиново-нейротрофическими профилями.

| Сыворотка | ИЛ-1 β | | ИЛ-1 β -ИЛ-10 | | P |
|--|--------------|---------------|---------------------|---------------|--------|
| | Me | 95% ДИ | Me | 95% ДИ | |
| MMSE | 29 | 21,94-43,13 | 27 | 24,36-27,04 | 0,036 |
| FAB | 17 | 8,51-37,95 | 15 | 12,50-15,32 | 0,032 |
| Ликвор | ИЛ-1 β | | ИЛ-1 β -ИЛ-6 | | |
| | Me | 95% ДИ | Me | 95% ДИ | |
| ТПС опосред. | 1 | 0,64-1,64 | 2 | 1,41-2,26 | 0,031 |
| МоСА память общая | 4 | 3,68-4,72 | 5 | 4,36-5,07 | 0,023 |
| ФА гиппокампа контр. | 0,23 | 0,19-0,28 | 0,31 | 0,25-0,43 | 0,033 |
| Сыворотка | ИЛ-6 | | ФНО α | | |
| | Me | 95% ДИ | Me | 95% ДИ | |
| Зр-пр. и исп. функции МоСА | 3,0 | 2,3-3,5 | 4,0 | 3,2-4,5 | 0,044 |
| Эфф. категор. подск. МоСА (%) | 20,0 | 10,8-40,6 | 70,0 | 51,2-86,8 | 0,0007 |
| ТРЧ | 8,0 | 6,8-8,7 | 10,0 | 7,8-9,8 | 0,045 |
| ЛПНП (ммоль/л) | 3,4 | 2,9-3,7 | 2,42 | 2,3-3,2 | 0,028 |
| Сыворотка | ФНО α | | ИЛ-6-ФНО α | | |
| | Me | 95% ДИ | Me | 95% ДИ | |
| Динамический праксис FAB | 3,0 | 1,9-2,9 | 2,0 | 1,5-2,2 | 0,033 |
| ТРЧ | 10,0 | 7,8-9,8 | 8,0 | 6,4-8,4 | 0,039 |
| Эфф. подск. ТПС (%) | 100,0 | 67,0-102,9 | 70,0 | 39,2-78,1 | 0,043 |
| Эфф. категор. подск. МоСА (%) | 70,0 | 51,2-86,8 | 20,0 | 18,9-51,1 | 0,009 |
| МоСА память общая | 5,0 | 4,6-5,0 | 4,0 | 3,4-4,5 | 0,030 |
| Степень лейкоареоза | 1,0 | 0,9-1,7 | 2,0 | 1,4-2,0 | 0,016 |
| ФА ПНВК контр. | 0,46 | 0,43-0,53 | 0,58 | 0,53-0,62 | 0,012 |
| Ликвор | ИЛ-1 β | | ИЛ-1 β -ФНО | | |
| | Me | 95% ДИ | Me | 95% ДИ | |
| MMSE ориентация | 10 | 8,02-9,81 | 10 | 9,84-10,05 | 0,018 |
| FAB | 15 | 12,34-15,47 | 17 | 14,56-17,24 | 0,027 |
| ТШ | 140 | 119,19-189,21 | 82,5 | 73,24-129,31 | 0,005 |
| КИМ (мм) | 1,3 | 1,17-1,38 | 1,2 | 1,05-1,2 | 0,015 |
| Площадь лейкоареоза (мм ²) | 177 | 95,68-537,32 | 28 | -30,89-566,62 | 0,029 |

| <i>Сыворотка</i> | ИЛ-1β | | ФНО | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|--------|
| | Ме | 95% ДИ | Ме | 95% ДИ | |
| Эфф. категор. подск. МоСА (%) | 20 | 13,57-42,36 | 50 | 34,72-78,85 | 0,017 |
| ЛПНП (ммоль/л) | 3,35 | 2,93-3,83 | 2,64 | 2,24-3,17 | 0,031 |
| ФА очаг ипс. | 0,22 | 0,18-0,28 | 0,15 | 0,13-0,20 | 0,032 |
| ФА ЗНВК ипс. | 0,60 | 0,54-0,63 | 0,66 | 0,60-0,71 | 0,041 |
| <i>Сыворотка</i> | ИЛ-6 | | ИЛ-4 | | |
| | Ме | 95% ДИ | Ме | 95% ДИ | |
| MMSE | 26 | 23,2-26,5 | 29 | 23,9-30,0 | 0,041 |
| Эфф. категор. подск. МоСА (%) | 0 | 6,6-32,4 | 90 | 27,3-102,7 | 0,018 |
| ФА скорлупы ипс. | 0,23 | 0,21-0,28 | 0,17 | 0,15-0,21 | 0,038 |
| ФА скорлупы контр. | 0,29 | 0,26-0,32 | 0,21 | 0,17-0,24 | 0,005 |
| ФА гиппокампа ипс. | 0,23 | 0,21-0,30 | 0,38 | 0,25-0,46 | 0,046 |
| ФА гиппокампа контр. | 0,22 | 0,21-0,31 | 0,40 | 0,28-0,53 | 0,008 |
| ФА НФОП ипс. | 0,46 | 0,43-0,53 | 0,49 | 0,43-0,60 | 0,035 |
| <i>Сыворотка</i> | ИЛ-6 | | ИЛ-4-ИЛ-6 | | |
| | Ме | 95% ДИ | Ме | 95% ДИ | |
| MMSE | 26 | 23,2-26,5 | 27,5 | 26,1-28,6 | 0,023 |
| СВБ | 12 | 7,8-13,4 | 17 | 13,2-21,7 | 0,023 |
| Внимание МоСА | 6 | 4,2-5,6 | 6 | 5,6-6,2 | 0,016 |
| <i>Сыворотка</i> | ИЛ-10 | | ИЛ-4 | | |
| | Ме | 95% ДИ | Ме | 95% ДИ | |
| MMSE | 27 | 23,9-26,7 | 29 | 25,4-29,2 | 0,048 |
| Эфф. категор. подск. МоСА (%) | 10 | 13,5-39,8 | 60 | 29,2-84,9 | 0,042 |
| ФА гиппокампа ипс | 0,22 | 0,20-0,28 | 0,38 | 0,25-0,46 | 0,024 |
| ФА гиппокампа контр. | 0,24 | 0,23-0,32 | 0,40 | 0,28-0,53 | 0,016 |
| <i>Сыворотка</i> | IGF-1 | | ИЛ-4-IGF-1 | | |
| | Ме | 95% ДИ | Ме | 95% ДИ | |
| MMSE (баллы) | 27 | 25,4-27,8 | 23 | 17,6-27,0 | 0,031 |
| <i>Ликвор</i> | ФНОα | | ФНОα-IGF-1 | | |
| | Ме | 95% ДИ | Ме | 95% ДИ | |
| MMSE | 24 | 19,61-26,38 | 28,5 | 26,68-28,82 | 0,007 |
| МоСА | 19 | 16,28-22,97 | 24 | 20,99-26,34 | 0,030 |
| ФАВ | 11 | 10,44-15,11 | 16 | 14,17-17,26 | 0,030 |
| ТРЧ | 5 | 3,67-7,66 | 10 | 7,47-9,91 | 0,009 |
| <i>Сыворотка</i> | ИЛ-6 | | ИЛ-6-IGF-1 | | |
| | Ме | 95% ДИ | Ме | 95% ДИ | |
| MMSE | 25 | 22,86-26,51 | 29 | 25,52-28,91 | 0,020 |
| Размер очага (мм) | 25,5 | 19,40-41,60 | 13 | 9,68-13,55 | 0,0009 |
| ЦП контр. | 0,48 | 0,43-0,53 | 0,56 | 0,51-0,61 | 0,048 |

В обобщенном виде различия нейропсихологических данных между «позитивными» и «негативными» профилями представлены в табл. 15.

Таблица 15. КС пациентов с «позитивными» и «негативными» цитокиново-нейротрофическими профилями.

| Показатель | Профили, связанные с позитивным результатом показателя | Профили, связанные с негативным результатом показателя |
|-------------------------------|---|--|
| Глобальный когнитивный статус | ИЛ-1 β (с) ИЛ-10 (с) ИЛ-4 (с) ИЛ-6-ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с) ИЛ-1 β -ФНО α (л) ФНО α -IGF-1(л) IGF-1-ИЛ-6 (с) IGF-1 (с) | ИЛ-1 β -ИЛ-10 (с) ИЛ-1 β -ИЛ-10 (с) ИЛ-6 (с) ИЛ-6 (с) ИЛ-10 (с) ИЛ-1 β (л) ФНО α (л) ИЛ-6 (с) ИЛ-4-IGF-1(с) |
| Регуляторные функции | ИЛ-1 β (с) | ИЛ-1 β -ИЛ-10 (с) |

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| | ИЛ-1 β -ФНО α (л) IGF-1 (с) ФНО α -IGF (л) IGF-1 (с) | ИЛ-1 β (л) ИЛ-1 β (с) ФНО α (л) ИЛ-6 (с) |
| Внимание | ИЛ-1 β (с) ИЛ-1 β -ФНО α (л) IGF-1 (с) ИЛ-4-ИЛ-6 (с) | ИЛ-1 β -ИЛ-10 (с) ИЛ-1 β (л) ИЛ-1 β (с) ИЛ-6 (с) |
| Память (непосредственная) | ФНО α (с) | ИЛ-6-ФНО α (с) |
| Память (опосредованная) | ИЛ-1 β -ИЛ-6 (л) ФНО α (с) ФНО α (с) ФНО α (с) ИЛ-10-IGF-1 (л) ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с) | ИЛ-1 β (л) ИЛ-6 (с) ИЛ-6-ФНО α (с) ИЛ-1 β (с) ИЛ-10 (л) ИЛ-1 β (с) ИЛ-6 (с) ИЛ-10 (с) |
| Зрительно-пространственные функции | ФНО α (с) ФНО α (с) ФНО α -IGF-1 (л) | ИЛ-6 (с) ИЛ-6-ФНО α (с) ФНО α (л) |

Наиболее демонстративные различия глобального КС в зависимости от цитокиново-нейротрофического профиля представлены на рис. 5 ($p=0,020$; $p=0,024$).

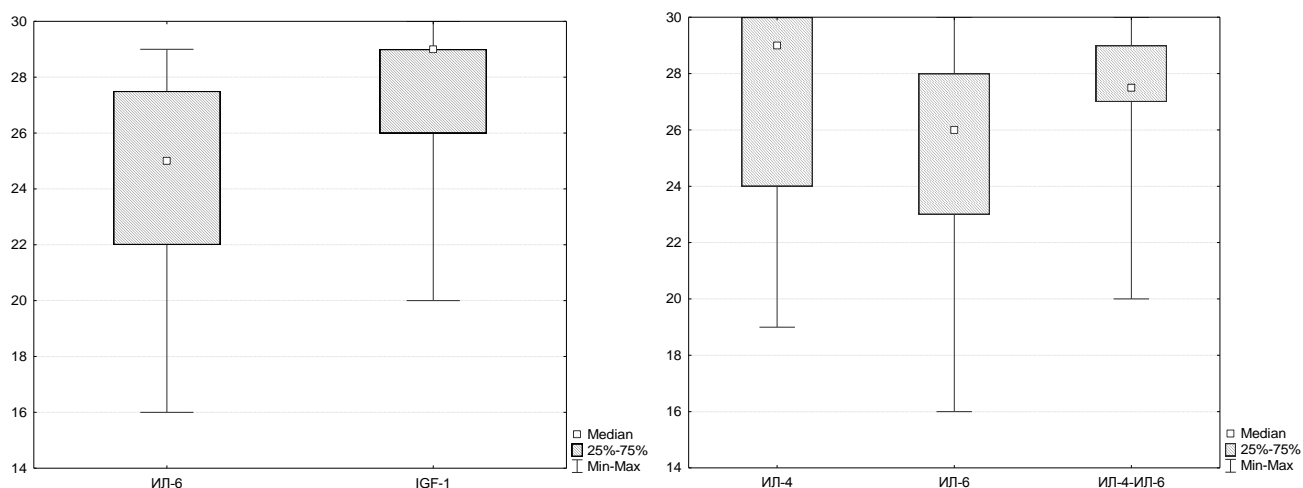


Рисунок 5. Результат MMSE в зависимости от соотношения концентраций ИЛ-6/IGF-1 (слева) и ИЛ-4/ИЛ-6 (справа) в сыворотке.

Значение мелатонина в формировании ПИКН в остром периоде заболевания. У 120 пациентов в возрасте от 36 до 86 ($62,2 \pm 2,1$) лет, из которых было 76 мужчин и 44 женщины, выполнено определение ночной секреции мелатонина. Для проведения сравнительного анализа основная группа была разделена на пациентов пожилого и старческого возраста (от 61 до 86 лет, средний возраст $69,6 \pm 6,2$ лет) и пациентов молодого и среднего возраста (от 36 до 60 лет, средний возраст $54,1 \pm 5,4$ года). Пациенты молодого и среднего возраста, перенесшие инсульт, имели более высокий уровень 6-SOMT по сравнению как с контролем, так и с пациентами пожилого и старческого возраста. При этом концентрация метаболита в группе пациентов старше 60 лет и контрольной группе практически не отличалась (табл. 16).

Таблица 16. Концентрация 6-COMT в группе ИИ и контроля.

| 6-COMT (нг/мл) | Группа инсульта | | | Контроль | | | p1 | p2 |
|--|-----------------|-------|------------|----------|------|------------|-------|-------|
| | n | Me | 25;75 | n | Me | 25;75 | | |
| Пациенты молодого и среднего возраста | 47 | 34,26 | 8,69;44,76 | 14 | 7,40 | 3;97;18,91 | 0,011 | 0,001 |
| Пациенты пожилого и старческого возраста | 73 | 7,54 | 3,10;16,56 | | | | 0,844 | |

p1 – между пациентами каждой возрастной группы и группой контроля. p2 – между пациентами молодого и среднего возраста и пациентами пожилого и старческого возраста.

В основной группе была выявлена зависимость концентрации 6-COMT от срока забора мочи ($r=0,27$; $p=0,031$), которая на уровне тенденции сохранялась в каждой возрастной подгруппе. Так, уровень метаболита был достоверно выше у пациентов, у которых забор мочи проводился на 3-й неделе, по сравнению с больными, у которых моча собиралась на 1-й ($p=0,018$) и 2-й ($p=0,008$) неделях, а также показателями контрольной группы ($p=0,023$). Зависимости концентрации 6-COMT от возраста в группе пожилых пациентов выявлено не было, хотя, в целом, отмечалась обратная взаимосвязь между содержанием 6-COMT и возрастом ($r=-0,25$; $p=0,006$). Пациенты старше 60 лет с более тяжелым инсультом характеризовались более высокой концентрацией 6-COMT ($p=0,029$). Высокая концентрация метаболита в группе пациентов старше 60 лет была также ассоциирована с большим размером острого ишемического очага ($r=0,46$; $p=0,002$) и объемом гиппокампов ($r=0,45$; $p=0,009$).

В группе пациентов пожилого и старческого возраста концентрация 6-COMT была обратно корреляционно связана с результатами MMSE, FAB, СВБ, ТРЧ и прямо корреляционно – с ТШ (табл. 17). В группе пациентов молодого и среднего возраста взаимосвязей между содержанием метаболита и состоянием КС не обнаружено.

Таблица 17. Результаты корреляционного анализа концентрации 6-COMT с КС.

| Показатель | 6-COMT | | | |
|------------|--|--------|---------------------------------------|------|
| | Пациенты пожилого и старческого возраста | | Пациенты молодого и среднего возраста | |
| | r | p | r | p |
| MMSE | -0,42 | 0,0004 | -0,13 | 0,40 |
| MoCA | -0,23 | 0,080 | 0,06 | 0,72 |
| FAB | -0,29 | 0,018 | 0,05 | 0,77 |
| ТШ | 0,30 | 0,021 | 0,04 | 0,81 |
| СВБ | -0,19 | 0,14 | 0,02 | 0,88 |
| ТРЧ | -0,26 | 0,047 | -0,23 | 0,14 |
| ТПС | 0,06 | 0,63 | 0,21 | 0,22 |

Различия концентрации метаболита в зависимости от результата MMSE отражены на рис. 6 ($p=0,002$). При анализе взаимосвязи концентрации 6-COMT с видом КН было показано, что данные различия имеются только в группе пациентов пожилого и старческого возраста ($p=0,016$).

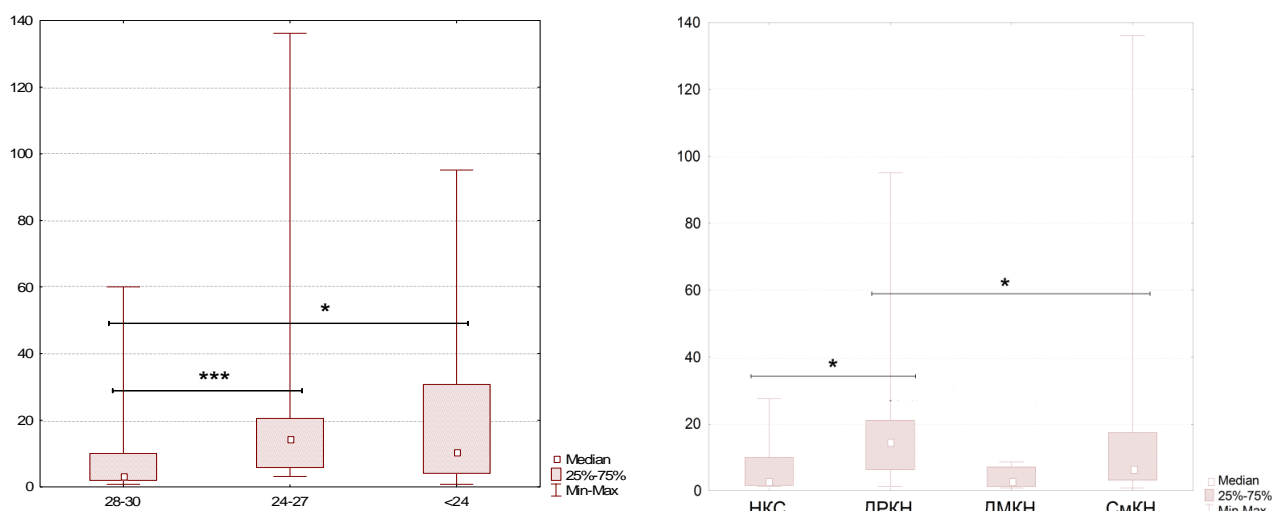


Рисунок 6. Концентрация 6-COMT (нг/мл) в моче у пациентов старше 60 лет в зависимости от вида результата MMSE (слева) и вида ПИКН (справа).

Концентрация метаболита была выше у больных с ДРКН по сравнению с пациентами с НКС и СмКН (рис. 6).

Значение Аβ 1-40 в формировании ПИКН в остром периоде ИИ. У 70 пациентов в возрасте от 33 до 86 ($63,6 \pm 9,6$) лет, из которых было 46 мужчин и 24 женщины, определялась концентрация Аβ 1-40 в ликворе. Средняя концентрация Аβ 1-40 составила 436,4 (226,0-514,0) пг/мл. Ликворная концентрация была прямо ассоциирована с Ож ($r=-0,39$; $p=0,014$), а также ФА ипсилатерального таламуса ($r=-0,36$; $p=0,021$) и контралатерального гиппокампа ($r=-0,32$; $p=0,040$). Пациенты, у которых отмечалась кодоминантность ФНОα и IGF-1 в ликворе, характеризовались более низким уровнем Аβ 1-40 в ликворе по сравнению с пациентами с доминантностью ФНОα ($p=0,035$).

Ликворная концентрация Аβ 1-40 была обратно ассоциирована с результатом субшкал «ориентация» MMSE ($r=-0,28$; $p=0,033$) и «внимание» MoCA ($r=-0,27$; $p=0,045$); и прямо коррелировала с количеством слов, воспроизведенных с подсказкой множественным выбором ($r=0,31$; $p=0,046$). Пациенты с результатом MMSE 24-27 баллов характеризовались более низкой концентрацией Аβ 1-40 в ликворе по сравнению с пациентами с результатом шкалы менее 24 баллов ($p=0,031$) (рис. 7). Различий в содержании Аβ 1-40 у пациентов с различными вариантами ПИКН не выявлено. В соответствии со средним значением концентрации Аβ 1-40 (436,4 пг/мл) пациенты были разделены на 2 группы. Различий в возрасте между указанными подгруппами не выявлено. Пациенты, у которых концентрация Аβ 1-40 была более 436,4 пг/мл, характеризовались худшим глобальным КС по результатам MMSE (рис. 7) и MoCA, низким вниманием, зрительно-пространственными функциями и памятью по сравнению с больными с концентрацией белка менее указанной величины (табл. 18).

Таблица 18. Различия КС в зависимости от концентрации Аβ 1-40 в ликворе.

| Показатель | Концентрация Аβ 40 более 436,4 пг/мл | Концентрация Аβ 40 менее 436,4 пг/мл | p |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| MMSE | 26,0 (23,0-29,0) | 28,0 (27,0-29,0) | 0,028 |
| Ориентация MMSE | 10,0 (9,0-10,0) | 10,0 (10,0-10,0) | 0,013 |
| ТРЧ | 8,0 (5,0-10,0) | 9,0 (8,0-10,0) | 0,043 |
| MoCA | 21,0 (18,0-26,0) | 26,0 (22,0-27,0) | 0,050 |
| Внимание MoCA | 6,0 (4,0-6,0) | 6,0 (6,0-6,0) | 0,023 |
| Подск. множ. выб. MoCA | 2,0 (1,0-3,0) | 1,0 (0-2,0) | 0,016 |
| Ож | 35,0 (28,0-52,0) | 49,5 (36,0-88,5) | 0,031 |
| ФА таламуса ипс. | 0,29 (0,25-0,37) | 0,34 (0,32-0,37) | 0,013 |
| ФА таламуса контр. | 0,33 (0,28-0,36) | 0,35 (0,33-0,41) | 0,032 |
| ФА гиппокампа контр. | 0,21 (0,18-0,31) | 0,28 (0,24-0,46) | 0,034 |
| ФА ЦП ипс. | 0,50 (0,43-0,58) | 0,54 (0,50-0,61) | 0,037 |
| ФА ЦП контр. | 0,51 (0,46-0,56) | 0,56 (0,52-0,59) | 0,028 |

Кроме того, в подгруппе больных с концентрацией Аβ 1-40 выше средней наблюдалось более высокое систолическое АД при поступлении, низкая концентрация гемоглобина, альбумина и гематокрит, меньшее число лейкоцитов крови, а также снижение ФА ряда зон ($p < 0,05$).

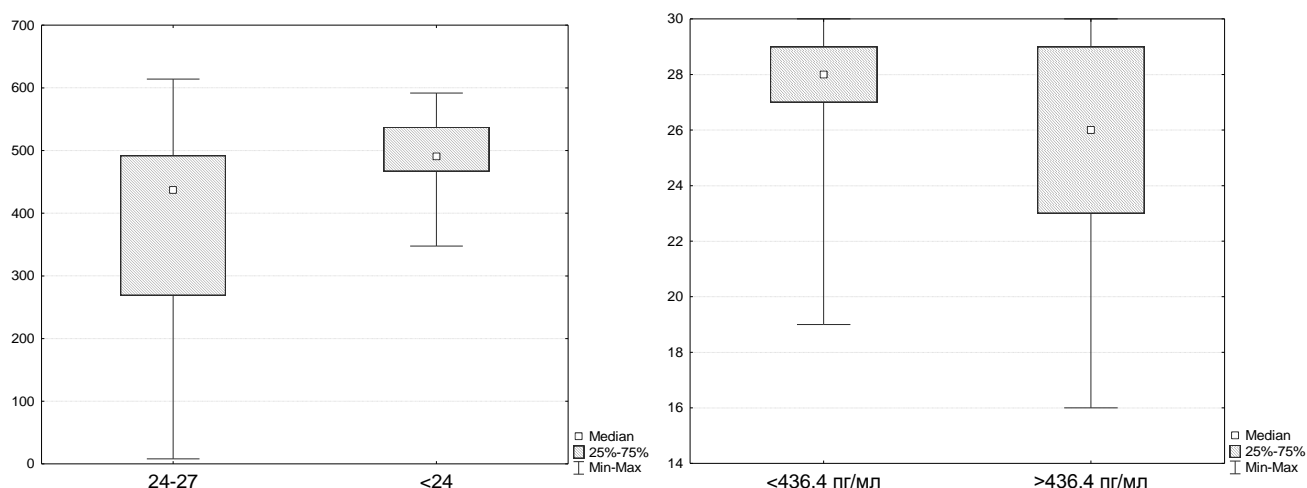


Рисунок 7. Концентрация Аβ 1-40 у пациентов с различной степенью когнитивного дефицита по MMSE (слева). Различия результата MMSE в зависимости от концентрации Аβ 1-40 (справа).

Роль макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в формировании ПИКН в остром периоде инсульта.

Роль макроструктурных изменений. У 108 пациентов в возрасте от 33 до 86 ($64,1 \pm 9,5$) лет, из которых было 73 мужчины и 35 женщин, проводилась детальная оценка данных магнитно-резонансной томографии. Средний Po варьировал от 2 до 121 мм и в среднем составил 14 (9;25) мм. У 90 пациентов (83%) наблюдалось поражение теменной доли, у 29 (27%) – затылочной, у 20 (19%) – височной, у 4 (4%) – лобной доли, у 3 (3%) – мозжечка и у 8 больных (7%) – ствола мозга. У 54 пациентов (50%) отмечалось вовлечение левого, у 45 больных (42%) – правого и у 9 обследованных (8%) – обоих полушарий. У 75 больных (69%)

имел место частичный территориальный инфаркт (РАСИ). У 79 больных (73%) наблюдался лейкоареоз 1 или 2 степени по Faazekas.

Таблица 19. Различия морфометрических показателей между пациентами, перенесшими инсульт и группой контроля.

| Показатель | Группа инсульта | Контрольная группа | p |
|-----------------------|------------------|--------------------|--------|
| Пл (мм ²) | 60 (21;187) | 0 (0;15) | <0,001 |
| Ож (см ³) | 42 (27;58) | 36 (31;54) | 0,83 |
| Ом (см ³) | 1272 (1162;1395) | 1310 (1247;1394) | 0,18 |
| Ог (см ³) | 5,5 (3,8;7,7) | 7,8 (6,0;9,0) | 0,009 |

У больных инсультом Пл была значительно больше, а Ог на треть меньше по сравнению с контролем. Различий в Ом и Ож между группами не наблюдалось (табл. 19). Морфометрические показатели были ассоциированы с возрастом, уровнем образования, тяжестью инсульта, индексом массы тела, систолическим АД, уровнем ОХС, ЛПНП, КИМ, стенозом ипсилатеральной ВСА ($p < 0,05$). Ро очага был связан с уровнем ИЛ-6 в сыворотке ($r = 0,27$; $p = 0,016$). Выраженность лейкоареоза была ассоциирована с концентрацией ИЛ-1 β в ликворе ($r = 0,34$; $p = 0,039$), а Ож – с содержанием ФНО α в сыворотке ($r = 0,28$; $p = 0,043$). Корреляций между Ог и уровнем цитокинов выявлено не было.

Ро был обратно взаимосвязан с глобальным КС, скоростью и регуляцией когнитивных процессов, а также зрительно-пространственными функциями. Пл и Ож были обратно ассоциированы как с глобальным КС, так и состоянием отдельных познавательных сфер, кроме памяти. Ом и Ог были прямо связаны с отсроченным опосредованным и непосредственным воспроизведением в ТПС соответственно (табл. 20).

Таблица 20. Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей с КС.

| Когнитивные тесты | Морфометрические показатели | | | | |
|--|------------------------------|-------------------------------|----|-------------------------------|-----------------------------|
| | Ро | Пл | Ом | Ож | Ог |
| MoCA | NS | $r = -0,28$; $p = 0,017$ | NS | $r = -0,49$; $p = 0,0001$ | NS |
| MMSE | $r = -0,24$; $p = 0,013$ | $r = -0,28$; $p = 0,012$ | NS | $r = -0,44$; $p < 0,001$ | NS |
| FAB | $r = -0,25$; $p = 0,015$ | $r = -0,31$; $p = 0,010$ | NS | $r = -0,49$; $p = 0,0001$ | NS |
| ТРЧ | $r = -0,21$; $p = 0,051$ | $r = -0,36$; $p = 0,0018$ | NS | $r = -0,49$; $p = 0,0001$ | NS |
| СВБ | NS | $r = -0,31$; $p = 0,013$ | NS | $r = -0,37$; $p = 0,002$ | NS |
| ТПС (непосредственное воспроизведение) | NS | NS | NS | NS | $r = 0,25$; $p = 0,031$ |
| ТШ | $r = 0,40$; $p = 0,0001$ | $r = 0,35$; $p = 0,004$ | NS | $r = 0,33$; $p = 0,005$ | NS |

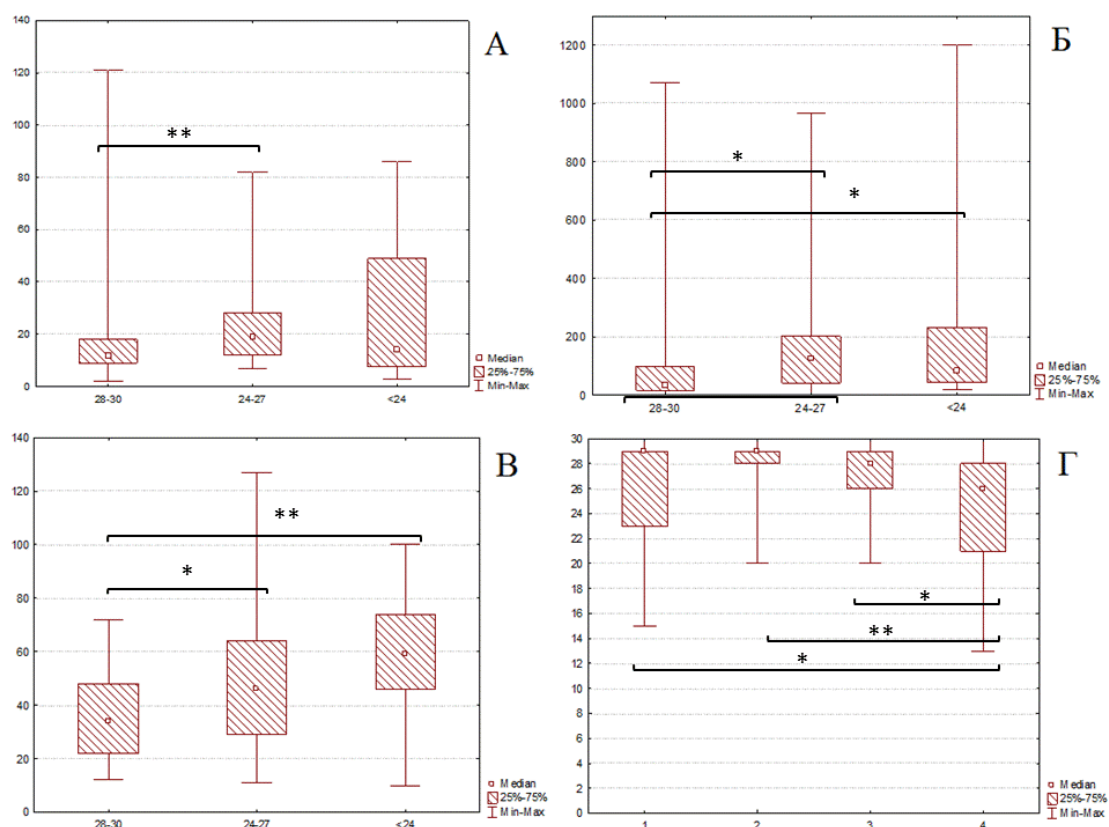


Рисунок 8. Взаимосвязь результата MMSE с P_o в мм (А), кватильным распределением P_o (Г), Пл в мм² (Б), Ож в см³ (В).

На рис. 8 отражено влияние P_o ($p=0,028$) (А), Пл ($p=0,031$) (Б) и Ож ($p=0,002$) (В) на результат MMSE (критерий Краскела-Уоллиса). Видно, что имеет место схожий паттерн изменения данных показателей у пациентов без КН, с умеренными и выраженными КН по результатам шкалы. В части Г рис. 8 продемонстрировано, как меняется результат MMSE при увеличении P_o от первого до четвертого кватриля ($p=0,013$).

Пациенты с выраженными регуляторными нарушениями характеризовались большим P_o , чем пациенты с нормальным результатом FAB ($p=0,038$). Пл была больше у пациентов с регуляторной дисфункцией в сравнении с больными без данных нарушений ($p=0,007$). Ож был больше у пациентов с выраженными регуляторными нарушениями, чем у больных с регуляторной дисфункцией ($p=0,038$) и нормальным регуляторным статусом ($p=0,001$). У пациентов с Ож менее медианы (5,5 см³) отмечался более низкий результат ТПС ($p=0,027$) и эффективность категориальной подсказки ($p=0,032$). При увеличении P_o отмечалось снижение внимания ($p=0,005$), регуляторных ($p=0,002$) и зрительно-пространственных функций ($p=0,026$) (критерий Краскела-Уоллиса). При увеличении степени лейкоареоза по шкале Fazekas наблюдалось снижение регуляторных ($p=0,0007$) и зрительно-пространственных функций ($p=0,016$), тогда как изменения результата памяти выявлено не было. При этом отмечалась разница показателя внимания между пациентами с Fazekas 0 и Fazekas 3, а также речи между пациентами с Fazekas 0 и Fazekas 2 (рис. 9).

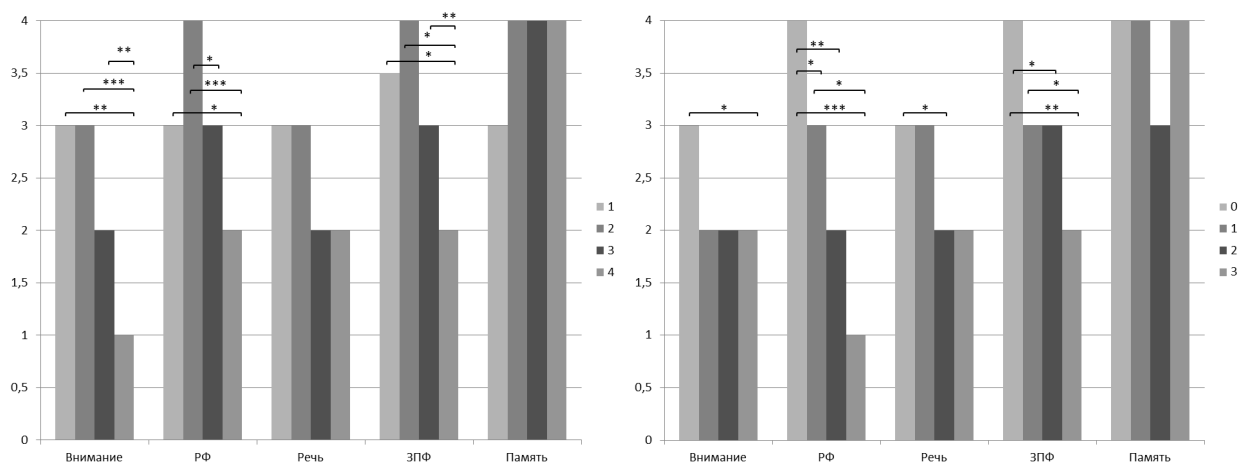


Рисунок 9. Нейропсихологический профиль пациентов с разными Po (квартили) и степенью лейкоареоза по шкале Fazekas.

Пациенты с ДРКН характеризовались большим Po как по сравнению с больными с НКС, так и пациентами с ДМКН ($p=0,001$) и СмКН (рис. 10, часть А).

Таблица 21. Морфометрические показатели при разных вариантах ПИКН.

| Показатель | НКС (*) | ДРКН (**) | СмКН (***) | Контроль (****) | p |
|-----------------------|------------------|-------------------|--------------------|-----------------|--|
| Ро (мм) | 12,0 (9,0-14,0) | 18,0 (11,5-30,5) | 13,0 (8,0-23,0) | - | *_***<0,001 **_**** 0,023 |
| Пл (мм ²) | 27,5 (14,5-65) | 85,5 (22,0-634,0) | 107,0 (37,0-219,0) | 0 (0-15) | *_***0,035 *_****0,003 *_*****0,004 **_*****0,0002 ***_*****<0,001 |
| Ож (см ³) | 30,5 (22,0-42,0) | 47,9 (37,5-61,5) | 52,0 (31,0-66,0) | 36 (31-54) | *_***0,007 *_****0,018 |
| Ог (см ³) | 5,5 (3,4-7,7) | 6,4 (3,4-7,6) | 5 (3,9-6,2) | 7,8 (6,0-9,0) | *_*****0,013 ***_*****0,008 |

У пациентов всех подгрупп Пл была больше, чем в группе контроля. Пациенты с ДРКН и СмКН характеризовались большей Пл по сравнению с больными с НКС. Пациенты с ДМКН не отличались по рассматриваемому показателю от других групп (рис 10, часть Б). Аналогичные различия в зависимости от варианта ПИКН выявлены относительно Ож, хотя по данному показателю ни одна из изученных подгрупп не отличалась от группы контроля. При этом пациенты с ДМКН характеризовались меньшей величиной данного показателя по сравнению с больными другими видами ПИКН (рис. 10, часть В). Пациенты с НКС, ДМКН ($p=0,006$) и СмКН характеризовались меньшим Ог по сравнению с группой контроля. Также выявлены различия в распределении типов КН в зависимости от Ог ($p=0,047$). В группе пациентов с Ог более 5,5 см³ достоверно чаще встречались ДРКН (40% больных), тогда как в группе пациентов с Ог менее 5,5 см³ чаще наблюдались СмКН (39%) и значительно чаще – ДМКН (15% vs 3%) (рис. 10, часть Г). При этом возрастных различий между данными группами не выявлено.

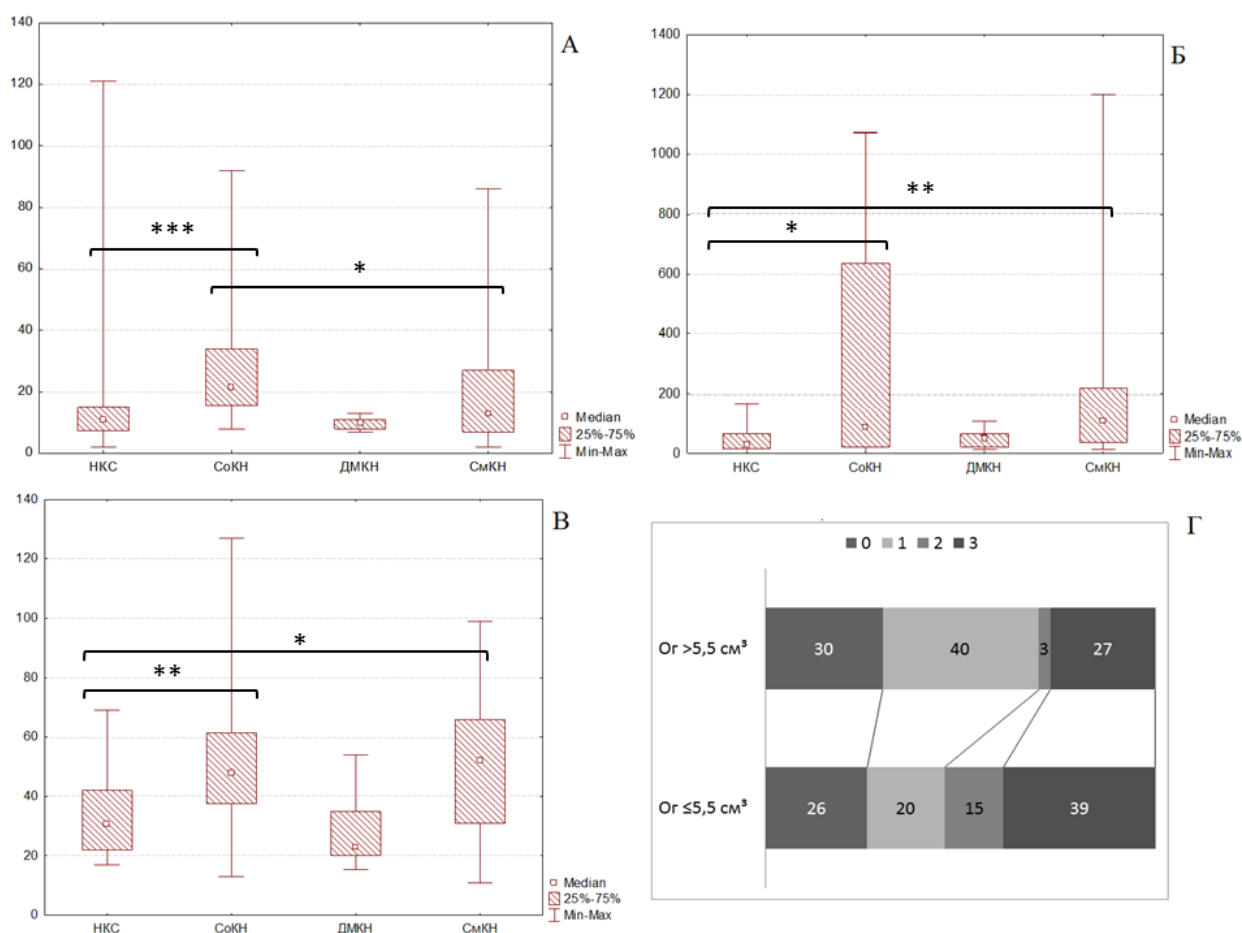


Рисунок 10. Взаимосвязь типов КН с Р_о в мм (А), Пл в мм² (Б), Ож в см³ (В) и Ог в см³ (Г). Для части Г: 0 – НКС, 1 – сосудистые КН, 2 – ДМКН, 3 – СмКН, доля пациентов указана в %.

Расположение очага в пограничной зоне было ассоциировано с более низким результатом ТРЧ ($p=0,011$), вовлечение в очаг скорлупы – с худшим результатом ТПС ($p=0,021$), а также низкой эффективностью категориальной подсказки в тесте МоСА ($p=0,030$). Различий в результатах когнитивных тестов в зависимости от поражения островка и таламуса не выявлено. В целом, пациенты с поражением теменной доли характеризовались более низким глобальным КС по сравнению с больными с поражением височной доли ($p=0,004$). Пациенты с локализацией очага в левом полушарии характеризовались более низким результатом фонетической вербальной беглости FАВ ($p=0,011$), а также меньшим временем выполнения ТШ ($p=0,043$).

Роль микроструктурных изменений. Пациенты, перенесшие инсульт, характеризовались более низкой ФА обоих гиппокампов, ножек внутренней капсулы, обоих ВПП и ипсилатерального НФОП по сравнению с контрольными данными. Также, наблюдалось снижение ФА всех изученных зон интереса, кроме ЦП и НФОП на стороне очага по сравнению с «интактным» полушарием (табл. 22).

Таблица 22. Общая характеристика ФА на стороне очага поражения и в симметричной зоне противоположного полушария.

| Область | ФА ипсилатерально очагу (*) | | | ФА контралатерально очагу (**) | | | Контроль (***) | | | p |
|-----------|-----------------------------|------|------|--------------------------------|------|------|----------------|------|------|---|
| | Me | 25% | 75% | Me | 25% | 75% | Me | 25% | 75% | |
| Очаг | 0,20 | 0,15 | 0,26 | 0,39 | 0,32 | 0,50 | - | - | - | *_***<0,001 |
| Скорлупа | 0,23 | 0,18 | 0,30 | 0,25 | 0,20 | 0,33 | 0,26 | 0,22 | 0,30 | *_***<0,001 |
| Таламус | 0,32 | 0,27 | 0,36 | 0,34 | 0,31 | 0,40 | 0,36 | 0,32 | 0,37 | *_***<0,001 |
| Гиппокамп | 0,23 | 0,19 | 0,36 | 0,26 | 0,19 | 0,45 | 0,56 | 0,47 | 0,58 | *_***0,003 *_***<0,001 **_***<0,001 |
| ПНВК | 0,47 | 0,40 | 0,54 | 0,51 | 0,43 | 0,59 | 0,54 | 0,47 | 0,63 | *_***0,009 *_***0,047 |
| ЗНВК | 0,64 | 0,56 | 0,68 | 0,65 | 0,59 | 0,71 | 0,70 | 0,65 | 0,73 | *_***0,009 *_***0,039 |
| ВПП | 0,43 | 0,39 | 0,49 | 0,46 | 0,39 | 0,52 | 0,54 | 0,51 | 0,57 | *_***0,018 *_***0,0001 **_***0,002 |
| НФОП | 0,49 | 0,41 | 0,55 | 0,52 | 0,43 | 0,56 | 0,55 | 0,53 | 0,59 | *_***0,012 |
| Колено МТ | 0,67 | | 0,58 | | 0,75 | | 0,78 | 0,65 | 0,81 | 0,018 |

ФА исследованных зон была ассоциирована с возрастом, образованием, уровнем ОХС, ЛПНП, КИМ, стенозом обеих ВСА, толщиной задней стенки левого желудочка и фракцией выброса сердца ($p < 0,05$). Было выявлено, что Пл обратно коррелирует с ФА ипсилатеральных ВПП ($r = -0,29$; $p = 0,034$) и НФОП ($r = -0,29$; $p = 0,033$). Ож был прямо ассоциирован с ФА обоих гиппокампов ($r = 0,33$; $p = 0,010$; $r = 0,29$; $p = 0,028$), ЗНВК на противоположной стороне ($r = 0,33$; $p = 0,012$) и обратно взаимосвязан с ФА колена МТ ($-r = 0,32$; $p = 0,013$), а также ипсилатерального НФОП ($r = -0,33$; $p = 0,013$). Ог был ассоциирован с ФА контралатерального ЦП ($r = 0,26$; $p = 0,047$). Систолическое АД при поступлении в стационар было ассоциировано с ФА ипсилатерального стриатума ($r = 0,29$; $p = 0,034$), контралатерального ВПП ($r = 0,34$; $p = 0,013$) и НФОП на стороне очага ($r = -0,31$; $p = 0,022$). Результат NIHSS при поступлении был связан только с ФА колена МТ ($r = -0,44$; $p = 0,001$), тогда как значение шкалы при выписке из стационара было сопряжено с целостностью ипсилатерального НФОП ($r = -0,39$; $p = 0,002$). У пациентов с результатом NIHSS при поступлении более 4 баллов отмечалась более низкая ФА колена ($p = 0,027$) и валика ($p = 0,019$) МТ, контралатерального ЦП ($p = 0,019$) и ипсилатерального НФОП ($p = 0,017$).

Наибольшее число корреляций с показателями ФА различных зон выявлено для концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10, тогда как уровень ИЛ-4 не был связан с микроструктурой изученных зон. Основными структурами, интегративность которых связана с показателями нейровоспаления, являются колено МТ и НФОП на стороне поражения (табл. 23).

Таблица 23. Результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов и IGF-1 с ФА.

| ФА | | ИЛ-1 β | | ИЛ-6 | | ФНО α | | ИЛ-10 | | ИЛ-4 | IGF-1 | |
|------------------|---|--------------|--------|-------|-------|--------------|----|--------|--------|------|-------|--------|
| | | Л | С | Л | С | Л | С | Л | С | С | Л | С |
| Скорлупа ипс. | r | NS | NS | NS | 0,3 | -0,33 | NS | 0,3 | NS | NS | NS | NS |
| | p | | | | 0,026 | 0,034 | | 0,054 | | | | |
| Гиппокамп контр. | r | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,28 | NS | NS | NS |
| | p | | | | | | | | 0,044 | | | |
| Колено МТ | r | -0,38 | -0,38 | -0,48 | -0,36 | NS | NS | -0,42 | -0,32 | NS | NS | NS |
| | p | 0,016 | 0,0048 | 0,001 | 0,007 | | | 0,0064 | 0,0189 | | | |
| Тело МТ | r | 0,34 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | p | 0,032 | | | | | | | | | | |
| ПНВК ипс. | r | NS | NS | -0,42 | NS | NS | NS | NS | -0,28 | NS | NS | NS |
| | p | | | 0,006 | | | | | 0,042 | | | |
| ЦП контр. | r | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,49 |
| | p | | | | | | | | | | | 0,0046 |
| ВПП ипс. | r | NS | 0,27 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | p | | 0,047 | | | | | | | | | |
| НФОП ипс. | r | NS | -0,34 | NS | -0,28 | NS | NS | -0,45 | -0,35 | NS | NS | 0,42 |
| | p | | 0,012 | | 0,038 | | | 0,003 | 0,012 | | | 0,018 |
| НФОП контр. | r | NS | NS | -0,36 | NS | NS | NS | -0,34 | NS | NS | NS | NS |
| | p | | | 0,023 | | | | 0,033 | | | | |

Основными зонами интереса, ФА которых была связана с состоянием большинства познавательных сфер, явились ипсилатеральный НФОП и противоположный ЦП (табл. 24).

Таблица 24. Результаты корреляционного анализа ФА с КС.

| Зона | Сторона | MMSE | MoCA | FAB | TPЧ | СВБ | ТПС |
|-----------|---------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Стриатум | К | NS | NS | NS | -0,36; 0,008 | NS | NS |
| Таламус | И | 0,27; 0,038 | NS | NS | NS | NS | NS |
| Гиппокамп | И | NS | NS | NS | -0,28; 0,037 | NS | NS |
| | К | NS | NS | -0,34; 0,012 | NS | -0,34; 0,022 | NS |
| ЦП | И | NS | NS | NS | NS | NS | 0,29; 0,045 |
| | К | 0,29; 0,027 | 0,30; 0,028 | 0,31; 0,023 | 0,37; 0,007 | NS | 0,31; 0,033 |
| НФОП | И | 0,30; 0,021 | 0,32; 0,019 | 0,34; 0,013 | 0,30; 0,031 | NS | 0,31; 0,031 |
| | К | NS | NS | NS | NS | NS | 0,32; 0,024 |
| МТ валик | | NS | NS | 0,31; 0,024 | NS | NS | NS |

ФА ипсилатерального таламуса и колена МТ была ниже у пациентов с умеренными и выраженными КН по сравнению с группой контроля. У больных со всеми тремя степенями КН наблюдалась более низкая ФА обоих гиппокампов и ипсилатерального ВПП по сравнению с контрольными данными. У больных с выраженными КН по сравнению со значениями группы контроля наблюдалась более низкая ФА валика МТ. Более низкая ФА ПНВК наблюдалась у пациентов с умеренными КН в сравнении с контрольными значениями. ФА ЦП и скорлупы на стороне очага была ниже у пациентов с выраженными КН по сравнению с больными с легкими КН. Наибольшие различия между группами наблюдались в интегративности контралатерального ЦП и ипсилатерального НФОП (табл. 25).

Таблица 25. Различия ФА в зависимости от выраженности КН по MMSE.

| Показатель | 28-30 баллов (*) | 25-27 баллов (**) | <25 баллов (***) | Контроль (****) | p |
|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|--|
| Скорлупа (ипсил) | 0,24 (0,20-0,32) | 0,20 (0,18-0,29) | 0,24 (0,17-0,30) | 0,26 (0,22-0,30) | *_****0,035 |
| Таламус (ипсил) | 0,34 (0,29-0,39) | 0,30 (0,27-0,32) | 0,31 (0,26-0,33) | 0,36 (0,32-0,37) | **_****0,030 ***_****0,046 |
| Гиппокамп (ипсил) | 0,22 (0,17-0,30) | 0,22 (0,18-0,30) | 0,27 (0,22-0,40) | 0,56 (0,47-0,58) | *_****<0,001 **_****0,0001 ***_****0,0002 |
| Гиппокамп (контр) | 0,26 (0,20-0,43) | 0,26 (0,17-0,44) | 0,26 (0,20-0,48) | | *_****<0,001 **_****0,0006 ***_****0,0007 |
| Колено МТ | 0,71 (0,63-0,75) | 0,63 (0,57-0,78) | 0,66 (0,55-0,74) | 0,78 (0,65-0,81) | **_****0,049 ***_****0,025 |
| Валик МТ | 0,81 (0,76-0,84) | 0,75 (0,72-0,85) | 0,76 (0,71-0,83) | 0,83 (0,78-0,85) | ***_****0,044 |
| ПНВК (ипсил) | 0,47 (0,44-0,53) | 0,41 (0,35-0,54) | 0,51 (0,41-0,56) | 0,54 (0,47-0,63) | **_****0,030 |
| ЦП (ипсил) | 0,53 (0,50-0,61) | 0,52 (0,46-0,56) | 0,46 (0,40-0,55) | 0,53 (0,47-0,58) | *_****0,037 ***_****0,039 |
| ЦП (контр) | 0,57 (0,47-0,61) | 0,56 (0,47-0,59) | 0,46 (0,36-0,53) | | *_****0,002 **_****0,030 |
| ВПП (ипсил) | 0,44 (0,39-0,51) | 0,44 (0,40-0,48) | 0,43 (0,40-0,48) | 0,54 (0,51-0,58) | *_****0,001 **_****0,007 ***_****0,0002 |
| ВПП (контр) | 0,46 (0,40-0,52) | 0,45 (0,41-0,54) | 0,51 (0,42-0,60) | | *_****0,001 **_****0,034 |
| НФОП (ипсил) | 0,53 (0,48-0,61) | 0,44 (0,40-0,55) | 0,43 (0,39-0,48) | 0,55 (0,53-0,59) | **_****0,030 ***_****0,0004 *_**0,029 *_****0,002 |
| НФОП (контр) | 0,53 (0,49-0,57) | 0,47 (0,41-0,53) | 0,53 (0,43-0,61) | | **_****0,009 |

Различия в ФА рассмотренных зон интереса в зависимости от выраженности регуляторных нарушений были схожи с таковыми для разных степеней глобального когнитивного дефицита по MMSE.

В табл. 26 и 27 упрощенно представлена схема снижения ФА рассмотренных зон интереса при различных степенях и видах ПИКН.

Таблица 26. Вовлечение исследуемых зон при различных степенях КН.

| Показатели | Зоны интереса | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------------|---|---|---|---|---|------|---|------|---|----|---|-----|---|------|---|----|---|---|
| | С | | Т | | Г | | ПНВК | | ЗНВК | | ЦП | | ВПП | | НФОП | | МТ | | |
| | И | К | И | К | И | К | И | К | И | К | И | К | И | К | И | К | К | Т | В |
| Контроль | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 28-30 баллов | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25-27 баллов | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <24 баллов | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Таблица 27. Вовлечение исследуемых зон при различных вариантах КН.

| Показатели | Зоны интереса | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------------|---|---|---|---|---|------|---|------|---|----|---|-----|---|------|---|----|---|---|
| | С | | Т | | Г | | ПНВК | | ЗНВК | | ЦП | | ВПП | | НФОП | | МТ | | |
| | И | К | И | К | И | К | И | К | И | К | И | К | И | К | И | К | К | Т | В |
| Контроль | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| НКС | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ДРКН | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| СмКН | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Наглядно отражено, что даже пациенты с инсультом и НКС характеризуются дезинтеграцией обоих гиппокампов и ВПП, однако состояние данных зон не позволяет далее дифференцировать глубину КН. На уровне умеренных КН, помимо указанных зон, наблюдается дезинтеграция ипсилатерального таламуса и ПНВК, обоих НФОП и колена МТ. Наконец, на стадии выраженных ПИКН присоединяется дезинтеграция обоих ЦП, а также валика МТ. Несмотря на то, что статистическая значимость различий состояния некоторых трактов на данной стадии теряется, в целом, большинство пучков, особенно, ипсилатеральных (за исключением внутренней капсулы) остаются вовлеченными в патологический процесс.

Таблица 28. Различия в ФА при разных вариантах ПИКН.

| Показатель | НКС(*) | ДРКН(**) | СмКН(***) | Контроль(****) | p |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|
| Таламус (ипсил) | 0,33 (0,32-0,38) | 0,29 (0,26-0,32) | 0,28 (0,25-0,37) | 0,36 (0,32-0,37) | **_****0,004 ***_****0,042 *_**0,004 |
| Гиппокамп (ипсил) | 0,23 (0,21-0,29) | 0,22 (0,20-0,29) | 0,26 (0,17-0,38) | 0,56 (0,47-0,58) | *_****0,002 **_****<0,001 ***_****<0,001 |
| Гиппокамп (контр) | 0,27 (0,21-0,42) | 0,28 (0,22-0,36) | 0,24 (0,18-0,32) | | *_****0,002 **_****<0,001 ***_****<0,001 |
| Колено МТ | 0,72 (0,56-0,76) | 0,66 (0,62-0,79) | 0,64 (0,61-0,76) | 0,78 (0,65-0,81) | ***_****0,038 |
| Валик МТ | 0,83 (0,72-0,85) | 0,76 (0,75-0,81) | 0,77 (0,71-0,87) | 0,83 (0,78-0,85) | **_****0,019 |
| ПНВК (ипсил) | 0,53 (0,37-0,65) | 0,38 (0,35-0,48) | 0,52 (0,41-0,56) | 0,54 (0,47-0,63) | **_****0,010 **_****0,036 *_**0,014 **_****0,040 |
| ПНВК (контр) | 0,56 (0,51-0,66) | 0,46 (0,42-0,51) | 0,53 (0,41-0,55) | | ***_****0,044 |
| ЗНВК (ипсил) | 0,66 (0,56-0,69) | 0,62 (0,51-0,68) | 0,65 (0,55-0,70) | 0,70 (0,65-0,73) | **_****0,033 *_**0,032 |
| ЦП (контр) | 0,60 (0,54-0,62) | 0,53 (0,46-0,56) | 0,52 (0,45-0,58) | 0,53 (0,47-0,58) | **_****0,001 ***_****0,008 |
| ВПП (ипсил) | 0,48 (0,41-0,56) | 0,43 (0,40-0,47) | 0,47 (0,39-0,53) | 0,54 (0,51-0,57) | ***_****0,019 |
| ВПП (контр) | 0,49 (0,46-0,55) | 0,45 (0,42-0,56) | 0,47 (0,40-0,53) | | ***_****0,006 |
| НФОП (ипсил) | 0,56 (0,46-0,59) | 0,51 (0,44-0,56) | 0,45 (0,38-0,54) | 0,55 (0,53-0,59) | *_****0,029 **_****0,040 ***_****0,002 |
| НФОП (контр) | 0,52 (0,48-0,57) | 0,53 (0,51-0,56) | 0,49 (0,41-0,53) | | |

Пациенты с нормальным КС отличались от здоровых индивидов только более низкой ФА обоих гиппокампов. Больные с ДРКН по сравнению с группой контроля характеризовались более низкой ФА ипсилатерального таламуса, обоих гиппокампов, обеих передних и ипсилатеральной ЗНВК, валика МТ, а также ипсилатерального ВПП. У пациентов со СмКН отмечалась сниженная ФА таламуса на стороне очага, гиппокампов, колена МТ, ВПП и НФОП. Кроме того, пациенты с ДРКН характеризовались более низкой ФА ипсилатерального таламуса, контралатеральной ПНВК и ЦП по сравнению с пациентами без КН. Больные со СмКН отличались от больных с НКС более низкой ФА контралатеральных ЦП и НФОП, а от больных с ДРКН – более высокой ФА контралатеральной ПНВК и более низкой ФА НФОП на противоположной стороне (табл. 28, рис 11).

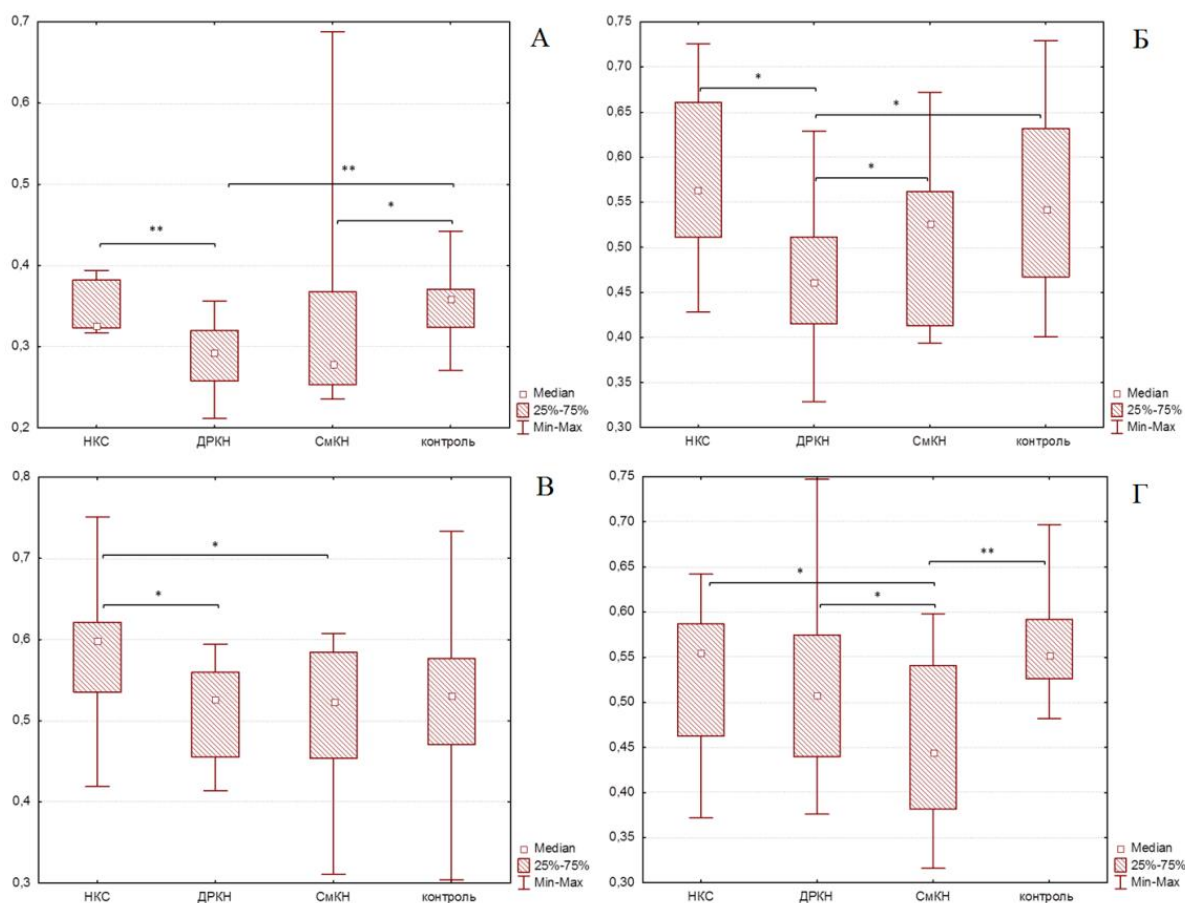


Рисунок 11. ФА ипсилатерального таламуса (А), контралатеральной ПНВК (Б), контралатерального ЦП (В) и НФОП (Г) пучков у пациентов с разными вариантами КС и лиц группы контроля.

Динамика и прогнозирование КС в восстановительном периоде ИИ. В динамике было обследовано 69 пациентов (47 мужчин и 22 женщины), которым на момент инсульта было от 44 до 78 ($62,6 \pm 7,9$) лет. Период между визитами варьировал от 3 до 60 месяцев и в среднем составил 8 (6;11) месяцев. В общей группе пациентов, подвергшихся динамическому наблюдению, нами было выделено две подгруппы.

Подгруппа 1 состояла из 14 мужчин, которые были обследованы в период с 2010 по 2011 годы. Данным больным проводилось комплексное нейропсихологическое тестирование, а также оценка концентрации 6-СОМТ в суточной моче. Из 30 больных, которые прошли первичное обследование, на повторный визит удалось пригласить лишь 14. Интервал между визитами варьировал от 39 до 60 месяцев и в среднем составил 40 (39;40) месяцев. Двое из повторно обследованных пациентов за время между визитами перенесли повторный ИИ. За время наблюдения статистически значимого изменения результатов когнитивных тестов не наблюдалось. Лишь на уровне тенденции можно отметить некоторое увеличение значения FАВ.

Подгруппа 2 состояла из 55 пациентов, которые были обследованы в период с 2012 по 2015 год. Всем больным проводилось комплексное нейропсихологическое тестирование,

анализировались рутинные лабораторные и инструментальные данные. У 34 пациентов выполнялось определение содержания цитокинов, Аβ 1-40 и IGF-1 в ликворе и сыворотке, у всех больных – оценка концентрации 6-COMT в ночной моче. В группу вошли 34 мужчины и 21 женщина в возрасте от 48 до 78 ($63,4 \pm 7,9$) лет. Интервал между визитами варьировал от 3 до 12 месяцев и в среднем был равен 7 ($6;8,5$) месяцам. Шесть пациентов (11%) за время между визитами перенесли повторный ИИ.

За время наблюдения за пациентами подгруппы 2 статистически значимого изменения результатов большинства когнитивных тестов также не наблюдалось, за исключением возрастания показателя ТПС (табл. 29).

Таблица 29. Динамика КС пациентов подгруппы 2.

| Показатель | Визит 1 | Визит 2 | p |
|------------|---------------|--------------|-------|
| MMSE | 29 (26-30) | 29 (27-30) | 0,38 |
| MoCA | 25 (20-27) | 24 (22-27) | 0,081 |
| ФАВ | 17 (15-18) | 16 (13-18) | 0,84 |
| ТШ | 88 (66,5-116) | 100 (73-127) | 0,19 |
| ТРЧ | 9 (7-10) | 9 (7,5-10) | 0,86 |
| СВБ | 18 (13-24) | 16 (10-21) | 0,92 |
| ТПС | 4 (4-5) | 5 (4-5) | 0,014 |

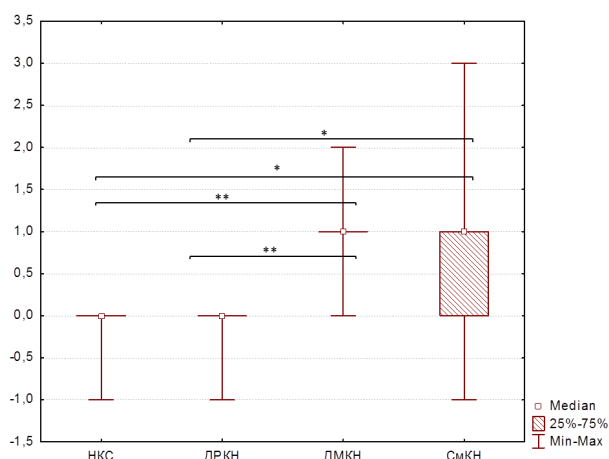


Рисунок 12. Динамика результата ТПС в восстановительном периоде у пациентов с разными вариантами ПИКН в остром периоде инсульта.

Пациенты с положительной динамикой КС характеризовались более низким результатом MMSE в остром периоде по сравнению с больными с дальнейшим стабильным течением ($p=0,001$) и не отличались по возрасту и тяжести инсульта. У пациентов с ДМКН и СмКН наблюдалась положительная динамика ТПС, тогда как у больных с НКС и ДРКН результат теста не изменился ($p=0,001$) (рис. 12).

Различия некоторых показателей острого периода в зависимости от динамики MMSE в течение наблюдения представлены на рис. 13.

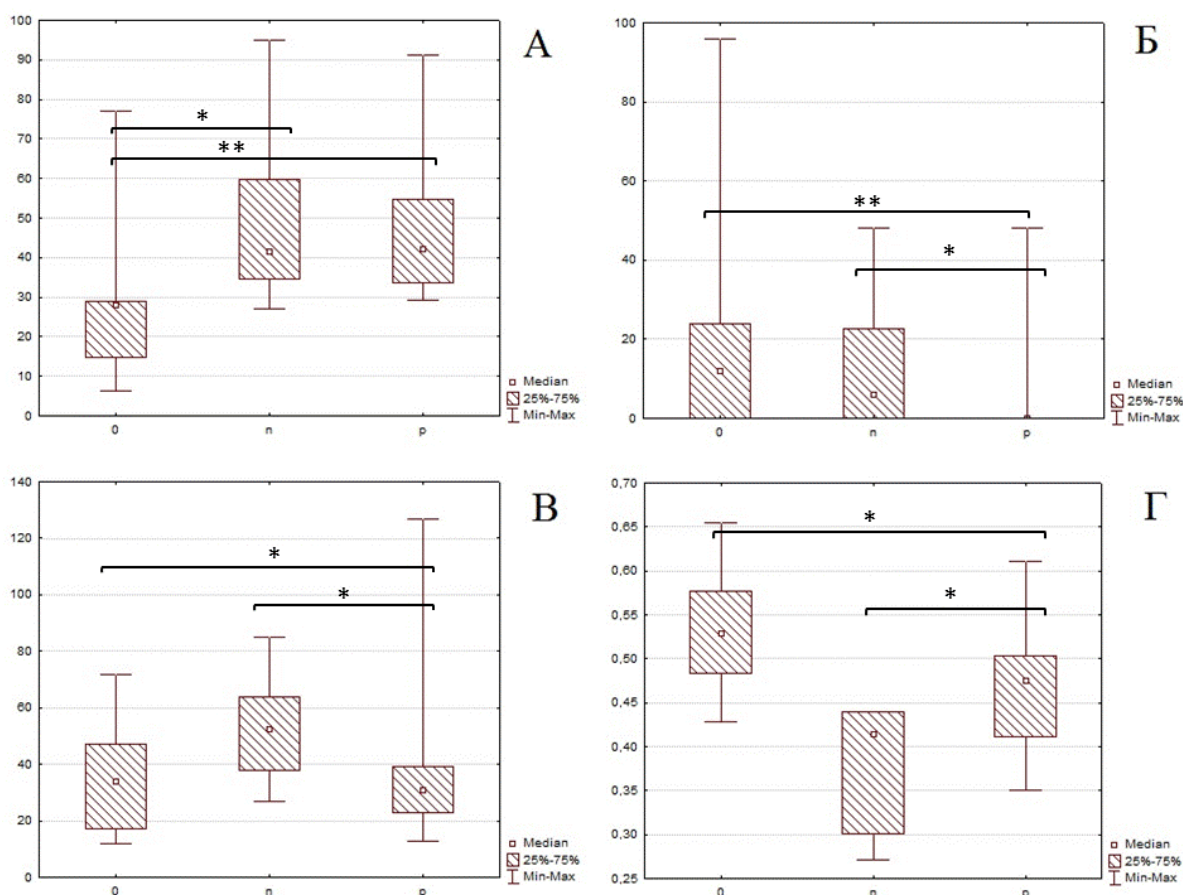


Рисунок 13. Различия между пациентами со стабильным КС (0), его отрицательной (n) и положительной (p) динамикой по результатам MMSE в показателях ИЛ-6 в ликворе (а), СРП (б), Ож (в) и ФА ипсилатерального ВПП (г) в остром периоде инсульта.

У пациентов со стабильным результатом MMSE в течение периода наблюдения концентрация ИЛ-6 в ликворе в остром периоде была ниже таковой у больных с положительной ($p=0,002$) и отрицательной динамикой ($p=0,012$). При этом, у пациентов с положительной динамикой отмечался более низкий уровень СРП ($p=0,038$; $p=0,004$) и меньший Ож ($p=0,024$; $p=0,041$) по сравнению с больными с отрицательной динамикой и стабильным течением. Наибольшая ФА ипсилатерального ВПП выявлена у больных со стабильным КС ($p=0,016$), а наименьшая – у пациентов с отрицательной его динамикой ($p=0,049$). Кроме того, пациенты с негативной динамикой КС характеризовались более низким уровнем 6-COMT в моче ($p=0,033$), низким содержанием ЛПВП ($p=0,039$), большей выраженностью стеноза ипсилатеральной ВСА ($p=0,035$) по сравнению с больными с положительной динамикой. Концентрация ИЛ-10 в ликворе была выше у больных с положительной динамикой по сравнению с пациентами со стабильным результатом MMSE ($p=0,041$) (рис. 14).

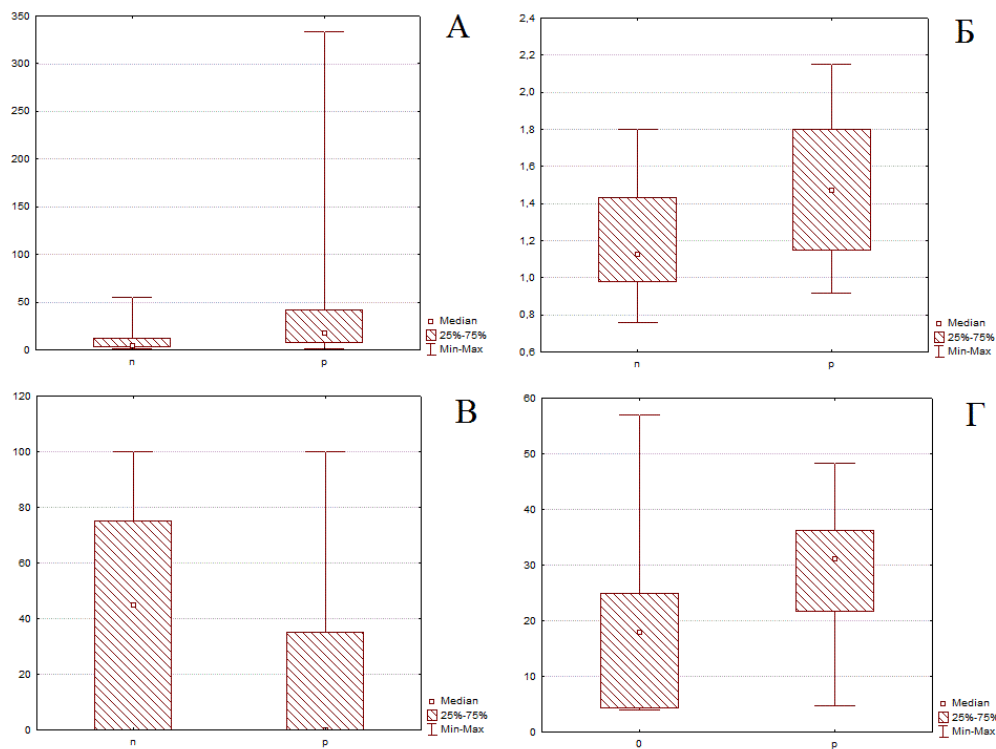


Рисунок 14. Различия между пациентами со стабильным КС (0), его отрицательной (n) и положительной (p) динамикой по результатам MMSE в показателях 6-COMT (а), ЛПВП (б), стеноза ипсилатеральной ВСА (в) и концентрации ИЛ-10 в ликворе (г) в остром периоде ИИ.

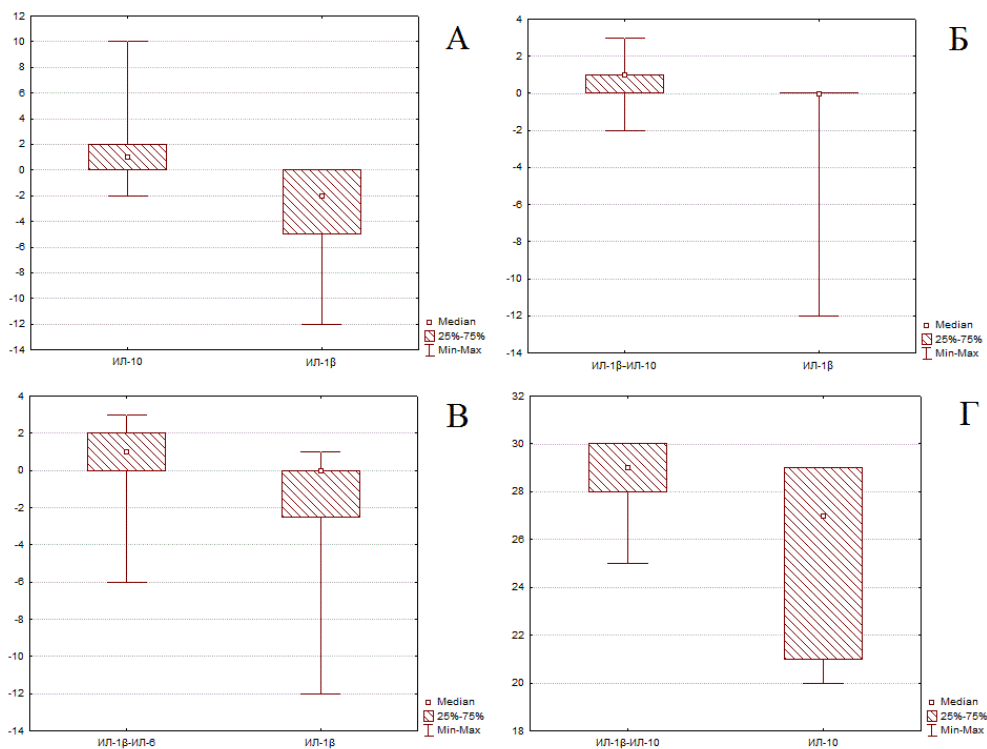


Рисунок 15. Различия в динамике MMSE (А-В) за период наблюдения и результате MMSE при повторном осмотре (Г) в зависимости от цитокиновых профилей в остром периоде инсульта. А, В – сыворотка. Б, Г – ликвор.

При доминировании ИЛ-10 над ИЛ-1 β в сыворотке в остром периоде наблюдалась некоторая положительная динамика MMSE за время наблюдения (плюс 1 балл), при доминировании же провоспалительного цитокина – отрицательная динамика (минус 2 балла) ($p=0,016$). Кодоминантность указанных цитокинов в ликворе была сопряжена с возрастанием результата шкалы на 1 балл, тогда как у пациентов с преобладанием ИЛ-1 β КС оставался неизменным ($p=0,043$). Аналогичная зависимость наблюдалась для сочетания активности ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке ($p=0,015$). Кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-10 в ликворе также была ассоциирована с высоким результатом MMSE при повторном осмотре, тогда как доминантность ИЛ-10 – с более низким ($p=0,027$) (рис. 15).

Представленные выше различия пациентов с вариантами динамики КС условно обобщены в табл. 30.

Таблица 30. Предикторы динамики КС.

| Предиктор | Стабильное течение | Положительная динамика | Отрицательная динамика |
|---|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| ЛПВП | - | ↑ | ↓ |
| 6-СОМТ | - | ↑ | ↓ |
| СРП | ↑ | ↓ | ↑ |
| ИЛ-6 в ликворе | ↓ | ↑ | ↑ |
| ИЛ-10 в ликворе | ↓ | ↑ | - |
| Соотношение ИЛ-1 β -ИЛ-6 в сыворотке | ИЛ-1 β -доминантность | Кодоминантность | - |
| Соотношение ИЛ-1 β -ИЛ-10 в сыворотке | - | ИЛ-10-доминантность | ИЛ-1 β -доминантность |
| Соотношение ИЛ-1 β -ИЛ-10 в ликворе | ИЛ-1 β -доминантность | Кодоминантность | - |
| Стеноз ВСА | - | ↓ | ↑ |
| Объем желудочков | ↓ | ↓ | ↑ |
| ФА ВПП ипсил. | ↑ | ↓ | ↓↓ |

С целью выявления наиболее значимых взаимосвязей показателей острого ИИ с КС в восстановительном периоде был выполнен регрессионный анализ (табл. 31).

Таблица 31. Регрессионные модели прогнозирования КС при повторном осмотре.

| Регрессоры | β | p | r ² модели | F модели | p модели |
|----------------|---------|--------|-----------------------|----------|----------|
| <i>MMSE</i> | | | | | |
| КИМ | -0,56 | <0,001 | 0,56 | 16,2 | <0,001 |
| ФА ВПП ипсил. | 0,48 | 0,002 | | | |
| <i>MoCA</i> | | | | | |
| Возраст | -0,73 | 0,027 | 0,70 | 10,3 | 0,011 |
| ФА ПНВК контр. | -1,14 | 0,004 | | | |
| <i>FAB</i> | | | | | |
| Возраст | -0,69 | <0,001 | 0,97 | 57,8 | <0,001 |

| | | | | | |
|----------------------|-------|--------|------|------|--------|
| Образование | 0,44 | <0,001 | | | |
| NIHSS | -1,05 | <0,001 | | | |
| САД при поступлении | 1,17 | <0,001 | | | |
| % стеноза ВСА ипсил. | -0,53 | 0,007 | | | |
| <i>ТШ</i> | | | | | |
| ФНОα (ликвор) | 0,52 | 0,022 | 0,89 | 24,1 | 0,010 |
| Объем желудочков | 0,97 | 0,003 | | | |
| <i>ТРЧ</i> | | | | | |
| КИМ | -0,49 | 0,035 | 0,61 | 10,2 | 0,004 |
| ФА ЦП контр. | 0,47 | 0,042 | | | |
| <i>СВБ</i> | | | | | |
| Возраст | -0,49 | 0,011 | 0,71 | 15,7 | <0,001 |
| ФА ЦП контр. | 0,68 | 0,001 | | | |
| <i>ТПС</i> | | | | | |
| NIHSS | -0,73 | <0,001 | 0,76 | 20,0 | <0,001 |
| ФА ЦП контр. | 0,44 | 0,012 | | | |

В свою очередь, глобальный КС в остром периоде инсульта был ассоциирован со всеми изученными интегральными показателями функционального статуса в восстановительном периоде. Ассоциации были выявлены также между показателями функционального статуса в восстановительном периоде и состоянием регуляторных процессов в острую фазу заболевания (табл. 32).

Таблица 32. Корреляционный анализ результатов когнитивных тестов в остром периоде инсульта и показателей функционального статуса в восстановительном периоде.

| Показатель | ИМП | mRS | IADL | Бартел |
|---------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| MMSE | r=0,47; p=0,006 | r=-0,30; p=0,046 | r=0,57; p=0,001 | NS |
| Динамика MMSE | r=0,40; p=0,025 | r=-0,30; p=0,050 | r=0,52; p=0,004 | NS |
| MoCA | NS | NS | r=0,46; p=0,019 | r=0,30; p=0,046 |
| FAB | r=0,59; p=0,002 | r=-0,34; p=0,028 | r=0,55; p=0,008 | r=0,42; p=0,033 |

Причем, результаты MoCA и FAB оказались более сильным предиктором ИМП и индекса Бартел по сравнению со степенью неврологического дефицита. Функциональный исход не отличался у пациентов с различными нейропсихологическими вариантами ПИКН.

Выводы

1. Познавательные нарушения наблюдаются у 80% пациентов в остром периоде ишемического инсульта и у 87% больных носят мультифункциональный характер. Наибольшую долю (36%) в структуре постинсультных когнитивных нарушений составляют дизрегуляторные нарушения, тогда как у 12% больных наблюдаются дисмнестические, а у 32% пациентов – смешанные познавательные нарушения.
2. Среди классических факторов риска развития постинсультных когнитивных нарушений особое значение имеют показатели сердечно-сосудистого здоровья (возраст, липидный спектр, атеросклероз внутренних сонных артерий, уровень креатинина, суммарный сердечно-сосудистый риск), когнитивный резерв (уровень образования) и особенности острого ишемического поражения головного мозга (выраженность неврологического дефицита, патогенетический вариант инсульта, дисфазия и неглект). Степень поражения когнитивной сферы прямо пропорциональна числу воздействующих на нее факторов. Таким образом, в остром периоде ишемического инсульта имеет место патогенетическая общность спектра нейропсихологических проявлений постинсультных когнитивных нарушений в контексте влияния классических факторов при разной степени уязвимости познавательных сфер.
3. При ишемическом инсульте иммунный ответ развивается одновременно с участием про- и противовоспалительных механизмов, и его выраженность пропорциональна степени повреждения и преморбидному воспалительному фону. Особенности нейровоспаления, связанные с соотношением про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6-опосредованных) и противовоспалительных (ИЛ-10-опосредованных) механизмов, в ассоциации с нейропротекторной (ИЛ-4-опосредованной) и нейротрофной (IGF-1-опосредованной) активностью, являются важными детерминантами когнитивного статуса в остром периоде ишемического инсульта.
4. У пациентов пожилого и старческого возраста высокая концентрация 6-СОМТ в остром периоде ишемического инсульта является маркером дизрегуляторных когнитивных нарушений, тогда как его низкое содержание при наличии познавательного дефицита может свидетельствовать об их смешанном, то есть, отчасти, гиппокампальном типе. Ликворная концентрация бета-амилоида 40 является независимым маркером как выраженности, так и характера постинсультных когнитивных нарушений, что, вероятно, опосредовано повреждением гиппокампов, таламуса и цингулярных трактов.
5. Когнитивные нарушения в остром периоде заболевания ассоциированы с микроструктурным поражением стратегических зон обоих полушарий головного мозга, в частности, длинных ассоциативных трактов (нижний фронто-окципитальный и цингулярный пучки), мозолистого тела и таламуса, которое, в свою очередь, связано с процессами нейровоспаления (с участием ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) и нейрорепарации (с участием IGF-1). Важную роль в развитии постинсультных когнитивных нарушений имеют также

макроструктурные изменения головного мозга, в частности, размер очага инфаркта, выраженность лейкоареоза, венрикулодилатация и гипотрофия гиппокампов.

6. Отличительные особенности пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями лежат в сферах цереброваскулярного здоровья (возраст, атеросклероз сонных артерий, гипертрофия миокарда, суммарный сердечно-сосудистый риск, лейкоэнцефалопатия, венрикуломегалия), острого поражения мозга (тяжесть инсульта, размер очага, дезинтеграция таламуса), иммунного ответа (профиль нейровоспаления), нейропротекторной активности мелатонина и когнитивного резерва (уровень образования, микроструктура передней ножки внутренней капсулы, цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков «интактного» полушария).

7. Траектория когнитивного статуса в восстановительном периоде определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также выраженностью атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровнем липопротеинов высокой плотности, активностью мелатонина и дилатацией желудочков.

Практические рекомендации

1. Пациентам в остром периоде ишемического инсульта показано проведение комплексного обследования, включающего нейропсихологическое тестирование, исследование уровня цитокинов и IGF-1 в ликворе и сыворотке, бета-амилоида в ликворе и 6-COMT в моче и выполнение диффузионно-тензорной трактографии МРТ-морфометрии.

2. Для классифицирования постинсультных когнитивных нарушений целесообразно соотносить результаты теста FAB, таблиц Шульте, а также теста пяти слов и устанавливать дизрегуляторный, дисмнестический или смешанный вариант познавательного дефицита.

3. С целью объективизации типа когнитивных нарушений пациентам в остром периоде ишемического инсульта показано определение цитокиновых профилей сыворотки (ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО α) и концентрации бета-амилоида 40 в ликворе (содержание выше 436,4 пг/мл свидетельствует о худшем глобальном когнитивном статусе, низком внимании, зрительно-пространственных функциях и памяти).

4. Для диагностики дисмнестических когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта рекомендуется использовать способ, основанный на расчете показателя «память» (суммирование результатов субтеста «воспроизведение» MMSE и отсроченного воспроизведения теста пяти слов). При его значении менее 8 баллов оценивают содержание 6-ОСМТ в суточной моче и при величине метаболита мелатонина менее 4,0 нг/мл диагностируют дисмнестические когнитивные нарушения.

5. В остром периоде инсульта целесообразно использование пороговых морфометрических показателей, ассоциированных с когнитивным снижением (размер острого очага более 30 см,

площадь лейкоареоза более 200 см², объем боковых желудочков более 59 см³, объем гиппокампов менее 5,5 см³).

6. Пациентам в остром периоде ишемического инсульта показано применение способа прогнозирования траектории когнитивного статуса в восстановительном периоде на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка на стороне очага инсульта.

7. С целью прогнозирования глобального когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта целесообразно использовать формулу, основанную на оценке толщины комплекса «интима-медиа» и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка в остром периоде заболевания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ

1. Кулеш А.А. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков, И.В. Некрасова, Е.М. Куклина// Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2016. – Т.71. – №4. – С. 304-312. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
2. Кулеш А.А. Взаимосвязь цитокинов в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови с неврологическим, нейропсихологическим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, Е.М. Куклина, В.В. Шестаков// Клиническая медицина. – 2016. – Т.94. – №9. – С. 657-662. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
3. Кулеш А.А. Роль мелатонина в развитии постинсультных когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с больными молодого и среднего возраста/ А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков// Успехи геронтологии. – 2016. – Т.29. – №4. – С. 651-657. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
4. Кулеш А.А. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2016. – Т.116 – №5. – С.38-42. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
5. Кулеш А.А. Вклад острого ишемического очага и хронических церебральных сосудистых изменений в развитие когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков// Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т.4. – №137. – С. 21-25.
6. Кулеш А.А. Взаимосвязь цитокиново-нейротрофического профиля с когнитивным и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, Е.М. Куклина, В.В. Шестаков// Вестник уральской медицинской академической науки. – 2016. –Т.1. – №56. – С. 51-55.
7. Дробаха В.Е. Фракционная анизотропия белого и серого вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта как маркер неврологического, когнитивного и функционального статуса/ В.Е. Дробаха, А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Медицинская визуализация. – 2015. – №.6. – С. 8-15.
8. Кузина О.Л. Церебральная вазомоторная реактивность в остром периоде ишемического инсульта/ О.Л. Кузина, А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Пермский медицинский журнал.–2015.– Т.32. –№6. – С. 25-30.
9. Кулеш А.А. Взаимосвязь микро- и макроструктурных церебральных магнитно-

- резонансных показателей с клиническим и функциональным статусом больных в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков// Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т.32. – №5. – С. 44-51.
10. Кулеш А.А. Лобно-височная дегенерация клиническое наблюдение и опыт применения диффузионно-тензорной магнитно-резонансной трактографии/ А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков, Т.В. Лапаева, О.В. Дементьева// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115. – №11. – С. 74-78. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
11. Кулеш А.А. Характеристика ишемического инсульта по данным госпитального регистра: место нейрорепаративной терапии/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков, Л.И. Сыромятникова, Е.Ю. Кравцова, К.Н. Боков, О.В. Дементьева, С.И. Селезнева. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115. – №7. – С. 56-60. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
12. Кулеш А.А. Когнитивный статус пациентов с различными патогенетическими типами ишемического инсульта: хронобиологический подход/ А.А. Кулеш, В.В. Шестков// Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32. – №1. – С. 43-50.
13. Дробаха В.Е. Диагностические возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в остром периоде ишемического инсульта/ В.Е. Дробаха, А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Врач-аспирант. – 2015. – Т.2. – №69. – С. 77-83.
14. Кулеш А.А. Хронобиологические особенности инсульта и постинсультных когнитивных нарушений/ А.А. Кулеш, Т.В. Лапаева, В.В. Шестаков// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114. – №11. – С. 31-34. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
15. Кулеш А.А. Магнитно-резонансная морфометрия головного мозга у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями/ А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков// Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т.31. – №3. – С. 39-45.
16. Кулеш А.А. Постинсультные когнитивные, эмоциональные нарушения и качество сна в хронобиологическом аспекте: возможности коррекции препаратом Мелаксен®/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114. – №4. – С. 29-34. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
17. Кулеш А.А. Качество сна и когнитивный статус в остром периоде инсульта у больных с минимальным двигательным дефицитом/ А.А. Кулеш, Т.В. Лапаева, В.В. Шестаков// Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т.30. – №6. – С. 14-19.
18. Кулеш А.А. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т.113. – №7. – С.24-28. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
19. Кулеш А.А. Гетерогенность когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т.112. – №8. – Выпуск 2 «Инсульт». – С. 31-34. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
20. Кулеш А.А. Секретция мелатонина и холинэстеразная активность сыворотки крови как биологические маркеры когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т.112. – №12. – Выпуск 2 «Инсульт». – С. 11-14. *(входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования)*
21. Кулеш А.А. Изучение факторов, влияющих на состояние познавательной сферы в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Медицинский альманах. – 2011. – Т.14. – №1. – С. 65-67.
22. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Нейропсихологический профиль когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т.28. – №1. – С.17-21.

23. Кулеш А.А. Активность бутирилхолинэстеразы сыворотки крови как биохимический маркер когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш// Здоровье семьи – 21 век. – 2011. – Т.3. – №3. – 6 с. <http://fh-21.perm.ru/download/2011-3-8.pdf>.
24. Кулеш А.А. Секретция мелатонина и состояние когнитивной сферы в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Врач-аспирант. – 2011. – Т.48. – №5.3. – С. 442-446.

Публикации в других изданиях

25. Lapaeva T.V. The quality of sleep in acute period of ischemic stroke in the context of relationship with neurological, cognitive and functional outcomes/ T.V. Lapaeva, A.A. Kulesh, V.V. Shestakov// Book of abstracts of the scientific symposium in foreign languages with an international participation «Perm medicine in context of an international communication in science». – Perm., 2016. – P. 3.
26. Кулеш А.А. Роль микроструктурных изменений вещества головного мозга по результатам диффузионно-тензорной МРТ в развитии когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта// А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков// Избранные вопросы нейрореабилитации: материалы VIII международного конгресса «Нейрореабилитация — 2016» (Москва, 8–10 июня 2016 г.) / редкол. : Г. Е. Иванова [и др.]. – М., 2016. – С. 208-210.
27. Кулеш А.А. Цитокиновый профиль и содержание инсулиноподобного фактора роста 1 в ассоциации с когнитивным и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта// А.А. Кулеш, Е.М. Куклина, В.В. Шестаков// Избранные вопросы нейрореабилитации: материалы VIII международного конгресса «Нейрореабилитация — 2016» (Москва, 8–10 июня 2016 г.) / редкол. : Г. Е. Иванова [и др.]. – М., 2016. – С. 211-212.
28. Kulesh A. The interaction between serum and liquor IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-10 levels and clinical, cognitive and functional characteristics of acute ischemic stroke/ A. Kulesh, V. Shestakov// European stroke conference abstract e-book. Cerebrovasc Dis. – 2016. – 41/S1/16. – P. 224.
29. Боков К.Н. Характеристика основных патогенетических типов ишемического инсульта по данным госпитального регистра неврологического отделения ГКБ№4 за 2015 год// К.Н. Боков, И.С. Шилов, А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств», посвященной 100-летию медицинского образования на Урале: под редакцией Кравцова Ю.И., Каракуловой Ю.В., Герасименко М.Ю., Табеевой Г.Р., Шарова М.Н., Рачина А.П. – Пермь, 2016. – С. 31-32.
30. Kulesh A.A. Cognitive functions and night urinary 6-sulfatoxymelatonin level in acute stroke/ A.A. Kulesh, V.V. Shestakov// European stroke conference abstract e-book. – 2015. – P. 227.
31. Дробаха В.Е. Диффузионно-тензорная характеристика внутренней капсулы и мозолистого тела в остром периоде инсульта. Клинико-нейровизуализационное сопоставление/ В.Е. Дробаха, А.А. Кулеш// Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале: в 3 т. ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2015. – С. 36-37.
32. Кулеш А.А. Нейропсихологическая характеристика пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным инсультом/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале: в 3 т. ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2015. – С. 63-64.
33. Кулеш А.А. Когнитивный статус, уровень тревожности и качество сна в остром периоде инсульта/ А.А. Кулеш, Е.О. Асанбаева, Т.В. Лапаева// Материалы IV Международной (XI итоговой) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск, 2013. – С. 139-141.
34. Кулеш А.А. Взаимосвязь качества сна и нейропсихологического профиля когнитивных нарушений в остром периоде инсульта/ А.А. Кулеш, Е.О. Асанбаева, Т.В. Лапаева, В.В. Шестаков// «Актуальные вопросы управления здоровьем населения». Сборник научных трудов,

Выпуск IV. – Нижний Новгород, 2013. – С. 244-246.

35. Кулеш А.А. Первичная мнестическая дисфункция и уровень личностной тревожности в остром периоде инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков, Т.В. Лапаева, Е.О. Асанбаева// Бюллетень Северного Государственного Медицинского Университета. – 2013. – №1. – Выпуск XXX. – С. 92-93.

36. Кулеш А.А. Клинико-нейровизуализационное исследование больных в остром периоде инсульта/ А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков// Материалы научной сессии ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2013.– С. 61-63.

37. Кулеш А.А. Качество сна и когнитивный статус пациентов в остром периоде инсульта/ А.А. Кулеш, Е.О. Асанбаева, Т.В. Лапаева// Материалы научной сессии ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2013. – С. 63-65.

38. Кулеш А.А. Хронобиологические особенности постинсультных когнитивных нарушений/ А.А. Кулеш, Е.О. Асанбаева, Т.В. Лапаева, В.В. Шестаков// Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков. – Курск, 2013. – Том II. – С. 131-134.

39. Кулеш А.А. Секреция мелатонина и холинэстеразная активность сыворотки крови как потенциальные биомаркеры когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// National Journal of Neurology. – 2012. – №2. – С.66-70.

40. Kulesh A. 6-Sulfatoxymelatonin level as a biological marker of amnestic poststroke cognitive impairment/ A. Kulesh, V. Schestakov// European Journal of Neurology. – 2012. – V.19 (Suppl. 1). – P. 535.

41. Кулеш А.А. Характеристика постинсультных когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста: роль эпифизарной дисфункции/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// «Современные геронтологические технологии: от диагностики до реабилитации»: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Пермь, 2012. – С. 54-59.

42. Кулеш А.А. Постинсультные когнитивные нарушения у пожилых пациентов/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// «Современные геронтологические технологии: нервные и психические болезни в гериатрической практике»: материалы региональной научно-практической конференции. – Пермь, 2012. – С. 41-44.

43. Kulesh A. Melatonin secretion, cholinergic system and cognitive status in acute period of ischemic stroke/ A. Kulesh, V. Schestakov// European Journal of Neurology. – 2011.–V.18 (Suppl. 2). – P. 429.

44. Кулеш А.А. Уровень бутирилхолинэстеразы крови и когнитивный статус больных в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш// Избранные вопросы клинической неврологии: сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии имени профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2011. – С. 85-86.

45. Шестаков В.В. Когнитивный статус больных и холинэстеразная активность сыворотки крови и в остром периоде ишемического инсульта/ В.В. Шестаков, А.А. Кулеш// Избранные вопросы клинической неврологии: сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии имени профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2011. – С. 44-47.

46. Кулеш А.А. Острый период ишемического инсульта: когнитивный статус и секреция мелатонина/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков, Е.А. Калугина// Когнитивные способности и когнитивные нарушения: тезисы докладов научно-практической конференции. – Пермь, 2011. – С. 53-56.

47. Кулеш А.А. Роль нарушения контролирующих процессов в формировании когнитивного дефицита в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл. – Москва, 2011. – С. 321.

48. Кулеш А.А. Состояние внимания, памяти и регуляторных процессов в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш// «Молодые ученые – здравоохранению Урала»: материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых 2011 года, посвященной 95-летию высшего медицинского образования на Урале и 80-летию Пермской государственной

медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2011. – С. 103-107.

49. Кулеш А.А. Роль острой гипергликемии в формировании когнитивных нарушений при ишемическом инсульте/ А.А. Кулеш// Медицинский академический журнал. – 2010. – Т.10. – №5.– С. 200.

50. Кулеш А.А. Возрастные особенности когнитивного профиля в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Профилактическая и клиническая медицина. Специальный выпуск. Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека». – Санкт-Петербург, 2010. – С. 365.

51. Кулеш А.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта: роль степени неврологического дефицита/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Вестник Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. Научное издание. Тезисы докладов XV Российского национального конгресса «Человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2010. – Т.41. – №3. – С. 141.

52. Кулеш А.А. Когнитивные функции и состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// «Современные возможности диагностики заболеваний нервной системы»: материалы конференции молодых ученых. – Пермь, 2010. – С. 58-61.

53. Кулеш А.А. Постинсультные когнитивные нарушения: роль возраста пациентов и тяжести мозговой катастрофы/ А.А. Кулеш// «Современные возможности диагностики заболеваний нервной системы»: материалы конференции молодых ученых. – Пермь, 2010. – С. 56-57.

54. Кулеш А.А. К вопросу о мнестической реабилитации после инсульта/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// Материалы II-го международного конгресса «Нейрореабилитация-2010». – Москва, 2010. – С. 57-58.

55. Кулеш А.А. Нейропсихологический профиль когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш// Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2010. – С. 120-121.

56. Кулеш А.А. Состояние внимания у пациентов в остром периоде ишемического инсульта/ А.А. Кулеш// Актуальные вопросы медицинской науки: сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 1000-летию г. Ярославля. – Ярославль, 2010. – С. 234.

57. Пустоханова Л.В. Особенности когнитивных и аффективных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта/ Л.В. Пустоханова, А.А. Кулеш, Е.М. Морозова// Здоровье семьи – 21 век. – 2010. – Т.2. – №2. – 4 с. http://fh-21.perm.ru/download/2_12.pdf.

58. Pustokhanova L.V. Cognitive status in “acute” ischemic stroke patients/ L.V. Pustokhanova, A.A. Kulesh, E.M. Morozova// Neuro-degenerative diseases. – 2009. – Vol. 6, Suppl.1/ S. – P. 1333.

59. Кулеш А.А. Влияние локализации очага поражения на когнитивный и эмоциональный статус пациентов с ишемическим инсультом в динамике/ А.А. Кулеш// Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 57.

Патенты на изобретения

60. Способ диагностики дисмнестических когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта: патент на изобретение: патент на изобретение/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// № 2496419. – заявл. 10.05.12. опубл. 27.10.13.

61. Способ прогнозирования степени нарушения регуляторных функций в остром периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации: патент на изобретение/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков// №2473310. – заявл. 26.10.11. – опубл. 27.01.13. – Бюл. №3. – 5с.

62. Способ прогнозирования степени когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации: патент на изобретение/ Л.В. Пустоханова, А.А. Кулеш// № 2414172. – заявл. 29.12.09. – опубл. 20.03.11. – Бюл. №8. – бс.

Список условных сокращений

6-COMT – 6-сульфатоксимелатонин
A β 1-40 – бета-амилоид 1-40
FAB – Frontal Assessment Battery (Шкала оценки лобной дисфункции)
IGF-1 – Insulin-like growth factor-1 (инсулиноподобный фактор роста-1)
MMSE – Mini-Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса)
MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
mRS – Modified Rankin Scale (модифицированная шкала Ренкина)
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального Института Здоровья)
NS – уровень статистической значимости более 0,05
ВПП – верхний продольный пучок
ВСА – внутренняя сонная артерия
ДМКН – дисмнестические когнитивные нарушения
ДРКН – дизрегуляторные когнитивные нарушения
ЗНБК – задняя ножка внутренней капсулы
ИИ – ишемический инсульт
ИЛ – интерлейкин
ИМР – индекс мобильности Ривермид
ипсил. – ипсилатерально
КИМ – комплекс «интима-медиа»
КН – когнитивные нарушения
Контр. – контрлатерально
КС – когнитивный статус
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МТ – мозолистое тело
НКС – нормальный когнитивный статус
НФОП – нижний фронто-окципитальный пучок
Ог – объем гиппокампа
Ож – объем желудочков
Ом – объем мозга
ОХС – общий холестерин
ПИКН – постинсультные когнитивные нарушения
Пл – площадь лейкоареоза
ПНБК – передняя ножка внутренней капсулы
Ро – размер очага
СВБ – семантическая вербальная беглость
СмКН – смешанные когнитивные нарушения
СРП – С-реактивный белок
ТПС – тест пяти слов
ТРЧ – тест рисования часов
ТШ – таблицы Шульте
ФА – фракционная анизотропия
ФНО α – фактор некроза опухоли α
ЦП – цингулярный пучок