

КАЙЛЕВА НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2020

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 руководитель:

профессор кафедры неврологии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский
университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России,
д.м.н., доцент

**Кулеш
Алексей Александрович**

Официальные оппоненты:

заведующая многопрофильным клинико-диагностическим
центром ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минздрава
России, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ

**Бельская
Галина Николаевна**

профессор кафедры неврологии и нейрохирургии института
непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО
«Тюменский государственный медицинский университет»
Минздрава России, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ

**Рейхерт
Людмила Ивановна**

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится «03» апреля 2020 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д
208.067.01 при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России 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 России (г. Пермь, ул.
Петропавловская, 26) и на сайте www.psmu.ru, с авторефератом на сайтах www.psmu.ru и
www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мудрова Ольга Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. В последние годы в Российской Федерации достигнуты значительные успехи в лечении и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). Интеграция в повседневную практику современных методов реперфузионной терапии, реанимационной помощи и высокотехнологичной реабилитации ставит перед клиницистами новые задачи по прогнозированию эффективности терапии, определению реабилитационного потенциала, оптимизации лечебно-реабилитационного процесса и повышению качества жизни больных (Бельская Г.Н. и соавт., 2017; Рейхерт Л.И. и соавт., 2019). Идентификация наиболее информативных нейровизуализационных биомаркеров необходима для более точного прогнозирования функционального исхода острого периода ИИ (Stinear С.М., 2017). Среди потенциальных маркеров гипоперфузия является ключевым фактором, связывающим атеротромбоз с повреждением мелких сосудов вещества головного мозга, и может быть оценена при помощи методики бесконтрастной МР-перфузии по методу меченых спинов (arterial spin labelling, ASL), которая позволяет измерить скорость мозгового кровотока (СМК) (Petersen E.T. et al., 2006; Парфенов В.А. и соавт., 2018). Дезинтеграция белого вещества служит проявлением церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС) – патогистологического и нейровизуализационного феномена, в основе которого лежит поражение мелких сосудов головного мозга. Ключевые проявления ЦБМС по данным МРТ включают острые лакунарные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГБВ), расширение периваскулярных пространств (ПВП) и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) (Pantoni L., 2010; Wardlaw J.M. et al., 2019). Ключевым методом оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга является диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (дМРТ), наиболее распространенный подход для анализа данных которой основывается на тензорной модели диффузии. Одним из основных параметров оценки микроструктурных изменений служит фракционная анизотропия (ФА) (Valdés M.D. et al., 2017).

Степень разработанности темы исследования. Исследования с применением ASL-перфузии преимущественно ограничены острейшим периодом ИИ: ценность метода в первые часы заболевания показана при идентификации артериальной окклюзии (Majer M. et al., 2015) и выборе реперфузионной стратегии (Bokkers R.P. et al., 2012.). Кроме того, ASL-перфузия позволяет оценивать цереброваскулярный резерв и определять гипоперфузионный синдром (Grade M. et al., 2015). У здоровых лиц перфузия головного мозга сопряжена с изменением микроструктуры белого вещества, в пожилом возрасте гипоперфузия способствует разобщению нейрональных связей (Chen J.J. et al., 2013; Giezendanner S. et al., 2016), а при гипертонической болезни ассоциирована с «сосудистым возрастом» пациентов (Парфенов В.А. и соавт., 2018).

ЦБМС рассматривается в качестве ведущей причины сосудистых когнитивных нарушений, ассоциирована с постуральными, тазовыми расстройствами, депрессией и возраст-

ассоциированной потерей независимости (Poggesi A. et al., 2011). В патогенезе ЦБМС значимую роль играет повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера (Забитова М.А., 2019), а также нарушение гомеостаза Монро-Келли (Ахметзянов Б.М., 2019). При этом, роль ЦБМС, как фактора, модифицирующего реабилитационный потенциал в остром периоде ИИ, практически не изучена.

Методика дМРТ нашла широкое применение в прогнозировании восстановления двигательных и когнитивных функций после инсульта (Park C.H. et al., 2013; Song J. et al., 2015; Kulesh A. et al., 2018), хотя роль трактов интактной гемисферы по-прежнему остается противоречивой. Микроструктурную целостность головного мозга можно рассматривать как маркер церебрального резерва, так как патологическое старение головного мозга у пациентов с сосудистыми факторами риска и заболеваниями характеризуется снижением целостности некоторых стратегических трактов (Парфенов В.А. и соавт., 2018; Irwin K. et al., 2018), а выраженность когнитивных нарушений при ЦБМС связана с микроструктурным поражением неизмененного белого вещества (Гаджиева, З. Ш., 2018). В данном контексте роль микроструктурного церебрального резерва, ассоциированного с выраженностью ЦБМС, в компенсации неврологического дефицита в остром периоде ИИ представляется особенно интересной, однако соответствующих исследований не проводилось.

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

Научная новизна и теоретическая значимость. Впервые охарактеризованы отдельные

проявления церебральной болезни мелких сосудов, их суммарное бремя у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, и продемонстрированы ассоциации с параметрами кардиоваскулярного риска, когнитивного резерва, клиническим и функциональным статусом при завершении первого этапа лечения и реабилитации.

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

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

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

Впервые разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать степень неврологического дефицита и независимости при завершении первого этапа лечения на основе оценки уровня неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), локализации очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), фракционной анизотропии верхнего продольного пучка/цингулярного пучка (микроструктурный индикатор), а также скорости мозгового кровотока зон внутренней капсулы, M1, M2 и M5 по шкале ASPECTS (перфузионный индикатор).

Практическая значимость работы. Обоснована необходимость проведения в остром периоде ишемического инсульта мультимодальной МРТ головного мозга, включающей оценку маркеров церебральной болезни мелких сосудов, диффузионно-тензорную последовательность для оценки микроструктуры белого вещества головного мозга и бесконтрастную МР-перфузию.

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

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

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

Разработан способ прогнозирования результата шкалы национального института здоровья и шкалы Рэнкин на момент завершения первого этапа лечения и реабилитации на основе анализа клинических, макро-, микроструктурных и перфузионных данных.

Методология и методы исследования. В данном исследовании объектом изучения явились 100 пациентов с острым ИИ и группа сравнения – 12 пожилых лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, не имеющих в анамнезе инсульта и когнитивных нарушений.

Обследование пациентов включало в себя стандартные (сбор анамнеза, физикальное, неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование, предусмотренное порядком и стандартом оказания медицинской помощи), а также специальные, в том числе клинические (клинические оценочные шкалы) и инструментальные (МРТ головного мозга) методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Клинический и функциональный исход заболевания у пациентов в остром периоде ишемического инсульта определяется наличием лакун, расширенных периваскулярных пространств, церебральных микрокровоизлияний, умеренной/тяжелой гиперинтенсивности белого вещества, значимых по отдельности и в сумме, которые ассоциированы с кардиоваскулярным риском, уровнем образования, а также микроструктурной целостностью проекционных и ассоциативных трактов. Вклад церебральной болезни мелких сосудов в клиническую картину инсульта зависит от размера очага инфаркта головного мозга и уровня ограничения жизнедеятельности.

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

3. Выраженность неврологического дефицита и степень ограничения жизнедеятельности при завершении первого этапа лечения и реабилитации может быть смоделирована с использованием клинических, макроструктурных, микроструктурных и

перфузионных параметров. Ипсилатеральный верхний продольный пучок и контралатеральный цингулярный пучок являются стратегическими трактами, сохранность которых обеспечивает высокий церебральный резерв и реабилитационный потенциал в остром периоде заболевания.

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

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

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе, 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 6 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно произведен обзор литературы по проблеме диссертации, сформулирована гипотеза, цель и задачи научного исследования. Самостоятельно собраны клинические, лабораторные и инструментальные данные участников исследования, проанализированы МРТ головного мозга пациентов, вычислены все необходимые показатели. Приносим искреннюю благодарность главному врачу ГАУЗ ПК ГКБ№4 г. Перми, к.м.н. Ронзину Андрею Владимировичу за создание условий для проведения исследования. Автором выполнен статистический анализ полученной информации и научное обобщение результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Благодарим научного сотрудника ИМСС УрО РАН Собянина Кирилла Валентиновича за помощь в статистическом анализе.

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертации

утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №6 от 23.10.2018). Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (номер государственной регистрации темы 115030310058). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

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

Содержание диссертационного исследования

Общая характеристика наблюдений и методы исследования

Общая характеристика участников исследования и условий его проведения.

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

Критерии соответствия. Критериями *включения* в исследование явились: ИИ в остром периоде; подписанное информированное согласие на проведение исследования и обработку личных данных. Критериями *невключения* в исследование явились: геморрагический характер инсульта; транзиторная ишемическая атака; наличие синдрома острой церебральной недостаточности, проведение искусственной вентиляции легких, нестабильная гемодинамика; ЦБМС вследствие другой самостоятельной причины (генетической, воспалительной, тромбофилической, тяжелой мигрени в анамнезе); деменция; тяжелая черепно-мозговая травма и другие заболевания головного мозга в анамнезе; психиатрические заболевания в анамнезе или на момент обследования; наличие соматических или иных заболеваний в стадии декомпенсации; противопоказания для МРТ-исследования и летальный исход.

Обследованы 100 пациентов в остром периоде ИИ. Возраст пациентов варьировал от 21 до 86 лет и в среднем составил $67,4 \pm 11,1$ лет. Группу сравнения составили 12 пожилых лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, не имеющих в анамнезе инсульта и когнитивных нарушений: 6 мужчин и 6 женщин, средний возраст – $68,1 \pm 10,2$ лет.

Описание методов исследования. Исследование представлено стандартными (сбор анамнеза, физикальное, неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование, предусмотренное порядком и стандартом оказания медицинской помощи), а также специальными, в том числе клиническими и инструментальными методами исследования.

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

Общее нейровизуализационное обследование. Всем пациентам на 5-10 сутки проводилось МРТ исследование головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 со значением напряженности магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал в себя следующие импульсные последовательности: T2 взвешенное изображение в аксиальной плоскости; T2 взвешенное изображение в корональной плоскости; T2 FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) в аксиальной проекции; T1 взвешенное изображение в сагиттальной плоскости; взвешенные по магнитной восприимчивости изображения SWAN (Star Weighted ANgiography) в аксиальной плоскости; диффузионно-взвешенная последовательность (ДВИ) –Diffusion-Weighted Image в аксиальной проекции. Полученные изображения обрабатывали на рабочей станции AW VolumShare 5 с использованием опций (Viewer, Reformat, Ready View). Размер очага инфаркта определялся на ДВИ по его максимальному диаметру в мм.

Специальное нейровизуализационное обследование. Оценка маркеров ЦБМС. На основании ДВИ, полученных с использованием двух b-факторов, были построены карты измеряемого коэффициента диффузии для количественной оценки величины диффузии в участке инфаркта. Кроме этого, с использованием последовательностей T2, T1 и FLAIR производилась оценка степени поражения белого вещества по шкале Fazekas (Fazekas F. et al., 1987), количественная оценка лакун и МР-видимых ПВП. При использовании МР-последовательности SWAN оценивались ЦМК. Определение маркеров ЦБМС проводилось на основании критериев Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE) v1 (Wardlaw J.M. et al., 2013) (табл. 1, рис. 1).

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

<i>Недавний мелкий подкорковый инфаркт</i>	Недавний инфаркт в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы, с соответствующими клиническими симптомами, возникшими в течение нескольких предыдущих недель, размером до 20 мм.
<i>Лакуна</i>	Круглый овальный подкорковый очаг с однородным МР-сигналом, идентичным ликвору, диаметром от 3 до 15 мм, соответствующий предшествующему мелкому острому подкорковому инфаркту или кровоизлиянию в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы.
<i>ГБВ сосудистого происхождения</i>	Изменение сигнала от белого вещества различного размера со следующими характеристиками: гиперинтенсивность на T2-взвешенных импульсных последовательностях (FLAIR) без кавитации (сигнал отличается от ликвора). Очаги в подкорковом сером веществе или стволе называются «подкорковая гиперинтенсивность».
<i>ПВП</i>	Заполненные жидкостью пространства, следующие по ходу сосуда, когда они проходят через серое или белое вещество. Пространства имеют интенсивность сигнала, аналогичную ликвору во всех импульсных последовательностях. Пространства кажутся линейными при визуализации параллельно ходу сосуда и

	имеют округлую или овальную форму, диаметром обычно менее 3 мм, при визуализации перпендикулярно ходу сосуда.
<i>ЦМК</i>	Небольшие (обычно 2-5 мм в диаметре, но иногда до 10 мм) участки выпадения МР-сигнала, определяемые на последовательности T2* или других последовательностях градиентного эхо, чувствительных по магнитной восприимчивости.

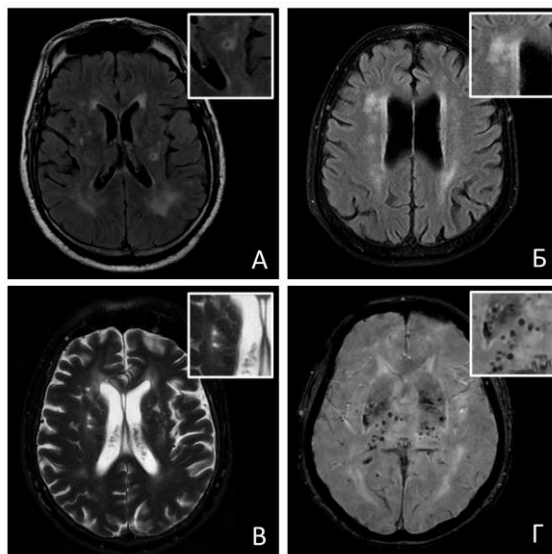


Рисунок 1. Маркеры церебральной болезни мелких сосудов. А – лакуна (FLAIR), Б – гиперинтенсивность белого вещества (FLAIR), В – расширенные глубинные периваскулярные пространства (T2), Г– глубинные церебральные микрокровоизлияния (SWAN).

За основу градации нейровизуализационных проявлений ЦБМС был взят принцип, использованный в работах J. Staals et al. (2014). Авторы предложили 4-балльную шкалу, где за наличие каждого из четырех маркеров дается по 1 баллу (1 и более лакуна, 1 и более ЦМК, лейкоареоз 2 или 3 степени, умеренные и выраженные ПВП в базальных ганглиях). В развитие данного принципа проведено дальнейшее ранжирование отдельных МР-маркеров. На основании анализа нейровизуализационных данных разработана интегральная шкала болезни мелких сосудов (ШБМС). Расчет балла по данной шкале представлен в табл. 2.

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

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

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

Диффузионно-тензорная последовательность. С целью оценки трактов и вычисления значений ФА проведена дМРТ. В обоих полушариях головного мозга отдельно оценивалась ФА следующих зон и трактов: кортикоспинальный тракт (КСТ) (на уровне задней ножки внутренней капсулы (ЗНК) и моста); колено внутренней капсулы (КВК); передняя ножка внутренней капсулы (ПНК); цингулярный пучок (ЦП); верхний продольный пучок (ВПП); нижний фронто-окципитальный пучок (НФОП); валик мозолистого тела (ВМТ); очаг, перифокальная зона в 3 см от него и симметричные участки интактного полушария.

ASL-MPT. При помощи перфузионно-взвешенной последовательности без болюсного введения контрастного препарата измерялась СМК в бассейне средней мозговой артерии в 10 зонах мозга в соответствии со шкалой Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS). Данная 10-бальная шкала позволяет оценить наличие ишемических изменений в 10 зонах мозга, в том числе в шести регионах кровоснабжения средней мозговой артерии (M1-M6), хвостом ядре (С), островке (I), внутренней капсуле (IC) и чечевицеобразном ядре (L). В зонах M1-M6 оценка параметров мозгового кровотока проводилась отдельно в корковом и подкорковом веществе (Barber P.A. et al., 2000). Дизайн исследования представлен на рис. 2.

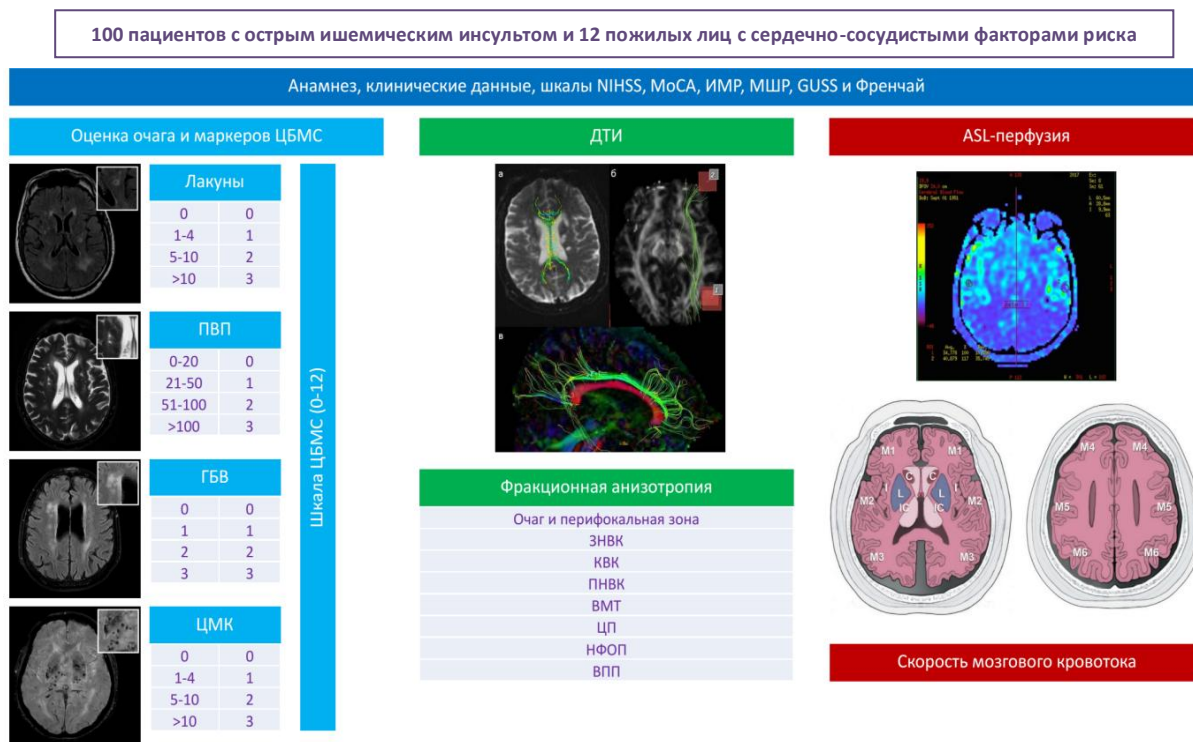


Рисунок 2. Дизайн исследования.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0, библиотек Pandas, Scipy и Statsmodels. Размер выборки рассчитывался с учетом номограммы Алтмана. Сравнительный

анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна-Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия Хи-квадрат. Для проведения корреляционного анализа применялась корреляция Спирмена. В таблицах представлена медиана и межквартильный размах. Регрессионный анализ клинических шкал проводился обобщенным методом наименьших квадратов, качество модели оценивалось по F-критерию Фишера и коэффициенту детерминации, значимость коэффициентов модели оценивалась по t-критерию Стьюдента. Анализ опосредования проводился по Барену и Кенни, значимость опосредования оценивалась по z-критерию Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

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

Клиническая характеристика пациентов. Среди включенных в анализ пациентов было 54 (54%) мужчины и 46 (46%) женщин. Тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении варьировала от 1 до 26 баллов и в среднем составила 6 (3-8) баллов. 31 пациенту (31%) выполнен внутривенный тромболитический. По итогам обследования у 16 пациентов (16%) диагностирован атеротромботический, у 22 больных (22%) – кардиоэмболический, у 14 пациентов (14%) – лакунарный и у 48 обследованных (48%) – неизвестной этиологии инсульт.

У обследованных пациентов имела место высокая представленность сердечно-сосудистых факторов риска – курение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет и ожирение при неадекватной первичной (вторичной) профилактике. Подавляющее большинство больных не имели функциональных ограничений до настоящего инсульта. У трети пациентов ИИ носил повторный характер.

Неврологические синдромы, выявленные у пациентов, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Неврологические синдромы, выявленные у пациентов.

Синдром	Результат
Двигательные нарушения; абс. (%)	80 (80)
Чувствительные нарушения; абс. (%)	74 (74)
Афазия; абс. (%)	44 (44)
Синдром игнорирования; абс. (%)	38 (38)
Атаксия; абс. (%)	36 (36)
Бульбарные нарушения; абс. (%)	32 (32)
Глазодвигательные нарушения; абс. (%)	14 (14)
Гемипарез; абс. (%)	8 (8)

У 33 пациентов (33%) результат NIHSS при выписке превысил 3 балла, у 36 больных (36%) ИМР был ниже 11 баллов, у 67 пациентов (67%) результат MoCA оказался менее 26 баллов. 72% больных при выписке характеризовались хорошим функциональным исходом.

Характеристика очага инфаркта. Наиболее часто очаг локализовался в теменной (практически одинаково часто вовлекалась кора и белое вещество) и височной долях (преимущественно поражалась кора), что соответствует поражению бассейна средней мозговой артерии. Размер инфаркта мозга варьировал от 5 мм до 80 мм. У 56% пациентов размер очага инфаркта варьировал от 5 до 30 мм. Отсутствие очага острого инфаркта на ДВИ у 25 пациентов объясняется проведением данным больным внутривенного тромболитика. Размер очага острого инфаркта ассоциирован с результатами клинических шкал (табл. 4, рис. 3).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа размера очага острого инфаркта мозга с клиническими шкалами.

Шкала	Размер очага
NIHSS при поступлении	0,31; 0,002
NIHSS при выписке	0,45; <0,001
GUSS при поступлении	НД
Френчай при выписке	-0,28; 0,004
ИМП при выписке	-0,32; <0,001
MoCA при выписке	-0,24; 0,017
mRS при выписке	0,39; <0,001

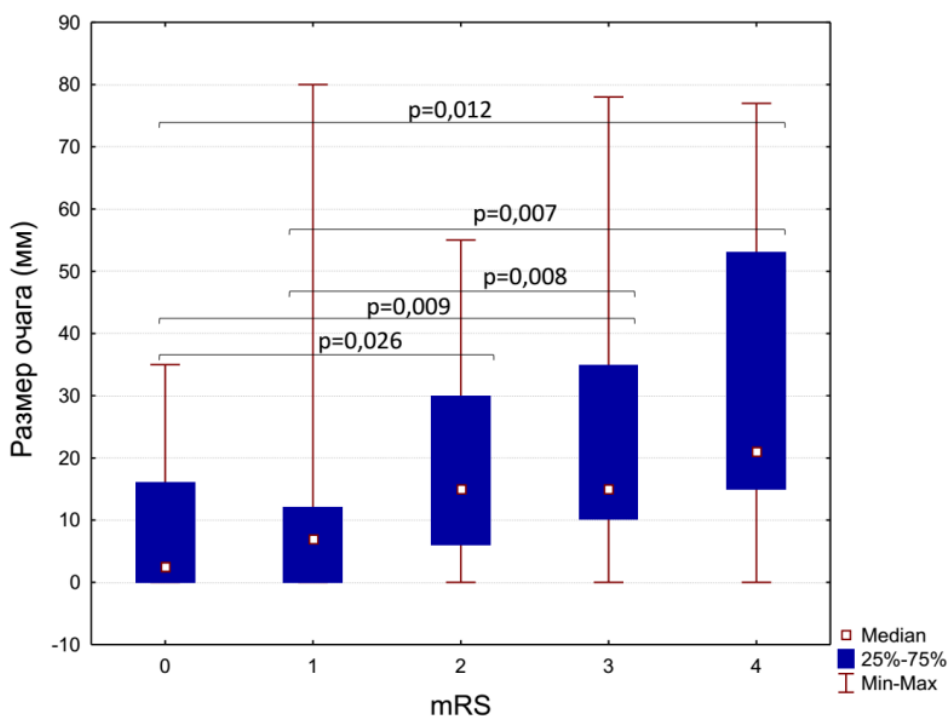


Рисунок 3. Размер очага острого инфаркта мозга в зависимости от результата шкалы Рэнкин при выписке.

Характеристика магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов.

Количественная и качественная характеристика. Маркеры ЦБМС проанализированы в табл. 5.

Таблица 5. Сравнительная характеристика маркеров церебральной болезни мелких сосудов в основной группе и группе сравнения.

Количество	Ипси*	Контр**	Группа сравнения***	Pearson Chi-square p-value
Лакуны				
0, абс. (%)	50 (50)	57 (57)	12 (100)	*_**** 0,002 **_**** 0,001 *_** 0,010
1-4, абс. (%)	41 (41)	34 (34)	0 (0)	*_**** 0,011 **_**** 0,026
5-10, абс. (%)	7 (7)	8 (8)	0 (0)	НД
>10, абс. (%)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	НД
Средний балл	0,5 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	*_**** 0,003 **_**** 0,010
Базальные ганглии	37 (37)	31 (31)	0 (0)	*_**** 0,018 **_**** 0,038
Белое вещество (лучистый венец)	28 (28)	22 (22)	0 (0)	НД
Ствол	12 (12)	10 (10)	0 (0)	НД
Мозжечок	13 (13)	8 (8)	0 (0)	НД
Периваскулярные пространства				
1-20, абс. (%)	17 (17)	16 (16)	4 (22)	НД
21-50, абс. (%)	32 (32)	33 (33)	5 (42)	НД
51-100, абс. (%)	31 (31)	31 (31)	1 (8)	НД
>100, абс. (%)	20 (20)	21 (21)	0 (0)	НД
Средний балл	2 (1-2)	2 (1-2)	0,5 (0-1)	*_**** 0,005 **_**** 0,009
Базальные ганглии	100 (100)	100 (100)	12 (100)	НД
Полуовальный центр	41 (41)	41 (41)	1 (8)	НД
Глубокое белое вещество	93 (93)	94 (94)	8 (67)	НД
Ножки мозга	79 (79)	81 (81)	9 (83)	НД
Гиппокамп	96 (96)	96 (96)	12 (100)	НД
Церебральные микрокровоизлияния				
0, абс. (%)	69 (69)	71 (71)	9 (83)	НД
1-4, абс. (%)	21 (21)	19 (19)	1 (8)	НД
5-10, абс. (%)	6 (6)	6 (6)	0 (0)	НД
>10, абс. (%)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	НД
абс., Me (25-75) [min-max]	0 (0-2) [0-37]	0 (0-1) [0-36]	0 (0-0) [0-0]	НД
абс., Me (25-75) [min-max]	0 (0-2) [0-74]		0 (0-0) [0-0]	0,048
Средний балл	0 (0-1)		0 (0-0)	НД
Базальные ганглии	16 (16)	17 (17)	1 (8)	НД
Лучистый венец	6 (6)	7 (7)	0 (0)	НД
Субкортикальные отделы	18 (18)	19 (19)	0 (0)	НД
Ствол	14 (14)	13 (13)	0 (0)	НД
Мозжечок	7 (7)	7 (7)	0 (0)	НД
Гиперинтенсивность белого вещества				
Fazekas 0	13		3	НД
Fazekas 1	30		6	НД
Fazekas 2	30		3	НД
Fazekas 3	27		0	НД
Перивентрикулярный передний	35		4	НД
Перивентрикулярный задний	52		2	НД

Маркеры ЦБМС взаимосвязаны друг с другом и результатом ШБМС (табл. 6).

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов между собой.

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

Результат шкалы болезни мелких сосудов. У пациентов в остром периоде ИИ наблюдался более высокий результат ШБМС по сравнению с группой сравнения (4 (3-6,5) vs 2 (1-3); $p=0,001$). У 52 пациентов с инсультом (52%) результат шкалы ЦБМС составил от 0 до 4 баллов, у 30 пациентов (30%) – от 5 до 8 баллов и у 18 обследованных (18%) находился в диапазоне от 8 до 12 баллов.

Взаимосвязь маркеров церебральной болезни мелких сосудов с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными. Наблюдалась положительная корреляция между количеством лакун на стороне инфаркта и стенозом ипсилатеральной внутренней сонной артерии ($r=0,21$; $p=0,041$), а также числом перенесенных инсультов ($r=0,25$; $p=0,015$). Количество лакун интактного полушария коррелировало со значением систолического артериального давления при поступлении в стационар ($r=0,20$; $p=0,048$); общее количество лакун – с числом перенесенных инсультов ($r=0,25$; $p=0,013$). Выявлена ассоциация между ГБВ и количеством принимаемых пациентом антигипертензивных препаратов ($r=0,27$; $p=0,009$); количества ПВП – с содержанием глюкозы ($r=-0,21$; $p=0,038$); числа ЦМК – с диаметром левого предсердия ($r=-0,21$; $p=0,039$). Различия выраженности маркеров ЦБМС в разной степени зависели от возраста, образования пациентов, наличия мерцательной аритмии, инфаркта миокарда в анамнезе, ожирения, гипертонической болезни, дислипидемии и патогенетического варианта инсульта.

Взаимосвязь маркеров церебральной болезни мелких сосудов с показателями неврологического и функционального статуса.

Корреляционный анализ (табл. 7).

Таблица 7. Результаты корреляционного анализа маркеров церебральной болезни мелких сосудов с показателями неврологического и функционального статуса.

Показатель и	Лакуны (шкала)			ГБВ (Fazekas)	ПВП (шкала)			ЦМК (абс.)			ШБМС
	ипси	контр	общ	общ	ипси	контр	общ	ипси	контр	общ	
NIHSS поступлен	0,22; 0,027	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
NIHSS выписка	0,26; 0,010	0,23; 0,021	0,22; 0,026	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
ИМР выписка	НД	НД	НД	НД	-0,24; 0,016	-0,24; 0,016	-0,24; 0,016	НД	НД	НД	НД
MoCA выписка	НД	НД	НД	-0,24; 0,019	-0,26; 0,008	-0,27; 0,007	-0,27; 0,007	НД	НД	НД	-0,25; 0,014
Срок лечения	НД	НД	НД	НД	-0,24; 0,016	-0,24; 0,018	-0,24; 0,018	НД	НД	НД	НД

В результате подгруппового анализа выявлено, что корреляции между маркерами ЦБМС и клиническими данными варьируют в зависимости от возраста, пола, уровня образования, семейного анамнеза, функционального статуса до инсульта, статуса курения, наличия фибрилляции предсердий, сахарного диабета, ожирения, гипертонической болезни, дислипидемии, атеросклероза сонных артерий, приема антиагрегантов до поступления, количества принимаемых антигипертензивных препаратов, суммарного сердечно-сосудистого риска, NIHSS при поступлении, проведения внутривенного тромболитика и патогенетического типа инсульта, что обобщенно представлено на рис. 4.

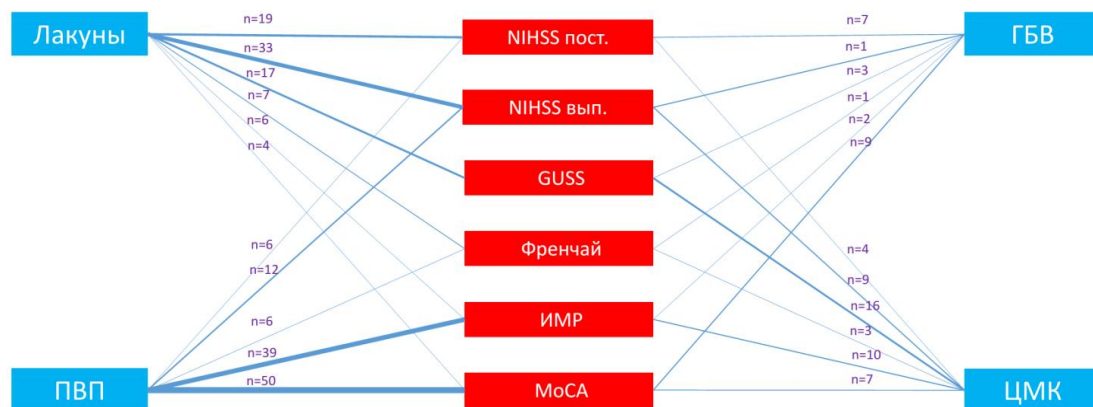


Рисунок 4. Клинические ассоциации маркеров церебральной болезни мелких сосудов по данным подгруппового анализа. N – число выявленных корреляций, ему соответствует толщина линии.

Сравнительный анализ. Пациенты с результатом ШБМС >6 баллов отличались от больных с результатом ШБМС 0-6 баллов снижением мобильности (13 (8-15) vs 11 (7-13), $p=0,033$) и более высоким результатом mRS (2 (1-3) vs 1 (1-3), $p=0,052$). Далее проанализированы различия маркеров в зависимости от результатов оценки неврологического и функционального статуса (табл. 8-11).

Таблица 8. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от результата неврологического дефицита при выписке.

Маркер	NIHSS 0 б.	NIHSS >0 б.	Mann-Whitney p-value
Лакуны ипси (баллы)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,036
Лакуны контр (баллы)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,028
Лакуны общ. (баллы)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,041

Таблица 9. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от индекса мобильности Ривермид при выписке.

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

Таблица 10. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от результата шкалы Рэнкин при выписке.

Маркер	mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	p-value
ПВП ипси (баллы)	1 (1-2) (0,97-1,81)	1 (0-2) (0,90-1,63)	2 (1-3) (1,63-2,37)	1 (0-2) (0,74-1,92)	2 (1-3) (1,27-2,53)	0-2 0,029 1-2 0,009 2-3 0,06
ПВП контр (баллы)	1 (1-2) (0,97-1,81)	1 (1-2) (0,94-1,66)	2 (1-3) (1,63-2,37)	1 (0-2) (0,74-1,92)	2 (1-3) (1,27-2,53)	0-2 0,029 1-2 0,010 2-3 0,06
ПВП всего (баллы)	1 (1-2) (0,97-1,81)	1 (1-2) (0,94-1,66)	2 (1-3) (1,63-2,37)	1 (0-2) (0,74-1,92)	2 (1-3) (1,27-2,53)	0-2 0,029 1-2 0,010 2-3 0,06
ГБВ общая (баллы)	1,5 (1-2) (1,12-2,10)	2 (1-3) (1,22-2,04)	2 (2-3) (1,77-2,48)	1 (1-2) (0,87-1,90)	2 (1-2) (1,02-2,38)	2-3 0,018
ЦМК контр (абс.)	0 (0-0) (-1,55-4,77)	0 (0-1) (-0,23-5,03)	0 (0-2) (0,29-2,13)	0 (0-1) (-0,21-3,98)	0 (0-2) (-0,07-2,29)	0-2 0,032
ШБМС (баллы)	4 (2-5) (2,76-5,13)	4 (2-6) (3,30-5,30)	5 (4-8) (4,76-6,91)	4 (2-5) (2,40-5,49)	5,5 (4-7) (3,55-6,85)	0-2 0,032 1-2 0,048 2-3 0,029

Таблица 11. Различия маркеров церебральной болезни мелких сосудов в зависимости от результата Монреальской шкалы оценки когнитивных функций при выписке.

Маркер	MoCA <26 б.	MoCA 26-30 б.	Mann-Whitney p-value
ПВП ипси (баллы)	2 (1-2)	1 (0-2)	0,011
ПВП контр (баллы)	2 (1-2)	1 (0-2)	0,009
ПВП общ. (баллы)	2 (1-2)	1 (0-2)	0,009
ГБВ общ. (баллы)	2 (1-3)	1 (0-2)	0,012
ШБМС (баллы)	5 (4-7)	3 (2-5)	0,002

Результат mRS при завершении лечения взаимосвязан с выраженностью ПВП, ГБВ, числом ЦМК интактного полушария и результатом ШБМС (таб. 10, рис. 5).

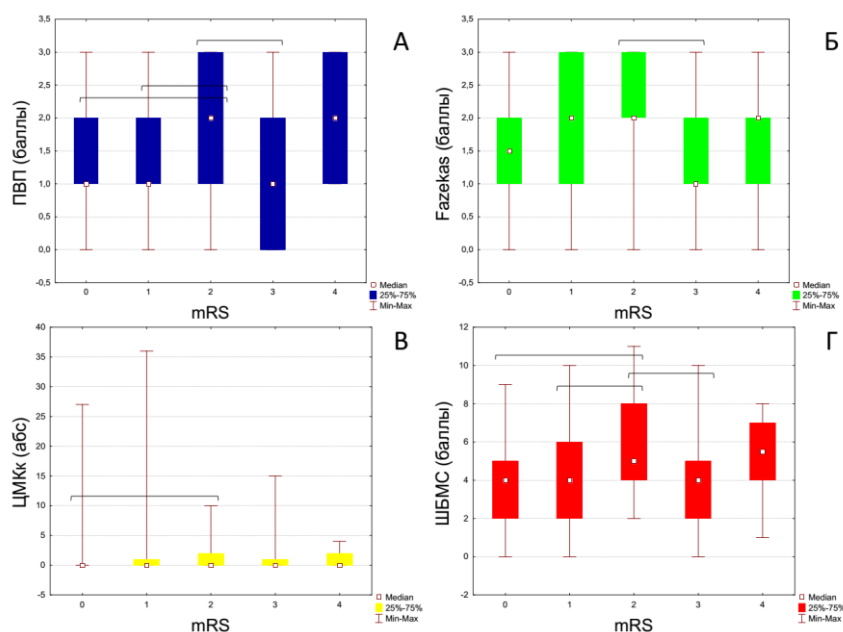


Рисунок 5. Различия в выраженности периваскулярных пространств (А), гиперинтенсивности белого вещества (Б), церебральных микрокровоизлияний контралатерального полушария (В) и шкалы болезни мелких сосудов (Г) в зависимости от результата шкалы Рэнкин при выписке.

Характер ассоциаций маркеров ЦБМС с результатами клинических шкал зависел от выраженности ШБМС, размера очага и локализации маркеров микроангиопатии.

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

Различия в скорости мозгового кровотока и фракционной анизотропии между пациентами, перенесшими инсульт, и группой сравнения (табл. 11).

Таблица 11. Скорость мозгового кровотока и фракционная анизотропия в группе инсульта и группе сравнения.

Зона	Инсульт		Группа сравнения***	Mann-Whitney p-value
	Ипси*	Контр**		
<i>Фракционная анизотропия</i>				
3 см пери	0,37 (0,33-0,42)	0,41 (0,35-0,45)	-	*_***<0,001
ЗНВК	0,69 (0,64-0,73)	0,71 (0,67-0,74)	0,74 (0,69-0,76)	*_***0,001
КВК	0,68 (0,62-0,72)	0,70 (0,67-0,75)	0,72 (0,69-0,77)	*_***0,001 *_***0,006
ПНВК	0,64 (0,60-0,70)	0,68 (0,64-0,71)	0,71 (0,69-0,72)	*_***0,008 *_***0,004
Мост	0,61 (0,53-0,66)	0,65 (0,58-0,70)	0,59 (0,52-0,62)	*_***<0,001
ЦП	0,65 (0,62-0,70)	0,70 (0,65-0,73)	0,71 (0,65-0,72)	*_***<0,001 *_***0,026
НФОП	0,62 (0,55-0,67)	0,65 (0,59-0,71)	0,72 (0,68-0,72)	*_***<0,001 *_***<0,001 *_***0,014
ВПП	0,61 (0,54-0,67)	0,66 (0,59-0,70)	0,69 (0,68-0,72)	*_***0,001 *_***<0,001
<i>Скорость мозгового кровотока</i>				
М3 кора	43,0 (33,5-55,9)	47,4 (38,5-57,5)	51,9 (46,7-60,0)	*_***0,002 *_***0,021 *_***0,022
М3 БВ	17,5 (14,6-22,8)	20,3 (14,8-24,3)	22,1 (19,5-28,5)	*_***0,022 *_***0,021
М5 кора	48,4 (36,7-55,1)	50,7 (42,9-56,6)	55,2 (49,7-60,5)	*_***0,021 *_***0,037
М5 БВ	24,0 (18,8-29,0)	27,0 (20,0-33,3)	26,8 (24,8-31,1)	*_***0,036
М6 кора	40,1 (24,5-53,1)	48,8 (36,6-58,0)	55,4 (47,0-66,3)	*_***<0,001 *_***0,010

Взаимосвязь фракционной анизотропии с маркерами церебральной болезни мелких сосудов.

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

Фракционная анизотропия и выраженность периваскулярных пространств (табл. 12).

Таблица 12. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от выраженности периваскулярных пространств.

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

Фракционная анизотропия и гиперинтенсивность белого вещества (табл. 13).

Таблица 13. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от выраженности гиперинтенсивности белого вещества.

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

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

Фракционная анизотропия и шкала болезни мелких сосудов (табл. 14 и рис. 6).

Таблица 14. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от результата шкалы церебральной болезни мелких сосудов.

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

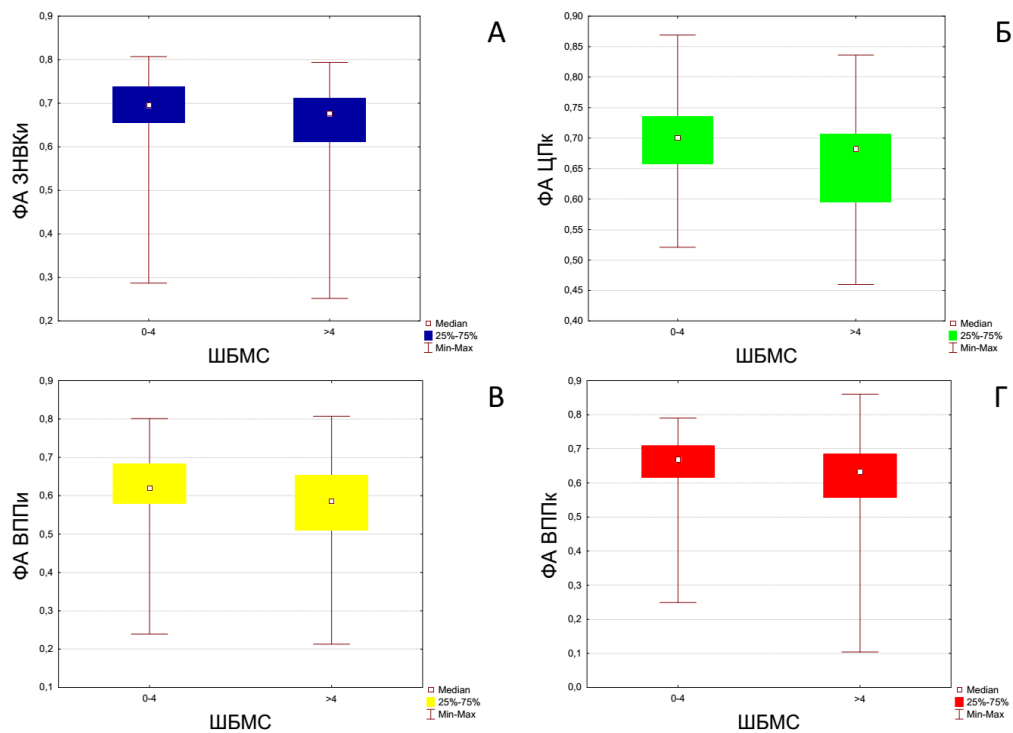


Рисунок 6. Различия в показателях фракционной анизотропии в зависимости от результата шкалы церебральной болезни мелких сосудов.

Взаимосвязь скорости мозгового кровотока с маркерами церебральной болезни мелких сосудов. Наблюдались единичные корреляции между СМК и маркерами ЦБМС. Результаты корреляционного анализа СМК с ФА в интактном полушарии отражены на рис. 7.

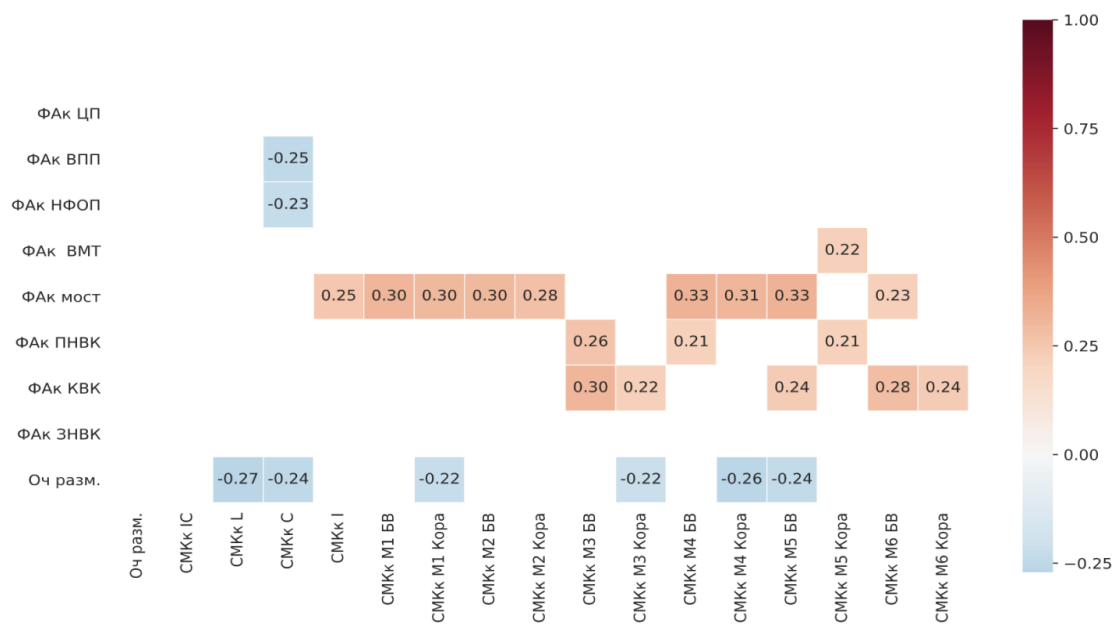


Рисунок 7. Корреляционная матрица скорости мозгового кровотока и фракционной анизотропии интактного полушария. Цветовая шкала соответствует коэффициенту Спирмана при $p < 0,05$.

Взаимосвязь скорости мозгового кровотока с клиническими данными. Отмечались множественные корреляции СМК с лабораторными и инструментальными данными. Различия в СМК в зависимости от результата NIHSS, ИМП и mRS при выписке представлены в табл. 15-17.

Таблица 15. Скорость мозгового кровотока и неврологический дефицит при выписке.

Зоны	NIHSS 0-3 б.	NIHSS >3 б.	p-value
М2 Кора ипси	51,6 (39,1-59,8)	43,0 (34,2-51,2)	0,020
М2 Кора контр	51,9 (41,8-61,0)	41,1 (36,4-55,5)	0,026
М2 БВ контр	21,5 (16,8-26,9)	17,9 (14,5-24,5)	0,010
М3 Кора ипси	46,9 (35,9-58,8)	38,4 (26,8-42,9)	0,009
М3 Кора контр	50,0 (42,0-59,3)	43,9 (33,1-52,4)	0,022
М3 БВ контр	21,3 (17,4-26,0)	15,9 (13,5-22,1)	0,005
М4 Кора контр	53,5 (43,5-64,3)	45,8 (35,8-56,4)	0,024
М4 БВ контр	22,4 (17,8-27,9)	19,4 (14,1-23,2)	0,032
М5 Кора ипси	49,2 (41,5-57,6)	41,5 (28,8-50,6)	0,009
М6 Кора ипси	42,7 (24,8-53,8)	29,3 (21,3-40,2)	0,009
М6 БВ ипси	19,7 (16,1-24,9)	17,8 (13,8-20,3)	0,037
IC ипси	24,6 (20,4-29,7)	20,8 (18,0-23,0)	0,008
L ипси	48,0 (42,9-56,1)	44,8 (42,2-49,7)	0,043
I ипси	48,7 (42,8-58,7)	42,4 (35,8-54,0)	0,010
I контр	49,3 (44,3-55,8)	41,8 (35,0-53,5)	0,026

Таблица 16. Скорость мозгового кровотока и индекс мобильности Ривермид при выписке.

Зоны	ИМР 1-10	ИМР >10	p-value
М3 Кора ипси	38,4 (26,8-42,8)	46,3 (36,1-58,3)	0,006
М3 кора контр	44,3 (33,3-52,5)	50,5 (42,0-58,2)	0,045
М3 БВ контр	16,7 (13,2-22,4)	20,8 (17,6-26,0)	0,014
М4 БВ контр	19,4 (14,4-24,5)	22,4 (18,0-28,5)	0,044
М6 Кора ипси	29,7 (20,9-38,7)	49,3 (27,3-55,9)	<0,001
I ипси	41,9 (35,3-52,3)	48,8 (44,1-56,5)	0,025
I контр	42,1 (37,0-51,0)	50,1 (44,3-55,8)	0,018

Таблица 17. Скорость мозгового кровотока и результат шкалы Рэнкин при выписке.

Зоны	mRS 0-1 балл	mRS >1 балла	p-value
М5 Кора ипси	50,1 (39,4-58,2)	44,2 (33,5-50,9)	0,015
М6 Кора ипси	50,2 (31,8-62,3)	31,2 (21,3-48,7)	0,002
IC ипси	25,2 (21,6-29,4)	20,9 (18,3-23,7)	0,004

Моделирование клинического исхода. Прогнозирование неврологического исхода на основании анализа диффузионно-перфузионных параметров интактного полушария. При помощи регрессионного анализа идентифицированы наиболее значимые предикторы результата NIHSS при выписке, влияние которых описано моделью множественной регрессии (табл. 18).

Таблица 18. Регрессионная модель, позволяющая прогнозировать неврологический дефицит при выписке.

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

Для прогнозирования результата NIHSS при выписке значимыми параметрами являются (в порядке уменьшения значимости): NIHSS при поступлении, размер очага инфаркта, ФА контралатерального ЦП и СМК в белом веществе М2. Результаты сравнения полученной диффузионно-перфузионной модели (ДПМ) с классической моделью, описывающей влияние NIHSS при поступлении и размера инфаркта, представлены в табл. 19.

Таблица 19. Сравнение классической и диффузионно-перфузионной модели.

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

Разработанная ДПМ обладает меньшей погрешностью, все коэффициенты модели значимы ($p(t) < 0,05$) (табл. 18). Следующим этапом оценено распределение NIHSS при выписке в зависимости от диффузионно-перфузионных признаков (рис. 8).

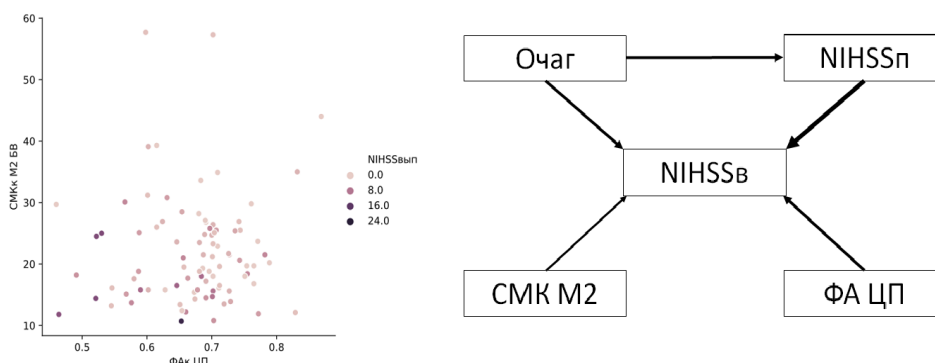


Рисунок 8. Распределение неврологического дефицита при выписке в зависимости от диффузионно-перфузионных признаков (слева); итоговая диффузионно-перфузионная модель после проведения анализа опосредования. Толщина стрелки условно отражает силу влияния фактора (справа).

В области высоких значений ФА ЦП и СМК М2 отсутствовали высокие значения NIHSS. Заключительным этапом выполнен анализ опосредования признаков, который показал, что NIHSS при поступлении примерно на половину опосредует влияние размера очага на NIHSS при выписке (рис. 8).

Прогнозирование неврологического и функционального исхода на основании обобщенной оценки нейровизуализационных параметров. Коэффициенты корреляции. Модели в качестве регрессоров включали клинические и нейровизуализационные признаки, значимо коррелирующие с NIHSS и mRS (рис. 9).

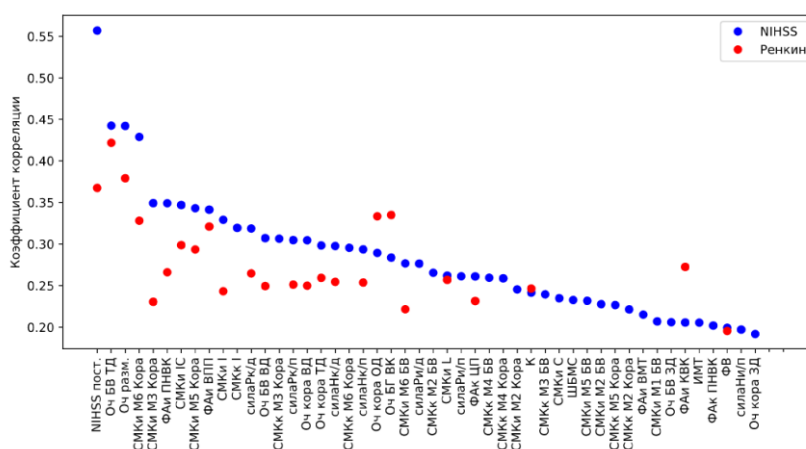


Рисунок 9. Коэффициенты корреляции клинических и нейровизуализационных показателей с результатом шкалы национального института здоровья и шкалы Рэнкин при выписке.

Методом исключения незначимых регрессоров были получены регрессионные модели, представленные в табл. 20.

Таблица 20. Регрессионные модели прогнозирования результата шкалы национального института здоровья и шкалы Рэнкин при выписке.

<i>Диффузионно-перфузионная модель для NIHSS при выписке</i>			
Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,663$; $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	12,27	5,71	<0,001
NIHSS при пост.	0,34	6,62	<0,001
Размер очага	0,051	4,13	<0,001
СМК ВК ипси	-0,12	-3,21	0,002
СМК М1 кора ипси	0,04	2,66	0,009
ФА ВПП ипси	-6,36	-3,23	0,002
СМК М2 БВ контр	-0,05	-2,13	0,036
ФА ЦП контр	-9,87	-3,38	<0,001
<i>Диффузионно-перфузионная модель для mRS при выписке</i>			
Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,251$; $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	4,07	5,91	<0,001
NIHSS при пост.	0,059	2,33	0,022
ФА ВПП ипси	-3,16	-3,50	<0,001
СМК М5 кора ипси	-0,01	-2,53	0,013
<i>Клинико-нейровизуализационная модель для NIHSS при выписке</i>			
Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,685$; $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	6,89	2,40	0,018
NIHSS при пост.	0,37	7,11	<0,001
Очаг вовлекает белое вещество теменной доли	0,99	2,13	0,036
Размер очага	0,043	3,66	<0,001
ФА ВПП ипси	-3,82	-1,99	0,049
Сила в кисти	-0,60	-2,61	0,010
ФА ЦП контр	-10,35	-3,64	<0,001
<i>Клинико-нейровизуализационная модель для mRS при выписке</i>			
Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,371$ $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	6,26	5,88	<0,001
Очаг вовлекает белое вещество теменной доли	0,60	2,69	0,008
ФА ВПП ипси	-2,68	-3,26	0,002
Очаг вовлекает внутреннюю капсулу	0,79	2,76	0,007

Обобщенная схема представлена на рис. 10.

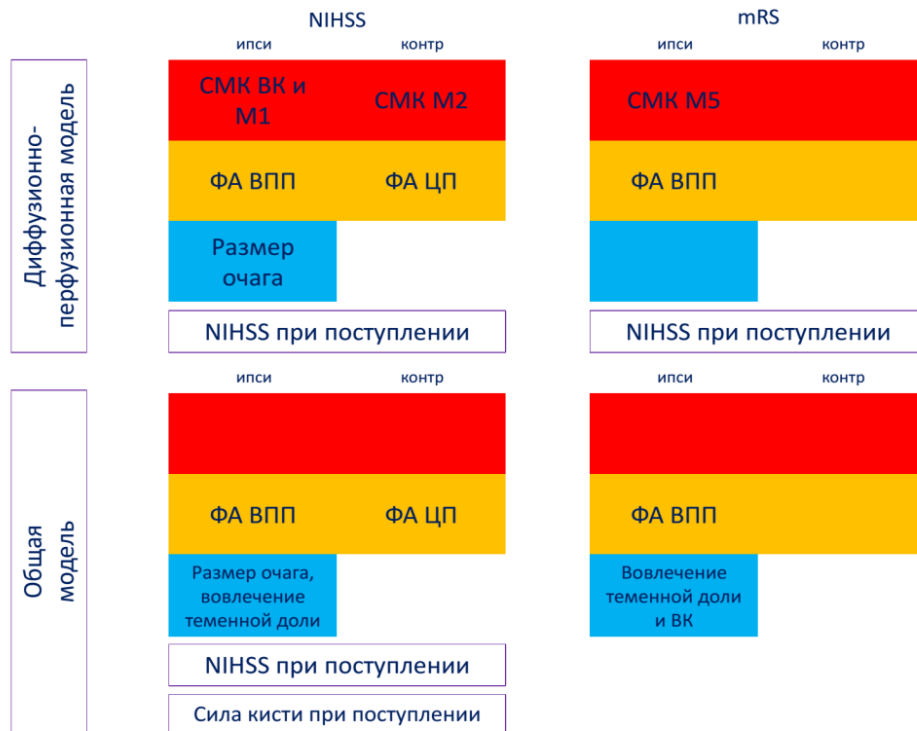


Рисунок 10. Схема прогнозирования результата шкалы национального института здоровья и шкалы Рэнкин при завершении первого этапа лечения и реабилитации.

Выводы

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

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

мелких сосудов – с фракционной анизотропией задней ножки внутренней капсулы, цингулярного и верхнего продольного пучков.

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

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

Практические рекомендации

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

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

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

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

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

6. Для определения результата неврологического дефицита по завершении первого этапа лечения и реабилитации пациентов может быть использована модель, включающая уровень неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), размер и локализацию очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), ФА ипсилатерального верхнего продольного пучка и контралатерального цингулярного пучка (микроструктурный индикатор), а также скорость мозгового кровотока в ипсилатеральной оперкулярной и контралатеральной передне-височной зонах.

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кайлева, Н.А. Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, С.П. Куликова, А.А. Монак, К.В. Собянин, И.Н. Шардаков, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11, №3. – С.26-34 (из перечня ВАК).

2. Кайлева, Н.А. Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, К.В. Собянин, И.Н. Шардаков, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11, №1. – С. 28-35 (из перечня ВАК).

3. Кайлева, Н.А. Взаимосвязь между мозговой перфузией и выраженностью проявлений церебральной болезни мелких сосудов по данным магнитно-резонансной томографии в контексте реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, К.В. Собянин, И.Н. Шардаков, В.В. Шестаков // Неврологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 299-308 (из перечня ВАК).

4. Кайлева, Н.А. Характеристика и клиническая значимость магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 562-568 (из перечня ВАК).

5. Кайлева, Н.А. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018 – Т.10, № 1. – С. 24-31 (из перечня ВАК).

6. Кайлева, Н.А. Корковый поверхностный сидероз – новый МРТ-феномен в неврологической практике: клинические наблюдения и обзор литературы / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 5. – С. 82-92 (из перечня ВАК).

7. Кайлева, Н.А. Церебральная амилоидная ангиопатия, ассоциированная с воспалением: клиническое наблюдение и обзор литературы / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х.

- Горст, В.Е. Дробаха, А.Ю. Быкова, В.В. Шестаков // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 6. – С. 53-60 (из перечня ВАК).
8. Кайлева, Н.А. Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, Ю.А. Голосова, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 10-17 (из перечня ВАК).
9. Кайлева, Н.А. Связь между локализацией магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов и клиническим, функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова // «Неврологические чтения в Перми»: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2019. – С. 53-60.
10. Кайлева, Н.А. Ассоциация между выраженностью проявлений церебральной болезни мелких сосудов и микроструктурной целостностью трактов головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова // «Неврологические чтения в Перми»: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2019. – С. 60-68.
11. Кайлева, Н.А. Роль мозговой перфузии интактного полушария в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Тезисы докладов XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 516.
12. Кайлева, Н.А. Характеристика магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // «Актуальные вопросы медицины»: материалы всероссийской научной конференции с международным участием к 100-летию со дня рождения академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2018. – С. 71-74.
13. Кайлева, Н.А. Церебральная болезнь мелких сосудов как фактор, модифицирующий течение острого периода ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, А.Ю. Быкова, В.В. Шестаков // «Актуальные вопросы медицины»: материалы всероссийской научной конференции с международным участием к 100-летию со дня рождения академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2018. – С. 75-77.
14. Кайлева, Н.А. Клиническое значение церебральных микрокровоизлияний и расширения периваскулярных пространств у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, В.В. Шестаков // «Актуальные вопросы медицины»: материалы всероссийской научной конференции с международным участием к 100-летию со дня рождения академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2018. – С. 89-91.
15. Кайлева, Н.А. Ассоциация между МРТ-маркерами церебральной болезни мелких сосудов и клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, Н.Х. Горст, А.А. Кулеш, В.В. Шестаков. // Материалы международного конгресса, посвященного Всемирному Дню инсульта. – Москва, 2017. – С. 760.
16. Кайлева, Н.А. Предикторы эффективности внутривенной тромболитической терапии: перфузионная шкала ASPECTS / Н.А. Кайлева, В.Е. Дробаха, А.А. Кулеш, Е.Л. Медведева, В.В. Шестаков // Материалы международного конгресса, посвященного Всемирному Дню инсульта. – Москва, 2017. – С. 760.

Список условных сокращений

ADC – Apparent Diffusion Coefficient (измеряемый коэффициент диффузии)
ASL – Arterial Spin Labeling (метод маркировки артериальных спинов)
ASPECTS – Alberta Stroke Programme Early CT Score (оценка начальных ишемических изменений на компьютерной томографии головного мозга)
С – Caudate (хвостатое ядро)
FLAIR – Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging (режим инверсии- восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
GUSS – Gugging Swallowing Screen (тест скрининговой оценки глотания)
I – Insular ribbon (кора островковой доли)
IC – Internal Capsule (внутренняя капсула)
L – Lentiform nucleus (чечевицеобразное ядро)
MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
mRS – Modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина)
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального Института Здоровья)
STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (стандарты представления изменений сосудистого генеза при нейровизуализации)
SWAN – Star Weighted ANgiography (взвешенные по магнитной восприимчивости изображения)
ВМТ – валик мозолистого тела
ВПП – верхний продольный пучок
ГБВ – гиперинтенсивность белого вещества
ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
дМРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
ДПМ – диффузионно-перфузионная модель
ЗНБК – задняя ножка внутренней капсулы
ИИ – ишемический инсульт
ИМР – индекс мобильности Ривермид
КВК – колена внутренней капсулы
КСТ – кортикоспинальный тракт
М1-М6 – шесть регионов кровоснабжения средней мозговой артерии
МРТ – магнитно-резонансная томография
НФОП – нижний фронто-окципитальный пучок
ПВП – периваскулярные пространства
ПНБК – передняя ножка внутренней капсулы
СМК – скорость мозгового кровотока
ФА – фракционная анизотропия
ЦБМС – церебральная болезнь мелких сосудов
ЦМК – церебральные микрокровоизлияния
ЦП – цингулярный пучок
ШБМС – шкала болезни мелких сосудов