

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

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

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

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

Пермь – 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. Классические представления о ПИКН	16
1.1.1. История вопроса, дефиниция и диагностические критерии ПИКН	16
1.1.2. Актуальность изучения ПИКН	18
1.1.3. Эпидемиология деменции и ПИКН	19
1.1.4. Нейропсихологическая характеристика ПИКН. Концепция гетерогенности когнитивных нарушений	20
1.1.5. Этиология ПИКН с точки зрения классических представлений	27
1.1.6. Концепция смешанных когнитивных нарушений. Роль нейродегенерации в развитии когнитивных нарушений	39
1.2. Роль нейровоспаления в развитии инсульта и когнитивных нарушений	43
1.3 Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в развитии инсульта и когнитивных нарушений	51
1.4. Роль мелатонина при инсульте и когнитивных нарушениях	54
1.5. Роль макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в развитии ПИКН	57
1.6. Течение и интегральные модели прогнозирования ПИКН	63
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
2.1. Общая характеристика участников исследования и условий его проведения	66
2.2. Описание методов исследования	68
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ОТДЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, РОЛЬ КЛАССИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА В ИХ РАЗВИТИИ	74
3.1. Общая характеристика обследованных пациентов	74
3.2. Общая характеристика когнитивной сферы	74
3.3. Характеристика отдельных когнитивных сфер	79
3.3.1. Анализ общего нейропсихологического профиля и состояния отдельных когнитивных сфер	79
3.3.2. Анализ комбинаций когнитивного дефицита	81
3.3.3. Категоризация ПИКН	82
3.4. Роль социально-демографических факторов и показателей сердечно-сосудистого здоровья в развитии постинсультных когнитивных нарушений	84
3.4.1. Влияние возраста	84
3.4.2. Влияние уровня образования	87
3.4.3. Влияние пола	89
3.4.4. Влияние сосудистых факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний и состояния соматических функций	89
3.5. Влияние характеристик инсульта	90
3.5.1. Влияние тяжести инсульта	90
3.5.2. Взаимосвязь когнитивного статуса с неврологическим дефицитом	91
3.5.3. Зависимость когнитивного статуса от инцидентности инсульта	92
3.5.4. Различия когнитивного статуса у пациентов с вовлечением различных цереброваскулярных бассейнов	92
3.5.5. Когнитивный статус пациентов с различными патогенетическими типами инсульта	93
3.6. Интегральная оценка влияния изученных показателей на когнитивный статус	95

пациентов	
3.6.1. Комплексная оценка влияния возраста, уровня образования и степени неврологического дефицита	95
3.6.2. Комплексная оценка влияния всех изученных традиционных факторов	96
3.7. Обсуждение результатов и заключение	98
ГЛАВА 4. РОЛЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В АССОЦИИ С НЕЙРОТРОФИЧЕСКИМИ МЕХАНИЗМАМИ В ФОРМИРОВАНИИ ПОЗНАВАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	107
4.1. Общая характеристика обследованных пациентов	107
4.2. Сравнение концентрации цитокинов и IGF-1 между группами пациентов, перенесших инсульт, и группой контроля	107
4.3. Анализ корреляционных связей между концентрациями цитокинов и IGF-1 в сыворотке и ликворе	107
4.4. Анализ факторов, влияющих на концентрации цитокинов и IGF-1	109
4.4.1. Срок забора проб	109
4.4.2. Социально-демографические характеристики	109
4.4.3. Сердечно-сосудистые факторы риска	109
4.4.4. Клинические характеристики инсульта	110
4.4.5. Когнитивный статус	113
4.4.6. Варианты когнитивных нарушений	115
4.5. Анализ связи цитокиново-нейротрофических профилей с клинико-инструментальными данными	117
4.5.1. Принципы построения цитокиново-нейротрофических профилей	117
4.5.2. Основные цитокиново-нейротрофические профили	118
4.5.3. «Позитивные» и «негативные» цитокиново-нейротрофические профили	122
4.6. Обсуждение результатов и заключение	126
ГЛАВА 5. ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА И АМИЛОИДА БЕТА В ФОРМИРОВАНИИ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	136
5.1. Роль мелатонина в развитии ПИКН	136
5.1.1. Общая характеристика пациентов, у которых оценивалась секреция мелатонина	136
5.1.2. Различия в содержании 6-COMT в группе обследования и контрольной группе	136
5.1.3. Оценка факторов, связанных с концентрацией 6-COMT	137
5.1.4. Взаимосвязь концентрации 6-COMT с когнитивным статусом	138
5.1.5. Взаимосвязь концентрации 6-COMT с нейропсихологическим вариантом ПИКН	140
5.2. Роль A β 40 в развитии ПИКН	143
5.2.1. Общая характеристика пациентов, у которых оценивалась концентрация A β 40 в ликворе	143
5.2.2. Концентрация A β 40 и оценка связанных с ней факторов	143
5.2.3. Взаимосвязь концентрации A β 40 с когнитивным статусом	145
5.2.4. Различия когнитивного статуса у пациентов с концентрацией A β в ликворе более и менее порогового значения	146
5.3. Обсуждение результатов и заключение	148
ГЛАВА 6. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МАКРО- И МИКРОСТРУКТУРНЫХ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В КОНТЕКСТЕ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ	151
6.1. Общая характеристика обследованных пациентов	151
6.2. Общая характеристика топографических и морфометрических показателей	151

6.3. Оценка роли МР-морфометрических показателей	153
6.3.1. Взаимосвязь МР-морфометрических показателей с клинико-инструментальными данными	153
6.3.2. Взаимосвязь МР-морфометрических показателей с количественными характеристиками когнитивного статуса	155
6.3.3. Взаимосвязь МР-морфометрических показателей с нейропсихологическим профилем	158
6.3.4. Взаимосвязь МР-морфометрических показателей с видами ПИКН	159
6.4. Оценка роли МР-топографических показателей	161
6.4.1. Топография очагов по Оксфордширской классификации	161
6.4.2. Другие топографические особенности	161
6.4.3. Количество очагов	163
6.5. Взаимосвязь ФА белого и серого вещества с когнитивным статусом	163
6.5.1. Общая характеристика ФВ	163
6.5.2. Оценка факторов, влияющих на ФА	164
6.5.2.1. Социально-демографические характеристики и показатели сердечно-сосудистого риска	164
6.5.2.2. Характеристики инсульта	167
6.5.2.3. Нейровоспаление и IGF-1	168
6.5.3. Оценка влияния ФА на когнитивный статус	170
6.5.3.1. Анализ взаимосвязи ФА с количественными характеристиками когнитивного статуса	170
6.5.3.2. Анализ взаимосвязи ФА с выраженностью когнитивных нарушений	173
6.5.3.3. Различия ФА при различных вариантах ПИКН	178
6.6. Обсуждение результатов и заключение	180
ГЛАВА 7. ДИНАМИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	190
7.1. Общая характеристика пациентов, наблюдавшихся в динамике	190
7.2. Динамика когнитивного статуса пациентов первой подгруппы	190
7.3. Анализ динамики когнитивного статуса и определяющих ее показателей во второй подгруппе	191
7.4. Взаимосвязь цитокиновых профилей в остром периоде инсульта и когнитивного статуса в восстановительном периоде	199
7.5. Интегральные модели прогнозирования когнитивного статуса в восстановительном периоде	201
7.6. Влияние когнитивного статуса в остром периоде инсульта на функциональный статус в восстановительном периоде	202
7.7. Обсуждение результатов и заключение.	202
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	207
ВЫВОДЫ	227
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	229
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	230
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	231
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	233
ПРИЛОЖЕНИЕ 4	235
ПРИЛОЖЕНИЕ 5	236
ПРИЛОЖЕНИЕ 6	237
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	245

Список сокращений

6-COMT – 6-сульфатоксимелатонин
A β 40 – амилоид-бета 40
FAB – батарея лобных тестов
IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
MMSE – краткая шкала оценки психического статуса
MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций
NIHSS – шкала инсульта Национального Института Здоровья
NS – уровень статистической значимости более 0,05
БА – болезнь Альцгеймера
БМС – болезнь мелких сосудов
ВПП – верхний продольный пучок
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДИ – доверительный интервал
ДТИ – диффузионно-тензорное изображение
ЗНБК – задняя ножка внутренней капсулы
ИЛ-интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КИМ – комплекс «интима-медиа»
КН – когнитивные нарушения
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МВД – медиальная височная доля
МТ – мозолистое тело
НФОП – нижний фронто-окципитальный пучок
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПБВ – патология белого вещества
ПВД – постинсультная деменция
ПИКН – постинсультные когнитивные нарушения
ПИМД – постинсультная мнестическая дисфункция
ПНБК – передняя ножка внутренней капсулы
СВБ – семантическая вербальная беглость
СоКН – сосудистые когнитивные нарушения
СРП – С-реактивный протеин
ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТПС – тест пяти слов
ТРЧ – тест рисования тасов
ТШ – таблицы Шульце
УКН – умеренные когнитивные нарушения
ФА – фракционная анизотропия
ФНО – фактор некроза опухоли
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЦНП – цитокиново-нейротрофический профиль
ЦП – цингулярный пучок

Введение

Актуальность проблемы. Инсульт представляют собой растущую медицинскую, социальную и экономическую проблему, размах которой приобретает черты эпидемии [445]. Несмотря на относительно стабильные показатели заболеваемости и снижение уровня смертности в течение двух последних десятилетий отмечается рост числа лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности и смертей, связанных с инсультом [432]. Ежегодно около 16 млн. людей в мире переносят первый инсульт, из них около 5,7 млн. умирают, а 5 млн. остаются функционально ограниченными [809]. Инсульт является второй по частоте причиной смертности и основной причиной инвалидности в мире [432]. В Российской Федерации проблема инсульта не менее актуальна и некоторыми учеными даже рассматривается как «чрезвычайная» [6, 34, 35, 36, 91]. В нашей стране проживает свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста и к труду возвращается лишь каждый четвертый больной [51, 82, 103]. 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 [1, 8, 13, 14, 15, 54, 83, 90, 109]. Инвалидизация вследствие инсульта связана не только с его двигательными последствиями, но и с когнитивными нарушениями (КН), риск развития которых после инсульта возрастает в 5-8 раз [593]. Несмотря на несомненные достижения в данной сфере, проблема негативного влияния постинсультных когнитивных нарушений (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 [296]. В 2010 году в мире насчитывалось более 35 млн. лиц с деменцией, и удвоение этого числа прогнозируется каждые 20 лет [845]. Важность изучения причин, патогенеза, разработки унифицированной классификации, своевременной диагностики и коррекция ПИКН обусловлены целым рядом причин. Так, показано, что пациенты с ПИКН имеют больший риск развития повторного инсульта [286, 689], а пациенты с нарушением регуляторных функций характеризуются плохим реабилитационным прогнозом и неблагоприятным функциональным исходом [267, 402]. Таким образом, наличие ПИКН является крайне неблагоприятным проявлением инсульта ввиду снижения долгосрочной выживаемости, высокой смертности, значительной степени зависимости от окружающих, низкой

функциональной активности, бытовой, социальной и профессиональной дезадаптации [55, 75].

Значительная гетерогенность как КН, в целом [38, 39, 41, 42, 87, 111, 112], так и ПИКН [16, 24, 58] обуславливает и малую изученность их патогенеза. Как правило, исследователи ограничиваются описанием факторов риска и отдельных механизмов. Так, развитие ПИКН связывают с поражением стратегических зон мозга, болезнью мелких сосудов (БМС) – универсальным механизмом формирования сосудистых КН, а также сочетанием цереброваскулярного заболевания с болезнью Альцгеймера (БА) [19, 819]. Комплексных же исследований по многофакторному изучению различных механизмов патогенеза ПИКН и соотнесению его с клиническими вариантами заболевания не проводилось. Необходимость поиска специфических биомаркеров у больных инсультом продиктована тем, что нейropsychологические подходы к классификации ПИКН не позволяют достоверно разграничить различные их патогенетические, а, следовательно, и клинические варианты. В качестве комплексного и инновационного подхода к изучению феномена ПИКН нами предложена интегральная оценка маркеров нейровоспаления, которое является важнейшим патогенетическим звеном инсульта, КН и БА; нейродегенерации, нейропротекции, а также структурных церебральных факторов.

Основным процессом, связывающим сердечно-сосудистые факторы риска с повреждением сосудов и нейронов, считается воспаление [899]. Так, показано, что инфаркт мозга вызывает вторичное, зачастую, отсроченное, поражение мозга за счет нейровоспаления [635]. Выраженность системного воспаления связана с тяжестью клинических проявлений инсульта и его исходом, а его подавление в экспериментальных моделях уменьшает размер инфаркта и неврологический дефицит [379]. С другой стороны, иммунный ответ оказывает положительное влияние на ишемизированный мозг путем устранения некротического детрита и стимуляции секреции нейротрофических факторов [469]. Острое нейровоспаление обусловлено ответом резидентных иммунных клеток, микроглии, а так же инфильтрацией мозга периферическими иммунными клетками [636]. Данный ответ приводит к выработке повреждающих медиаторов воспаления, включая интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли (ФНО α) [532]. Известно, что разрешение воспаления в мозге, аналогично системному воспалению, связано с продукцией противовоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-10, а также трофических факторов, которые подавляют воспаление и оказывают нейропротективное действие на выжившие клетки [469].

Мощным нейротрофическим фактором является инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), мультифункциональный пептидный гормон, схожий молекулярной структурой с

инсулином [545]. В последнее десятилетие показана роль пептида в процессе старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой и онкологической патологии [834]. На животных моделях выяснено, что введение IGF-1 в ликвор при остром инфаркте мозга обладает выраженным подавляющим действием на индуцированный инсультом иммунный ответ в виде угнетения экспрессии как про-, так и противовоспалительных цитокинов [193]. Выявлено, что уровень IGF-1 в сыворотке при ишемическом инсульте снижен по сравнению с контролем и является независимым маркером функционального исхода через 3 месяца или смерти [514]. Также показано, что низкий уровень гормона у лиц старше 65 лет связан с умеренными КН [161]. Несмотря на теоретические предпосылки, применительно к проблеме ПИКН IGF-1 не исследовался. Эффективность нейротрофической терапии показана при хроническом нарушении мозгового кровообращения, инсульте, ПИКН и связанных с инсультом речевых нарушениях [11, 56, 84, 96].

Исход постишемического воспалительного процесса во многом зависит от баланса между активностью провоспалительных цитокинов и противовоспалительных (нейропротекторных) механизмов [913]. При этом не ясно, играет ли нейровоспаление однозначно положительную или отрицательную роль при инсульте [934] и, тем более, совершенно не известно его значение при ПИКН.

Клинические данные указывают на то, что комбинация инсульта и БА приводит к утяжелению ПИКН [931], поэтому целесообразным представляется оценка у пациентов с инсультом биомаркеров БА, одним из которых является концентрация β -амилоида в ликворе [793], роль которого в развитии ПИКН также не оценивалась.

Эпифизарный гормон мелатонин обладает плеiotропным действием, заключающимся в модуляции циркадианного ритма, связывании свободных радикалов, влиянии на иммунитет и воспаление, а также подавлении окисления биомолекул. Значительное число исследований посвящено роли мелатонина при старении и возраст-ассоциированной патологии [2, 678]. Доказано, что изменение циркадианной выработки мелатонина вовлечено в развитие дегенеративных изменений мозга, которые имеют место уже при нормальном старении, но усиливаются при возраст-ассоциированных заболеваниях, в частности, БА и сердечно-сосудистой патологии [3, 4, 411]. В экспериментальных исследованиях показаны нейропротекторные свойства мелатонина при инфаркте мозга, которые связаны с уменьшением оксидантного повреждения, регуляцией уровня ионов кальция, антиапоптозной активностью, защитой глиальных клеток и противовоспалительным эффектом [148, 430, 586, 588, 597, 662]. Кроме того, выявлено, что количественные и качественные изменения секреции мелатонина связаны с

КН [411, 585]. Ранее нами впервые было показано, что секреция мелатонина в остром периоде ишемического инсульта связана с когнитивным статусом больных [63], что явилось отправной точкой в развитии данной темы.

Роль отдельных церебральных изменений, таких как острый инфаркт, хроническая ишемия, патология белого вещества и атрофия в развитии ПИКН крайне противоречива. С одной стороны, считается, что развитие постинсультной деменции (ПИД) не связано с характеристиками очага инсульта, также как и с перенесенным инсультом [690]. С другой стороны, существует точка зрения, что церебральные инфаркты являются основной причиной сосудистых когнитивных нарушений (СоКН) [899]. Продолжает обсуждаться позиция, согласно которой основное значение в отношении риска развития ПИД имеют стратегические инфаркты [867]. По мнению других исследователей, патология белого вещества (ПБВ) мозга считается самым важным фактором, определяющим развитие КН у пациентов после инсульта [326, 479].

Метод диффузионно-тензорного изображения может быть использован для оценки целостности трактов белого вещества головного мозга после инсульта [332, 423, 599] и представляется перспективным в изучении его адаптивных изменений, в основе которых лежит постинсультная нейропластичность [26, 33]. Целостность параллельно устроенных трактов отражает фракционная анизотропия (ФА), а ее снижение свидетельствует о демиелинизации или дегенерации [785, 915]. Показано, что при инсульте снижается ФА, в частности, нисходящих моторных трактов [922]. Пациенты с БА и СоКН имеют низкую ФА различных зон мозга, которая коррелирует с когнитивным статусом [121, 357]. Роль микроструктурных изменений головного мозга в развитии и течении ПИКН остается практически не изученной. Исследований, в которых бы комплексно оценивался вклад рассмотренных выше факторов и механизмов в развитие ПИКН вообще не проводилось.

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.

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

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 исследования.

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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 40 на когнитивный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

5. 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.

6. Впервые описаны особенности пациентов с нормальным когнитивным статусом, дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями, связанные с состоянием цереброваскулярного здоровья, тяжестью поражения и адекватностью воспалительного ответа на инсульт, а также величиной когнитивного резерва.

7. 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.

8. 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-окципитальный 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 (дисрегуляторные, 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-сульфатоксимелатонин (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 соотнесении результатов теста FАВ, таблиц Шульте, а также теста пяти слов и включающая дизрегуляторный, дисмнестический и смешанный вариант 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 40 в ликворе, являющееся 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 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.

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.

Личный вклад диссертанта в исследование. Автором самостоятельно произведен обзор литературы по проблемам диссертации, сформулирована гипотеза, цель и задачи научного исследования. Лично проведено нейропсихологическое тестирование и сбор клинично-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных у 327 пациентов в остром периоде и 59 больных в восстановительном периоде ишемического инсульта. Собственноручно в неврологическом отделении для больных с ОНМК Регионального

сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ№4 выполнена люмбальная пункция 70 пациентам в остром периоде инсульта. Лично 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. Приносим 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. акад. 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.

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. ак. 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», посвященная 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.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактический и реабилитационный процесс неврологического отделения для больных с ОНМК и отделения медицинской реабилитации Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ№4» г. Перми, первичных сосудистых отделений ГАУЗ ПК «ГКБ№3» г. Перми, МСЧ №9 г. Перми, МСЧ №6 г. Перми, Центра когнитивный нарушений г. Перми. Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для врачей-интернов, клинических ординаторов и курсантов кафедр неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор В.В. Шестаков), неврологии имени В.П. Первушина (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.И.Кравцов), медицинской реабилитации и спортивной медицины (зав. кафедрой – доктор медицинских наук В.Г. Черкасова) ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 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 работы отечественных и 830 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 65 рисунками.

Глава 1. Современное состояние вопроса о постинсультных когнитивных нарушениях

1.1. Классические представления о ПИКН.

1.1.1. История вопроса, дефиниция и диагностические критерии ПИКН.

Согласно определению Н.Н. Яхно под КН понимают субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средним возрастным и образовательным уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функций различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [31].

С начала 60-х годов прошлого века понимание роли цереброваскулярной патологии в развитии КН значительно эволюционировало, что, в свою очередь, привело к изменению терминологии. До этого в качестве основной непосредственной причины деменции у пожилых рассматривалась церебральная гипоперфузия, возникающая вследствие атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий. В последующее десятилетие в результате клинических и радиологических исследований появились доказательства того, что отдельные инфаркты мозга также могут влиять на когнитивный статус. В 1960 году С. Miller Fisher установил, что в большей степени «цереброваскулярная деменция является следствием больших и малых инсультов», нежели гипоперфузии [412]. Далее, в 1974 году была разработана концепция мультиинфарктной деменции и создана «ишемическая шкала» для разграничения ее с БА. Данный термин использовался для идентификации пациентов, у которых деменция развилась после множественных, реже, одного инсульта [443].

В последующее за описанием мультиинфарктной деменции десятилетие было показано, что не только множественные инфаркты, но и другие сосудистые очаги негативно влияют на когнитивный статус. Это привело к развитию концепции сосудистой деменции и описанию ее клинических подтипов, а именно, мультиинфарктной деменции; деменции, связанной со стратегическим инфарктом; деменции вследствие БМС, гипоперфузии и кровоизлияния [299, 558]. В 90-е годы несколькими группами экспертов были разработаны диагностические критерии сосудистой деменции, основанные на консенсусе, а не на эмпирических данных [315, 739, 901]. Вслед за этим, в свете результатов новых научных исследований и социальных изменений, БА сменила сосудистую деменцию на позиции ведущей причины деменции [418].

С середины 90-х годов роль сосудистых факторов в развитии КН была вновь пересмотрена. Кроме того, произошло смещение акцента на идентификацию лиц с умеренными когнитивными нарушениями (УКН), по отношению к которым терапевтические мероприятия максимально эффективны [45, 47, 49, 68, 69, 442]. В настоящее время под УКН понимают синдром, характеризующийся объективным снижением когнитивного статуса не более, чем на 1,5 стандартных отклонения от нормативных данных без нарушения ежедневной активности [211].

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) является одной из причин УКН, вследствие чего некоторые авторы предлагают для данных больных использовать термин «умеренные сосудистые когнитивные нарушения» [839, 898], тогда как УКН относить к додементной стадии БА [606]. Термин «амнестические умеренные когнитивные нарушения» используется для идентификации лиц, находящихся в группе риска развития БА. Первоначальное понимание УКН как состояния, ключевым элементом которого является мнестическая дисфункция, изменилось и в настоящее время помимо амнестического варианта выделяют также «амнестический плюс», «неамнестический монодоменный» и «неамнестический мультидоменный» подтипы [671].

Понятие «сосудистые когнитивные нарушения» охватывает все познавательные расстройства, связанные с ЦВБ, от УКН до деменции [22]. Иначе говоря, сосудистые КН являются синдромом, характеризующимся наличием инсульта или безинсультного, в том числе, субклинического сосудистого поражения мозга в сочетании с КН, вовлекающим по крайней мере один когнитивный домен [66, 70, 71, 899]. Таким образом, с начала XX столетия СоКН сменили сосудистую деменцию в роли парадигмы, иллюстрирующей связь между сосудистыми факторами риска и КН [20, 435]. Следует заметить, что достоянием отечественной ангионеврологии является концепция дисциркуляторной энцефалопатии, гормонично сочетающая нозологические, патогенетические и клинические аспекты формирования КН при цереброваскулярной патологии [69, 104].

После инсульта может развиваться спектр КН от умеренных до деменции, которые в совокупности образуют континуум ПИКН [25, 72, 112, 265]. Переходя к вопросу о диагностических критериях ПИКН, следует заметить, что временной интервал (3-6 месяцев), отражающий причинно-следственную связь между инсультом и развитием КН, является, согласно мнению большинства авторов, основой диагностики синдрома [67, 199, 200, 350]. При этом, по мнению G. Rodriguez (2015), является не логичным определять деменцию в соответствии со скоростью ее развития или продолжительностью. Ученый считает, что не совсем удачным является 6-месячный интервал, по причине того, что многие формы деменции развиваются за более короткое время (болезнь Крейцфельда-

Якоба, хроническая гидроцефалия у взрослых), и, с другой стороны, некоторые синдромы помрачения могут длиться неделями и требовать дифференциации с деменцией [351, 713].

В научных исследованиях в качестве диагностического инструмента часто используются критерии NINDS–AIREN [901]. Так или иначе, все критерии ПИКН основываются на трех основных принципах: наличие КН по данным нейропсихологического тестирования; перенесенный инсульт или признаки ЦВБ по данным нейровизуализации; взаимосвязь между указанными феноменами [899].

Трехмесячный временной промежуток между развитием инсульта и появлением ПИКН, предлагаемый некоторыми авторами [340], другими считается необязательным, так как симптомы могут развиваться и позднее [899].

В настоящее время не существует критериев для квалификации когнитивного статуса, являющегося промежуточным между нормальным старением и деменцией для пациентов, перенесших инсульт [344], что определяет необходимость дальнейшего глубокого изучения данной проблемы.

1.1.2. Актуальность изучения ПИКН. Деменция и инсульт представляют собой растущую медицинскую, социальную и экономическую проблему. В 2010 году в мире насчитывалось более 35 млн. лиц с деменцией, и удвоение этого числа прогнозируется каждые 20 лет [845]. Инсульт является второй по частоте причиной смертности и основной причиной инвалидности в мире [432]. В Российской Федерации проблема инсульта не менее актуальна и даже рассматривается как «чрезвычайная». В нашей стране проживает свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста и к труду возвращается лишь каждый четвертый больной [82, 102, 103]. Реализация сосудистой программы в России позволила в последние годы добиться значительных успехов в лечении и реабилитации больных с инсультом, что проявляется снижением смертности и инвалидности [8, 13, 14, 15, 54, 109]. 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, числом повторных госпитализаций и увеличением экономических затрат [296].

Важность изучения патогенеза, разработки унифицированной классификации, своевременной диагностики и коррекции ПИКН обусловлена целым рядом причин. Так, показано, что пациенты с ПИКН имеют больший риск развития повторного инсульта [689], что нашло подтверждение в недавнем метаанализе [286]. Young Ho Park et al. (2015)

изучили влияние характера КН на функциональный статус пациентов через 3 месяца после инсульта и выявили, что пациенты с нарушением регуляторных функций имели менее благоприятный функциональный исход в отличие от больных с нарушением зрительно-пространственных функций, речи и памяти [402]. Считается, что наличие дизрегуляторного синдрома является наиболее важным фактором, определяющим плохой реабилитационный прогноз и низкий функциональный статус [267]. Примечательно, что КН снижают индекс Бартеля пациентов даже при лакунарном инсульте. [285, 559, 765].

1.1.3. Эпидемиология деменции и ПИКН. Общая распространенность деменции в развитых странах составляет 5-10% среди лиц старше 65 лет. Распространенность БА удваивается каждые 4,3 года, а сосудистой деменции – каждые 5,3 года [424]. С введением концепции СоКН, их распространенность стала меняться в сторону увеличения [623]. Несмотря на меньшее число эпидемиологических исследований и, соответственно, недостаточное количество достоверных данных о распространенности УКН и деменции в России, по косвенным признакам и результатам небольших срезовых исследований можно судить о чрезвычайной значимости данной проблемы для нашей страны [28, 37, 40, 43, 46, 48, 66, 70, 72, 73].

По результатам основных крупных исследований частота развития ПИКН варьирует в раннем восстановительном периоде заболевания от 27 до 73% [263, 284, 392, 397, 418, 480, 482, 569, 624, 679, 703, 706]. Еще в исследовании Barba et al. показано, что практически у трети пациентов после инсульта через 3 месяца диагностируется деменция, причем, у большинства она достигает тяжелой степени [688]. На популяции участников Фрамингемского исследования (212 пациентов с инсультом моложе 95 лет без деменции до заболевания) было показано, что инсульт повышает риск развития деменции (другие виды КН не анализировались) в 2 раза в течение 10 лет вне зависимости от возраста, пола, уровня образования, латерализации очага и типа инсульта. ПИД развилась у 19% пациентов с инсультом и 11% лиц группы контроля. У 51% больных отмечалась сосудистая деменция. При этом у 37% пациентов определяется смешанная деменция, что свидетельствует о том, что сочетание сосудистой и нейродегенеративной патологии может служить основой развития ПИД. В группе контроля основной причиной деменции (у 79% больных) явилась БА [339].

T.S. Chaudhari et al. (2014) обследовали 102 пациента через 6 месяцев после ишемического или геморрагического инсульта и выявили КН у 45% больных, а ПИД (по критериям NINDS–AIREN) – у 18,6% обследованных [266]. Перекрестные исследования из 10 стран продемонстрировали, что около 30% выживших после инсульта больных имеют КН (снижение результата MMSE менее 27 баллов) [178]. В странах Европы, таких

как Великобритания и Швеция, распространенность КН через 3 месяца после инсульта по результатам MMSE составляет от 24 до 39%, тогда как при использовании всестороннего нейропсихологического исследования достигает 96% [448]. По данным нидерландского исследования после первого ишемического инсульта КН по результатам MMSE определяются у 70% больных [346]. В соответствии с выводами норвежского исследования 57% пациентов после первого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) имеют КН в течение 1 года от начала заболевания [484]. Недавнее французское исследование также выявило частоту развития КН в первые 3 месяца после инсульта около 50% [681].

Soledad Serrano et al. (2007) показали, что через 3 месяца после инсульта УКН определяются у 19,6%-26,9% больных, через 12 месяцев – у 26,8%-39,5% и через 2 года – у 21%-36,6% пациентов, перенесших инсульт в зависимости от методики их диагностики [421].

L. Mellon et al. (2015) наблюдали 256 больных через 6 месяцев после ишемического инсульта при помощи MoCA и показали наличие КН более чем у половины пациентов [291]. Yanji Qu et al. (2015) изучили когнитивный статус 599 пациентов в среднем через 4,5 года после ишемического инсульта (при помощи MoCA и MMSE) и выявили КН у 81% пациентов с распространенностью УКН 49% и сосудистой деменции – 32% [703].

Carmen S. van der Zwaluw et al. (2011) провели скрининговое нейропсихологическое обследование 287 пациентов с первым ишемическим инсультом в первую неделю пребывания в стационаре и показали, что среднее значение MMSE у пациентов составило 24 балла, а снижение результата шкалы менее 24 наблюдалось у 35% больных [278]. Примечательно, что КН, затрудняющие социальную активность, наблюдаются и у молодых пациентов, перенесших инсульт (в возрасте до 47 лет) несмотря на хорошее моторное восстановление [643].

Таким образом, по современным эпидемиологическим данным частота развития КН в восстановительном периоде ишемического инсульта хорошо изучена и является крайне высокой, тогда как число исследований данной проблемы в остром периоде заболевания на удивление мало, и, соответственно, представления о ней значительно ограничены. Это особенно странно с учетом того, что именно в остром периоде заболевания КН влияют на реабилитационный процесс (ПИКН могут служить как объектом, так и барьером для ранней нейрореабилитации) и обладают прогностической ценностью в плане дальнейшего моторного, когнитивного и функционального восстановления больных.

1.1.4. Нейропсихологическая характеристика ПИКН. Концепция гетерогенности когнитивных нарушений. Определение когнитивно-поведенческих

расстройств, которые указывают на патогенетический тип деменции, является неотъемлемым элементом диагностики КН. По Rodríguez G. (2015) выделяют четыре основных вида КН, в том числе, дефицит памяти, очаговый когнитивный дефицит, дизрегуляторный синдром и множественные КН. СоКН не имеют специфического нейропсихологического профиля и могут проявляться снижением внимания, регуляторных функций, речи, зрительно-пространственных функций и памяти различной выраженности. Причем, указанные симптомы образуют комбинации, зависящие от размера и локализации сосудистого очага [351].

В соответствии с точкой зрения G. Rodriguez, не корректным является представление о том, что сосудистая деменция является патогенетическим синдромом, отражающим разные фенотипы, как болезнь Паркинсона или БА. В действительности, сосудистая деменция является синдромом, клиническая гетерогенность которого связана с субстратом, имеющим в основе множественные и разнообразные структурные и патогенетические факторы [440, 618]. По сути, данный термин относится к группе синдромов, таких как деменция на фоне серии инфарктов вследствие окклюзии крупной артерии (классическая мультиинфарктная деменция) или на фоне БМС с множественными лакунарными инфарктами (лакунарный статус) и хронической ишемией белого вещества головного мозга [253, 440, 623].

Мультиинфарктная деменция, основными причинами которой являются окклюзия, тромбоз крупной артерии или кардиоэмболия, является, вероятно, наиболее распространенным типом сосудистой деменции [135, 612]. Мультиинфарктная деменция может отражать множественные лакуны (лакунарный статус) или мультифокальные тромботические или эмболические инфаркты или их комбинацию [135, 396, 612, 682]. В типичном случае пациент может перенести несколько малых ишемических инсультов без остаточного неврологического дефицита. В зависимости от расположения инфаркта КН могут проявиться как на ранней, так и на поздней стадии. Характерной чертой является неодинаковая степень нарушения различных когнитивных функций. Деменция имеет прогрессирующий характер, и эффекты инсультов накладываются друг на друга [664].

В нескольких исследованиях продемонстрировало, что основными нейропсихологическими феноменами при СоКН и сосудистой деменции являются регуляторные нарушения и замедление психомоторных процессов [347, 565], тогда как память может быть не нарушена [898]. При этом показано, что пациенты с умеренными ПИКН могут иметь широкий спектр познавательных расстройств, в том числе снижение памяти [838].

Несмотря на частую встречаемость дизрегуляторных нарушений при цереброваскулярной патологии, они не считаются ее специфическим проявлением, в отличие от облигатности мнестического дефицита при БА, считающегося ее маркером [660, 706]. Вопрос идентификации нейропсихологического паттерна СоКН осложняется превалированием смешанных форм, которые встречаются чаще, чем «чистые» варианты БА и СоКН. Кроме того, сама гетерогенность церебро-васкулярной патологии (локализация, число, размер инфарктов и др.) ставит под сомнение возможность описания унифицированного профиля СоКН [899].

В большинстве исследований детализации нейропсихологического профиля ПИКН не проводилось, так как их предметом, как правило, являлось изучение факторов риска, особенностей течения и прогноза познавательного дефицита. В целом, показано, что для ПИКН более характерно вовлечение одного когнитивного домена, нежели мультидоменное поражение [490].

При изучении 50 пациентов в восстановительном периоде лакунарного инсульта было продемонстрировано, что характер ПИКН зависит от их выраженности. Так у пациентов с ПИД наблюдался дефицит памяти, скорости психических процессов и вербальной продукции, тогда как у пациентов с умеренными ПИКН отмечался только дефицит внимания. При более глубоком нейропсихологическом анализе было выявлено, что группе пациентов с умеренными ПИКН также свойственно нарушение выполнения тестов, характеризующих корково-подкорковые пути (преимущественно, исполнительных функций) и депрессивные симптомы, которые не коррелировали с результатами нейропсихологических тестов. У данных пациентов наблюдались нарушения зрительно-пространственных функций, вербальной беглости и абстрактного мышления. Интересно, что даже пациенты с условно нормальным когнитивным статусом (по данным MMSE и ADL) имели снижение вербальной беглости, зрительно-пространственных функций, внимания, праксиса, категоризации и абстрактного мышления [644]. Основным ограничением данного исследования является малый размер группы. Схожие результаты публиковались и ранее [641].

Крупных исследований, посвященных подробному нейропсихологическому анализу КН в остром периоде ишемического инсульта, не проводилось.

Дизрегуляторный синдром. Как было сказано выше, регуляторные нарушения являются одним из ключевых нейропсихологических феноменов СоКН. Термин «исполнительные функции» подразумевает психические функции, которые контролируют другие способности и преимущественно проявляются в необычных ситуациях, требующих решения новых, сложных или противоречивых задач. Предпочтительным

является именно термин «дизрегуляторный синдром», так как нарушение исполнительных функций возможно не только при поражении лобных долей. Исполнительные функции во многом пересекаются с процессами внимания (селекция, разделение и поддержание), что отражено в используемом некоторыми авторами термине «надзирающая система внимания» [433, 816, 866].

Дизрегуляторный синдром объединяет когнитивные и поведенческие нарушения [367, 396], которые соотносятся с двумя анатомо-функциональными отделами лобных долей. Дорсолатеральная префронтальная зона первично вовлечена в процесс пространственного и концептуального мышления, а вентральная префронтальная кора преимущественно участвует в эмоциональной обработке информации [627].

Поведенческие нарушения в качестве основных проявлений включают общую гипоактивность с абулией, факультативными проявлениями могут быть апатия и аспонтанность. Возможно развитие гиперактивности с отвлекаемостью и импульсивностью, а также нарушением торможения. Пациентам свойственно возникновение персевераций, стереотипного поведения и синдрома зависимости от окружающей обстановки (манипуляционного, имитационного или утилизационного поведения). Другими подтверждающими признаками поведенческих нарушений при дизрегуляторном синдроме являются нарушение эмоционального и социального поведения, потеря эмпатии, анозогнозия, конфабуляции и редупликативные парамнезии, нарушение сексуального поведения, гиперорализм и нарушение контроля мочеиспускания [413, 553, 577, 818].

Когнитивный вариант синдрома включает нарушение инициации и подавления ответа, фокусировки внимания, трудности определения правила и решения проблем, сложности планирования, генерации информации и координации задач, нарушение процессов разделения и поддержания внимания, дефицит рабочей памяти, а также слабость стратегического мнестического процесса, извлечения и селекции воспоминаний [210, 434, 570, 657, 658, 809, 817, 865, 906]. Когнитивная составляющая дизрегуляторного синдрома обусловлена вовлечением нейронального круга, связанного с дорсолатеральной фронтальной корой, тогда как поведенческая – поражением связей между латеральной орбитальной и передней цингулярной корой [815].

Показано, что дизрегуляторный синдром является основным когнитивным проявлением БМС как при лакунарном статусе, так и при болезни Бинсвангера [17, 29, 896].

Ряд исследований демонстрируют высокую частоту развития синдрома после инсульта. Sachdev et al. (2004) обследовали 170 пациентов с инсультом и ТИА без

деменции в анамнезе через 3-6 месяцев. По мнению исследователей, дизрегуляторный синдром не только является маркером СоКН, но также позволяет разграничить СоКН и сосудистую деменцию, при которых наблюдаются как количественные, так и качественные различия в состоянии исполнительных функций [852].

Дефицит определения правила, абстрактного мышления и переключаемости внимания наблюдается у каждого пятого больного, тогда как замедление ответа вследствие снижения внимания – у 40% пациентов, перенесших инсульт [435]. Исследование GREFAX показало, что поведенческий и когнитивный варианты дизрегуляторного синдрома наблюдаются при инсульте в 25% и 29% случаев соответственно. Самым частым поведенческим нарушением является гипоактивность с апатией и анозогнозией, а ведущим когнитивным проявлением – нарушение генерации информации и дедукции [378].

Литературные данные о взаимосвязи между локализацией инфаркта мозга и нейропсихологическими особенностями КН достаточно противоречивы. Так, показано, что как передние, так и задние инсульты приводят к развитию феномена [403]. Инфаркты в зоне верхне-передней ветви средней мозговой артерии, вовлекая латеральные отделы лобной доли, наиболее часто провоцируют развитие когнитивного варианта синдрома с минимальными поведенческими нарушениями или без них [435]. Другой частой причиной развития дизрегуляторного синдрома является передний таламический инфаркт [645, 769]. Развитие синдрома показано также при лакунарном инсульте [401], что связано с частым поражением структур одного из пяти лобно-подкорковых кругов (хвостатое ядро, бледный шар, таламус, передняя ножка и колена внутренней капсулы) [139, 140, 531], а также БМС, которая лежит в основе данного типа инсульта [926]. Помимо локализации самого инсульта, вклад в развитие дизрегуляторного синдрома вносит патология белого вещества, атрофия медиальной височной доли и наличие доинсультных КН [270, 616, 618, 926].

Несмотря на очевидную важность изучения состояния регуляторных функций в остром периоде ишемического инсульта, крупных работ, посвященных данному вопросу, не обнаружено.

Мнестические нарушения. После острого периода инсульта нарушение эпизодической памяти является одним из наиболее часто наблюдаемых вариантов КН, наравне с дизрегуляторным синдромом и замедлением психических процессов [435]. По данным обзора 65 исследований, частота развития постинсультной мнестической дисфункции (ПИМД) у недементных пациентов составляет от 13% до 50% в первые недели после инсульта и от 11% до 31% через год и более [790].

Soo-Jin Cho et al. (2014) изучили когнитивный статус 353 пациентов через 3 месяца после ишемического инсульта и выявили, что КН имели место у 221 пациента, сосудистые УКН были обнаружены у 141 больного, среди которых у 41% пациентов было диагностировано нарушение памяти. Исполнительные и активационные функции были нарушены в 96% и 68% случаев соответственно. У 12% пациентов отмечались амнестические монодоменные СоКН, у 30% больных – амнестические мультидоменные СоКН, у 40% пациентов – неамнестические монодоменные и у 18% больных – неамнестические мультидоменные СоКН. Сочетание дефицита памяти с регуляторными нарушениями наблюдалось у 26% больных. Мнестическая дисфункция была ассоциирована с мужским полом, левополушарным инсультом, поражением базальных ядер или внутренней капсулы [683].

Для ПИМД типично, что воспроизведение информации улучшается при предоставлении пациенту подсказки [435]. Трудности запоминания могут быть связаны с дефицитом внимания, снижением скорости обработки информации и рабочей памяти, при этом усвоенная информация хорошо сохраняется. У пациентов с СоКН остается сохранной вербальная память, что отличает их от больных с БА [853]. Нарушение зрительной памяти более выражено, чем вербальной, но структура его остается такой же. Патологическая забывчивость является основным дифференциальным маркером между БА и СоКН [659, 660, 907].

Интересным представляется вопрос о патогенезе ПИМД, учитывая, что инсульт не так часто вовлекает структуры, непосредственно отвечающие за память [205, 208, 446]. К нарушению памяти может приводить первичное поражение гиппокампа или амигдалы, что наблюдается достаточно редко [435]. Нарушение памяти после инсульта может отражать гипотезу, согласно которой память является интегральной функцией нейронной сети, соединяющей несколько отделов мозга, включая медиальную височную долю, передние ядра таламуса, маммилярные тела, свод и префронтальную кору – так называемый «круг Пейпеца». Соответственно, инфаркт мозга, поражающий какую-либо структуру, относящуюся к кругу Пейпеца, может вызвать ПИМД. Поражение вне лимбической системы также может вызвать мнестический дефицит за счет нарушения перцептивных или когнитивных процессов, участвующих в формировании памяти и воспроизведении информации. Мнестический процесс требует высокого уровня бодрствования, мотивации, усилия, стратегии и сохранности других первичных когнитивных процессов. Поражение лобных долей нарушает исполнительные функции, которые, как было сказано выше, модулируют внимание, усилия и торможение [435].

Кроме того, нарушение памяти после инсульта может усугубиться у пациентов с уже имеющейся атрофией медиальной височной доли или ПБВ [187, 331, 404, 583, 783, 891].

Профиль дефицита памяти зависит от локализации очага. Так нарушение стратегического процесса памяти с ложным узнаванием и высокой эффективностью подсказок специфично для вовлечения лобных долей [435]. Инфаркт в зоне левой задней мозговой артерии может вызвать глубокий дефицит вербальной памяти [855], тогда как поражение в бассейне правой задней мозговой артерии – нарушение зрительной и пространственной памяти [457]. Несмотря на то, что инфаркт в бассейне задней мозговой артерии редко вовлекает сам гиппокамп, который кровоснабжается передней хориоидальной артерией, он может приводить к поражению коллатерального перешейка, через который афферентная информация поступает в тенториальную кору и гиппокамп [906].

Схожая с поражением гиппокампа латерализация мнестических нарушений наблюдается и при поражении передних таламусов [222]. Поражение левого таламуса может привести также к развитию аномии [198]. Вовлечение нижней части колена внутренней капсулы также может проявиться нарушением памяти вследствие поражения передней ножки таламуса, осуществляющей его взаимосвязь с префронтальной корой [305].

В то же время комплексных исследований по изучению распространенности и категоризации мнестических дисфункций в остром периоде заболевания не проводилось.

Острый когнитивный дефицит. КН могут не только являться следствием инсульта, но и быть его первым и, зачастую, основным проявлением. Острые КН описаны у пациентов с большими ишемическими очагами и, несмотря на то, что данные нарушения могут регрессировать, то есть, протекать по типу транзиторных КН, их восстановление не всегда идет параллельно восстановлению двигательных нарушений [275, 859]. Транзиторные КН часто выявляются при ТИА и малом ишемическом инсульте в первую неделю и у большинства пациентов носят скрытый характер. У ряда пациентов КН определяются даже после регресса моторного дефицита. Пациенты с транзиторными КН имеют повышенный риск дальнейшего когнитивного снижения, несмотря на одинаковый исходный уровень MMSE. Это может быть связано с тем, что транзиторный характер КН может свидетельствовать о когнитивной уязвимости и низком когнитивном резерве пациента [880]. Также, не исключено, что транзиторные КН изменяют траекторию когнитивного снижения. В частности, показано, что делирий и системные заболевания ускоряют прогрессирование БА [336]. Одной из причин остро развившихся КН может быть делирий, частота развития которого у госпитализированного пациента с инсультом

составляет примерно 24% [306, 336]. Делирий преимущественно проявляется нарушением внимания [582], что затрудняет его дифференциацию с СоКН, и связан с риском развития ПИД [664]. Острый мнестический дефицит также достаточно часто наблюдается при инсульте, но редко бывает изолированным [435].

Мы также не обнаружили исследований, в которых бы изучался феномен острого изолированного когнитивного дефицита у пациентов с ишемическим инсультом в контексте взаимосвязи с клиническими и инструментальными данными. В целом, можно заключить, что комплексных исследований, посвященных особенностям нейропсихологического профиля и его клинической и патогенетической классификации в остром периоде ишемического инсульта не проводилось.

1.1.5. Этиология ПИКН с точки зрения классических представлений.

Роль социально-демографических и сердечно-сосудистых факторов риска.

Наличие независимого влияния сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР) на развитие ПИКН остается противоречивым. Так ряд исследований не подтверждают данную взаимосвязь [263], тогда как другие рассматривают гипертоническую болезнь, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца в качестве независимых факторов риска развития ПИКН [388, 485]. Согласно данным, полученным в Фрамингемском исследовании, не было найдено непосредственного влияния индивидуальных факторов риска инсульта (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение, фибрилляция предсердий) на вероятность развития ПИД, что может указывать на то, что данные факторы могут повышать риск состояния, лишь увеличивая риск развития инсульта [339]. С другой стороны, согласно результатам недавнего исследования, КН через 6 месяцев после ишемического инсульта ассоциированы с женским полом и ЦВБ в анамнезе. Пациенты, принимавшие назначенные антигипертензивные препараты и антикоагулянты, имели меньший риск развития ПИКН [291].

Jefferson et al. (2015) показали, что даже в отсутствие инсульта у пожилых лиц без КН неблагоприятный сердечно-сосудистый профиль (наличие факторов риска инсульта, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение, фибрилляция предсердий) связан с худшими глобальным когнитивным статусом, названием и скоростью обработки информации, в отличие от пациентов с УКН, у которых основным фактором, влияющим на когнитивный статус, был возраст [132.]. Полученные данные, по мнению авторов, могут быть связаны с тем, что ЦВБ ускоряет развитие БА. Также они свидетельствуют о том, что системный сердечно-сосудистый статус оказывает влияние именно на познавательные функции когнитивно-здоровых лиц путем ускорения старения

мозга, тогда как у лиц с УКН большее значение приобретают факторы, связанные с отложением бета-амилоида [252, 262, 617].

Гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий, хроническую сердечную недостаточность можно объединить в так называемый «кардиоваскулярный континуум». Выявленные ассоциации между «сердечно-сосудистым здоровьем» и «здоровьем мозга» позволили предложить концепцию континуума «сердце-мозг», согласно которой заболевания кардиоваскулярного континуума путем повышения активации тромбоцитов, эмболии, и/или снижения сердечного выброса и перфузии мозга могут привести к развитию ЦВБ, которая, в свою очередь, манифестирует КН и, в дальнейшем, провоцирует развитие деменции [282].

Согласно данным проведенного крупного обзора исследований с 2004 по 2015 год основными факторами, связанными с развитием ПИКН, являются возраст, уровень образования, инсульт в анамнезе, наличие гипертонической болезни или сахарного диабета, тип и локализация инсульта, наличие депрессивных симптомов и функциональный статус [123].

Возраст. Пожилой и старческий возраст является, возможно, наиболее значимым фактором риска развития ПИКН, что было показано еще в классическом исследовании Tatemichi T. et al. (1992), а также ряде других работ [339, 340, 481, 744]. S. Das et al. (2013) продемонстрировали, что пациенты с ПИД по сравнению с больными без нее характеризуются большим возрастом и выраженной корковой атрофией [276]. Показано, что распространенность ПИКН растет экспоненциально после 65 лет [899]. С другой стороны, существует точка зрения, что возраст является менее значимым фактором риска ПИКН, нежели наличие доинсультных КН и БМС [282].

Уровень образования. Известно, что низкий уровень образования ассоциирован с развитием как сосудистой, так и постинсультной деменции [340, 481, 613, 671, 744], что может быть связано с социально-экономическим статусом пациентов, хроническими заболеваниями и нездоровым образом жизни, уровнем культуры или когнитивным резервом [382, 573]. Согласно гипотезе когнитивного резерва высокий уровень образования может повысить толерантность к когнитивному снижению [844]. Различия в образовательном уровне определяют различия в способности мозга увеличить когнитивную продуктивность за счет различного вовлечения ресурсов или использования альтернативных нейрональных сетей в течение развития нейродегенерации [800]. При этом выделяют два компонента, лежащих в основе когнитивного резерва, – нейрональный резерв и нейрональную компенсацию [799]. Ряд исследователей связывают феномен

когнитивного резерва с низким региональным мозговым кровотоком в покое и его значительным повышением в ответ на какую-либо задачу [128, 354]. Недавно показано, что когнитивный резерв может отражать способность нейрональных сетей мозга к реорганизации (надежность сети), что обеспечивает сохранение потока информации внутри сети [631]. С другой стороны, образование не влияет на скорость прогрессирования когнитивного дефицита. Примечательно также, что пациенты, занимающие административные должности, имеют более выраженные КН, чем другие [369, 381].

Курение. Роль курения как независимого фактора риска ПИКН достаточно противоречива [114, 215, 338, 339, 340, 342, 688].

Гипертоническая болезнь. Повышенное артериальное давление (АД) в среднем возрасте рассматривается как важный модифицируемый фактор риска УКН и деменции в пожилом возрасте [466, 483, 600, 602]. С другой стороны, в классическом исследовании R. Barba et al. (2000) не доказана ассоциация между данным фактором и развитием ПИД [690]. D. Levine et al. (2013) в процессе 10-летнего наблюдения пожилых мексиканцев также не обнаружили влияния уровня АД до и после инсульта на выраженность ПИКН [478]. Другие исследования имеют противоречивые результаты [664]. Существует взгляд, что зависимость между АД и когнитивным статусом может быть описана U-образной кривой [160, 649], то есть, и высокое и низкое АД ассоциировано с развитием КН [196, 197].

Метаболический синдром. Согласно результатам многих исследований, хроническая гипергликемия, гиперинсулинизм, метаболический синдром и сахарный диабет ассоциированы с развитием СоКН, в том числе, ПИД [114, 215, 318, 338, 339, 340, 342, 594, 663, 849]. Возможно, отчасти, это связано с тем, что гипергликемия связана с функциональными изменениями мозгового кровотока [477]. При этом, по данным других исследователей, сахарный диабет не является независимым фактором риска ПИКН [670].

Дислипидемия. Показано, что содержание общего холестерина в среднем возрасте ассоциировано с КН через 21 год [601]. Данные, полученные при исследовании когорт пожилых пациентов, противоречивы, в ряде наблюдений высокий уровень холестерина связан с низким риском развития сосудистой деменции [452]. В исследовании Reed et al. (2014) с применением ПЭТ с Питтсбургской субстанцией (РІВ) у лиц с нормальным когнитивным статусом и УКН показано, что имеется независимая корреляция между высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и РІВ индексом, отражающим накопление бета-амилоида [165].

Исследования *in vitro* и на животных показали, что уровень холестерина в мозге влияет на синтез, клиренс и токсичность А β [311]. Следует отметить, что практически весь холестерин в головном мозге синтезируется локально и проникновение ЛПНП через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) минимально [190]. Возможно, что системная гипергликемия повреждает ГЭБ, в частности, посредством воспаления [142], что приводит к повышению регионарного содержания холестерина в мозге. Или же уровень фракций холестерина в сыворотке крови лишь отражает влияние некоего третьего фактора, например, генетических особенностей или диеты, которые, в свою очередь, могут оказывать влияние на амилоидогенез и развитие КН [352].

Фибрилляция предсердий. В целом, имеются противоречивые данные о связи фибрилляции предсердий с КН [169, 170, 172, 181, 581, 746]. Продemonстрировано, что пациенты с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий без развития инсульта имеют большее количество скрытых церебральных инфарктов по данным МРТ, а также худшие когнитивные показатели по сравнению с лицами с синусовым ритмом [704]. Возможные механизмы, лежащие в основе развития КН при мерцательной аритмии, включают микрокровоизлияния на фоне приема антикоагулянтов [700], гипоперфузию [385, 879], воспаление [320, 372, 752], и эмболию с развитием «немых» инфарктов [277]. Интересно также, что фибрилляция предсердий связана с меньшим объемом мозга, снижением массы серого и белого вещества даже при отсутствии инфарктов [171].

В Роттердамском исследовании было показано, что пациенты с мерцательной аритмией имеют более высокий риск развития КН и деменции [169]. В последующих исследованиях данные о наличии ассоциации между фибрилляцией предсердий и КН, в том числе, у пациентов без инфарктов мозга, также были подтверждены [694, 755]. С другой стороны, некоторые исследования последних лет не подтвердили наличие взаимосвязи между данными состояниями [173, 647, 903]. Одной из причин столь значимых различий в результатах исследований может быть гетерогенность фибрилляции предсердий (пароксизмальная, персистирующая и перманентная), что делает возможным попадание первых двух форм, не регистрируемых при рутинной ЭКГ, в группу пациентов без мерцательной аритмии [294].

Хроническая сердечная недостаточность. Согласно результатам широкого спектра исследований хроническая сердечная недостаточность не является независимым фактором риска КН [114, 215, 338, 339, 340, 342, 688], согласно другим данным таковая ассоциация имеет место [113, 295, 307, 835]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью отмечается атрофия глубоких и нижних отделов височной доли, парагиппокампальной

извилины и лобных долей по данным МРТ [726], а также перивентрикулярный лейкоариоз [757]. К механизмам развития КН при данном заболевании относят формирование тромба в левом предсердии, нарушение функции эндотелия, склонность к экстракардиальным тромбозам [126], активацию тромбоцитов и коагуляционного каскада [707], а также снижение церебральной перфузии [557].

Нефропатия. Хроническая болезнь почек ассоциирована с СоКН [99]. Показано, что нефропатия ассоциирована с трехкратно более высоким риском развития ПИД, вероятно, по причине распространенного артериолосклероза [285]. Считается, что данное заболевание является предиктором более тяжелых КН через 3 месяца после лакунарного инсульта [285]. В исследовании В. Darsie et al. (2014) показано, что у лиц старше 65 лет скорость клубочковой фильтрации связана с когнитивным статусом. У пациентов с показателем менее 60 мл/мин/1.73*м² отмечается больший темп когнитивного снижения в течение 6-летнего периода наблюдения в сравнении с лицами со скоростью более 90 мл/мин/1.73*м². Исследование опровергло существовавшую ранее гипотезу о взаимосвязи между нефропатией и КН, в основе которой лежит воспаление и промежуточные сердечно-сосудистыми события. По мнению авторов, выявленная ассоциация может быть объяснена изменениями функций мозга в ответ на скрыто протекающую ишемическую болезнь. Кроме того, функция почек является индикатором «сосудистого старения». Таким образом, и сниженная функция почек, и КН могут быть проявлением сосудистого старения [538].

Атеросклероз прецеребральных артерий. R. Everts et al. (2014) изучили КН у пациентов с критическими стенозами сонных артерий, большая доля которых были асимптомными. Показано, что среди пациентов со стенозами более 70% чаще, чем в группе контроля, наблюдается регуляторная дисфункция, сниженная вербальная беглость, вербальная и зрительная память, а также моторная скорость. Сторона поражения, степень стеноза и наличие коллатералей не влияли на когнитивный статус. У пациентов с двусторонними стенозами и симптомными стенозами отмечалось снижение скорости обработки информации [268]. Схожие данные о наличии КН даже у пациентов с асимптомными стенозами получены и в других исследованиях [184, 279, 287, 485, 699, 724]. Показано также, что коррекция стенозов сонных артерий приводит к улучшению когнитивных функций [85, 98].

Обсуждаются несколько механизмов взаимосвязи атеросклероза прецеребральных артерий с КН: стенозирование сонных артерий как маркер интракраниального атеросклероза; гипоперфузия; микроэмболия и образование немых инфарктов; атрофия мозолистого тела [97, 168, 174, 179]. L.Buratti et al. (2014) в течение трех лет наблюдали

пациентов с двусторонним асимптомным стенозом сонных артерий не менее 70% и выявили повышенный риск развития КН, что, по мнению авторов, связано с нарушением цереброваскулярной реактивности и хронической гипоперфузией [274].

Наличие отрицательной корреляционной зависимости между комплексом «интимамедиа» (КИМ) и когнитивным статусом показано в ряде гетерогенных исследований [214, 218, 219, 221, 896], и не подтверждается в других после коррекции на иные ССФР [283].

Патологоанатомические исследования также демонстрируют наличие взаимосвязи между атеросклерозом крупных сосудов и числом нейритных бляшек [461]. Данная взаимосвязь может быть связана с тромботической окклюзией и гипоперфузией, дистальной эмболизацией из бляшки, паренхимальным оксидантным стрессом, нарушением регуляции АД, дисфункцией ГЭБ, а также генетической общностью атеросклероза и БМС [221, 231, 734, 862, 893]. Показано, что степень деформации атеросклеротической бляшки сонной артерии в ответ на пульсовую волну, отражающая склонность бляшки к разрыву и эмболизации, коррелирует с когнитивным статусом вне зависимости от наличия инсульта [312]. Интересно, что у пациентов с гиперхолестеринемией наблюдались лучшие показатели эпизодической памяти, что может быть связано с применением ими статинов [560].

Доинсультные когнитивные нарушения. Показано, что треть пациентов с ПИД имеют другие заболевания, которые могут вызывать КН, а предшествующая инсульту деменция наблюдается у каждого десятого больного и повышает риск развития ПИД (по данным SS-IQCODE) [690]. Схожие данные имеются также и в других исследованиях [261, 285, 340, 696].

Q. Wang et al. (2012) на большой когорте (17340 человек) показали, что больные, у которых впоследствии развился инсульт (в течение 10 лет), до него имели более быстрый темп ежегодного снижения памяти по сравнению с теми, у кого инсульт не развился. Причем, у умерших от инсульта пациентов темп снижения памяти до катастрофы был еще выше [559].

Таким образом, в вопросе влияния ССФР на развитие ПИКН остается множество противоречий, а в приложении к острому периоду ишемического инсульта данную проблему можно рассматривать как неразработанную.

Роль характеристик инсульта. Пациенты с повторным инсультом имеют в 2,7 раз более высокий риск развития ПИКН по сравнению с больными с первым инсультом [701].

Тяжесть инсульта. Тяжелый инсульт является фактором риска развития ПИКН [285, 688].

Афазия. Lee B. et al. (2014) провели исследование по сравнению КС пациентов с правополушарным и левополушарным инсультом с афазией и без нее (всего 94 пациента) в первые 3 месяца после инсульта. Авторы не обнаружили различий в выполнении тестов между пациентами с право- и левополушарным инсультом без афазии (кроме прямого счета и зрительно-пространственных функций). У пациентов с афазией по сравнению с другими группами наблюдался дефицит оперативной памяти и устойчивости внимания, тогда как различий в интеллекте между группами не выявлено. Корреляция между выраженностью афазии и КН показана только для некоторых тестов на внимание [549].

Патогенетический тип инсульта. В работе V. Mok et al. (2004) показано, что половина пациентов после лакунарного инсульта имеют КН той или иной степени выраженности, деменция наблюдается у 13% больных. Авторы подчеркивают, что для пациентов с выраженными КН был характерен малый неврологический дефицит (NIHSS 5,5 баллов) [285]. Показано, что у 82% больных с лакунарным инсультом имеется четкая временная связь между инсультом и возникновением КН. Это подтверждает точку зрения, что маленькие инфаркты в подкорковых или супратенториальных зонах помимо сенсомоторного дефицита способны вызвать когнитивный дефицит. [213, 289, 305, 324, 327, 890]. При этом считается, что многие пациенты с БМС уже имеют КН до инсульта, но инсульт приводит к дальнейшему ступенеобразному ухудшению когнитивного статуса [285].

V.L. Man et al. (2011) на популяции 97 больных проведено исследование, целью которого явилась оценка влияния на когнитивный и функциональный исход ишемического инсульта одновременного наличия у пациента БМС и атеросклероза крупных сосудов. Всем больным проводилась МРТ головного мозга. Сочетание БМС и атеросклероза выявлено у 45% больных. Пациенты с сочетанной патологией характеризовались более выраженными КН по сравнению с не имеющими коморбидности, у 68% больных наблюдались выраженные КН. Также было отмечено, что для пациентов с коморбидностью характерны поведенческие нарушения, они имеют более низкую функциональную активность и худший прогноз [269]. Исследований, в которых бы проводилось прямое сопоставление когнитивного статуса в остром периоде различных патогенетических подтипов ишемического инсульта в изученной нами литературе не обнаружено. Таким образом, в целом, вопрос взаимосвязи нейропсихологического профиля КН в остром периоде заболевания с характеристиками инсульта остается в значительной степени не изученным.

Роль макроструктурных церебральных изменений. Концепция стратегических зон. До настоящего времени остается не ясным, что в большей степени связано с

развитием ПИКН – простая сумма различных видов поражения мозга (инфаркты, лакуны, лейкоареоз, микрокровоизлияния), суперпозиция указанных поражений на атрофические изменения головного мозга (генерализованная атрофия и атрофия медиальной височной доли (МВД)), вовлечение специфических его отделов, отвечающих за когнитивные процессы («стратегических» зон), нарушение связей между данными отделами (поражение нейрональных сетей) или сочетание указанных факторов.

К «стратегическим» зонам относят лимбические и паралимбические области, диэнцефальную область, нижнемедиальную височную, медиальную лобную доли, левую угловую извилину, таламус (передний и дорсомедиальный), стриатум, хвостатое ядро, внутреннюю капсулу и белое вещество, соединяющее данные зоны с другими отделами головного мозга [395, 899].

Некоторые исследования демонстрируют, что общий объем инфарктов лишь отчасти объясняет развитие ПИКН, тогда как большее значение в отношении риска формирования ПИД имеют именно стратегические инфаркты [867]. Классическим примером является вовлечение гиппокампа при инсульте в бассейне задней мозговой артерии, которое может приводить к стойкому мнестическому дефициту [457]. Деменция на фоне стратегического инсульта обычно развивается внезапно или имеет ступенеобразное прогрессирование [135, 253].

По G. Rodriges болезнь крупных мозговых сосудов может привести к развитию стратегических инфарктов в зонах доминантной ангулярной извилины (синдром Герстмана), орбитофронтальной (дизрегуляторный синдром) и цингулярной (апатия, снижение мотивации) зон, двустороннем поражении медиальных височно-затылочных зон (амнезия, зрительная агнозия и др.), и инфарктов зон водораздела. БМС может привести к стратегическим инфарктам дорсомедиального или переднего таламуса, головки хвостатого ядра доминантного полушария, передней ножки или колена внутренней капсулы [351].

Известно, что лакуны таламуса, особенно, расположенные в его переднелатеральной части, связанной с префронтальной, орбитофронтальной и инсулярной корой, связаны со снижением скорости обработки информации [721]. Переднемедиальный таламус рассматривается в качестве центра нейрональной сети, обеспечивающей обработку информации [801]. Одно или двустороннее поражение таламуса на территории парамедианных или тубероталамических артерий может проявиться амнезией, ассоциированной с поведенческими расстройствами (таламическая деменция). Для данных пациентов характерно снижение уровня бодрствования на начальной стадии. Амнезия развивается вследствие поражения маммилло-таламического пучка или амигдало-

таламических проекций. Основным проявлением является нарушение долгосрочной декларативной антероградной памяти. Большой инфаркт доминантного таламуса может привести к аномической афазии и акалькулии, а недоминантного – к нарушению зрительной памяти [124, 186, 216, 633, 759, 769, 900].

Поражение бледного шара доминантного полушария может вызвать снижение внимания, вербальной беглости, амнезию и развитие дизрегуляторного синдрома [345]. Инфаркт головки хвостатого ядра может проявиться дефицитом памяти или поведенческими нарушениями.

В целом, считается, что концепция стратегических зон требует пересмотра с учетом влияния ЦВБ на когнитивную нейронную сеть [899].

Тогда как четко показано, что ЦВБ ассоциирована с деменцией, патология, лежащая в основе УКН, является в определенном смысле «неуловимой» [533, 625, 873]. Это связано с гетерогенностью инфарктов, возможностью их развития без инсульта, наличием их у лиц без признаков КН, сопутствующей альцгеймеровской и иной патологией, а также возможностью поражения головного мозга на микроструктурном уровне, не доступном анализу при помощи стандартных методов нейровизуализации [533, 605, 656, 657, 722, 731, 851, 871]. Рассмотрим подробнее вклад каждого вида поражения головного мозга в развитие КН.

Влияние характеристик очага. Считается, что церебральные инфаркты являются основной причиной СоКН [899]. В клинико-патологических исследованиях показано, что большой размер [731] и число макроскопических инфарктов [656, 722] ассоциированы с деменцией. Еще в исследовании Tomlinson et al. (1970) было продемонстрировано, что объем инфаркта более 100 мл связан с развитием КН и деменции [871]. Однако, в целом, значение объема и числа инфарктов, необходимых для развития СоКН или деменции, остается неизвестным, в отличие от БА, при которой нейропатологическая основа заболевания известна и измерима [899].

Клинические данные о значимости инфарктов для развития деменции менее однозначны. Многие исследования демонстрируют связь между объемом ишемического очага и когнитивным статусом пациентов [263, 550, 664, 846]. При этом по Barba et al. (2000) [688] ПИД не связана с характеристиками очага инсульта (количество, локализация и размер), также как и с перенесенным инсультом. Это же подтверждает ряд других работ [459, 710].

Как правило, исследователи не находят четкой связи между объемом очагов и выраженностью КН [639, 722]. Отчасти, это может быть связано с локализацией очагов, в частности, в стратегических зонах [533]. Однако влияние региональных факторов не

вполне ясно, так как развитие деменции возможно как при разнообразных корковых, так и подкорковых очагах [899].

Помимо симптомных инфарктов мозга, важную роль в развитии КН могут играть асимптомные или «немые» инфаркты, распространенность которых в популяции составляет около 11% с наиболее частой локализацией в базальных ганглиях и подкорковых областях [698]. В недавних исследованиях показана также важная роль микроскопических инфарктов мозга, развитие которых может приводить к диффузной гипоксии, оксидантному стрессу, нейровоспалению и нарушению ГЭБ [656, 722].

Роль латерализации очага инсульта в развитии ПИКН противоречива. Так в некоторых исследованиях левополушарный инсульт был ассоциирован с ПИД [264, 338, 340], хотя это не было показано в исследовании R. Barba [688]. Различия в результатах могут быть связаны с включением или невключением в исследование пациентов с выраженной афазией. Таким образом, роль характеристик очага инсульта и асимптомных инфарктов в развитии и формировании нейропсихологических особенностей КН в остром периоде заболевания открыта для дальнейшего изучения.

Роль патологии белого вещества. Изменения белого вещества часто выявляются и при нормальном старении. Распространенность ПБВ увеличивается с возрастом, и к 70 годам 70% людей имеют ту или иную степень ПБВ [898]. По другим оценкам, ПБВ наблюдаются у 50-98% пожилых лиц [262, 697, 702, 729, 932]. Основными факторами риска развития ПБВ являются возраст и гипертоническая болезнь [936].

Известно, что пациенты с инсультами чаще имеют ПБВ (наблюдается у 67-98% больных), которая связана как с риском деменции, так и повторного инсульта [408, 465, 552, 856].

В настоящее время выделяют четыре вида ПБВ: перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества, гиперинтенсивность подкоркового (глубокого) белого вещества (точечная, ранняя сливная, сливная), лакуны и микрокровоизлияния [232, 625].

Исследования свидетельствуют, что снижение когнитивного статуса происходит параллельно с нарастанием проявлений ПБВ [326]. ПБВ считается одним из главных факторов, определяющих развитие ПИКН, и выявляется у 44% больных с инсультом и ТИА [326, 479, 652, 780, 917]. T. I. Pohjasvaara et al. (2007) показали, что, несмотря на то, что выраженность ПБВ не связана с тяжестью инсульта через 3 месяца, она ассоциирована с глобальным когнитивным статусом, нарушением памяти, регуляторной дисфункцией и повседневной активностью [926]. Согласно P. Sachdev et al. (2004) именно ПБВ, поражение базальных ганглиев и таламуса, а не объем и число инфарктов связаны с

развитием ПИКН. Особенное значение при этом имеет гиперинтенсивность белого вещества лобных областей и внутренней капсулы, что, по мнению авторов, свидетельствует о роли дисконнекции между лобной корой, стриатумом, таламусом и, возможно, медиальной височной долей. Большой корковый инфаркт же сказывается на когнитивном статусе, как бы накладываясь на подлежащую подкорковую патологию [853].

Примечательно, что, несмотря на отсутствие связи между ПБВ и тяжестью инсульта, она ассоциирована с глобальным когнитивным статусом, исполнительными функциями, немедленной и отсроченной памятью, а также нарушением базисной активности повседневной деятельности [9246]. Когнитивными доменами, в наибольшей степени страдающими при ПБВ, являются регуляторные функции и скорость когнитивных процессов со вторичным вовлечением памяти и зрительно-пространственных функций [919]. Другими важными клиническими проявлениями ПБВ является депрессия и постуральные нарушения [833].

Оптимальным для оценки ПБВ режимом МРТ является FLAIR, который позволяет четко визуализировать перивентрикулярное белое вещество. Одной из наиболее популярных визуальных шкал для определения распространенности лейкоареоза является шкала Фазекаса (Fazekas) [615], которая была валидизирована гистопатологически. Режим диффузионно-тензорного изображения также является высоко информативным в диагностике ПБВ, которая проявляется снижением ФА и повышением диффузии, что связано с дезинтеграцией белого вещества [246]. Применение диффузионно-тензорного изображения (ДТИ) считается более чувствительным методом по сравнению с определением объема лейкоариоза в прогнозировании когнитивного снижения [620].

Существует точка зрения, что взаимосвязь ПБВ и КН может быть нелинейной, и для нее характерен «эффект порога» [642]. С другой стороны, влияние ПБВ на когнитивный статус может зависеть от локализации лейкоареоза. Считается, что гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества в большей степени снижает когнитивные функции, чем гиперинтенсивность глубокого белого вещества [610].

Важно отметить, что макроструктурные параметры белого вещества, визуализируемые при стандартной МРТ, не всегда отражают его истинное состояние. Так, в исследовании van Rooij F.G. et al. (2014) показано, что даже у трети пациентов с ТИА отмечается снижение не менее чем в одном когнитивном домене в первые 3 месяца после ОНМК, не объяснимое только изменениями мозга по данным нейровизуализации (скрытые инфаркты). По мнению авторов, это указывает на то, что ТИА приводит к КН за счет микроструктурных изменений и дезинтеграции белого вещества [668].

В остром периоде инсульта влияние ПБВ, как на макро-, так и на микроструктурном уровне, на нейропсихологические характеристики КН остается не изученной.

Роль атрофии медиальных отделов височной доли. По мнению T. Pohjasvaara et al., развитие ПИД связано со сложным взаимодействием между ПБВ, атрофией и очагами инфаркта [926]. Показано, что сочетание церебральной атрофии с инфарктами или ПБВ утяжеляет КН [894].

Доказано, что ПБВ может привести к атрофии гиппокампа [453], а нейровизуализационные и патологоанатомические исследования показывают, что атрофия гиппокампа может быть следствием как нейродегенеративного, так и сосудистого процессов [640, 942]. Более того, в некоторых исследованиях, в которых церебральная атрофия также добавлялась в прогностическую модель, влияние ПБВ становилось незначимым, тогда как глобальная или локальная атрофия МВД оказывала значительное влияние на когнитивное снижение [563, 910, 924]. Эти исследования также показали, что глобальная или локальная церебральная атрофия и ПБВ связаны, что позволило предположить, что КН у больных с ПБВ опосредованы церебральной атрофией.

Развитие атрофии при ПБВ может быть связано с демиелинизацией аксонов, приводящей к корково-подкорковой деафферентации и вторичной гибели нейронов [618, 925], гипоперфузией и гипометаболизмом, а также развитием корковых микроинфарктов [843, 927].

Существуют и другие доказательства взаимосвязи сосудистого и нейродегенеративного процессов. Так, показано, что даже у пациентов без деменции инфаркты мозга ассоциированы с меньшим размером гиппокампов [591]. Атрофия гиппокампов также связана с дислипидемией и сахарным диабетом у здоровых лиц [584]. У пациентов с ПИД нейрональный объем в СА1-СА4 регионах гиппокампа на 10-20% меньше, чем у пожилых людей без КН [458]. Повреждение гиппокампа в результате инсульта связывают с повышением ГАМК-эргической активности и снижением активности NaHS, который относится к новому типу нейромедиаторов [441, 881].

В исследовании P. Sachdev et al. ПИКН также коррелировали с выраженностью общей церебральной атрофии, которую авторы расценили как следствие ЦВБ, а также возможного попадания в исследование пациентов с ранней БА [853]. Около трети пациентов с ПИД имеют атрофию МВД и наличие атрофии МВД ассоциировано с на 23% большим риском развития деменции через 3 года после инсульта по сравнению с пациентами без атрофии [691].

Kim B.J. et al. (2012) показали, что атрофия МВД более выражена у больных с амнестическим вариантом ПИКН и амнестическими УКН (без инсульта) по сравнению с

больными с неамнестическим вариантом ПИКН. По мнению авторов, полученные данные могут свидетельствовать о том, что инсульт может служить триггером манифестации субклинического нейродегенеративного процесса и приводить к развитию ПИМД [583].

Работ, посвященных интегральной оценке влияния характеристик очага инсульта, проявлений БМС и церебральной атрофии на нейропсихологические особенности КН в остром периоде заболевания не проводилось.

1.1.6. Концепция смешанных когнитивных нарушений. Роль нейродегенерации в развитии когнитивных нарушений. Проблеме смешанной деменции уделяется повышенное внимание научного сообщества ввиду сложности ее патогенеза и высокой клинической значимости [76, 77]. Смешанная деменция может быть установлена на основании наличия ЦВБ и таких индикаторов БА, как постепенное снижение памяти, значимая эпизодическая амнезия и атрофия МВД [253, 837]. Некоторые исследования показывают, что смешанная патология объясняет большинство КН, связанных со старением [65, 609, 722].

Патологоанатомические исследования продемонстрировали высокую распространенность и значимость комбинации БА и ЦВБ в отношении развития деменции. Показано, что частота чистых инфарктов и смешанной альцгеймеровской и инфарктной патологии сопоставима с частотой чисто альцгеймеровской патологии у пациентов как с амнестическим, так и неамнестическим вариантом УКН [852].

Считается, что сосудистое поражение может снизить порог развития БА [203, 229]. Синергический эффект между БА и ЦВБ объясняет тот факт, что пациенты с атрофией МВД имеют более высокий риск ПИД по сравнению с больными без атрофии [691, 731]. При этом клинически трудно отличить, является ли когнитивное ухудшение следствием сосудистых причин или подлежащей БА [280]. Определение роли каждого из патологических процессов является наиболее сложным аспектом клинко-патогенетической характеристики ПИКН.

Пропорция пациентов, страдающих одновременно БА и инсультом, составляет 56% от всех случаев деменции [534]. Связь между данными состояниями может быть объяснена церебральной амилоидной ангиопатией, микрокровоизлияниями и атеросклерозом [226, 310, 461, 709, 792]. Накопилось множество данных, согласно которым старение сопровождается микроваскулярными нарушениями, такими как снижение ангиогенеза и плотности капилляров. Данные изменения также характерны для БА и ПБВ [204]. Большое значение в развитии лейкоареоза отдается роли венозного перивентрикулярного коллагеноза, который в совокупности с патологией артериального

русла приводит к нарушению перфузии и вымывания токсических веществ, в частности, бета-амилоида [212, 226, 238, 904].

Гипоперфузия является общим для БА и сосудистой патологии феноменом. Снижение церебрального кровотока наблюдается уже на ранних стадиях БА, еще до развития атрофии [227, 228, 466]. Развитие гипоперфузии при БА может быть связано с нарушением холинэргической иннервации сосудов, что усугубляется возрастным снижением механизмов цереброваскулярной реактивности [167, 375, 758].

Существует две гипотезы, объясняющих взаимодействие между БА и инсультом в развитии ПИКН [144]. Согласно «гипотезы независимости» множественные корковые и подкорковые ишемические события, а также микрососудистое заболевание в целом приводят к прямым потерям корковых нейронов или подкорковому повреждению. Данное повреждение, в свою очередь, проявляется уменьшением числа анатомических связей и объясняет внезапное снижение когнитивных функций при развившемся инсульте. При этом после инсульта пациенты могут восстановиться до определенного познавательного уровня. В случае дополнительного наличия альцгеймеровской патологии указанные сосудистые ишемические процессы снижают резервную емкость мозга, позволяющую компенсировать существующую нейродегенерацию, что мешает восстановлению когнитивного статуса после инсульта. Согласно данной теории, сосудистый процесс является двигателем ПИКН вне зависимости от наличия или отсутствия первичной альцгеймеровской патологии.

В контексте «гипотезы взаимодействия» возможно интерпретировать тот факт, что пациенты с наличием КН на момент инсульта имеют повышенный риск деменции вне зависимости от развития рецидива инсульта [145]. Данный феномен может указывать на то, что инсульт инициирует некий дополнительный патофизиологический процесс, способный «пробудить» вторичную нейродегенерацию. В свою очередь, вторичная нейродегенерация, взаимодействуя с альцгеймеровской патологией, ускоряет уже существующую первичную нейродегенерацию.

Таким промежуточным процессом может быть гипоперфузия и гипоксия. Показано, что у дементных пациентов с односторонним каротидным стенозом отложение амилоида более выражено именно на стороне стеноза [542]. Одной из причин гипоперфузии является нарушение функционирования нейроваскулярных единиц [467, 468, 472, 926, 941]. Микрососудистая патология, наблюдаемая при ЦВБ и БА, проявляется липогиалинозом, микрокровоизлияниями, реакцией астроцитов и активацией микроглии, что, в конечном счете, приводит к локальной гипоксии [536, 657, 773]. Ключевыми факторами нейроваскулярной дисфункции являются оксидантный стресс и воспаление [9,

12, 409, 657, 679]. Состояние иммунной системы рассматривается в качестве связующего звена между БА и сосудистой патологией [535]. Свободные радикалы могут вызвать воспаление путем активации провоспалительных факторов, а эндотелиальная дисфункция, являющаяся одним из главных патофизиологических механизмов хронической ишемии мозга [57, 105, 108], способна привести к высвобождению сосудистого эндотелиального фактора роста, что приводит к экстравазации белков и продукции цитокинов [575]. Потенциальная связь между иммунной инфильтрацией и СоКН может быть обусловлена нарушением ГЭБ [230, 319, 321, 410, 658, 945], которое наблюдается уже на ранних этапах заболевания [410].

При СоКН и БА может иметь место аутоиммунное поражение белого вещества, сосудистое воспаление и аксональная демиелинизация, что нарушает проведение импульсов [410, 417, 883]. Повышение содержания бета-амилоида в плазме у некоторых пациентов с СоКН и БА приводит к цереброваскулярной недостаточности и может играть значимую роль в поражении белого вещества, наблюдаемого при обоих состояниях [659, 676]. Кроме того, оксидантный стресс и воспаление препятствуют пролиферации, миграции и дифференциации клеток-предшественников олигодендроцитов, что нарушает репарацию поврежденного белого вещества [150, 928, 831].

С применением ПЭТ и ДТИ МРТ было показано, что персистирующее воспаление белого вещества после подкоркового инсульта может привести к дегенерации сохранных до этого трактов в течение 6-месяцев [241, 366], поражая волокна, не вовлеченные в первичный очаг [763]. Данный процесс, повреждающий ассоциативные волокна, может привести к когнитивному снижению.

В уникальном исследовании «The Determinants of Dementia After Stroke (DEDEMAS)» (2014) у 7 пациентов с полушарным ИИ были изучены пространственные и временные соотношения между отложением амилоида, активацией микроглии и КН в течение 2 недель и в динамике после инсульта. По данным авторов, когнитивный статус через 5 и 7 месяцев негативно коррелировал с отложением амилоида-бета в сером веществе. Активация микроглии наблюдалась в белом веществе пораженного полушария, тогда как отложение амилоида зафиксировано в сером веществе обоих полушарий [840]. Данное исследование впервые позволило дифференцировать отдельные патологические варианты, объясняющие амилоид-зависимые корковые и не-амилоид-зависимые, воспалительно-опосредованные подкорковые механизмы повреждения мозга.

В недавнем исследовании Jie Yang et al. (2015) сравнили клинические и нейровизуализационные показатели пациентов, перенесших инсульт или ТИА с деменцией и без нее через 3-6 месяцев. У 50 пациентов оценивались результаты ПЭТ с

PiB. Развитие деменции было ассоциировано с возрастом, сахарным диабетом, выраженностью ПБВ и атрофии МВД. БА-подобная задержка PiB была обнаружена у 29,7% пациентов с деменцией и у 7,7% больных без деменции [745]. Исследование подтвердило большую значимость хронических изменений мозга по сравнению с параметрами очага в развитии деменции, а также тесную взаимосвязь между атрофией МВД и накоплением PiB, то есть, альцгеймеровской патологией.

Следует отметить, что двумя кардинальными патогистологическими чертами БА являются отложение β -амилоидного пептида в виде внеклеточных бляшек и образование внутриклеточных нейрофибриллярных пучков, которые состоят преимущественно из тау-протеина. А β представлен 2 формами (А β 40 и А β 42) [392, 416], которые, как было показано в последнее время, оказывают различное влияние на фосфорилирование и агрегацию тау и играют специфическую роль в патогенезе БА [125]. Согласно классическим представлениям, специфические изменения в ликворе, свидетельствующие в пользу БА, представлены снижением уровня А β 42 и повышением уровня общего и гиперфосфорилированного тау-протеина [348, 725, 824], что также подтверждается результатами недавних исследований с уточнением пороговых значений, чувствительности и специфичности данных показателей [239]. Недавно показано, что повышение уровня тау-протеина и снижение А β 42 в ликворе в одинаковой степени выражено при БА, сосудистой деменции и инсульте [238].

С другой стороны, определение А β 40 в ликворе у лиц с УКН не рассматривается в качестве надежного теста для диагностики БА [675]. При этом показано, что А β 40 даже может играть протективную роль в патогенезе тау, подавляя его фосфорилирование в нейротоксическую форму [823]. С другой стороны, имеются данные о том, что уровень и А β 40 и А β 42 снижен в ликворе у больных с БА с мутацией пресинелина 1 в сравнении с пациентами с ранним и поздним началом БА, а также здоровыми индивидами [239]. По данным Slaets S. et al. (2013) концентрация А β 40 в ликворе снижена как у пациентов с БА, так и у больных с неальцгеймеровской деменцией в сравнении с контролем [235].

Показано, что плазменный А β 40 участвует в развитии церебральной вазомоторной дисфункции у мышей [202]. Выявлено, что уровень А β 40 в крови выше у пациентов в остром периоде инсульта по сравнению с контролем и прямо коррелирует с тяжестью инсульта и размером очага [256]. В исследовании Garcia-Alloza et al. (2011) продемонстрировано вызванное инфарктом образование β -амилоида в зоне повреждения у трансгенных мышей. Отложение β -амилоида было расценено как транзитный феномен, наблюдаемый в острую фазу воспаления [240]. Более поздние результаты исследования R. Sahathevan et. al. (2016) с применением ПЭТ не подтвердили данный факт. Авторами не

было обнаружено повышенного накопления ^{11}C -PiB в зоне инфаркта, периинфарктной зоне, а также пораженном полушарии [680]. Данные различия могут быть обусловлены тем, что ^{11}C -PiB связывается с фибриллами невритических бляшек [764], поэтому его накопление не отражает метаболизм белка-предшественника амилоида, а, скорее, свидетельствует о нарушении функции ГЭБ и проникновении радиоизотопа в мозг [764].

Таким образом, на современном этапе развития нейронауки изучение проблемы ПИКН не возможно без оценки специфического и совокупного влияния на них сосудистого и нейродегенеративного, в частности, альцгеймеровского процессов, а также взаимодействия указанных механизмов в остром периоде заболевания. Убедительных клинико-лабораторных или клинико-нейровизуализационных исследований, направленных на решение данной проблемы, с подробным анализом когнитивной сферы, нами не найдено.

1.2. Роль нейровоспаления в развитии инсульта и когнитивных нарушений. В исследованиях последних лет показана роль воспаления в патогенезе сосудистых, в том числе, цереброваскулярных заболеваний [5, 30, 79, 106]. Участие воспаления и нейровоспаления, в частности, обсуждается в развитии различных заболеваний, которые ранее считались невоспалительными: БА, болезнь Паркинсона, шизофрения и депрессия, а также черепно-мозговая травма [12, 53, 93, 95, 802]. Синонимом нейровоспаления в литературе служит хроническая активация глии (микроглия и астроциты), а его основой считается чрезмерная экспрессия провоспалительных медиаторов в ЦНС [804].

Считается, что воспаление является ключевым процессом, связывающим ССФР с повреждением сосудов и нейронов [899]. При этом, до сих пор точно не установлено, является ли нейровоспаление причиной или следствием нейрональной дисфункции [188]. Также не ясно, играет ли нейровоспаление однозначно положительную или отрицательную роль [804].

Взаимодействие между ЦНС и иммунной системой осуществляется посредством гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вегетативной нервной системы и циркулирующих периферических иммунных клеток. Последние проникают в ЦНС и взаимодействуют с резидуальными иммунными клетками (микроглией). Кроме того, взаимосвязь обусловлена выделением цитокинов и хемокинов периферическими иммунными клетками и микроглией, а также «неиммунными» тканями [323, 603, 934].

Иммунный ответ при инсульте. После инсульта на периферии происходит системная активация иммунной системы с повышением уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-10, ИЛ-17 и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [488, 496, 498, 938]. В целом, считается, что в острую фазу инсульта наблюдается иммуносупрессия [806], то есть,

церебральная ишемия приводит к развитию синдрома периферического иммунодефицита с повышением предрасположенности к фатальным инфекциям у пациентов с инсультом [225]. Показано, что даже у молодых мышей после инсульта происходит сокращение селезенки [795, 805], которое наиболее выражено у старых мышей и может быть маркером периферической иммуносупрессии, способным объяснить их высокую смертность [243]. Фокальная церебральная ишемия связана с динамической и распространенной активацией цитокинов, хемокинов и хемокиновых рецепторов периферической иммунной системы [406]. Исход постишемического воспалительного процесса во многом зависит от баланса между активностью провоспалительных цитокинов и антиоксидантных механизмов [913]. Нейропатологические последствия самого инсульта усиливаются системной активацией клеток иммунного ответа, которые инфильтрируют область поражения [415, 753, 864].

Показано, что число моноцитов возрастает с 1 по 16 день от начала инсульта с увеличением доли классических моноцитов и снижением числа неклассических (промежуточных) моноцитов в течение острого периода. Исключением является кардиоэмболический инсульт, при котором уровень неклассических моноцитов остается стабильно высоким [735]. По мнению авторов, это может свидетельствовать о трудности пациентов с кардиоэмболическим инсультом быстро приобрести ишемическую толерантность, которая при атеротромботическом инсульте достигается в фазу длительной олигемии до инсульта, то есть, путем ишемического прекондиционирования [251]. Ишемическая толерантность связана с меньшим размером очага, меньшим нарушением ГЭБ и миграцией лейкоцитов [223].

Пациенты, перенесшие инсульт, с системным воспалением имеют худший прогноз [379, 551, 580, 847]. Efrat Kliper et al. (2013) показали, что у части больных с инсультом в течение года наблюдения сохраняется повышенная СОЭ, что, по мнению авторов, является свидетельством хронического воспаления. Более высокий уровень СОЭ связан с худшим когнитивным статусом, особенно, состоянием памяти, а также с меньшим объемом гиппокампа [273]. Показано, что концентрация высокочувствительного Среактивного белка выше при полном переднем, чем частичном переднем и лакунарном синдромах инсульта и коррелирует с результатом NIHSS и концентрацией белка S100 [159].

Экспериментально показано, что подавление иммунного ответа уменьшает размер инфаркта и неврологический дефицит [914], но попытки внедрить данный подход к практику пока остаются безуспешными [183]. Следует учитывать, что значительная часть повреждения вследствие ишемического каскада и продукции провоспалительных цитокинов наносится не только ишемией, но и реперфузией [635].

Церебральная ишемия влияет на иммунные клетки в крови путем активации симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарной оси [805]. В последние годы показана роль парасимпатической нервной системы в модуляции противовоспалительного пути, что связано с лучшим исходом [874].

По мнению некоторых авторов, воспалительные факторы начинают действовать еще до развития инсульта, при наличии у больного ССФР [248]. Повышенный уровень воспалительных цитокинов, С-реактивного пептида (СРП) и хемокинов в плазме ассоциирован с дальнейшим сердечно-сосудистым риском [191]. Имеются данные, что изменение ГЭБ и активация макрофагов в мозге может наступать до инсульта и играть роль в его развитии [248].

Макрофаги играют важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, основной причины инсульта, который, по современным воззрениям, является воспалительным заболеванием [761]. Аккумулированные в сосудистой стенке моноциты/макрофаги секретируют ИЛ-1 β , ФНО α и TGF- β 1, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию и развитие бляшки [248].

Гипертоническая болезнь также может вызвать дисфункцию эндотелия с активацией макрофагов и инфильтрацией ими мозга [836]. На модели SHRSP (Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats) показано, что микрососудистые изменения и повреждение паренхимы мозга может быть не просто результатом гипертонической болезни. Эндотелиальная дисфункция и воспаление также могут иметь значение для поражения мозга [147, 155].

Muichi Kaito et al. (2013) провели иммунологическое исследование 36 больных ишемическим инсультом, в качестве группы сравнения изучались данные пациентов с дегенеративными заболеваниями. Определялось соотношение подтипов моноцитов в крови и сывороточный уровень про- и противовоспалительных цитокинов сразу после поступления, на 3-7 и 12-16 сутки после инсульта и при выписке. Показано, что CD14^{high}CD16⁺ промежуточные моноциты играют роль в повреждении ЦНС в течение острой и подострой фазы инсульта, особенно, его кардиоэмболического варианта [735]. Также авторы показали, что промежуточные CD14^{high}CD16⁺ моноциты находятся на постоянно высоком уровне у пациентов с прогрессирующим инсультом, что может быть связано с защитным ответом иммунной системы с целью минимизировать воспалительное повреждение мозга, так как данные моноциты являются основным источником противовоспалительного ИЛ-10 [611, 665].

Иммунный ответ может оказывать и положительное влияние на ишемизированный мозг путем секреции нейротрофических факторов и устранения некротического детрита,

способствуя тем самым реорганизации окружения для нейронального восстановления [469, 695, 711, 794], что особенно важно в восстановительном периоде инсульта. Положительный эффект нейровоспаления может быть связан со стимулированием пролиферации клеток-предшественников субвентрикулярной и субгранулярной зон [476].

Роль микроглии при инсульте и КН. Микроглия представляет собой основные резидентные иммунные макрофаго-подобные клетки в ЦНС [546]. Активация микроглии, с одной стороны, приводящая к продукции медиаторов воспаления, а, с другой, – к выработке TGF- β , имеет двоякую роль при инсульте [751].

Активация микроглии происходит в первые минуты после инсульта и приводит к продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО α , которые усиливают повреждение. Далее в течение нескольких часов или дней очаг инфильтрируют пришедшие из крови иммунные клетки [598, 604]. Макрофаги крови вовлекаются в поврежденную ткань с 3 по 7 день инсульта [391, 572, 695].

Проникающие в периваскулярное глиальное пространство из крови макрофаги существуют в двух фенотипически и функционально различных состояниях: M1 и M2 [544]. Макрофаги M1-типа являются провоспалительными и секретируют различные провоспалительные медиаторы, такие как ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-12. Макрофаги M2-типа являются противовоспалительными и секретируют ИЛ-10 и TGF- β [469, 574]. Микроглия также подразделяется на M1 и M2 фенотипы [138]. В результате ишемического повреждения активируется провоспалительный M1 тип, а также M2 тип, который участвует в разрешении постишемического нейровоспаления и процессах репарации за счет, в частности, выделения IGF-1 [462]. Согласно мнению иных авторов, активация микроглии в зоне инфаркта является сложным динамическим процессом с ранней активацией M2 и переходом на M1 фенотип. В целом, тип активации микроглии определяется не только сроком, но и местом (инфаркт или зона пенумбры) ишемии [869].

Привлекаемые макрофагами, лимфоциты (Т и В) и нейтрофилы значительно инфильтрируют очаг на 3-й день инсульта [463, 827]. Различные подтипы Т-лимфоцитов играют специфическую роль при инсульте. CD4⁺ TH1 клетки могут эскалрировать заболевание путем выделения провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-2, ИЛ-12 и ФНО α , тогда как CD4⁺ TH2 клетки могут играть защитную роль путем продукции противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 [153].

Микроглия участвует в нормальной синаптической пластичности взрослого мозга [397]. В исследовании на мышах показано, что повышенная экспрессия ФНО α в нейронах моторной коры (проеекционно связанных с зоной инфаркта) коррелирует с более распространенной (отдаленной) активацией микроглии у старых мышей через 7 дней

после инсульта с поражением только белого вещества. Через 2 месяца у старых мышей также отмечалась более выраженная атрофия белого вещества и потеря кортикостриарных связей по сравнению с молодыми мышами, что сопровождалось худшим функциональным исходом [760]. Также на модели транзиторной окклюзии средней мозговой артерии у мышей обоих полов и разных возрастных групп показано, что старший возраст связан с повышением числа Т-клеток, дендритических клеток и микроглии в месте инсульта, что проявляется большими поведенческими нарушениями. У женских особей репродуктивного возраста выявлено больше невоспалительных макрофагов и меньше Т-клеток в мозге, что коррелировало с уровнем эстрадиола [356].

В дополнение к основной роли макрофагов, которая заключается в фагоцитозе детрита, активированная микроглия и макрофаги вовлечены в регенерацию и ремоделирование мозга путем выработки нейротрофических факторов [127, 624], IGF-1 [471, 772] и некоторых других.

В настоящее время не остается сомнений, что активированная микроглия вовлечена в гибель нейронов и развитие КН при БА [804]. Активация микроглии ассоциирована с отложением бета-амилоида и формированием бляшек [486]. На начальном этапе формирования бляшек микроглия ограничивает их рост и местное воспаление [349], а также синтезирует ферменты, разрушающие бета-амилоид [393] и выделяет факторы, поддерживающие жизнеспособность нейронов [556]. Возможно, с развитием БА микроглия вследствие перегрузки становится более «провоспалительной» [447]. То есть, как при инсульте, при БА микроглия играет двоякую роль.

Роль отдельных цитокинов при инсульте и КН.

ИЛ-1 β . Недавно ИЛ-1 β , основной нейротоксический цитокин, был обозначен как терапевтическая мишень при инсульте, так как показано, что подавление выработки или активности данного цитокина значительно уменьшает размер повреждения на животных моделях [286]. ИЛ-1 β имеет двухфазный паттерн экспрессии с первым пиком в фазу ранней реперфузии (1 час) и вторым через 6-24 часа [245, 608]. Показано, что ИЛ-1 β индуцирует апоптоз [635]. Интересно также, что полиморфизм гена антагониста рецепторов ИЛ-1 является фактором риска ишемического инсульта [429, 522].

Роль ИЛ-1 в развитии БА также активно обсуждается. Показано, что полиморфизм гена ИЛ-1 может играть роль в патогенезе заболевания [162]. ИЛ-1 β может провоцировать продукцию бета-амилоида, модулируя активность гамма-секретазы [885]. Цитокин также может индуцировать фосфорилирование тау-протеина и вызывать агрегацию нейрофиламентов [515, 521]. Хроническая гиперпродукция ИЛ-1 β в гиппокампе, как и

периферическое и внутримозговое его введение приводят к нарушению долгосрочной памяти [715, 821].

Особенно изучена роль ИЛ-1 β в обучении и формировании долгосрочной памяти [116, 117, 480]. У пациентов с БА, СПИД-ассоциированной деменцией и хроническими воспалительными заболеваниями наблюдается чрезмерный уровень цитокина в ЦНС, что ассоциировано с КН [431]. Существует мнение о наличии U-образной зависимости между уровнем ИЛ-1 β и когнитивным статусом, согласно которому средние уровни цитокина необходимы для обучения и памяти, тогда как чрезмерно низкие или высокие концентрации связаны с мнестическим дефицитом [116].

ИЛ-6. Показано, что плазменный уровень ИЛ-6, провоспалительного цитокина, связан с худшим исходом инсульта [501], хотя остается не ясным, повышается ли он до или после мозговой катастрофы. Пик секреции ИЛ-6 приходится на 6-18 часов после инфаркта мозга [720]. С другой стороны, животные модели не демонстрируют такой четкой взаимосвязи между повышенным уровнем цитокина и негативным исходом заболевания [547]. Это может быть связано с тем, что ИЛ-6 опосредует противовоспалительные эффекты в дополнение к своей провоспалительной активности [857]. В целом, считается, что данный цитокин не влияет напрямую на патогенез ишемии [547].

Показано, что уровень ИЛ-6 выше при кардиоэмболическом инсульте по сравнению с лакунарным [195]. ИЛ-6, возможно, отражает также инфекционные осложнения инсульта [735]. На основании данных, полученных в Североманхеттенском исследовании, показано, что высокий уровень высокочувствительного СРП связан с повышенным, а ИЛ-6 – с пониженным риском ишемического инсульта в течение почти 8 лет наблюдения [451]. Авторы предположили, что преобладание в воспалительном профиле ИЛ-6 над СРП может свидетельствовать о большей ауторегуляции и противовоспалительном эффекте по механизму обратной связи.

Показано также, что комбинация высокого уровня СРП и ИЛ-6 приводит к трехкратному увеличению риска сосудистой деменции в течение 4 лет [194]. Известно, что полиморфизм гена ИЛ-6 связан с риском развития БА [775] за счет стимуляции синтеза микроглией воспалительных цитокинов и фосфорилирования тау [519, 719]. С другой стороны, имеются и противоположные данные о роли цитокина в развитии БА [158].

Высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке у пожилых лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или ССФР ассоциирован с худшими когнитивными функциями и ступенеобразным когнитивным снижением [261], а повышенный уровень цитокина с среднем возрасте является предиктором КН в дальнейшем [525]. Примечательно, что

негативные эффекты ИЛ-6 на когнитивные функции независимы от сопутствующих факторов, БМС и атрофии [527].

ФНО α . ФНО α является мощным провоспалительным цитокином, участвующим в регуляции капсаз, адгезии лейкоцитов и эндотелиальной дисфункции. Повышенный уровень цитокина в сыворотке и ликворе определяется у больных через 24 часа, 1 и 2 недели после инсульта. Степень повышения его концентрации коррелирует с размером очага и тяжестью неврологических проявлений [304, 407, 517, 596]. Паттерн экспрессии ФНО α практически совпадает с таковым у ИЛ-1 β [493].

ФНО α играет двоякую роль при повреждении мозга [444, 782]. Так блокирование рецепторов цитокина уменьшает размер инфаркта при окклюзии средней мозговой артерии у мышей [628]. Роль ФНО α в процессе ишемии, возможно, связана с феноменом ишемической толерантности, посредством которого доишемическое лечение может улучшить исход [870].

Интересно, что образование цитокина в стриатуме приводит к нейродегенерации, а в гиппокампе – к нейропротекции [797]. Столь разное действие ФНО α может быть связано с временным фактором. Так, продукция его в раннюю фазу инсульта может иметь отрицательный эффект, а в позднюю – положительный [686]. Другое объяснение связано с воздействием цитокина на разные типы рецепторов [548].

Patricia Martínez-Sánchez et al. (2014) изучили уровень ИЛ-6, ФНО α и глутамата у 58 больных в острейшем периоде ишемического инсульта и выявили, что уровень ИЛ-6 повышен и коррелирует с тяжестью заболевания по шкалам APACHE II и NIHSS, объемом инфаркта и клиническим исходом (шкала Ренкина). Уровень ФНО α был взаимосвязан только с объемом инфаркта [189]. По мнению авторов, результаты исследования доказывают, что ИЛ-6 не является специфическим маркером церебральной ишемии, а связан со смертностью и тяжестью острого заболевания [217]. Предыдущие исследования показали, что ФНО α вместе с ИЛ-1 β индуцируют вторичный воспалительный ответ, опосредованный ИЛ-6 и ИЛ-8, который может усиливать ишемическое повреждение [325].

Нарушение продукции ФНО α связано с БА [119]. Показано, что сывороточный уровень цитокина выше у больных с как ранней, так и с поздней формами БА [181]. Ингибирование ФНО α подавляет амиоид-индуцированную активацию микроглии, нейрональную дегенерацию и улучшает память [884]. Высокий уровень ФНО α отмечается у больных с подкорковой сосудистой деменцией и коррелирует с уровнем сульфатида, маркера деградации белого вещества [311, 912].

ИЛ-10. Это противовоспалительный цитокин, продуцируется в основном Th2-лимфоцитами, а также моноцитами/макрофагами. Содержание ИЛ-10 в мозге после инсульта повышается [450, 480, 530]. Пик его концентрации наблюдается в первые 24 часа заболевания [826]. Известно, что способность регуляторных В-клеток ограничивать повреждение ЦНС связана с противовоспалительными эффектами ИЛ-10 [176], который ингибирует провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО α [516]. Поэтому ИЛ-10 секретирующие В-клетки считаются основным регуляторным типом клеток при инсульте [653, 730]. Показана способность ИЛ-10 продуцирующих В-клеток уменьшать размер очага, доказаны иммунорегуляторные и протективные эффекты цитокина [472]. Больные в остром периоде инсульта имеют повышенное число мононуклеарных клеток периферической крови, секретирующих ИЛ-10 [450], и повышенную концентрацию ИЛ-10 в ликворе [530]. Лица с низким уровнем ИЛ-10 характеризуются повышенным риском инсульта [497].

Данные о роли ИЛ-10 при БА являются противоречивыми [192, 473]. Показано, что периферическое содержание ИЛ-10 связано с атрофией мозга при БА [499].

ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 могут оказывать значительное влияние на когнитивные функции, особенно, память, что может быть связано с механизмами синаптической пластичности [579, 939].

ИЛ-4. Основное действие цитокина заключается в том, что он стимулирует превращение Т-лимфоцитов в противовоспалительную Th-2 форму путем активации альтернативного фенотипа микроглии (M2). Мыши с дефицитом ИЛ-4 имели худший исход экспериментального инсульта за счет повышенного провоспалительного ответа [487]. В другом эксперименте показано, что наличие ИЛ-4 связано с лучшим долгосрочным прогнозом после инсульта, возможно, ввиду индукции M2 фенотипа микроглии, что, по мнению авторов, позволяет рассматривать иммуномодуляцию с участием ИЛ-4 в качестве перспективной стратегии в восстановлении после инсульта [518].

Позитивное действие цитокина, связанное с активацией альтернативного пути микроглии, отмечено также при введении его интрацеребрально мышам с внутримозговым кровоизлиянием [524]. Также показано, что в ответ на субкритическую ишемию происходит преимущественная продукция и секреция ИЛ-4 непосредственно нейронами. Цитокин стимулирует микроглиальный фагоцитоз, способствуя клиренсу апоптотных нейронов, регулирует экспрессию нейротрофических факторов, а экзогенное введение ИЛ-4 в модели фокальной ишемии приводит к уменьшению объема инфаркта и улучшению функционального исхода через 14 дней. Таким образом, секретируемый

нейронами цитокин запускает эндогенный защитный механизм, играющий ключевую роль в репарации мозга после инсульта [638]. Недавно показано, что уровень рецепторов ИЛ-4 в первые 4,5 часа от развития инсульта является предиктором раннего ухудшения неврологического статуса пациентов [750]. Сведений о роли цитокина при БА и других видах КН не обнаружено.

Таким образом, на основании вышесказанного можно заключить, что нейровоспаление является важнейшим процессом, связывающим ЦВБ, в частности, инсульт, и нейродегенерацию, в том числе, БА. Учитывая предполагаемую патогенетическую гетерогенность ПИКН, именно изучение роли нейровоспаления в их развитии представляется наиболее перспективным подходом. Исследований с данной формулировкой проблем нами не обнаружено.

1.3. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в развитии инсульта и когнитивных нарушений. Роль нейротрофических факторов обсуждается при широком спектре органических и функциональных заболеваний нервной системы [52, 80, 81, 88, 92, 94, 110]. IGF-1 это мультифункциональный пептидный гормон, схожий молекулярной структурой с инсулином, который синтезируется преимущественно печенью. Большая часть IGF-1 представляет собой комплекс, состоящий также из инсулиноподобного связывающего белка 3 и переносчика [545]. Несмотря на то, что на уровень IGF-1 оказывают влияние такие факторы, как функция печени, питание, уровень половых гормонов и инсулина, основным регулятором его секреции является гормон роста [422] и до 60% вариабельности уровня IGF-1 в сыворотке генетически детерминированы [428, 718].

Уровень гормона снижается с возрастом [778]. Продукция IGF-1 важна для дифференцировки нейрональных клеток-предшественников [564]. В последнее десятилетие показана роль пептида в процессе старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой и онкологической патологии [834]. Низкая концентрация IGF-1 связана с развитием ишемической болезни сердца [568], хронической сердечной недостаточности [779] и диабета среди молодых лиц [507], аневризматических субарахноидальных кровоизлияний [740], болезни Паркинсона [491] и БА у мужчин [505].

Так как когнитивные функции, так же как и уровень IGF-1 снижаются с возрастом и ввиду того, что некоторые признаки старения мозга, в частности, накопление вредных соединений и снижение нейро- и ангиогенеза аналогичны проявлениям дефицита IGF-1, гормон может являться важным фактором, связывающим старение мозга с КН [832]. Влияние IGF-1 на процессы цереброваскулярного старения связано с такими

механизмами, как сохранение регионального мозгового кровотока за счет усиления ангиогенеза, улучшение нейрососудистого сопряжения и ауторегуляции мозгового кровотока, поддержание целостности ГЭБ, регуляция активности астроцитов и микроглии [504]. Известно, что нарушенная инсулин/IGF-1-передача связана с оксидантным стрессом, митохондриальной дисфункцией и гибелью нейронов [505].

Несколько эпидемиологических исследований указывают на наличие обратной связи между уровнем IGF-1 и риском развития ишемического инсульта [506, 511, 861]. Так, уровень гормона ≤ 135 нг/мл рассматривается в качестве фактора риска ишемического инсульта [861]. Является ли изменение концентрации IGF-1 причиной или следствием инсульта остается до конца не ясным. Показано, что гормон играет ключевую роль в прогрессировании атеросклероза и стенозировании сосуда [333] за счет влияния на пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток [187], утилизацию ЛПНП и хроническое воспаление, а также подавления провоспалительных цитокинов [389]. При этом протективный эффект IGF-1 наблюдается вне зависимости от воспалительных маркеров, как системных, так и местных, что свидетельствует о том, что основное влияние гормона не связано с противовоспалительным контролем [861]. Показано также влияние пепдита на иммунную систему, а, именно, функционирование Т и В лимфоцитов [716, 789].

На животных моделях показано, что IGF-1 обладает нейропротективным действием после инсульта и способен уменьшать размер очага и улучшать функциональный исход [509, 528, 868]. Выявлено, что введение IGF-1 в ликвор крысам с острой церебральной ишемией обладает выраженным подавляющим действием на индуцированный инсультом иммунный ответ в виде угнетения экспрессии как про- (ИЛ-1 β , ИЛ6, ФНО α) так и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Данный эффект связывают как с прямым противовоспалительным действием гормона, так и эффектами в отношении целостности ГЭБ [193].

IGF-1 обладает нейропротективным действием при ишемическом инсульте за счет своего сосудорасширяющего, противовоспалительного, ангиопротективного и антитромботического эффекта, влияния на клеточный цикл и апоптоз, а также улучшает функциональные связи, метаболизм нейронов, нейротрансмиттерную регуляцию и ремиелинизацию. Интраназальное использование данного фактора рассматривается как качество многообещающей стратегии лечения острого инсульта [513, 529]. Проникая непосредственно в очаг повреждения, IGF-1 защищает нейроны и предшественники олигодендроцитов от эксайтотоксичности и оксидантного стресса, стимулирует регенерацию и нейропластичность [509, 629, 872].

Показано, что уровень IGF-1 в сыворотке при ишемическом инсульте снижен по сравнению с контролем и является независимым предиктором функционального исхода через 3 месяца или смерти. Его концентрация при поступлении в стационар ≤ 130 нг/мл является индикатором неблагоприятного функционального исхода [514]. В другом исследовании выявлено, что высокий уровень IGF-1 после инсульта ассоциирован с неврологическим восстановлением и лучшим функциональным исходом [512]. Также показано, что низкое сывороточное содержание IGF-1-связывающего белка-3 в первую неделю ишемического инсульта связано с неблагоприятным исходом (mRS>2) через год [258].

Существуют доказательства того, что низкий уровень IGF-1 связан с повышенным риском развития БА, а высокий уровень – с большим объемом мозга по MPT (но не с объемом гиппокампа) даже у лиц без инсульта и деменции. То есть, высокие уровни гормона могут обладать протективным эффектом в отношении субклинической и клинической нейродегенерации [503]. Низкий сывороточный уровень IGF-1 коррелирует с худшим результатом MMSE у лиц старше 65 лет, а так же результатом данной шкалы через 2 года [122, 733]. Исследование 75 лиц с гипертонической болезнью показало связь низкого уровня IGF-1 с худшим выполнением тестов на ориентацию, память, праксис и исполнительные функции [513]. С другой стороны, у здоровых лиц в возрасте от 65 до 88 лет только скорость обработки информации была ниже при низких значениях гормона [508].

Исследование 277 здоровых лиц среднего возраста показало, что, несмотря на наличие ассоциации между вариантом полиморфизма гена IGF-1 и уровнем гормона, взаимосвязи между уровнем IGF-1 и когнитивными функциями выявлено не было. Такие результаты, по мнению авторов, могут быть связаны с тем, что гормон играет важную роль в плане развития и протекции познавательных функций, в первую очередь, в детстве, старости и при заболеваниях [832].

Выдвинута гипотеза, согласно которой соматотрофическая ось может оказывать различное по выраженности влияние на когнитивные сферы в зависимости от плотности рецепторов к IGF-1. Так, в частности, плотность рецепторов больше в гиппокампе по сравнению с лобной областью [510]. На 3355 жителях города Обу (Япония) старше 65 лет, не страдающих деменцией, депрессией и ЦВБ, показано, что когнитивные функции (внимание, регуляторные функции, скорость обработки информации, зрительно-пространственные навыки и память), а также скорость ходьбы связаны с уровнем IGF-1 в сыворотке. Уровень гормона не различался между лицами с амнестическим и неамнестическим вариантом УКН. Наиболее сильная ассоциация наблюдалась между

низким уровнем IGF-1 и сочетанием УКН с нарушением ходьбы [161]. Также выявлено, что ассоциация между депрессивными симптомами и когнитивным статусом (обучение и память) сильнее среди здоровых пожилых лиц с низким сывороточным уровнем гормона [164], что может объясняться локальным снижением уровня IGF-1 в гиппокампе, который регулирует эмоциональные симптомы и организует обучение и память; нарушением процессов возбуждения и торможения в сети корковых нейронов, осуществляющих так называемую долгосрочную потенцию; а также сосудистым генезом обоих видов нарушений, часто наблюдаемым у пожилых пациентов [137, 257, 889]. Исходя из вышесказанного, изучение роли IGF-1 в развитии ПИКН представляется многообещающей исследовательской стратегией, обладающей значительным инновационным потенциалом в отношении уточнения патогенеза данного клинического феномена. Работ, посвященных решению данной проблемы, в обзоре литературы не обнаружено.

1.4. Роль мелатонина при инсульте и когнитивных нарушениях. Эпифизарный гормон мелатонин обладает плеiotропным действием, заключающимся в модуляции циркадианного ритма, связывании свободных радикалов, влиянии на иммунитет и воспаление, а также подавлении окисления биомолекул. Значительное число исследований посвящено роли мелатонина и светового режима в развитии онкологических заболеваний, старении и возраст-ассоциированной патологии [2, 555, 678]. Так, например, показано, что низкая секреция мелатонина является независимым фактором риска развития сахарного диабета 2 типа [589]. Известно, что секреция мелатонина значительно отличается между индивидами, что является генетически обусловленным [209]. Гормон находит все большее клиническое применение в терапии различных неврологических заболеваний [7, 89].

К причинам нарушения системы поддержания циркадианных ритмов относят дегенерацию супрахиазмальных ядер, изменения в эпифизе, его нейротрансмиссии и проекциях, снижение экспрессии и плотности мелатониновых рецепторов и изменения со стороны афферентных путей, воспринимающих свет [787, 935]. Дисфункция циркадианной системы сопряжена с нарушением контроля метаболизма, гомеостаза продуктов окисления, антиоксидантным ответом, репарацией ДНК и аутофагией, что, в свою очередь, может привести к старению мозга и нейродегенерации [543].

Доказано, что изменение циркадианной выработки мелатонина участвует в развитии дегенеративных изменений мозга, которые имеют место уже при нормальном старении, но усиливаются при возраст-ассоциированных заболеваниях, в частности, БА и сердечно-сосудистой патологии [3, 4, 411]. Показано, что и БА и болезнь Паркинсона характеризуются нарушением циркадианного ритма и меньшим количеством мелатонина

по сравнению с контролем. Содержание мелатонина в ликворе при аутопсии снижено уже на доклинической стадии развития БА. Показано, что секреция мелатонина (как пиковая ночная, так и 24-часовая) значительно снижается с возрастом [717]. Считается, что физиологическое старение может рассматриваться как состояние относительного дефицита мелатонина, что приводит к старению иммунной системы и часто сопряжено с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями [489, 678]. Известно, что внутренний иммунный статус ЦНС хронически повышен при старении в отсутствии внешних стимулов. Индуцированная β -амилоидом секреция интерлейкинов, которая является маркером БА, также подавляется мелатонином [781]. Участие мелатонина в иммуноопосредованных процессах подтверждается также результатами исследования, согласно которым, уровень 6-COMT в моче ниже у пациентов с рассеянным склерозом в фазу обострения по сравнению с контролем [329].

В экспериментальных исследованиях показаны нейропротекторные свойства мелатонина при инфаркте мозга, которые связаны с уменьшением оксидантного повреждения, регуляцией уровня ионов кальция, антиапоптозной активностью, защитой глиальных клеток и противовоспалительным эффектом [148, 430, 586, 588, 597, 662]. Особое место в плеiotропном действии мелатонина при инсульте имеет его противовоспалительная активность. Так, показано, что мелатонин уменьшает ишемическое повреждение путем подавления инфильтрации воспалительными клетками через MT2-рецепторы [390]. Мелатонин также подавляет активацию микроглии и инфильтрацию моноцитами [662].

В первом классическом исследовании T. Ritzenthaler et al. (2009) было выявлено, что экскреция мелатонина значительно снижена при ишемическом инсульте по сравнению с контролем, при этом снижение отмечалось только у мужчин, но не у женщин. Содержание и мелатонина, и 6-COMT было значительно снижено при инсульте по сравнению со здоровыми добровольцами в возрастной группе старше 70 лет [646].

В последующей работе (2013) авторы показали, что в первые пять дней инсульта происходит снижение содержания 6-COMT в моче, а также общей антиоксидантной емкости сыворотки. Этот факт, по мнению исследователей, связан с возможным ускорением метаболизма мелатонина при остром инсульте, что обуславливает повышение антиоксидантного ответа [377].

Существует точка зрения, согласно которой не только приводящие к инсульту заболевания сердечно-сосудистой системы, но и само острое нарушение мозгового кровообращения являются хронопатологией. Взаимодействие между биологическими и социальными часами может привести к т.н. «социальному джетлагу», который является

характерной чертой современной жизни [791]. Недавно установлено, что как малая, так и большая продолжительность сна являются предикторами ишемического инсульта [425]. Так же известно, что сменный характер работы повышает риск ИИ даже после контроля сосудистых факторов риска [762]. Низкое качество сна или его продолжительность вне зависимости от причины значительно затрудняет реабилитацию больных, в то время как лечение нарушений сна может максимизировать восстановление после инсульта [372].

В силу комплексной природы инсульта с хронобиологических позиций он определяется сочетанием эндогенной циркадианной ритмики величины артериального давления, сосудистого тонуса, реологических свойств крови, работы сердца, на которые наслаиваются разного рода экзогенные циклические влияния (физическая и психоэмоциональная активность, приём лекарств и т.п.), выполняющие порой триггерную роль. Совпадение во времени процессов гиперкоагуляции и агрегации со снижением фибринолитической активности крови повышает риск тромбоэмболических заболеваний, в частности, инсульта [4]. Показано, что развитие ишемического инсульта во временном аспекте представлено в виде одного утреннего пика [353]. При этом 28-дневная летальность выше именно для "утренних" инсультов [886]. Рассматривается роль кальцификации эпифиза в качестве фактора риска ишемического инсульта [674].

Количественные и качественные изменения секреции мелатонина связаны как с возрастом, так и с когнитивным снижением, хотя в данном вопросе имеется ряд разночтений [673]. С одной стороны, показано, что добавление мелатонина крысам в фазу активности не влияет на внимание и регуляторные функции, в том числе, рабочую память [387]. С другой стороны, выявлено, что профилактическое добавление мелатонина значительно уменьшает проявления альцгеймеровской патологии и связанный когнитивный дефицит независимо от влияния на антиоксидантные пути у мышей с моделью БА [712].

Показано, что между ночной пиковой концентрацией и возрастом, а также результатом MMSE имеется обратная корреляция [411]. На когорте 1105 пожилых индивидов (средний возраст 72 года) продемонстрировано, что имеется достоверная взаимосвязь между высоким физиологическим уровнем мелатонина (экскреция 6-COMT) и низкой распространенностью когнитивных нарушений (по MMSE) и сниженного настроения [672].

Содержание мелатонина в слюне имеет отсроченную фазу у пациентов с УКН в сравнении с контролем [257]. В недавнем исследовании изучена суточная динамика содержания мелатонина в слюне у 50 мужчин средних лет одного возраста, у 26 из которых наблюдались КН. Было выявлено, что средняя ночная концентрация мелатонина

в 4:00 была ниже у мужчин с КН. Примечательно, что средняя суточная концентрация гормона не отличалась между группами [585]. Представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с УКН имеется нормальный синтез мелатонина, но изменено время его секреции.

Снижение секреции мелатонина при прогрессировании деменции подтверждено результатами многих исследований [242, 254, 322, 334, 380, 590, 673, 788, 935]. При этом, в недавнем метаанализе (7 исследований, 520 пациентов) было показано, что у пациентов с деменцией применение мелатонина улучшает сон, но не влияет на когнитивные функции [587].

Плейотропное действие гормона, его роль в регуляции циркадианных процессов, участие в механизмах нейропротекции и нейровоспаления, а также развитии возраст-ассоциированной патологии создают предпосылки для исследования мелатонина в патогенезе ПИКН. Работ с указанной постановкой вопроса в обзоре литературы нами не обнаружено.

1.5. Роль макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в развитии ПИКН.

Роль атрофических изменений головного мозга. Роль атрофических процессов показана в отношении формирования целого ряда неврологических синдромов, в том числе, когнитивных нарушений [107]. Выявлено, что у лиц без инсульта (когорты NOMAS) с большим объемом боковых желудочков отмечается худшая эпизодическая, семантическая память и скорость обработки информации. Общий же объем мозга не был связан с доменной специфичностью КН. Меньший объем гиппокампов был ассоциирован с худшим состоянием всех исследованных когнитивных сфер вне зависимости от АРОЕ ε4 фенотипа и ССФР, тогда как меньший объем лобных долей был связан только с состоянием исполнительных функций [272].

G. T. Stebbins et al. (2008) с использованием метода воксельной морфометрии показали, что у пациентов с ПИКН в остром периоде инсульта по сравнению с больными с инсультом без КН отмечается значительное снижение объема серого вещества таламуса и менее выраженная, но значимая атрофия в цингулярной извилине, а также лобной, височной, теменной и затылочной долях. У пациентов с редукцией серого вещества таламуса отмечался мультидоменный когнитивный дефицит с нарушением регуляторных и мнестических функций, что отражает мультимодальную релейную роль таламуса [438]. В другом исследовании показано, что сокращение объема таламусов и стриатума не связано с очагом инсульта [335].

Взаимосвязь состояния таламуса с когнитивным снижением у пациентов с БА и без нее продемонстрирована в нескольких исследованиях [205, 273]. Показано, что дезинтеграция серого и белого вещества таламусов при CADASIL связана с КН, в том числе, регуляторного характера [361, 364, 368]. Данные нарушения микроструктуры таламуса, вероятнее, связаны не с вновь развившимся у пациента инфарктом, а отражают его вторичную дегенерацию вследствие поражения отдаленного участка мозга [438].

Показано, что у пациентов с сосудистыми УКН отмечается истончение серого вещества головного мозга во всех долях, а также потеря его в таламусе и хвостатом ядре [811], что дополняет гипотезу вовлечения лобно-подкорковых кругов при сосудистой патологии мозга. Детального изучения влияния рассмотренных структурных факторов на когнитивный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта не проводилось.

Роль ФА некоторых зон белого и серого вещества головного мозга. Наиболее точным методом определения микроструктуры серого и белого вещества головного мозга является метод ДТИ. Поражение белого вещества головного мозга приводит к повышению содержания в нем воды [798]. Метод ДТИ основан на чувствительности МР-сигнала к движению водорода, изменению направления и величины его диффузии [180]. При этом «тензором» называют трехмерную геометрию диффузии в определенном элементе (вокселе). ФА является мерой направленности диффузии и отражает числовое выражение внутривоксельных направлений диффузии и ранжируется от 0 до 1, где 0 соответствует полностью случайной диффузии (изотропную диффузия), а 1 – полностью направленной диффузии (анизотропная диффузия). Самая низкая ФА отмечается в ликворе, низкая в сером веществе и высокая – в трактах белого вещества (вследствие их клеточной структурной пространственной организации) [798].

ФА отражает интегральность (целостность) параллельно-устроенных трактов. При ПБВ и дегенерации миелинизированных трактов вследствие повреждения миелина и олигодендроцитов нарушаются барьеры для диффузии, что приводит к ее повышению, при этом ФА снижается ввиду появления перпендикулярной диффузии [785, 786].

Роль изменений интегральности белого вещества показана, в первую очередь, при БА. Считается, что снижение аксиальной диффузии при БА связано с валлеровой дегенерацией белых трактов вследствие потери серого вещества [915], а повышение радиальной диффузии – с повреждением миелина [796, 918]. Показано, что при БА происходит повышение средней диффузии в трактах и структурах, вовлеченных в интрацеребральные коммуникации, а, именно, верхнем продольном пучке (ВПП), мозолистом теле (МТ) и цингулярном пучке (ЦП) [298, 357, 916], а также гиппокампе и парагиппокампальной области [887, 923]. Повышение средней диффузии, особенно, в

задней части цингулярного пучка отрицательно коррелирует с результатами когнитивных тестов [356, 365]. При БА наблюдается снижение ФА в зоне гиппокампа, эторинальной коры, парагиппокампального белого вещества и заднем цингулярном пучке, то есть, в зонах, отражающих специфические патологические изменения данного заболевания.

Изменения ФА в данных зонах отражают также различия между пациентами с БА и УКН [684, 887]. Показано, что у пациентов с УКН отмечается положительная корреляция между ФА заднего цингулярного пучка, объемом гиппокампа и результатами тестов на вербальную память. Пациенты с амнестическим вариантом УКН продемонстрировали более низкое значение ФА заднего цингулярного пучка по сравнению с больными с неамнестическим вариантом УКН, что позволило авторам сделать вывод о значимости ФА данного тракта как МР-маркера риска развития БА [685].

Нейропатологические изменения заднего цингулярного пучка при БА доказаны молекулярными методами визуализации *in vivo* [670]. Существует несколько гипотез, объясняющих роль тракта в познавательном процессе и механизмы его повреждения при БА. Считается, что задний цингулярный пучок является важным исходящим трактом МВД, соединяющим заднюю цингулярную извилину с гиппокампом [234] и компрометируемым в самом начале развития УКН. Развитие КН может быть связано с нарушением критических корковых сетей памяти, вовлекающих МВД и заднюю цингулярно-ретроспленальную кору. Важно, что макроструктурные изменения гиппокампов могут возникать позднее, чем микроструктурные изменения белого вещества [685].

Взаимосвязь между ФА заднего цингулярного пучка, объемом гиппокампа и состоянием памяти при БА может быть интерпретирована в рамках теории амилоидного «коркового центра». Данная теория подразумевает, что отложение амилоида в корковом центре, например, default mode network (задняя цингулярная кора, медиальная префронтальная, гиппокампальная и нижняя париетальная корковые области), важной для памяти, может приводить к вторичному изменению других компонентов сети по механизму валлеровой дегенерации [206, 575, 637, 741]. Соответственно, поражение белого вещества может происходить вследствие инициированных отложением амилоида нейровоспаления и активации микроглии [129, 754].

Помимо теории ретроградной валлеровой дегенерации, выявленные изменения могут быть объяснены теорией ретрогенеза [360], согласно которой поздно-миелинизированные волокна, в частности, цингулярный пучок, более чувствительны к разрушению миелина, чем рано-миелинизированные волокна, например, задняя ножка внутренней капсулы (ЗНВК) [774, 937].

He Li et al. (2014) показали, что у пациентов с мультидоменными амнестическими УКН отмечается нарушение целостности многих трактов белого вещества по сравнению со здоровым контролем и пациентами с монодоменными амнестическими УКН. У пациентов с мультидоменными УКН также отмечались корреляции между нарушением связей в теле мозолистого тела и передней ножке внутренней капсулы (ПНВК) и КН по данным MMSE [355]. Передняя ножка внутренней капсулы содержит переднюю таламическую ножку, соединяющую ядра таламуса с префронтальной корой и цингулярной извилиной [330, 909]. Показано, что нарушение лобных межполушарных и таламических проекционных трактов (передняя таламическая лучистость) является предиктором нарушения скорости обработки информации [802].

Роль изменения целостности проводящих путей головного мозга в развитии КН при ЦВБ гораздо менее изучена, и имеется лишь несколько работ, посвященных взаимосвязи ФА и ПИКН. Показано, что у пациентов с КН сосудистого генеза имеет место нарушение центральной проводимости [32]. У больных с каротидным атеросклерозом и ТИА наблюдается изменение микроструктурных параметров мозга, в частности, переднего цингулярного пучка, которые связаны с результатом МоСА [288]. Считается, что метод ДТИ позволяет косвенно оценить микроструктурные изменения белого вещества, выходящие за рамки гиперинтенсивных на МРТ областей [920], т.е. дает возможность измерить интегральность (целостность) ткани [911, 929]. Доказательства изменения волокон «интактного» белого вещества были получены и ранее [918] и подтверждают мнение, что видимая при стандартной МРТ гиперинтенсивность белого вещества не отражает всю глубину данной проблемы. Исследования [244, 895] показали, что поражение белого вещества – это процесс, растянутый во времени, и развитие гиперинтенсивности белого вещества происходит параллельно с его дезинтеграцией [414]. Таким образом, режимы FLAIR и ДТИ дополняют друг друга и могут служить биомаркерами разных стадий ЦВБ.

При инсульте ДТИ используется, в первую очередь, для оценки микроструктурных изменений белого вещества во всех периодах заболевания с целью изучения вклада данных изменений в процесс восстановления и прогноз реабилитации (особенно, двигательной) [332, 423, 599]. На микроструктурную интегральность белых волокон может оказывать влияние ряд факторов, таких как компактность аксонов, состояние аксональных мембран, толщина миелина и цитоархитектоника нейронов [362]. В исследованиях на животных показано, что снижение ФА может быть связано со снижением плотности аксонов [539] и наблюдается в лучистом венце и ножке мозга в течение 1 месяца после инсульта [118]. В целом, установлено, что при инсульте имеет

место снижение интегральности белого вещества, что проявляется снижением ФА и уменьшением общего числа волокон в нисходящих моторных трактах в задней ножке внутренней капсулы [812, 922]. Выявлено также, что снижение ФА на стороне инсульта по сравнению с противоположной стороной на 30-й день заболевания является независимым предиктором долгосрочного моторного исхода [328]. Продemonстрировано, что изменения микроструктуры белого вещества альтернативных нисходящих моторных путей, включая руброспинальный тракт и межполушарные трансколозальные связи, могут играть ключевую роль в компенсации двигательных нарушений в восстановительном периоде подкоркового ишемического инсульта [614].

Роль противоположного полушария в процессе восстановления после инсульта остается противоречивой. Исследования с применением ДТИ показали повышение ФА в контралатеральном полушарии (например, таламусе), а также структурное ремоделирование кортико-спинального тракта [308, 562].

ДТИ явился одним из методов, который продемонстрировал, что ишемический инсульт скорее представляет собой прогрессирующую во времени болезнь, нежели дискретный эпизод, осложнивший течение сердечно-сосудистого заболевания. Показано, что лакунарные инфаркты связаны с нарушением трактов пораженного белого вещества, которое распространяется на сантиметры от изначального очага. Эти нарушения независимо от размера очага могут вносить вклад в развитие КН. Среди потенциальных механизмов повреждения авторы указывают аксональную дегенерацию, демиелинизацию и нейровоспаление вблизи инфаркта [842]. Схожие данные были получены с использованием метода мультикомпонентной T2-релаксационной томографии, позволяющей оценить содержание миелина в мозге. Показано, что инсульт оказывает широкое (не только в зоне очага, но и на отдалении) разрушительное влияние на белое вещество, которое сохраняется и в отдаленном периоде. Лонгитудинальные исследования показывают, что инфаркты белого вещества могут прогрессировать и увеличиваться [654] под воздействием хронической гипоперфузии. К другим механизмам распространения поражения относится валлерова дегенерация [359] и нейропластические изменения в ответ на физическую неактивность [405, 651, 878].

Кроме того, изменения ФА могут отражать и эффективность процессов постинсультной нейропластичности. Так, повышение ФА связывают с увеличением миелинизации или аксонального диаметра [182]. Комиссуральные волокна тела мозолистого тела, соединяющие сенсо-моторные и премоторные зоны коры, важны в процессе восстановления, что проявляется повышением ФА в этой зоне [332].

Двусторонней активации премоторной коры отводят особую роль в компенсации двигательных функций в восстановительном периоде [619, 737, 863].

Также показано, что у пациентов с возраст-ассоциированными КН наблюдается поражение трактов, лежащих вдоль переднезадней оси мозга. Это подтверждает вовлечение лобно-задних и лобно-подкорковых сетей, что объясняет преобладание у таких больных регуляторного дефицита [252, 766]. Выявлено, что при БМС наблюдается нарушение нейронной сети мозга со снижением ее глобальной и локальной эффективности с наибольшим вовлечением межполушарных и префронтальных трактов, которое связано с тяжестью заболевания. Это может объяснить ассоциацию между лейкоэнцефалопатией и КН, особенно, дизрегуляторный синдром, что в целом на новом уровне подтверждает существование «синдрома разобщения» [814].

Примечательно, что вовлечение корково-подкорковых кругов наблюдается только у пациентов с выраженной гиперинтенсивностью глубокого белого вещества по сравнению с больными с гиперинтенсивностью перивентрикулярного белого вещества [877].

Как было сказано, лишь в нескольких исследованиях изучена взаимосвязь между ФА белого вещества и развитием СоКН, в особенности, ПИКН. Так Yan Zhou et al. (2011) показали, что больные с СоКН без деменции имеют сниженные показатели ФА различных зон мозга по сравнению с контролем, которые коррелируют с когнитивным статусом [121]. Показано также, что снижение ФА и повышение средней диффузии мозолистого тела, особенно, колена, связано с нарушением ходьбы [566].

E. Kliper et al. (2014) исследовали состояние белого вещества головного мозга (объем лейкоареоза и интегральность), а также объем очага в первую неделю первого инсульта с малым и умеренным дефицитом в отношении формирования КН через год. В исследовании участвовали 142 пациента старше 50 лет. Взаимосвязи между возрастом пациентов и величиной ФА выявлено не было. При этом была выявлена зависимость между возрастом пациентов и объемом лейкоареоза, а также параметрами диффузии в этих зонах [296].

R. Dacosta-Aguayo et al. (2014) продемонстрировали, что у пациентов, перенесших инсульт, отмечается снижение ФА некоторых зон ипсилатерального полушария через 3 месяца по сравнению со здоровыми испытуемыми. Причем, у пациентов с низким когнитивным статусом через 3 месяца отмечалось также снижение ФА в некоторых зонах контралатерального полушария, а у пациентов с хорошим когнитивным исходом – только снижение в зоне контралатерального колена мозолистого тела. У пациентов с хорошим когнитивным восстановлением отмечались корреляции между семантической вербальной

беглостью и ФА ипсилатерального полушария. Существенным недостатком данного исследования является малое число больных с инсультом (17 пациентов) [813].

Fernández-Andújar M. et al. (2014) показали, что пациенты с инсультом имеют более низкую ФА в зонах обоих таламусов по сравнению с контролем. Данное снижение было ассоциировано с низкой вербальной беглостью. Это, по мнению авторов, подтверждает гипотезу о том, что ишемический инсульт связан с отдаленными микроструктурными изменениями таламусов, которые могут вносить вклад в развитие КН через 3 месяца после его развития [736]. В недавнем исследовании показана предиктивная роль средней диффузии гиппокампа, отражающей его волуметрические и коннекционные изменения в ранней идентификации лиц, имеющих повышенный риск развития ПИКН и ПИД [296].

Таким образом, изучение ФА отдельных проводящих трактов белого и некоторых зон серого вещества представляется высоко информативным для оценки влияния как ЦВБ, в частности, инсульта, так и нейродегенерации на головной мозг. В контексте изучения ПИКН данный подход является перспективным в плане идентификации микроструктурных маркеров заболевания. Исследований, решающих данную проблему в остром периоде инсульта, не проводилось.

1.6. Течение и интегральные модели прогнозирования ПИКН. По G. Rodriguez существует несколько вариантов течения ПИД. Деменция может развиваться сразу или постепенно после инсульта, а каждый последующий инсульт может приводить к ее утяжелению. Также деменция может существовать до инсульта, а инсульт – приводить к дополнительному снижению когнитивного статуса. Наконец, деменция может развиваться более чем через 3 месяца после инсульта [351].

Teodoro del Ser et al. (2005) в течение 2 лет наблюдали 193 пациентов, перенесших инсульт, и выявили несколько тенденций развития КН – ухудшение (14%), стабилизацию (78,2%) и улучшение (7,8%). Причем изменения когнитивного статуса наблюдались как у дементных, так и недементных больных. [400]. Интересно, что пациенты с деменцией имели большую частоту улучшения по сравнению с недементными больными. В других исследованиях также показана возможность улучшения когнитивных функций после инсульта [281, 708, 714, 723]. Данный феномен может быть неистинным и отражать восстановление пациентов с левополушарным инсультом (афазией) и депрессией, которые не были исключены из исследования. Обратимость УКН также может быть связана с их коморбидностью с депрессией [149, 669]. Другим объяснением улучшения когнитивного статуса у ряда пациентов может служить само восстановление после инсульта [899].

Показано, что пациенты со стабильным течением характеризуются более молодым возрастом, более высоким исходным когнитивным уровнем сразу после инсульта,

отсутствием признаков нейродегенерации по данным нейровизуализации и более высоким АД при поступлении (что, вероятно, отражает более высокую перфузию и сохранение пенумбры) [692].

Прогрессия КН ассоциирована с атрофическими изменениями головного мозга, катарактой (сенсорная депривация) и низким уровнем образования, что показано и другими исследователями [316, 732]. Мультифакториальный анализ продемонстрировал, что факторами, наиболее четко ассоциированными с прогрессированием ПИКН являются пожилой возраст, КН до инсульта, полипрагмазия, низкое диастолическое АД и эпизоды гипотензии при поступлении, что подтверждено и в других исследованиях [343, 502, 690]. Влияние гипотензии на долгосрочный прогноз может отражать склонность пожилого мозга к клиническим и субклиническим эпизодам гипоперфузии в подкорковом белом веществе, базальных ганглиях и гиппокампе [756].

По результатам исследования Yumiko Nakano et al. (2015) в течение 4,8 летнего периода наблюдения конверсия ПИКН в ПИД наблюдалась в 7,6% случаев, что значительно выше частоты рецидивов инсульта (2,2%). При этом частота исходной ПИД составила 11,3%. Пациенты с конверсией отличались возрастом, исходным результатом MMSE, индексом массы тела (ИМТ) и выраженностью гиперинтенсивности белого вещества [449].

Ying Huang et al. (2015) изучили факторы, влияющие на когнитивный статус 350 пациентов через 5,8 лет после первого ишемического инсульта в возрасте от 18 до 45 лет (оценивался по телефону). ПИКН были выявлены у 39,4% больных и оказались связаны с тяжестью инсульта при поступлении, функциональным исходом при выписке, синдромом левой передней циркуляции, рецидивом инсульта, а также результатом mRS при повторной оценке [464]. Показано, что пациенты, перенесшие инсульт, с альцгеймероподобным отложением бета-амилоида в головном мозге, по данным ПЭТ, характеризуются более выраженным и быстрым когнитивным снижением в течение 3 лет после ОНМК по сравнению с больными без данного типа отложения [500].

В недавнем исследовании показано, что наиболее сильными предикторами КН являются низкий уровень образования, поражение стратегической зоны, выраженные изменения белого вещества и исходная тяжесть инсульта [266]. В другом исследовании показано, что предикторами результата MoCA через 3 месяца после ишемического инсульта являются локализация очага, возраст, изначальный результат NIHSS и объем очага. При этом результат мультивариантного анализа продемонстрировал, что именно локализация инфаркта является основным предиктором состояния познавательных функций [808]. Также выявлено, что предикторами состояния регуляторных и

нейродинамических процессов через 3 месяца после малого инсульта и ТИА служат корковый инфаркт, депрессия и функциональные ограничения [475].

Пример построения интегральной прогностической модели ПИКН представлен в исследовании E. Kliper et al. (2014). Авторами была предложена придикционная модель развития КН через год после инсульта, в которую вошли возраст, уровень образования, объем ПБВ и интегральность интактного белого вещества. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что развитие КН после легкого и умеренного инсульта или ТИА скорее связано с уже имевшейся ПБВ, а не с произошедшим инсультом. Инсульт же может служить триггером и акселератором когнитивного снижения, а интегральность интактного белого вещества может рассматриваться в качестве маркера «когнитивного резерва» [297].

Таким образом, вопрос изучения влияния различных факторов и их совокупности на риск развития и динамику ПИКН является достаточно изученным в восстановительном и отдаленном периодах инсульта, но мало разработан в острую фазу заболевания. Исследований, в которых бы в качестве предикторов одновременно оценивались показатели нейровоспаления, нейродегенерации и структурные церебральные параметры, в обзоре литературы нами не обнаружено.

На основании проведенного обзора литературы можно предположить, что когнитивный статус пациентов в остром периоде инсульта представляет собой сложный и гетерогенный феномен ввиду того, что он является производной совокупности непредсказуемо взаимодействующих друг с другом в данный момент времени факторов. К таким факторам относятся возраст, когнитивный резерв, воздействие ССФР (кардиоваскулярный континуум), доинсультные КН и структурные характеристики мозга (проявления ЦВБ, ПБВ, атрофия, интегральность проводящих трактов и серого вещества), состояние пре- и церебральных сосудов, топографические и морфологические особенности данного инсульта (размер, расположение очага, вовлечение стратегических зон), существовавшее или развившееся нейровоспаление, альцгеймеровская патология, имевшийся или ускорившийся нейродегенеративный процесс, срок от начала заболевания, наличие другого дефицита высших психических функций (афазия, агнозия, апраксия, неглект и т.д.), эмоциональный статус, а также активность противовоспалительных, нейропротективных и нейротрофических механизмов. Ввиду сложности и многогранности изучаемого феномена его успешное исследование может быть осуществлено лишь с применением комбинированного патогенетического подхода, который включает в себя детальную нейропсихологическую оценку и категоризацию, изучение роли процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, а также макро- и микроструктурных изменений головного мозга.

Глава 2. Характеристика наблюдений и методы исследования

2.1. Общая характеристика участников исследования и условий его проведения. В исследование включались пациенты в остром периоде ишемического инсульта.

Критерии соответствия. Критериями включения в исследование явились:

1. Острый период ишемического инсульта;
2. Способность пациента осуществлять продуктивный контакт с врачом для оценки когнитивного статуса;
3. Подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

К критериям не включения в исследование относились:

1. Данные о наличии у пациента выраженных КН до инсульта;
2. Наличие других заболеваний нервной системы (таких как эпилепсия, последствия черепно-мозговой травмы, нейроинфекций и другие);
3. Наличие заболеваний, сопровождающихся выраженным хроническим воспалением (инфекционные, ревматологические, дерматологические болезни);
4. Наличие гнойно-септических осложнений, а также любых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, психической патологии и алкоголизма.

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 2010 по 2016 год.

Обследованы 327 пациентов в возрасте от 30 до 86 лет (средний возраст $60,8 \pm 10,2$ лет), из которых было 220 мужчин (68%) и 107 женщин (32%). У 148 пациентов (45%) имелось среднее специальное образование, у 75 больных (23%) – высшее образование, у 71 пациента (22%) – среднее образование и у 33 обследованных (10%) – неполное среднее образование. 108 больных (33%) на момент развития инсульта работали, тогда как 219 пациентов (67%) находились на пенсии. 110 пациентов (34%) во время трудовой деятельности занимались умственной работой, 217 больных (66%) – физической.

47% пациентов на момент развития инсульта были курильщиками. Гипертоническая болезнь наблюдалась у 97% обследованных, ишемическая болезнь сердца – у 27% больных, фибрилляция предсердий – у 12% пациентов, хроническая сердечная недостаточность – у 16% больных, сахарный диабет 2 типа – у 18% обследованных. Адекватную первичную или вторичную профилактику инсульта на момент поступления получали лишь 6% пациентов.

Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS на момент проведения нейропсихологического тестирования варьировала от 0 до 12 баллов, медиана составила 2 балла. У 87% больных результат шкалы находился в диапазоне от 0 до 5 баллов. Таким образом, обследованные пациенты характеризовались малым неврологическим дефицитом. 286 больных (87%) перенесли первый инсульт, 41 пациент (13%) – повторный инсульт. У подавляющего большинства больных – 293 (90%) очаг инфаркта мозга располагался в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, у оставшейся части пациентов – в вертебробазилярном бассейне. У 142 больных (43%) по классификации TOAST определялся инсульт на фоне атеросклероза крупных артерий, у 72 пациентов (22%) – на фоне окклюзии мелких сосудов, у 40 обследованных (12%) выявлен кардиоэмболический инсульт и у 73 пациентов (22%) – инсульт неуточненной этиологии. У большей части пациентов – 279 (85%) наблюдались двигательные нарушения, как правило, представленные гемипарезом легкой или умеренной выраженности. У 216 больных (66%) имелись чувствительные расстройства, преимущественно, представленные гемигипестезией. Атактический синдром наблюдался у 84 пациентов (26%). Легкие афатические нарушения встречались у 44 пациентов (13%), синдром игнорирования – у 65 обследованных (20%), бульбарные нарушения – у 39 пациентов (12%), глазодвигательные расстройства – у 15 больных (5%).

Среднее значение ИМТ составило 27 (24; 29,7), ИМТ 25 и более наблюдался у 70% пациентов. При поступлении в стационар средний показатель систолического артериального давления составил 150 (140; 170) мм.рт.ст, гликемии – 6,3 (5,1; 8,0) ммоль/л, содержания лейкоцитов крови – 7,7 (6,3; 9,1) $\times 10^9$ /л. Средние показатели липидного спектра до назначения статинов были следующими: концентрация общего холестерина – 5,4 (4,6; 6,4) ммоль/л, ЛПНП – 3,2 (2,3; 3,9) ммоль/л, ЛПВП – 1,3 (1,1; 1,5) ммоль/л, триглицеридов – 1,5 (1,1; 2,4) ммоль/л. Концентрация общего холестерина 5,2 ммоль/л и более отмечена у 59% больных, а уровень ЛПНВ более 1,8 ммоль – у 90% больных.

Средний уровень гликемии в стационаре составил 5,5 (4,9; 6,7) ммоль/л и содержание глюкозы 5,6 ммоль/л и более наблюдалось у 48% пациентов. Концентрация креатинина сыворотки крови в среднем составила 90 (78; 102) мкмоль/л, СРП – 0 (0; 12) мг/л.

Обследованные пациенты характеризовались следующими показателями УЗИ сонных артерий: стенозирование общей сонной артерии на стороне очага – 15 (0; 40)%, внутренней сонной артерии на стороне очага – 25 (0; 53)%, общей сонной артерии на противоположной стороне – 0 (0; 35)%, внутренней сонной артерии на противоположной

стороне – 20 (0; 45), наибольший КИМ – 12 (11; 13) мм. У пациентов зафиксированы следующие основные параметры УЗИ сердца: толщина межжелудочковой перегородки – 12 (11; 13) мм, толщина задней стенки левого желудочка – 12 (11; 12) мм, максимальный размер левого предсердия – 50 (47; 56) мм, фракция выброса сердца – 57 (52; 60)%.

У больных в остром периоде инсульта условно, в качестве суррогата оценки доинультного сердечно-сосудистого здоровья был подсчитан результат шкалы SCORE, который составил 6,5 (4; 11)%, а также Фрамингемской шкалы риска инсульта – 15 (10; 23) баллов (16-20%). Результат SCORE менее 5% наблюдался у 32% обследованных, от 5 до 9% – у 33% больных и более 9% – у 35% пациентов. Риск повторного инсульта по Эссенской шкале в среднем составил 5 (4; 5) баллов (высокий риск).

Средняя степень неврологического дефицита при выписке из стационара составила 1 (1; 2) балл по шкале NIHSS. Индекс мобильности Ривермид при выписке достигал 15 (13; 15), а результат шкалы Ренкина – 0 (0; 1) баллов.

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

Сбор анамнеза. При сборе анамнеза обращалось внимание на социальный и трудовой статус пациентов, наличие сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, наличие КН до поступления.

Физикальное и неврологическое обследование. Всем пациентам проводилось подробное физикальное обследование, оценивался ИМТ, АД при поступлении в стационар. Выполнялся стандартный неврологический осмотр с выделением определенных синдромов. Оценка неврологического статуса была стандартизована по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [51]. Уровень сознания пациентов при поступлении оценивался при помощи шкалы комы Глазго. Для квалификации патогенетических типов инсульта использована классификация TOAST и SSS-TOAST [146].

Оценка функционального статуса при выписке пациентов из стационара проводилась при помощи модифицированной шкалы Ренкина, индекса мобильности Ривермид. При повторном осмотре также оценивался индекс Бартел и индекс активности повседневной жизни (IADL) [31, 44, 50].

Стандартное лабораторное и инструментальное обследование. За время лечения в стационаре проводились следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (число эритроцитов, содержание гемоглобина, общее число лейкоцитов, число эозинофилов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов,

моноцитов, тромбоцитов, гематокрит, СОЭ), биохимический анализ крови (содержание глюкозы, липидный спектр, общий билирубин, прямой билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, общий белок, КФК, СРП), коагулограмма (ПТВ, АПТВ, МНО), микрореакция на сифилис, определение антител в вирусном гепатите В и С, ВИЧ.

Инструментальные методы диагностики включали ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, УЗИ сердца, КТ головного мозга (проводилась всем пациентам), стандартную МРТ головного мозга, МРТ-ангиографию и ХМ-ЭКГ по показаниям.

Оценка когнитивного статуса. Нейropsychологическое тестирование осуществлялась на 2-3-й неделях заболевания с применением следующей панели тестов и шкал [31, 44, 67]:

1. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) (М. F. Folstein и соавт., 1973). Максимальный результат теста составляет 30 баллов. Чем меньше результат, тем более выражен когнитивный дефицит. Результат теста 28-30 баллов соответствует нормальным когнитивным функциям, 25-27 баллов – недементным когнитивным нарушениям, 20-24 балла – деменции легкой степени выраженности, 11-19 баллов – деменции умеренной степени выраженности, 0-10 баллов – тяжелой деменции. Данная интерпретация является ориентировочной и не является основой для диагностики деменции.

2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) (Z. Nasreddine и соавт., 2004). Максимальный результат теста составляет 30 баллов. Чем меньше результат, тем более выражен когнитивный дефицит. Нормальным считается результат 26-30 баллов.

3. Батарея лобных тестов (FAB) (B. Dubois и соавт., 2000). Максимальный результат теста составляет 18 баллов. Чем меньше результат, тем более выражен когнитивный дефицит. Общепринятого подхода к интерпретации результатов шкалы не существует. Распространена точка зрения, согласно которой результат 16-18 баллов соответствует нормально лобной функции, 12-15 баллов – умеренной лобной дисфункции, 0-11 баллов – выраженной лобной дисфункции.

4. Тест рисования часов (ТРЧ) (W. J. Lorentz и соавт., 2002). Максимальный результат теста составляет 10 баллов. Чем меньше результат, тем более выражен когнитивный дефицит. По 5 баллов ставится пациенту за правильное отображение циферблата и расположение на нем стрелок.

5. Тест на семантическую вербальную беглость (СВБ) (Лурия А.Р., 1969; Хомская Е.Д., 2003). В данном тесте больной должен за 1 минуту назвать как можно больше растений. Нормой для пожилого человека считается 18 наименований и более, 12-17 слов соответствуют умеренным когнитивным нарушениям, 0-12 слов – выраженному когнитивному дефициту.

6. Таблицы Шульте (ТШ). Чем больше время, затраченное пациентом на поиск цифр в таблице, тем ниже когнитивные функции. Общеприятых нормативов для данного теста не существует.

7. Тест пяти слов (ТПС) (В. Dubois и соавт., 2002). Суммарный результат теста получается сложением результатов оценок непосредственного и отсроченного воспроизведения (по 5 баллов) и максимально может составить 10 баллов. В качестве интерферирующего задания использовались таблицы Шульте.

8. Тест Струпа (J. Stroop, 1933). Чем больше время, затраченное пациентом на называние цветов, чтение слов, и чем выше количество ошибок, допущенных больным, тем ниже когнитивные функции. Общеприятых нормативов для данного теста не существует.

9. Тест прохождения лабиринта (Porteus S., 1950). Чем больше время, затраченное пациентом на рисование пути от периферии к центру лабиринта, тем ниже его регуляторные функции. Общеприятых нормативов для данного теста не существует.

Оценка эмоциональной сферы. Для оценки состояния эмоциональной сферы использованы гериатрическая шкала депрессии из 15 вопросов, опросник Спилбергера-Ханина с определением уровней ситуативной и личностной тревожности, шкала самооценки апатии [44, 578].

Определение уровня цитокинов 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. Полученные образцы крови и ликвора центрифугировались и замораживались при температуре -32°C. В сыворотке и ликворе определялись концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО α методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Вектор-Бест).

Определение уровня IGF-1 в сыворотке и ликворе. Содержание IGF-1 в сыворотке и ликворе оценивалось методом иммуноферментного анализа с использованием стандартной тест-системы (Mediagnost) в образцах, забранных таким же способом и в те же сроки, как указано выше.

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-COMT. Определение ночной секреции мелатонина выполнялось в сроки от 3 до 23 дня заболевания. Забор мочи проводился с 22:00 до 08:00 в специальный мочеприемник. Освещение в палате при необходимости поддерживалось только при помощи низко расположенных дежурных светильников (менее 50 люкс). Собранная моча перемешивалась, после чего 2 мл мочи собирались в две идентичные стерильные пробирки. Хранение образцов мочи проводилось при температуре от -22 до -28⁰С. Оценивалось содержание в моче основного метаболита мелатонина 6-COMT 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-Ax 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:

1. Объем головного мозга (Ом);
2. Объем желудочковой системы головного мозга (Ож);
3. Площадь лейкоареоза (Пл);
4. Размер очага инфаркта (Ро);
5. Объем гиппокампов (Ог).

Для оценки трактов и вычисления значений ФА пациентам проводилась последовательность для получения ДТИ 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:

1. Скорлупа;

2. Таламус;
3. Гиппокамп;
4. Колено, тело и валик мозолистого тела;
5. Передняя ножка внутренней капсулы;
6. Задняя ножка внутренней капсулы;
7. Цингулярный пучок;
8. Верхний продольный пучок;
9. Нижний фронтально-окципитальный пучок.

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, приверженности программе вторичной профилактики, оценивался неврологический статус по шкале NIHSS, проводилось нейропсихологическое обследование с применением MMSE, MoCA, FAB, ТРЧ, СВБ, ТШ и ТПС. Функциональный статус пациентов оценивался при помощи модифицированной шкалы Ренкина, индекса мобильности Ривермид, индекса Бартель и шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни [44, 50, 67].

Контрольная группа. В группу сравнения по оценке когнитивного статуса, сывороточным концентрациям цитокинов и IGF-1, содержанию 6-COMT в моче 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.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

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, в отношении которых они применены, 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 A β -40 в ликворе	70	0
	Определение концентрации 6-COMT в моче	120	14
	Оценка МР-топографических характеристик очага	108	-
	МРТ-морфометрия	89	13
	МРТ-трактография	64	13
Восстановительный и последствий	Нейропсихологическое тестирование	59	0

Глава 3. Особенности нейропсихологического профиля и отдельных вариантов когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, роль классических факторов риска в их развитии

3.1. Общая характеристика обследованных пациентов. Нейропсихологическое тестирование проведено 327 пациентам в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 30 до 86 лет (средний возраст $60,8 \pm 10,2$ лет), из которых было 220 мужчин (68%) и 107 женщин (32%). Степень неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS варьировала от 0 до 12 баллов, медиана составила 2 балла.

3.2. Общая характеристика когнитивной сферы. Результаты выполнения нейропсихологических тестов и отдельных субшкал в обследуемой группе и группе контроля представлены в табл. 2.

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

Шкалы и тесты	Инсульт				Группа контроля				p
	n	Me	25%; 75%	95% ДИ	n	Me	25%; 75%	95% ДИ	
MMSE									
Общий балл	327	28	25;29	26,1-26,9	20	30	30;30	29,6-30,0	<0,001
Ориентация во времени	327	5	5;5	4,6-4,8	20	5	5;5		0,035
Ориентация в месте	327	5	5;5	4,8-4,9	20	5	5;5		0,093
Запоминание	327	3	3;3	2,9-3,0	20	3	3;3		0,060
Внимание и счет	327	5	4;5	4,0-4,3	20	5	5;5		0,001
Воспроизведение	327	2	2;3	2,2-2,4	20	3	3;3	2,6-3,0	0,005
Трехэтапное действие	327	3	2;3	2,6-2,8	20	3	3;3		0,007
Речь	327	8	6;8	6,7-7,0	20	8	8;8		<0,001
Копирование	327	1	0;1	0,67-0,77	20	1	1;1		0,006
MoCA									
Общий балл	247	22	19;26	21,3-22,5	20	28	27;28	27,4-28	<0,001
Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки	247	3	2;4	2,9-3,3	20	5	5;5	4,5-5,0	<0,001
Называние	247	3	3;3	2,8-2,9	20	3	3;3		0,16
Внимание	247	6	5;6	5,1-5,4	20	6	6;6		0,002
Речь	247	1	1;2	1,3-1,6	20	3	2;3	2,2-2,8	<0,001
Абстракция	247	2	1;2	1,3-1,5	20	2	1,5;2	1,5-2,0	0,041
Отсроченное воспроизведение (без подсказки)	247	2	0;3	1,7-2,2	20	4	3,5;4	3,6-4,0	<0,001
Отсроченное воспроизведение (с категориальной подсказкой)	247	3	1;4	2,4-2,9	20	5	4,5;5	4,5-5,0	<0,001

Отсроченное воспроизведение (со всеми подсказками)	247	5	4;5	4,1-4,4	20	5	5;5		<0,001
<i>FAB</i>									
Общий балл	313	15	13;17	14,2-15,5	20	18	18;18	17,6-18,0	<0,001
Обобщение	313	3	2;3	2,4-2,6	20	3	3;3		0,007
Речевая активность	313	2	2;3	2,1-2,4	20	3	3;3		<0,001
Речевая активность (количество слов)	313	9	7;13	9,1-10,3	20	14	12,5;16	13,0-15,3	<0,001
Серийные движения	313	2	1;3	1,9-2,1	20	3	3;3		<0,001
Конфликтующие инструкции	313	3	2;3	2,4-2,6	20	3	3;3		0,004
Реакция выбора	313	3	2;3	2,3-2,5	20	3	3;3		0,001
Полевое поведение	313	3	3;3	2,9-3,0	20	3	3;3		0,49
<i>Тест пяти слов</i>									
Отсроченное воспроизведение без подсказок	296	3	2;4	2,5-2,9	20	4	4;5	3,8-4,4	<0,001
Отсроченное воспроизведение с подсказками	296	5	4;5	4,0-4,3	20	5	5;5	4,7-5,0	0,008
<i>Тест рисования часов</i>									
Общий балл	305	8	7;10	7,6-8,1	20	10	10;10	9,7-10,0	<0,001
цифры	305	4	3;5	3,9-4,1	20	5	5;5	4,8-5,0	<0,001
стрелки	305	4	3;5	3,7-4,0	20	5	5;5		<0,001
<i>Таблицы Шульте</i>									
Первая	289	90	65;129	104,2-123,3	20	50	44,5;52	46,1-51,2	<0,001
Вторая	202	81,5	62;110	87,6-100,0	20	49,5	43,5;51	45,1-50,6	<0,001
Третья	193	80	63;107	84,9-97,0	20	48	43,5;51	44,9-51,7	<0,001
Средний результат	289	88	86;130	107,4-127,4	20	49	45;52	46,0-50,1	<0,001
<i>Семантическая вербальная беглость</i>									
Тест на речевую активность	284	14,5	10;20	14,3-16,0	20	23,5	21;24,5	21,4-24,1	<0,001
<i>Тест Струпа</i>									
Первое задание	117	76	60;96	78,5-92,2	20	58	51;60	53,9-59,1	<0,001
Второе задание	117	156	130;194	163,2-195,9	20	108	101;115	105,1-113,1	<0,001
<i>Тест прохождения лабиринта</i>									
Общее время	159	54	30;81	63,0-90,5	20	25	20;30	22,1-28,9	<0,001

Как представлено в табл. 2, пациенты, перенесшие инсульт, имели худшие результаты всех использованных для оценки когнитивной сферы 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 (таблицы Шульте), речи (тест на семантическую вербальную беглость), зрительно-пространственных функций (тест рисования часов) и эпизодической памяти (тест пяти слов). Результаты субшкал MMSE и MoCA, оценивающие состояние

вышеуказанных познавательных сфер, также были снижены у пациентов с инсультом по сравнению с контрольными показателями.

У пациентов, перенесших инсульт, отмечалось нарушение ориентации во времени, тогда как ориентация в месте была сохранна. Произвольное внимание по результатам таблиц Шульте было снижено в 1,8 раза, при этом, как и в контрольной группе, имел место феномен вработываемости.

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, повышенная чувствительность к интерференции, нарушение ингибиторного контроля, трудности определения правила, нарушение построения и реализации стратегии. Также отмечалось снижение рабочей памяти, о чем свидетельствуют низкие результаты субтеста на вычитание «7» и воспроизведения 3 слов MMSE. Полевого поведения в группе инсульта не выявлено.

В группе инсульта наблюдались нарушения в сфере речи, затрагивающее такие ее аспекты, как называние предметов и изображений (номинативная функция), повторение сложных лексических конструкций, выполнение речевых команд, литеральная и семантическая вербальная беглость.

Нарушения в зрительно-пространственной сфере проявлялись низкими результатами теста рисования часов, тестов копирования пятиугольника и куба. Достоверной разницы между рисованием циферблата и указанием времени выявлено не было. Во многом данные нарушения могут быть проявлением регуляторной дисфункции и конструктивной апраксии, а также зрительной агнозии.

В тесте пяти слов пациенты с инсультом без подсказки воспроизвели лишь 3 слова, что было достоверно ниже контрольных показателей. При предоставлении категориальной подсказки воспроизведение улучшилось в среднем на 2 слова, что свидетельствует об эффективности семантического кодирования памяти и указывает на преимущественно вторичный характер мнестической дисфункции. Тем не менее, общее количество слов с учетом подсказки все равно было ниже показателя группы контроля, что указывает на наличие в обследованной группе пациентов, у которых категориальная подсказка оказалась неэффективной.

Непосредственное отсроченное воспроизведение при запоминании слов в МоСА было ниже, чем в тесте пяти слов как в группе инсульта, так и в группе контроля. Это объясняется тем, что в МоСА активно не применялось семантическое кодирование. По этой причине у пациентов с инсультом отмечалось низкое количество слов даже при

предоставлении категориальной подсказки, хотя в группе контроля данная подсказка была эффективна. Это свидетельствует о трудностях запоминания информации в группе инсульта, то есть, о наличии у пациентов слабости мнестического процесса как целенаправленного вида деятельности, что может быть связано с дисрегуляторными нарушениями. Предоставление подсказки множественным выбором привело к нормализации воспроизведения, что говорит об эффективности узнавания и наличии трудности произвольного извлечения воспоминаний.

Структура когнитивного дефицита по выраженности представлена в табл. 3.

Таблица 3. Структура когнитивного дефицита по выраженности по 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
Когнитивные нарушения	Недементные (когнитивная дисфункция)	25-27	90	27,7	0-25	177	72	12-15	107	34
	Деменция легкой степени	20-24	45	14				0-11	53	17
	Деменция средней степени	11-19	21	6						
	Тяжелая деменция	0-10	1	0,3						

Использованные критерии градации результатов тестов MMSE и FAB [31, 67] подразумевают возможность выделения нескольких степеней когнитивного снижения. В отличие от данных шкал, система оценки MoCA-теста не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от набранного балла.

Как представлено в табл. 3, при использовании MMSE КН выявлялись у 48% пациентов, и большая часть познавательного дефицита была представлена УКН. У большинства больных результат MMSE находился в диапазоне от 27 до 30 баллов с пиком в точке 29 баллов, а значение 27 баллов являлось пороговым, результаты ниже которого встречались более чем в два раза реже (рис. 1).

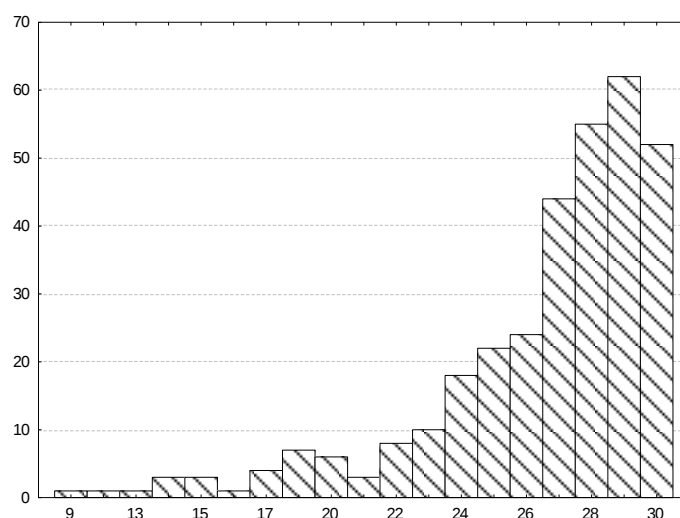


Рисунок 1. Распределение результатов MMSE в обследованной группе. По оси ординат – количество пациентов.

По результатам MoCA КН обнаружены у 72% пациентов, что значительно превосходит результат MMSE. Визуально (рис. 2), кривая распределения значений результатов MoCA имела иную, по сравнению с MMSE, форму с наличием широкого пика в диапазоне от 16 до 29 баллов и максимумом в точке 26 баллов. То есть, результат MoCA отличался большей дисперсностью и смещением пика в сторону низких значений.

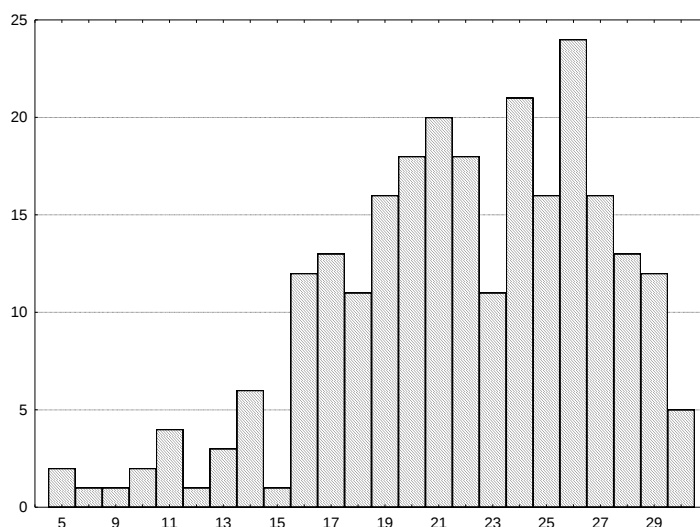


Рисунок 2. Распределение результатов MoCA в обследованной группе. По оси ординат – количество пациентов.

По данным FAB дисрегуляторные КН отмечались у 51% пациентов и на 2/3 были представлены регуляторной дисфункцией. Форма кривой распределения результатов (рис. 3) была схожа с таковой для MMSE, большая часть пациентов находилась в промежутке от 13 до 18 баллов с пиком на 17-18 баллах.

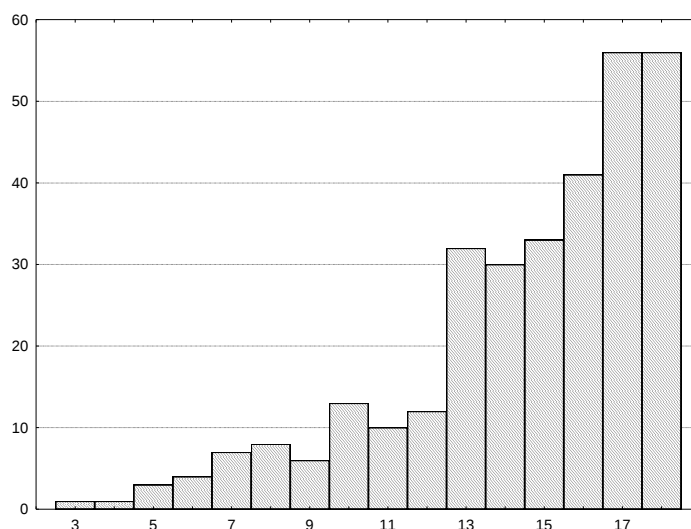


Рисунок 3. Распределение результатов FAB в обследованной группе.

По оси ординат – количество пациентов.

3.3. Характеристика отдельных когнитивных сфер.

3.3.1. Анализ общего нейропсихологического профиля и состояния отдельных когнитивных сфер. Привязка того или иного теста к когнитивному домену может быть выполнена с определенной долей условности, так как для выполнения каждого теста необходима достаточная сохранность всех когнитивных функций и определенный аспект выполнения задания характеризует специфический познавательный процесс. Для характеристики каждого домена мы выбрали один наиболее оптимальный тест. На первом этапе исследования было проанализировано состояние основных когнитивных 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 условную норму, а результаты, относящиеся к остальным квартилям – за условный когнитивный дефицит.

Таблица 4. Характеристика когнитивных доменов.

Показатель	Квартили			
	Q1	Q2	Q3	Q4
<i>«Внимание»</i>				
Средний результат таблиц Шульте (сек)	130-660	88-129	68-87	38-67
<i>«Регуляторные функции»</i>				
FAB (баллы)	3-13	14-15	16-17	18
<i>«Память»</i>				
Тест пяти слов (отсроченное воспроизведение) (слова)	0-4	5	5	5
<i>«Речь»</i>				
Семантическая речевая активность (слова)	1-10	11-14	15-20	21-38
<i>«Зрительно-пространственные функции»</i>				
Тест рисования часов (баллы)	1-7	8	9-10	10

Далее было построено общее графическое изображение нейропсихологического профиля в порядке возрастания когнитивных показателей (рис. 4). Различия между степенью нарушения когнитивных функций были достоверными (*Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance; $p < 0,001$*).

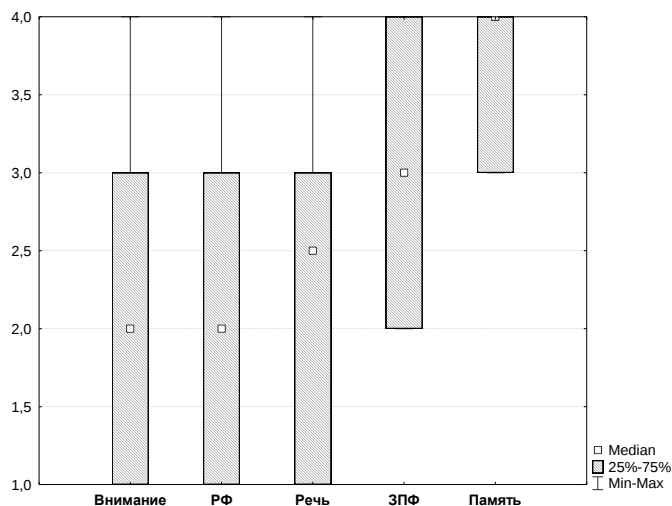


Рисунок 4. Общий нейропсихологический профиль пациентов с инсультом. По оси ординат – квартили.

Как отражено на рис. 4., наибольший дефицит наблюдался в сферах внимания и регуляторных функций, а также речи. В условных единицах нейродинамическая и регуляторная составляющая познавательной деятельности были снижены в два раза.

Вербальная беглость была редуцирована в 1,5 раза. Исходя из столь низкого значения вербальной беглости, схожего с результатами внимания и управленческих функций, возможен вторичный характер феномена на фоне снижения скорости психических процессов, инициации деятельности и когнитивной гибкости. Так, в задании на называние растений пациент начинает достаточно активно называть слова определенной подкатегории (например, цветы), но за счет нарушенной общей стратегии выполнения задания, снижения когнитивной гибкости, переключаемости и наличия инертности и недостаточного тормозного контроля – не может перейти к другой подкатегории слов (например, деревья), что приводит к низкому результату задания в целом.

Значительно более высокие результаты наблюдались в домене зрительно-пространственных функций, хотя определенная степень нарушений все же имелаась. Причиной данного дефицита может быть первичная пространственная апраксия/агнозия или дизрегуляторный синдром.

Сфера памяти являлась наиболее сохранный когнитивной сферой. Некоторое снижение в ней может быть связано с наличием категории пациентов с первичным мнестическим дефицитом.

3.3.2. *Анализ комбинаций когнитивного дефицита.* Для анализа комбинаций вовлечения отдельных когнитивных доменов была построена диаграмма Венна (рис. 5). В данной диаграмме числа на пересечении овалов, которые соответствуют четырем когнитивным сферам (регуляторные функции, речь, зрительно-пространственные функции и память), обозначают количество пациентов, имеющих нарушения в нескольких познавательных доменах. Для упрощения схемы функция внимания была исключена в соответствии с мнением ряда авторов о том, что она не является самостоятельной, не содержит объекта познания, а служит для обеспечения работы и организации других функций [31]. В итоговый анализ вошли результаты 252 пациентов, имеющих нарушения хотя бы в 1 из 4 познавательных сфер.

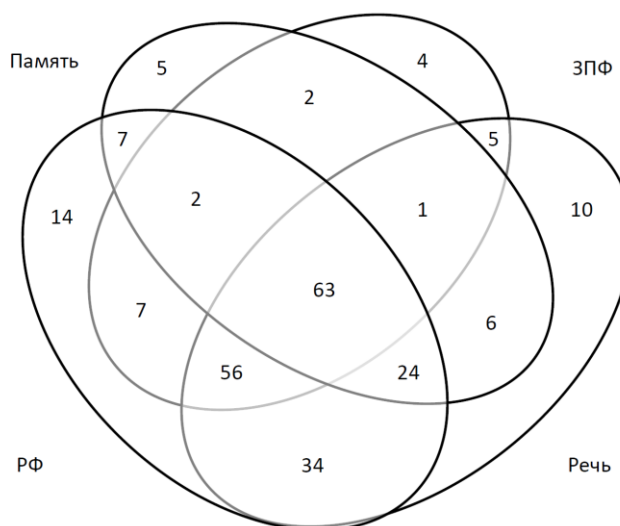


Рисунок 5. Комбинации вовлечения когнитивных доменов регуляторных функций, речи, зрительно-пространственных функций и памяти.

У наибольшего числа пациентов ($n=63$, 25%) наблюдалось снижение во всех четырех когнитивных сферах, то есть, отмечался мультифункциональный амнестический тип умеренных КН по R.C. Petersen [671]. У несколько меньшей категории пациентов ($n=56$, 22%) 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.

3.3.3. *Категоризация постинсультных когнитивных нарушений.* Для выделения вариантов ПИКН у 288 пациентов была применена оригинальная категоризация, основанная на сопоставлении результатов таблиц Шульте, FАВ и теста пяти слов, полученных в результате анализа распределения результатов (табл. 5).

Таблица 5. Варианты постинсультных когнитивных нарушений и их диагностические критерии (развернутая классификация).

Вариант КН	FAB (баллы)	Связка	таблицы Шульте (секунды)	Связка	тест 5 слов (баллы)
0	16-18	и	≤85	и	5
1	<16	или	>85	и	5
2	<16	и	>85	и	5
3	16-18	и	≤85	и	<5
4	<16	или	>85	и	<5
5	<16	и	>85	и	<5

Вариант 0 соответствовал нормальному когнитивному статусу, 1 и 2 варианты – нейродинамическим и/или регуляторным КН (дизрегуляторный тип по классификации О.С. Левина [67]), 3 – дисмнестическим (амнестический), 4 и 5 – смешанным дизрегуляторно-дисмнестическим и/или нейродинамически-дисмнестическим (комбинированный тип).

1 и 2 варианты, представляющие регуляторно-динамические КН, являются типичными для сосудистого церебрального поражения и отражают поражение структур I и III функционального блока мозга по А.Р. Лурии [78]. 3 вариант свидетельствует о гиппокампальном поражении первичного или вторичного характера [838], а 4 и 5 – о комбинации указанных нарушений.

Нейродинамические и регуляторные КН составили наибольшую часть в структуре ПИКН (36%), причем на нарушение в одной из указанных сфер пришлось 57% наблюдений, а сочетанный дефицит выявлен у 43% пациентов. Дисмнестические нарушения наблюдались у 12% больных. Так как в данной классификации мнестический дефицит констатировался при неспособности пациента с категориальной подсказкой вспомнить все слова в тесте пяти слов, то с большей долей вероятности выявленная группа пациентов имела гиппокампальный тип нарушения памяти. Смешанные ПИКН наблюдались у 32% пациентов и в 57% случаев были представлены комбинацией сниженной скорости и нарушения регуляции когнитивных процессов с мнестическим дефицитом (рис. 6).

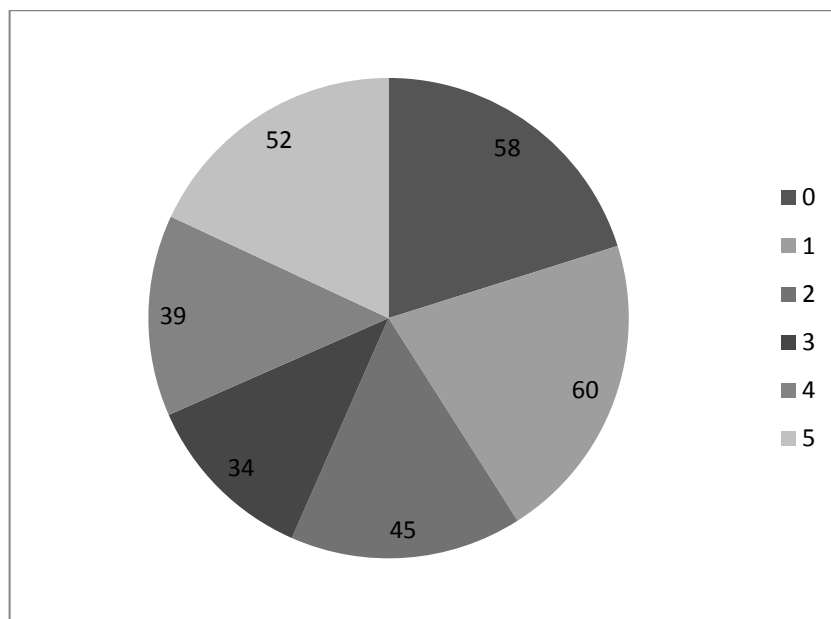


Рисунок 6. Структура КН в обследуемой группе согласно развернутой классификации (количество пациентов). Расшифровка в тексте.

Также нами был разработан краткий вариант классификации, состоящий из трех видов когнитивных нарушений (табл. 6).

Таблица 6. Варианты постинсультных когнитивных нарушений и их диагностические критерии (краткая классификация).

Вариант КН	ФАВ (баллы)	Связка	таблицы Шульте (секунды)	Связка	тест 5 слов (баллы)
0	16-18	и	≤85	и	5
1	<16	и/или	>85	и	5
2	16-18	и	≤85	и	<5
3	<16	и/или	>85	и	<5

Вариант 0 соответствовал нормальному когнитивному статусу, 1 вариант – нейродинамическим и/или регуляторным КН, 2 вариант – дисмнестическим КН, 3 вариант – смешанным дизрегуляторно-дисмнестическим и/или нейродинамически-дисмнестическим познавательным нарушениям.

На рис. 7. представлена структура КН в обследуемой группе согласно краткой классификации.

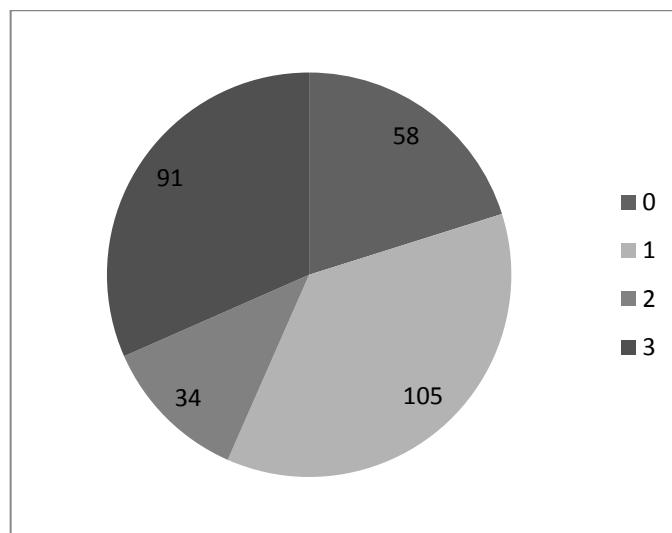


Рисунок 7. Структура КН в обследуемой группе согласно краткой классификации.

Расшифровка в тексте.

3.4. Роль социально-демографических факторов и показателей сердечно-сосудистого здоровья в развитии постинсультных когнитивных нарушений.

3.4.1. *Влияние возраста.* Результаты корреляционного анализа возраста и характеристик когнитивного статуса представлены в табл. 7.

Таблица 7. Корреляционные взаимосвязи возраста с результатами когнитивных тестов.

Когнитивный показатель	Возраст	
	г	р
MMSE	-0,26	<0,001
MoCA	-0,34	<0,001
FAB	-0,23	<0,001
Таблицы Шульте	0,33	<0,001
Тест на речевую активность	-0,25	<0,001
Тест рисования часов	-0,37	<0,001
Тест пяти слов	-0,21	<0,001

Как представлено в табл. 7, возраст был обратно корреляционно связан с результатами всех доменных когнитивных тестов, а также глобальных когнитивных шкал. Пожилой возраст был ассоциирован с худшим результатом теста пяти слов, что подтверждает тот факт, что низкий результат данного теста свидетельствует о наличии нейродегенеративного компонента когнитивного дефицита.

На рис 8. представлены нейропсихологические профили пациентов старше и младше 60 лет, построенные по медианам соответствующих показателей.

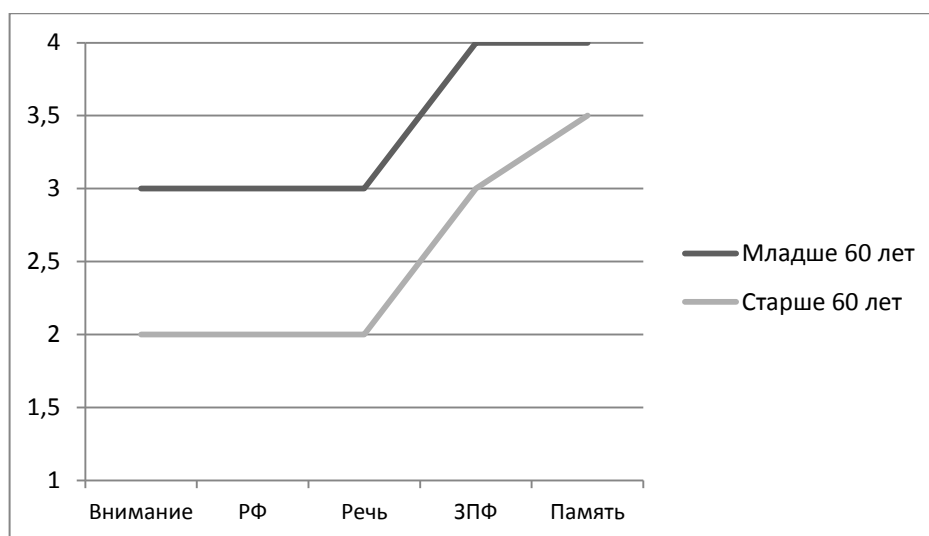


Рисунок 8. Нейropsychологические профили пациентов моложе и старше 60 лет. По оси ординат – квартили.

При анализе рисунка 8 можно отметить, что в категории пожилых пациентов наблюдается общее снижение уровня всех когнитивных показателей, которое наиболее выражено в сфере внимания ($p < 0,001$), регуляторных функций ($p = 0,004$) и вербальной беглости ($p = 0,0002$) (снижение на треть в условных единицах). Зрительно-пространственный ($p < 0,001$) и мнестический дефицит ($p = 0,023$), отсутствующий у молодых пациентов, был характерен для пожилых больных.

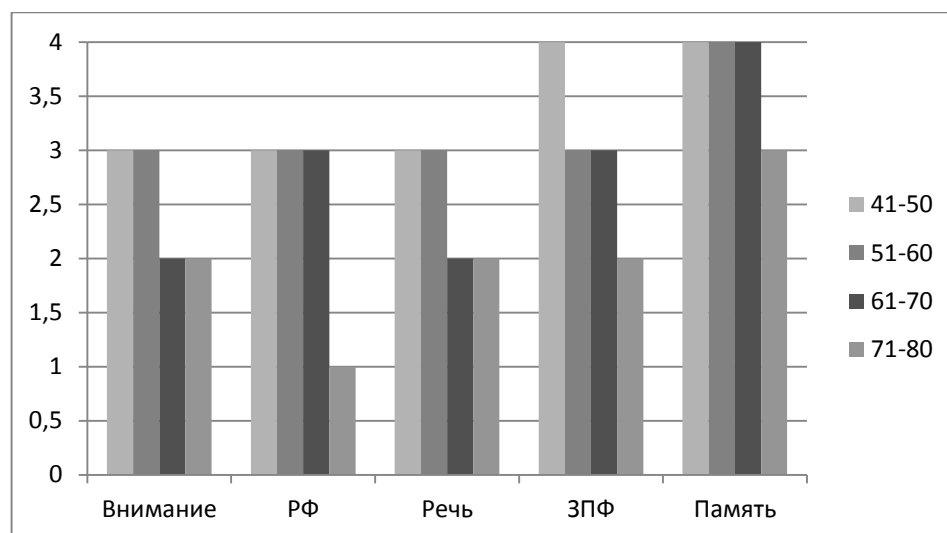


Рисунок 9. Состояние основных когнитивных доменов у пациентов разных возрастных групп. По оси ординат – квартили.

При более детальном рассмотрении этапности возрастного снижения когнитивных функций можно заключить (рис. 9), что на пятом десятилетии по сравнению с четвертым снижены зрительно-пространственные функции. На шестом десятилетии по сравнению с пятым обеднено внимание ($p < 0,001$) и вербальная беглость ($p = 0,016$). На седьмом

десятилетия по сравнению с шестым редуцированы регуляция когнитивной деятельности ($p=0,002$) (снижение имеет форму «обвала» – на две трети) и память ($p=0,04$) (лишь на четверть), а также продолжают снижаться зрительно-пространственные функции ($p<0,001$). Таким образом, при увеличении возраста пациентов снижение внимания в структуре ПИКН наблюдается наиболее рано, регуляторные нарушения возникают позднее (но более выражены), а мнестический дефицит развивается наиболее поздно (но остается относительно слабо выраженным).

Далее было проанализировано влияние возраста пациентов на типологию ПИКН.

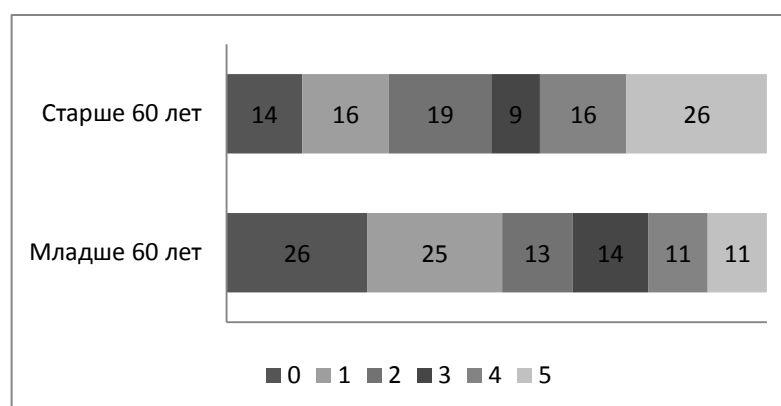


Рисунок 10. Структура КН по развернутой классификации у пациентов моложе и старше 60 лет (%).

Как отражено на рис. 10., в возрастной категории старше 60 лет преобладали смешанные КН (42%), преимущественно, комбинация дефицита внимания, регуляторных функций и памяти (19%). Изолированные нейродинамические или регуляторные нарушения составили 16%, мнестический дефицит – 9% в структуре КН. Нормальные когнитивные функции отмечались лишь в 14% наблюдений.

В группе пациентов моложе 60 лет наиболее часто выявлялся нормальный когнитивный статус (26%), изолированное снижение скорости или регуляции психических процессов (25%). Реже наблюдался сочетанный нейродинамически-регуляторный дефицит (13%). Комбинация мнестического дефицита с нарушением внимания и/или регуляторных функций наблюдалась у 11% пациентов. Одновременное снижение внимания, регуляторных функций и памяти отмечалось также у 11% больных.

Интересно, что в данной группе чаще, чем у пожилых больных, выявлялся изолированный мнестический дефицит (14%). Возможно, это объясняется тем, что в группе пациентов старше 60 лет дефицит памяти чаще был комбинирован с дефицитом внимания и регуляторных функций. Таким образом, в подгруппе пациентов старше 60 лет достоверно чаще преобладали комбинированные КН, тогда как среди больных моложе 60

лет – нормальный когнитивный статус, а также снижение скорости или регуляции познавательной деятельности (Хи-квадрат=6,7; $p=0,010$).

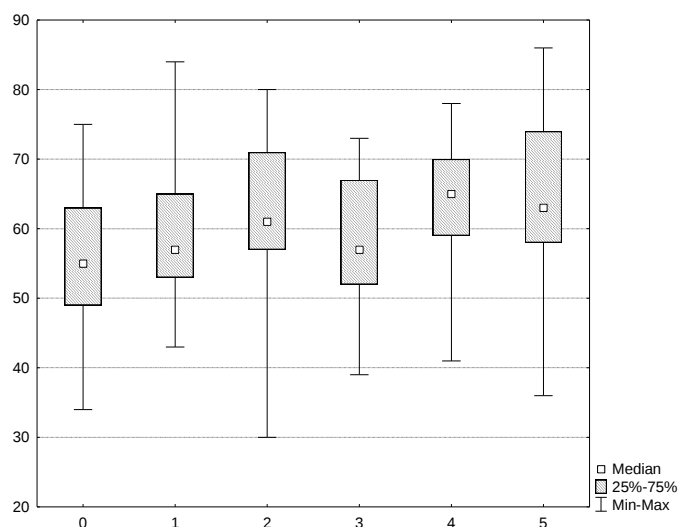


Рисунок 11. Возраст пациентов с различными видами КН по развернутой классификации.

По оси абсцисс – вид КН (расшифровка в тексте), по оси ординат – возраст.

На рис. 11. представлены возрастные отличия пациентов с разными вариантами когнитивного статуса (критерий Краскела-Уоллиса, $p<0,001$). Пациенты с изолированным мнестическим дефицитом были несколько моложе больных с нейродинамически-регуляторными КН и соответствовали по возрасту пациентам с изолированным снижением внимания или регуляторных функций. Далее тенденция восстанавливалась, то есть, пациенты со смешанными нейродинамически-мнестическими или регуляторно-мнестическими КН были старше, а наибольший возраст отмечался у обследуемых с комбинированными ПИКН.

3.4.2. Влияние уровня образования. Результаты корреляционного анализа уровня образования и характеристик когнитивного статуса представлены в табл. 8.

Таблица 8. Корреляционные взаимосвязи уровня образования с результатами когнитивных тестов.

Когнитивный показатель	Уровень образования	
	г	р
MMSE	0,19	0,001
MoCA	0,31	<0,001
FAB	0,17	0,004
Тест на речевую активность	0,27	<0,001
Тест рисования часов	0,16	0,006

Как представлено в табл. 8, уровень образования был прямо корреляционно связан с результатами большинства когнитивных тестов, за исключением таблиц Шульте и теста пяти слов.

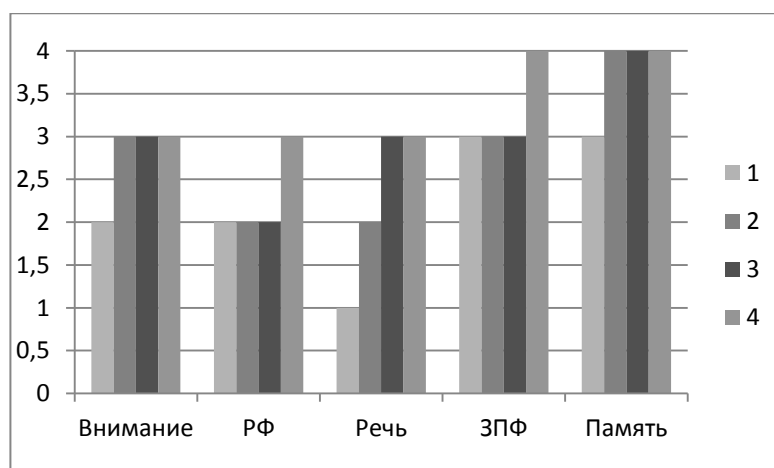


Рисунок 12. Состояние основных когнитивных доменов у пациентов разных образовательных групп. 1 – неполное среднее образование, 2 – среднее образование, 3 – среднее специальное образование, 4 – высшее образование.

Как отражено на рис. 12, пациенты с уровнем образования выше неполного среднего характеризовались более высоким показателем внимания ($p=0,006$), при этом дальнейшее увеличение уровня образования не приводило к значимому изменению скорости когнитивных процессов. Более высокие регуляторные функции отмечались у пациентов с высшим образованием по сравнению с больными с более низким образовательным уровнем ($p=0,052$). Схожая тенденция наблюдалась и в сфере зрительно-пространственных функций ($p=0,017$). Вербальная беглость последовательно увеличивалась у пациентов со средним и средним специальным образованием ($p=0,0001$). Статистически значимых различий состояния памяти в зависимости от уровня образования не выявлено.

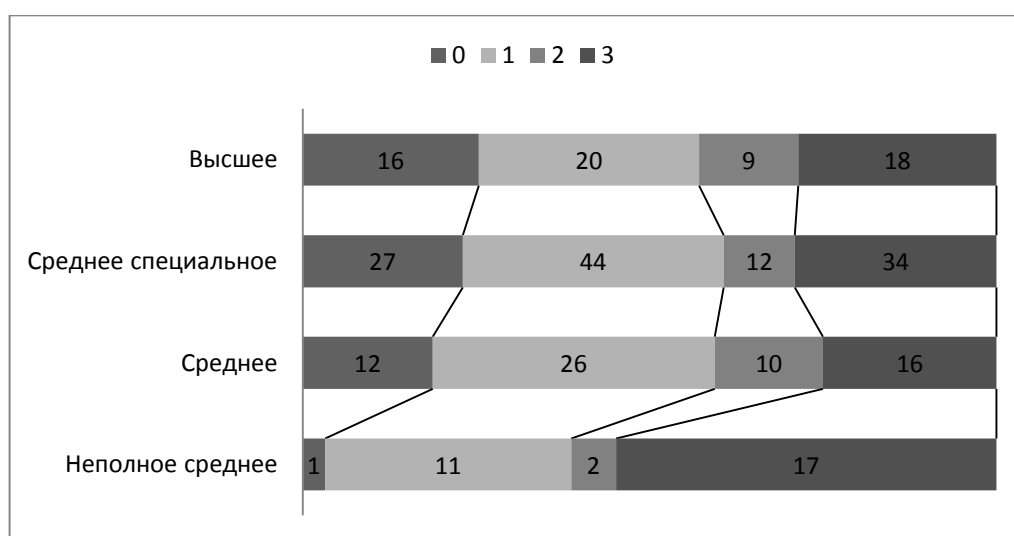


Рисунок 13. Структура КН по виду (по кратной классификации) у пациентов с разным уровнем образования.

Структура КН статистически значимо различалась между пациентами с неполным средним и средним образованием ($p=0,006$; критерий Краскала-Уоллиса), неполным средним и средним специальным образованием ($p=0,003$; критерий Краскала-Уоллиса), неполным средним и высшим образованием ($p=0,008$; критерий Краскала-Уоллиса). Различий в структуре КН между пациентами со средним, средним специальным и высшим образованием не выявлено (рис.13).

3.4.3. Влияние пола. Мужчины по сравнению с женщинами характеризовались более низким показателем внимания (95 (71;134) vs. 80 (63;120) секунд; $p=0,022$) и более высоким результатом теста рисования часов (8 (7;10) vs. 8 (6;10); $p=0,037$). Отличий в результатах других когнитивных тестов выявлено не было. Примечательно, что в группе пациентов до 50 лет включительно результат MMSE оказался выше у мужчин, чем у женщин ($p=0,038$). Различий в структуре КН по видам между мужчинами и женщинами не выявлено.

3.4.4. Влияние сосудистых факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний и состояния соматических функций. Различий когнитивных показателей в зависимости от статуса курения, а также наличия сахарного диабета выявлено не было. Пациенты, имевшие в анамнезе инфаркт миокарда, характеризовались худшим результатом таблиц Шульте ($p=0,032$). У больных, страдающих стенокардией напряжения, отмечалась более низкая семантическая вербальная беглость ($p=0,026$).

Выявлены ассоциации между концентрацией гемоглобина крови и результатом теста рисования часов ($r=0,14$; $p=0,048$), между содержанием лейкоцитов крови и результатом теста пяти слов ($r=0,15$; $p=0,042$), между СОЭ и результатом MMSE ($r=-0,15$; $p=0,033$); между уровнем прямого билирубина крови и результатом семантической вербальной беглости ($r=-0,20$; $p=0,017$), между уровнем креатинина крови и результатом таблиц Шульте ($r=0,20$; $p=0,018$).

Взаимосвязи ИМТ, уровня гликемии с результатами когнитивных тестов не обнаружено. Также не отмечалось корреляций между когнитивными показателями и содержанием эритроцитов крови, КФК, параметрами свертывания крови.

Концентрация общего холестерина была прямо ассоциирована с MMSE ($r=0,14$; $p=0,038$). Уровень ЛПНП был связан с эффективностью категориальной подсказки в тесте пяти слов ($r=-0,18$; $p=0,041$). Отмечалась взаимосвязь между уровнем ЛПВП и результатом таблиц Шульте ($r=-0,24$; $p=0,008$). Концентрация триглицеридов коррелировала с фонетической вербальной беглостью ($r=0,20$; $p=0,017$), простой реакцией выбора ($r=0,16$; $p=0,049$), опосредованным результатом теста пяти слов ($r=0,17$; $p=0,047$), вниманием MoCA ($r=0,17$; $p=0,047$) и речью MoCA ($r=0,18$; $p=0,037$).

В табл. 9. представлены результаты корреляционного анализа толщины КИМ с когнитивными показателями.

Таблица 9. Корреляционные взаимосвязи толщины КИМ с результатами когнитивных тестов.

Когнитивный показатель	КИМ	
	r	p
MMSE	-0,21	0,001
MoCA	-0,24	0,001
FAB	-0,18	0,041
Таблицы Шульте	0,19	0,030
Тест на речевую активность	-0,21	0,020
Тест рисования часов	-0,26	0,002
Тест пяти слов (непосредственное воспроизведение)	-0,19	0,025
Тест пяти слов (опосредованное воспроизведение)	0,18	0,031

Как представлено в табл. 9, толщина КИМ была обратно ассоциирована с результатами всех когнитивных тестов, кроме общего результата теста пяти слов.

Степень стеноза как ипсилатеральной, так и контралатеральной общей сонной артерии была ассоциирована с результатом субтеста «копирование» MMSE ($r=-0,24$; $p=0,011$ и $r=-0,22$; $p=0,024$ соответственно). Степень стеноза ипсилатеральной внутренней сонной артерии коррелировала с результатом FAB ($r=-0,22$; $p=0,033$) и таблиц Шульте ($r=0,26$; $p=0,015$). Степень стеноза контралатеральной внутренней сонной артерии была ассоциирована с результатом таблиц Шульте ($r=0,28$; $p=0,009$) и субтеста «простой выбор» FAB ($r=-0,24$; $p=0,014$).

Взаимосвязи результатов когнитивных тестов с показателями эхо-кардиографии выявлено не было, за исключением корреляции между толщиной межжелудочковой перегородки и временем выполнения таблиц Шульте ($r=0,31$; $p=0,005$).

Результат шкалы SCORE коррелировал с результатом MoCA ($r=-0,23$; $p=0,049$), семантической вербальной беглостью ($r=-0,30$; $p=0,009$), временем выполнения таблиц Шульте ($r=0,32$; $p=0,005$) и значением теста пяти слов ($r=-0,28$; $p=0,017$). Кроме того, семантическая вербальная беглость была ассоциирована с результатом Эссенской шкалы риска повторного инсульта ESRS ($r=-0,37$; $p=0,019$).

3.5. Влияние характеристик инсульта.

3.5.1. *Влияние тяжести инсульта.* Результаты корреляционного анализа степени неврологического дефицита и характеристик когнитивного статуса представлены в табл. 10.

Таблица 10. Корреляционные взаимосвязи степени неврологического дефицита с результатами когнитивных тестов.

Когнитивный показатель	NIHSS	
	r	p
MMSE	-0,34	<0,001
MoCA	-0,21	0,001
FAB	-0,38	<0,001
Таблицы Шульте	0,39	<0,001
Тест на речевую активность	-0,26	<0,001
Тест рисования часов	-0,31	<0,001

Как представлено в табл. 10, тяжесть инсульта была обратно корреляционно связана со всеми доменными когнитивными тестами, а также глобальными когнитивными шкалами за исключением состояния памяти.

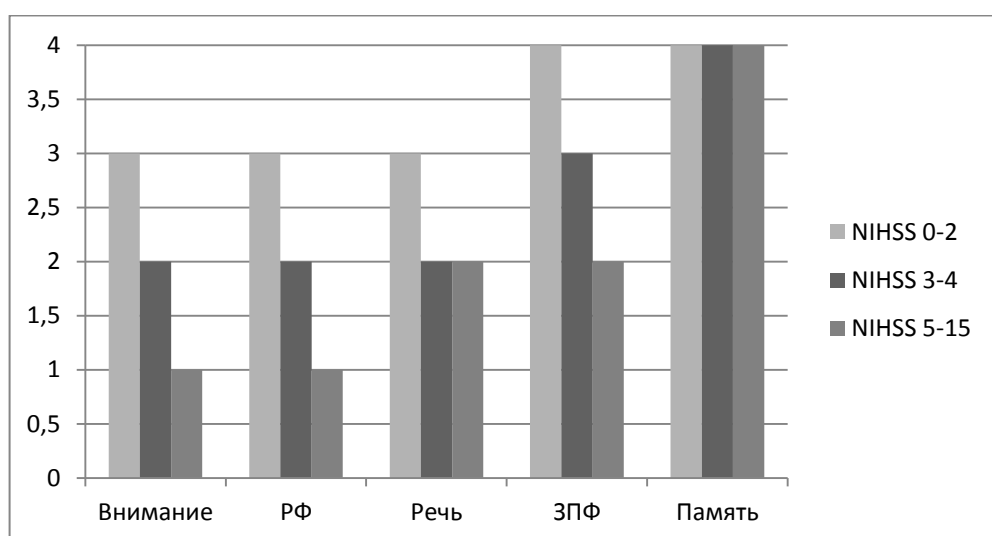


Рисунок 14. Состояние основных когнитивных доменов у пациентов с разной тяжестью инсульта. По оси ординат – квартили.

Как отражено на рис. 14, при возрастании результата NIHSS до 3-4 баллов (который еще относится к легкой степени тяжести инсульта), происходит значительное снижение внимания, регуляторных функций, речи (на треть) и зрительно-пространственных функций (на четверть). Последующее увеличение результата шкалы инсульта до значений, соответствующих средней степени тяжести, сопровождается дальнейшим снижением внимания, управляющих функций (еще на треть) и зрительно-пространственных функций (еще на четверть). Различия во всех рассмотренных сферах имели высокий уровень статистической значимости ($p < 0,001$). Изменения состояния памяти в зависимости от тяжести инсульта не выявлено ($p = 0,78$).

3.5.2. Взаимосвязь когнитивного статуса с неврологическим дефицитом. Когнитивный статус не зависел от наличия или отсутствия гемипареза и атаксии. Пациенты с дисфазией характеризовались более низким результатом теста пяти слов

($p=0,016$), худшим показателем таблиц Шульте ($p=0,001$), более низкими зрительно-пространственными и исполнительными функциями в МоСА (0,044) по сравнению с пациентами без речевых нарушений. Пациенты с синдромом игнорирования характеризовались более низким результатом субтеста «копирование» MMSE ($p=0,049$), худшей простой реакцией выбора ($p=0,020$) и сложной реакцией выбора ($p=0,049$), а также худшим показателем таблиц Шульте ($p=0,002$) по сравнению с пациентами без неглекта. Наличие у пациентов дизартрии было связано с более низким результатом FAB ($p=0,001$).

3.5.3. Зависимость когнитивного статуса от инцидентности инсульта. Пациенты с повторным инсультом имели более низкий результат теста рисования часов ($p=0,006$), семантической вербальной беглости ($p=0,032$) и таблиц Шульте ($p=0,049$) по сравнению с больными с первым перенесенным инсультом (рис. 15). Различия в структуре КН по типам в данных группах не изучались ввиду относительно небольшого размера группы повторного инсульта ($n=35$).

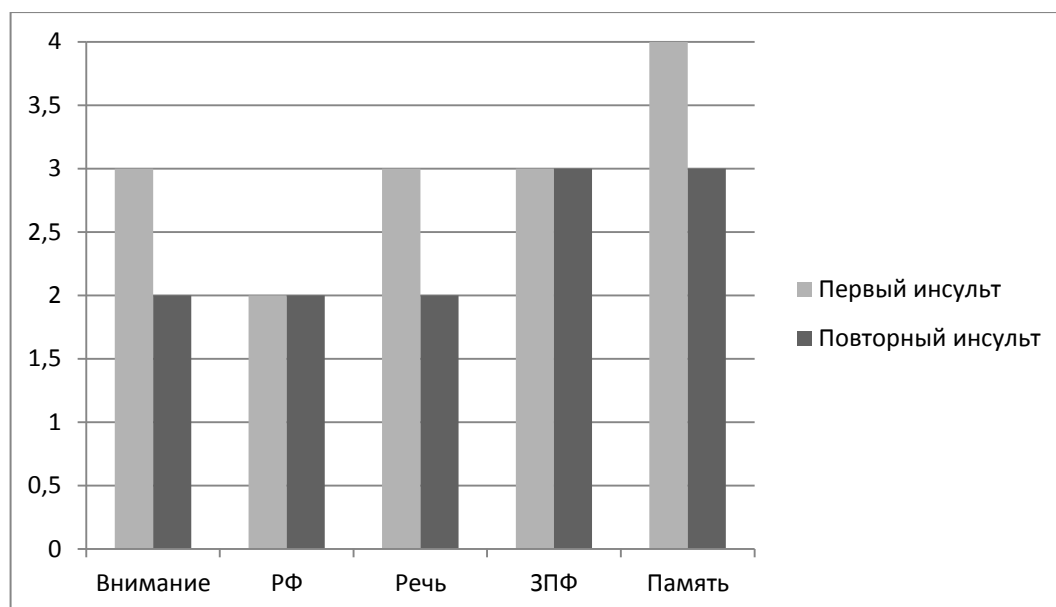


Рисунок 15. Состояние основных когнитивных доменов у пациентов с первым и повторным инсультом. По оси ординат – квартили.

3.5.4. Различия когнитивного статуса у пациентов с вовлечением различных цереброваскулярных бассейнов. Достоверных различий нейропсихологического профиля в зависимости от вовлеченного бассейна (средняя мозговая артерия, задняя мозговая артерия, ствол мозга) выявлено не было. При этом отмечались различия в результатах MMSE и FAB (рис. 16.).

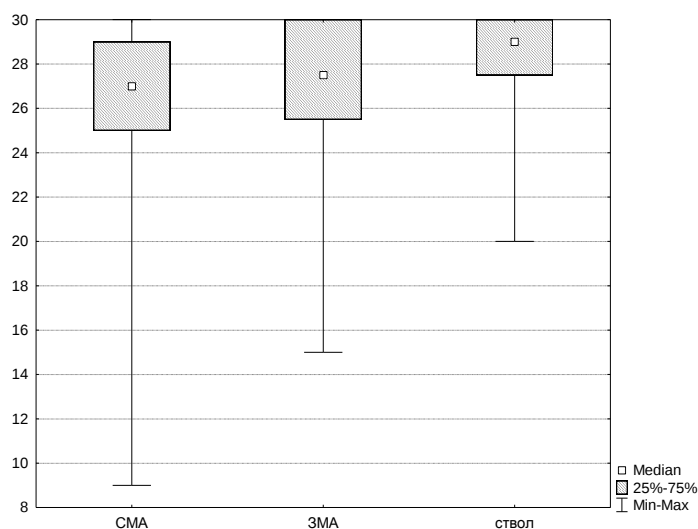


Рисунок 16. Результаты MMSE у пациентов с локализацией очага в бассейне средней мозговой артерии, задней мозговой артерии и стволе головного мозга.

Как представлено на рис. 16, наиболее низкий глобальный когнитивный статус наблюдался у больных с инсультом в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, а наиболее высокий – при расположении очага в области ствола головного мозга ($p=0,006$). Статистически значимых различий между пациентами с очагом в бассейне задней мозговой артерии и стволе мозга не выявлено. Схожая картина различий наблюдалась и в результатах FAB ($p=0,012$) (рис. 17).

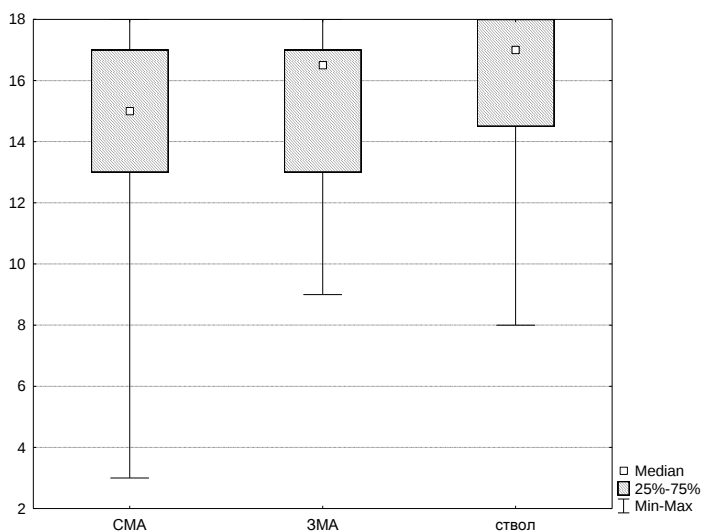


Рисунок 17. Результаты FAB у пациентов с локализацией очага в бассейне средней мозговой артерии, задней мозговой артерии и стволе головного мозга.

Статистически значимых различий в результатах когнитивных тестов в зависимости от пораженного полушария выявлено не было.

3.5.5. Когнитивный статус пациентов с различными патогенетическими типами инсульта. Результаты когнитивных тестов при различных патогенетических типах инсульта представлены в табл. 11.

Таблица 11. Результаты когнитивных тестов при различных 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

АТИ – атеротромботический инсульт, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ЛИ – лакунарный инсульт.

Как представлено в табл. 11, пациенты с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом характеризовались более низким глобальным когнитивным статусом, вниманием, худшими регуляторными и зрительно-пространственными функциями и речью по сравнению с больными с лакунарным инсультом. 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.

На рис. 18, представлены различия результата MoCA у пациентов с указанными типами инсульта.

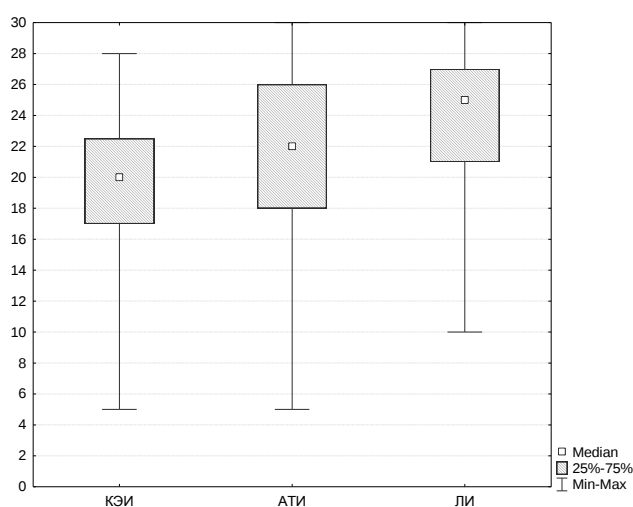


Рисунок 18. Результат MoCA у пациентов с кардиоэмболическим, атеротромботическим и лакунарным инсультом.

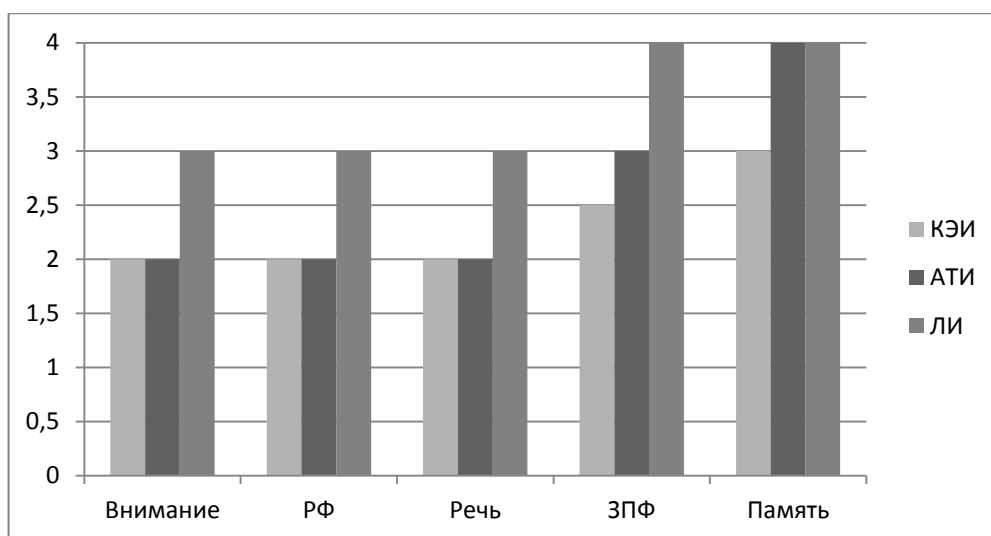


Рисунок 19. Состояние основных когнитивных доменов у пациентов с кардиоэмболическим, атеротромботическим и лакунарным инсультом. По оси ординат – квартили.

Как отражено на рис. 19, пациенты с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом характеризовались на треть более низким уровнем внимания, регуляторных функций и вербальной беглости по сравнению с больными с лакунарным инсультом ($p < 0,001$). У пациентов с кардиоэмболическим инсультом наблюдались самые низкие, а у больных с лакунарным инсультом – самые высокие показатели зрительно-пространственных функций ($p = 0,002$). Статистически значимых различий в состоянии памяти в зависимости от причины инсульта не выявлено. Различий в распределении видов КН у пациентов с различными патогенетическими типами инсульта не обнаружено.

Выявленные более выраженные глобальные и домен-специфические КН у пациентов с нелакунарным инсультом по сравнению с лакунарным, безусловно, связаны с различиями размера очага и выраженностью неврологического дефицита ($p < 0,01$). При этом пациенты с кардиоэмболическим инсультом имели более глубокий когнитивный дефицит по сравнению с пациентами с атеротромботическим вариантом, несмотря на отсутствие различий в размере очага и тяжести инсульта ($p = 0,11$; $p = 0,28$).

3.6. Интегральная оценка влияния изученных показателей на когнитивный статус пациентов.

3.6.1. Комплексная оценка влияния возраста, уровня образования и степени неврологического дефицита. На основании проведенного одновариантного анализа можно заключить, что наблюдается сходство корреляционных зависимостей возраста, уровня образования и тяжести инсульта с показателями когнитивного статуса. Для исключения вторичных корреляций (кофаундеров) был проведен регрессионный анализ с процедурой «назад пошагово» (табл. 12).

Таблица 12. Характеристики регрессионных моделей, описывающих связь возраста, уровня образования и тяжести инсульта с результатами глобальных 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

Как представлено в табл. 12, все три изученных регрессора оказывают независимое влияние на результат MMSE, MoCA и FAB. Полученные регрессионные модели имели высокий уровень статистической значимости.

3.6.2. Комплексная оценка влияния всех изученных традиционных факторов. В табл. 13 в сводном виде представлены основные из рассмотренных выше факторов, оказывающих влияние на когнитивный статус пациентов.

Таблица 13. Основные факторы, влияющие на когнитивный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Показатель	ГКС	Внимание	РФ	Речь	ЗПФ	Память
Возраст	-	-	-	-	-	-
Образование	+	+	+	+	+	0
Мужской пол	0	-	0	0	+	0
ИБС	0	-	0	-	0	0
Гемоглобин	0	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	+	+	+	+	+	+

ГКС – глобальный когнитивный статус, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОХС – общий холестерин, ВСА – внутренняя сонная артерия, МЖП – межжелудочковая перегородка, SCORE – шкала сердечно-сосудистого риска, СМА – средняя мозговая артерия, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, АТИ – атеротромботический инсульт, ЛИ – лакунарный инсульт, «+» – положительная взаимосвязь, «-» – отрицательная взаимосвязь, «0» – отсутствие взаимосвязи.

Как представлено в табл. 13, факторами, ассоциированными с более высоким глобальным когнитивным статусом, явились: высокий уровень образования, высокий уровень общего холестерина, лакунарный инсульт и наличие очага в стволе головного мозга. Напротив, к числу факторов, ассоциированных с более низким глобальным когнитивным статусом, относились: пожилой возраст, утолщение стенки сонной артерии, высокий результат шкалы SCORE, выраженный неврологический дефицит, атеротромботический или (особенно) кардиоэмболический инсульт, а также расположение очага в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии.

Следует отметить, что факторы, влияющие на внимание и регуляторные функции, были во многом схожими, что подтверждает показанную нами ранее [61] условность подразделения данных сфер. Так, негативно с состоянием нейродинамических и регуляторных процессов были связаны возраст, толщина КИМ, степень стенозирования сонных артерий, FSRS, тяжесть инсульта, наличие дисфазии и синдрома игнорирования, а также кардиоэмболический или атеротромботический тип инсульта. К факторам, связанным с лучшим состоянием указанных сфер, относились высокий уровень образования, триглицеридов и лакунарный вариант инсульта. При этом состояние внимания было дополнительно ассоциировано с некоторыми другими факторами, такими как мужской пол, наличие ишемической болезни сердца, функция почек, содержание ЛПВП, степень гипертрофии миокарда и локализация очага. Таким образом, несмотря на то, что, по нашему мнению, целесообразно говорить о едином феномене регуляторно-динамических нарушений, именно нейродинамическая составляющая данного синдрома является наиболее уязвимой под воздействием широкого спектра факторов, основными из которых являются сердечно-сосудистые факторы риска и их совокупность, когнитивный резерв, а также характеристики острого поражения мозга (обширность и локализация).

Комбинация факторов, влияющих на вербальную беглость больных, была схожа с теми, которые уже обсуждались, с тем отличием, что состояние данной сферы не было связано со стенозированием сонных артерий, наличием неглекта, и, что особенно примечательно, дисфазии.

Состояние зрительно-пространственных функций не зависело от показателей липидного спектра, стенозирования сонных артерий, но было ассоциировано с наличием у пациента речевых нарушений и синдрома игнорирования, полом и концентрацией гемоглобина.

Наконец, снижение функции памяти было ассоциировано с достаточно ограниченным набором факторов, к которым относились: пожилой возраст, высокий

уровень ЛПНП, утолщение стенки сонной артерии, высокая фракция выброса сердца, высокий результат шкалы FSRS, наличие дисфазии и атеротромботический инсульт.

Сравнение подгрупп пациентов с различными вариантами ПИКН (здесь далее – по краткой классификации) представлено в табл. 14.

Таблица. 14. Сравнение подгрупп пациентов с различными вариантами ПИКН.

Показатель	НКС (*)	ДРКН (**)	ДМКН (***)	СмКН (****)	р
Возраст	55 (49;63)	59 (55;68)	57 (52;67)	64 (59;72)	*-***0,006 *_****<0,001 **-****0,004 ***-****0,001
NIHSS	2 (1;3)	3 (2;4)	1 (0;2)	3 (1;4)	*-***0,001 *_****0,028 *_****0,046 **-****<0,001 ***-**** <0,001
MMSE	29 (28;30)	27 (25,5;29)	29 (28;30)	26 (23;28)	*-***<0,001 *_****<0,001 **-****0,001 **-****<0,001 ***-**** <0,001
MoCA	26 (24;28)	22 (19;24,5)	25 (23;26)	18 (16;21)	*-***<0,001 *_****<0,001 **-****0,001 **-****<0,001 ***-**** <0,001
СРП	0 (0;0)	0 (0;6)	0 (0;0)	0 (0;24)	*-****0,011
ЛПНП	2,83 (2,10;3,62)	3,06 (2,34;3,58)	3,62 (2,89;4,25)	3,39 (2,27;3,87)	*-****0,023 **-****0,048
Стеноз ИВСА	0 (0;45)	30 (0;65)	0 (0;40)	20 (0;45)	*-***0,010 *_****0,029
Стеноз КВСА	0 (0;62)	31,5 (0;45)	0,27 (0;25)	8 (0;40)	*-***0,001 *_****0,024 **-****0,033
МЖП	12 (10;12)	12 (11,5;13)	12 (11;12,5)	13 (12;13)	*-****0,007
SCORE	5 (1;7)	6 (4;10)	7 (5;9)	10 (5;13)	*-****0,036

НКС – нормальный когнитивный статус, ДРКН – дисрегуляторные КН, ДМКН – дисмнестические КН, СмКН – смешанные КН, ИВСА – ипсилатеральная внутренняя сонная артерия, КВСА – контралатеральная внутренняя сонная артерия, МЖП – межжелудочковая перегородка, SCORE – шкала сердечно-сосудистого риска.

3.7. Обсуждение результатов и заключение. В целом, результаты, представленные в настоящей главе, можно резюмировать следующим образом. У пациентов в остром периоде инсульта наблюдаются КН, которые проявляются более низкими результатами всех использованных в исследовании тестов по сравнению с контрольной группой.

Глобальные познавательные нарушения наблюдаются у 48-72% пациентов в зависимости от использованной диагностической шкалы. При этом тяжелые КН, по результатам MMSE, в настоящем исследовании встречались реже, и, в целом, результат данной шкалы был выше, чем в работе Carmen S. van der Zwaluw et al. (2011) [278]. Косвенно можно заключить, что выявленная нами частота КН (даже с учетом использования низкочувствительной шкалы MMSE) в остром периоде инсульта несколько выше их встречаемости в восстановительном периоде заболевания [178, 448, 681].

У обследованных пациентов наблюдались гетерогенные КН, включавшие нарушение динамики психических процессов, проявления дизрегуляторного синдрома, снижение вербальной беглости, элементы пространственной агнозии и конструктивной апраксии, а также, преимущественно, вторичный дефицит памяти, что соответствует представлениям Sachdev P.S. и других авторов о клинической полиморфности ПИКН [644, 838].

В соответствии с результатами классических исследований, посвященных сосудистым когнитивным нарушениям [347], нами также было выявлено, что регуляторные нарушения и замедление психомоторных процессов являются ключевыми феноменами ПИКН. Частота встречаемости дизрегуляторных нарушений по результатам FАВ составила 51%, что указывает на частое вовлечение нейронального круга, связанного с дорсолатеральной фронтальной корой [816]. При этом наблюдался широкий спектр проявлений, относящихся к когнитивному компоненту дизрегуляторного синдрома, основными из которых явились нарушение способности к обобщению, снижение когнитивной гибкости, нарушение программирования деятельности, повышенная чувствительность к интерференции, нарушение ингибиторного контроля, трудности определения правила, а также нарушение построения и реализации стратегии.

В исследовании также была показана условность разделения внимания и регуляторных функций и целесообразность применения термина «регуляторно-динамические когнитивные нарушения», что согласуется с концепцией о «надзирающей системе внимания» [815, 865]. Косвенно можно судить, что выявленная частота определения когнитивного компонента дизрегуляторного синдрома в остром периоде заболевания выше, чем показано в исследовании GREFAX в восстановительном периоде (29%) [378].

Наличие у обследованных больных столь широкого спектра нарушения функций, которые необходимы в необычных ситуациях, требующих решения новых, сложных или противоречивых задач [815], к которым, без сомнения, относится ранняя реабилитация, представляется чрезвычайно важным фактом, требующим учета при определении реабилитационного прогноза.

При рассмотрении усредненного нейропсихологического профиля было показано, что наиболее пораженной когнитивной сферой в острый период ишемического инсульта является регуляторно-динамическая, а наиболее сохранной – сфера памяти.

При анализе состояния отдельных когнитивных сфер было выявлено, что у 87% пациентов в остром периоде ишемического инсульта имеются мультифункциональные КН. У большинства больных наблюдалось вовлечение внимания, регуляторных функций, речи и памяти. Более чем у трети пациентов отмечались мультифункциональные неамнестические познавательные нарушения. Монофункциональные неамнестические КН встречались лишь в 2-5,5%. Изолированный мнестический дефицит наблюдался только у 2% пациентов. Выявленная нами частота мультифункциональных КН примерно соответствует таковой в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта по данным Soo-Jin Cho et al. (2014), хотя встречаемость монодоминантных форм в нашей группе оказалась ниже [683].

Нами была проведена категоризация когнитивного дефицита с учетом состояния наиболее нарушенных (регуляторно-динамических) и наиболее сохранных (память) функций. В результате были выделены четыре принципиально отличающихся варианта когнитивного статуса, а, именно, нормальный когнитивный статус, регуляторно-динамические, дисмнестические и смешанные КН. При этом в расширенном варианте классификации нами также предлагается подразделение регуляторно-динамического и смешанного вариантов еще на два, в зависимости от преобладания регуляторной или нейродинамической дисфункции. Краткая же классификация удобнее для практического применения.

Наибольшую долю (37%) в структуре ПИКН составили нейродинамические и регуляторные нарушения. Дисмнестические КН наблюдались у 12% больных, а смешанные КН – у 32% пациентов. Таким образом, частота встречаемости мнестического дефицита в структуре познавательных нарушений составила 44%, что соответствует данным о частоте развития ПИМД в первые недели заболевания (13%–50%) [790]. Наибольший глобальный когнитивный статус наблюдался у пациентов с дисмнестическими КН, более низкий – у больных с дизрегуляторными КН и наиболее выраженный познавательный дефицит был характерен для больных со смешанными КН.

Невыполнение теста пяти слов, то есть, неэффективность семантического опосредования запоминания и категориальных подсказок может указывать на наличие первичного расстройства запоминания, то есть, условно «гиппокампального» типа нарушения памяти. Однако заключить на основании нейропсихологического обследования, является ли это поражение первичным, например, связанным с БА, или

вторичным, например, вследствие цереброваскулярного заболевания, на наш взгляд, не представляется возможным. Кроме того, при анализе состояния памяти следует заметить, что тест пяти слов ввиду своей простоты обладает также и низкой чувствительностью [44], а выбранный нами барьер, ниже которого мы определяли у пациента мнестические нарушения, был достаточно высок.

Выявленная в исследовании нейropsychологическая гетерогенность ПИКН, которая была показана и в предыдущих наших работах [58, 64], может свидетельствовать о различной патогенетической и структурной основе описанных вариантов, что подтверждается результатами исследования W. Liu et al (2015). Авторами показано, что у пациентов после инсульта или ТИА, имеющих альцгеймеровский тип отложения бета-амилоида по данным ПЭТ (смешанные сосудистые КН), отмечалось более быстрое и выраженное снижение когнитивных функций в течение 3 лет наблюдения по сравнению с больными с «чистым» вариантом ПИКН [500]. Данный вопрос представляется чрезвычайно важным и будет подробно рассматриваться в последующих главах.

Обсуждая влияние традиционных факторов риска на развитие познавательных нарушений, следует отметить, что лишь два из изученных факторов, а, именно, возраст пациентов и уровень образования были не только ассоциированы с состоянием отдельных познавательных сфер, но и отличались у пациентов с различными вариантами ПИКН, что согласуется с данными M. Zulkifly et al. (2016) о высокой значимости данных факторов [123]. Так, у большинства пожилых пациентов выявлялись КН с преобладанием смешанного варианта. В группе пациентов молодого и среднего возраста преобладало изолированное снижение скорости или регуляции познавательной деятельности, а комбинированные КН диагностированы лишь у каждого четвертого больного. Наиболее молодыми оказались пациенты с инсультом без КН, чуть старше – больные с дисмнестическими КН, еще старше – пациенты с дизрегуляторными КН и, наконец, наибольший возраст был характерен для больных со смешанными постинсультными КН.

Данный феномен может быть связан с разными патологическими процессами, такими как амилоидоз и нейродегенерация, которые являются возраст-ассоциированными и лежат в основе клинических проявлений. Так, недавно показано, что у пациентов с ранним началом сосудистых КН подкоркового типа отмечается более выраженное поражение лобной нейрональной сети и регуляторная дисфункция, тогда как у больных с дебютом КН после 65 лет выявлено большее отложение амилоида, а также корковая и гиппокампальная атрофия [381]. В контексте результатов нашего исследования также интересно, что и при БА имеются возрастные отличия церебральной патологии. Так выявлено, что темп развития амилоидоза в отсутствие фоновой нейродегенерации

является наибольшим в возрасте 60-75 лет, тогда как нейродегенерация без предшествующего амилоидоза наиболее активна после 70 лет [882].

У мужчин отмечалось более низкое произвольное внимание, что согласуется с результатами исследования здоровых добровольцев, которое показало, что для женщин характерно лучшее ориентационное внимание (направление внимания на определенную пространственную цель) по сравнению с мужчинами [427].

Протективная роль образовательного уровня в отношении развития связанного с инсультом дефицита, в том числе, ПИКН, в независимости от пола, возраста, семейного статуса, тяжести инсульта и патологии белого вещества была показана и ранее [384]. С учетом того, что нами не было выявлено значимого влияния трудового статуса пациента и его рода деятельности на когнитивные функции, наиболее вероятной в развитии ПИКН представляется гипотеза когнитивного резерва [844]. Этот взгляд подтверждает также тот факт, что в нашем исследовании низкое образование пациентов было ассоциировано со смешанными КН, что может указывать на особую роль когнитивного резерва в противостоянии нейродегенерации.

Результаты нашей работы также согласуются с данными Роттердамского исследования, в котором проводилась оценка когнитивного статуса до и после ОНМК, и было показано, что высокий уровень образования связан с более низким риском развития деменции после ОНМК, особенно у мужчин, что объясняется феноменом когнитивного резерва [454].

Интересные результаты получены нами в отношении взаимосвязи содержания общего холестерина и глобального когнитивного статуса. А, именно, более высокий уровень холестерина был связан с более высокими когнитивными функциями. Схожие результаты уже публиковались ранее на примере других категорий больных. В частности, показано, что высокий уровень холестерина связан с низким риском развития сосудистой деменции [452], а также продемонстрировано, что уровень холестерина в рамках высоких нормативных значений связан с лучшим выполнением когнитивных тестов (наблюдались прямые корреляции) у пожилых китайцев, особенно, долгожителей [777].

Выявленная нами положительная ассоциация уровня ЛПВП и состояния внимания соответствует данным, полученным в Maine-Syracuse study, а также чешском перекрестном исследовании у лиц без инсульта и деменции [249, 455].

Обращает на себя внимание также и позитивная ассоциация между концентрацией триглицеридов и состоянием регуляторно-динамической сферы, а также речи и памяти. Так, в двух упомянутых выше исследованиях когнитивный статус не был связан с уровнем данной фракции липидов. Отрицательная ассоциация между уровнем

триглицеридов и когнитивным статусом, наравне с позитивной ассоциацией общего холестерина и ЛПВП, отмечена при обследовании пациентов Lothian Birth Cohort 1936 – когорты в возрасте около 70 лет [312]. В исследовании Y.B. Lv et al. (2016) выявлена положительная корреляция между рассматриваемыми параметрами [777].

Наименьший уровень ЛПНП наблюдался у пациентов без КН, чуть более высокий – у больных с дизрегуляторными КН и наибольший – у пациентов с дисмнестическими КН. Наконец, была выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем ЛПНП и эффективностью семантического кодирования памяти, что соответствует результатам исследования Reed et al. (2014) с применением ПЭТ с Питтсбургской субстанцией (PIB) у лиц с нормальным когнитивным статусом и УКН, в котором показано, что имеется независимая корреляция между высоким уровнем ЛПНП и PIB индексом, отражающим накопление бета-амилоида [165].

В исследовании, в котором негативные ассоциации холестерина с когнитивным статусом наблюдались в молодом и среднем возрасте (до 69 лет), а позитивные – в возрасте 80-89 лет [648] приводится несколько объяснений положительной взаимосвязи, среди которых важная роль периферического холестерина в поддержании микроструктуры мозга и его функций (структура миелина, мембран, нейротрансмиссия, транспорт нутриентов), что может объяснить выявленную нами прямую взаимосвязь между низким уровнем холестерина и когнитивными нарушениями. С другой стороны, как было сказано выше, высокий уровень холестерина сопряжен с повышенным амилоидогенезом [311, 567]. Кроме того, выявленная позитивная ассоциация общего холестерина с когнитивным статусом может быть интерпретирована в рамках представления о старении как катаболическом процессе. Также показано, что снижение уровня холестерина от среднего к пожилому возрасту является индикатором риска БА [601, 830, 902].

Важным, фактором, оказывавшим негативное влияние как на глобальный когнитивный статус, так и на состояние всех познавательных сфер, оказалась толщина КИМ, что соотносится с известными данными у лиц без инсульта [214, 218, 219, 221, 896], а также с результатами исследования у пациентов с ишемическим инсультом [156]. Толщина стенки сонной артерии может отражать как утолщение меди в ответ на повышение АД, так и утолщение интимы в связи с атеросклерозом или комбинацию данных факторов. Почти все заболевания, проявляющиеся утолщением КИМ, могут разными путями приводить также и к КН [899].

Примечательно, что тогда как взаимосвязь толщины КИМ с когнитивными показателями была повсеместной, степень стенозов сонных артерий была ассоциирована

только с состоянием регуляторно-динамических функций. Это, на наш взгляд, подтверждает точку зрения, что основным механизмом, опосредующим данную взаимосвязь, является именно гипоперфузия, к которой особенно чувствительны фронто-стриарные структуры [268, 274]. При этом наименьший процент стенозирования внутренней сонной артерии отмечался у пациентов без КН, более выраженный атеросклероз имел место у больных со смешанными КН, и, наконец, наибольшее стенозирование отмечалось у обследованных с дизрегуляторными КН.

Выявленная взаимосвязь толщины стенки сонной артерии с состоянием памяти подтверждает роль атеросклероза в развитии нейродегенерации, в том числе, в рамках патогенеза БА [220, 461]. Роль КИМ – маркера атеросклероза – в качестве универсального индикатора ПИКН в остром периоде ишемического инсульта также может быть связана с процессами оксидантного стресса и хронического воспаления, являющимися общими для атеросклероза и цереброваскулярной патологии [156, 899].

Показателем, который достоверно отличался у пациентов с нормальным когнитивным статусом и смешанными КН, явился уровень СРП, как раз являющийся маркером воспаления. Важно, что дизрегуляторные нарушения были ассоциированы не только со стенозом ипсилатеральной, но и контралатеральной сонной артерии, что указывает на то, что, по крайней мере, отчасти, они начали развиваться до инсульта. Следует также отметить, что рассмотренные выше взаимосвязи имели место у пациентов в остром периоде инсульта без учета его причины и в большинстве своем теряли статистическую значимость при оценке в подгруппах основных патогенетических типов, что, возможно, связано с потерей статистической мощности или же указывает на универсальность данных факторов как маркеров сердечно-сосудистого, а, следовательно, и цереброваскулярного здоровья.

Более выраженные глобальные КН у пациентов с кардиоэмболическим инсультом по сравнению с больными с атеротромботическим вариантом в условиях примерно одинакового объема поражения головного мозга мы склонны объяснять феномен ишемического прекондиционирования, который имеет место при инсульте на фоне атеросклероза крупных артерий [784]. Ишемическое прекондиционирование путем эпигенетических влияний, то есть, супрессии повреждающих генов и индукции уникальных, не активных в норме генов, перепрограммирует ответ на острую ишемию и приводит к уменьшению повреждения, создавая условия для эндогенной нейропротекции [386, 492, 621, 822]. Также в эксперименте показано, что в результате повторного гипоксического прекондиционирования формируется эндогенный нейропротективный

фенотип В-клеток, который использует адаптивные иммунные механизмы до инсульта с целью защиты от повреждения, связанного с инсультом [738].

Выявленная нами негативная ассоциация уровня креатинина с состоянием нейродинамических процессов согласуется с недавно сформулированной гипотезой о том, что как сниженная функция почек, так и КН могут быть проявлением «сосудистого старения» [538].

Пациенты с инсультом без КН характеризовались более низким суммарным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE по сравнению с больными со смешанными КН. Более высокий результат шкалы, использованной нами в качестве суррогатного показателя доинсультного сердечно-сосудистого здоровья, был сопряжен с низким глобальным когнитивным статусом, снижением внимания, вербальной беглости и памяти. Доказаны также корреляции между числом факторов риска и состоянием познавательных доменов. Выявленная нами наибольшая представленность сердечно-сосудистого риска у пациентов со смешанными КН согласуется с данными о том, что суммарный индекс сердечно-сосудистого риска зависит от вариабельности толщины коры головного мозга в зонах, связанных с БА, у пациентов с УКН [825]. На это указывают и результаты других исследований, в том числе, когортных, выявивших ассоциацию между сердечно-сосудистым здоровьем и состоянием памяти [151], а также альцгеймеровской патологией [132, 250, 617].

Влияние тяжести инсульта на риск развития ПИКН достаточно изучено [285, 688], в том числе, в наших ранних работах [59, 62], и наравне с возрастом и уровнем образования больных вошло в формулы прогнозирования когнитивного дефицита в остром и раннем восстановительном периоде инсульта [100, 101]. Роль степени неврологического дефицита объясняется нами непосредственной связью с размером очага и массивностью поражения головного мозга, что будет обсуждаться в последующих главах. Наименьший неврологический дефицит наблюдался у пациентов с дисмнестическими КН, более тяжелый инсульт – у больных с нормальным когнитивным статусом, еще больший результат NIHSS – у пациентов со смешанными КН и, наконец, наибольший неврологический дефицит отмечался у пациентов с дизрегуляторными КН.

Пациенты с дисфазией (которая не препятствовала нейропсихологическому тестированию) имели более низкие регуляторно-динамические и зрительно-пространственные функции, а также память. При этом, вербальная беглость в данной подгруппе не страдала, что отчасти согласуется с результатами Lee B. et al. (2014) [549], а также данными о том, что у пациентов с афазией имеется снижение внимания [622], оперативной памяти [152, 933] и зрительного интеллекта [537].

Также, в исследовании выявлено, что для пациентов с неглектом характерно снижение регуляторно-динамических процессов и зрительно-пространственных функций. Работ, в которых бы детально оценивался когнитивный статус пациентов с неглектом, нами не обнаружено, имеются лишь сведения, что у пожилых пациентов с хроническим синдромом игнорирования КН наблюдаются в два раза чаще, чем у больных без неглекта [908]. Тем не менее, выявленный спектр КН представляется весьма закономерным, учитывая тот факт, что одним из механизмов развития неглекта (Cobretta and Shulman, 2011) является повреждение нейрональных сетей, участвующих в реализации внимания, поэтому ключевым когнитивным проявлением синдрома является отклонение внимания в сторону очага [309, 540, 632]. Кроме того, считается, что в силу поражения правого полушария неглект часто сочетается с нарушением бодрствования и бдительности, зрительно-пространственной рабочей памяти и емкости внимания [554].

В целом, на основании анализа традиционных факторов, рассмотренных в данной главе, можно заключить, что в определенной степени все три группы параметров (показатели сердечно-сосудистого здоровья, когнитивный резерв и специфика острого поражения головного мозга) детерминируют как глобальный когнитивный статус, так и состояние большинства когнитивных сфер в остром периоде инсульта. Можно отметить также, что чем больше поражена когнитивная сфера (например, регуляторно-динамическая), тем большее количество факторов на нее влияет и наоборот (сфера памяти). Иными словами, с одной стороны, имеет место патогенетическая общность спектра нейропсихологических проявления ПИКН в контексте влияния традиционных факторов, с другой, отмечается разная степень уязвимости когнитивных сфер, что, в частности, может объясняться теорией ретрогенеза [360, 774, 937].

Глава 4. Роль нейровоспаления в ассоциации с нейротрофическими механизмами в формировании познавательного дефицита в остром периоде заболевания

4.1. Общая характеристика обследованных пациентов. У 90 пациентов в остром периоде ишемического инсульта проводилось определение содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО α) в сыворотке, у 70 больных концентрация цитокинов оценивалась также в ликворе. Возраст пациентов с определенным уровнем цитокинов как в сыворотке, так и в ликворе составил от 33 до 86 лет (средний возраст 63,6 $\pm$ 9,6 года), из них было 46 мужчин и 24 женщины. Из данной группы у 45 пациентов также проводилось определение концентрации IGF-1 в сыворотке и ликворе.

4.2. Сравнение концентрации цитокинов и IGF-1 между группами пациентов, перенесших инсульт, и группой контроля. Различия концентраций цитокинов между группами пациентов, перенесших инсульт, и группой контроля представлены в табл. 15.

Таблица 15. Различия концентраций цитокинов и IGF-1 между группами пациентов, перенесших инсульт, и группой 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 – уровень статистической значимости различий между основной группой и группой контроля; p2 – уровень статистической значимости различий между концентрацией вещества в ликворе и сыворотке.

Как представлено в табл. 15, у пациентов, перенесших инсульт, отмечалась более высокая концентрация ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с контрольной группой. Различий в сывороточном уровне других цитокинов между исследованными группами не выявлено.

4.3. Анализ корреляционных связей между концентрациями цитокинов и IGF-1 в сыворотке и ликворе. Концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 была выше в ликворе, чем в сыворотке, тогда как содержание ФНО α оказалось выше в сыворотке. Отмечалась также девятикратно более высокая концентрация IGF-1 в сыворотке по сравнению со

спинномозговой жидкостью. Различий в концентрации ИЛ-10 между сывороткой и ликвором не обнаружено.

В табл. 16 представлены результаты корреляционного анализа концентрации цитокинов и IGF-1 в сыворотке и ликворе.

Таблица 16. Результаты корреляционного анализа концентрации цитокинов и IGF-1 в сыворотке и ликворе

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
ИЛ-1 β	Л		r=0,57 p<0,001	r=0,41 p<0,001	r=0,42 p<0,001	NS	NS	r=0,65 p<0,001	r=0,64 p<0,001	-0,40 0,002	r=-0,32 p=0,047	r=-0,36 p=0,016
	С	r=0,57 p<0,001		r=0,36 p=0,003	r=0,57 p<0,001	r=-0,27 p=0,025	r=0,45 p<0,001	r=0,51 p<0,001	r=0,58 p<0,001	NS	NS	NS
ИЛ-6	Л	r=0,41 p<0,001	r=0,36 p=0,003		r=0,25 p=0,033	NS	r=-0,24 p=0,044	r=0,59 p<0,001	r=0,55 p<0,001	-0,32 0,011	NS	NS
	С	r=0,42 p<0,001	r=0,57 p<0,001	r=0,25 p=0,033		NS	r=0,39 p<0,001	r=0,36 p=0,001	r=0,49 p<0,001	NS	NS	NS
ФНО α	Л	NS	r=-0,27 p=0,025	NS	NS		r=0,24 p=0,040	NS	r=-0,23 p=0,054	NS	NS	NS
	С	NS	r=0,45 p<0,001	r=-0,24 p=0,044	r=0,39 p<0,001	r=0,24 p=0,040		NS	r=0,18 p=0,062	NS	NS	NS
ИЛ-10	Л	r=0,65 p<0,001	r=0,51 p<0,001	r=0,59 p<0,001	r=0,36 p=0,001	NS	NS		r=0,61 p<0,001	-0,37 0,003	NS	NS
	С	r=0,64 p<0,001	r=0,58 p<0,001	r=0,55 p<0,001	r=0,55 p<0,001	r=-0,23 p=0,054	r=0,18 p=0,062	r=0,61 p<0,001		-0,32 0,004	NS	r=-0,35 p=0,018
IGF-1	Л	r=-0,32 p=0,047	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		r=0,09 p=0,054
	С	r=-0,36 p=0,016	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=-0,35 p=0,018	NS	r=0,09 p=0,054	

Л – ликвор, С – сыворотка

Как представлено в табл. 16, отмечались положительные корреляционные зависимости между сывороточными и ликворными концентрациями цитокинов, причем, наиболее сильная зависимость выявлена для ИЛ-1 β и ИЛ-10.

Между концентрациями ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 отмечалась однонаправленная зависимость. Менее стойкие и разнонаправленные корреляции выявлены между сывороточными и ликворными концентрациями данных цитокинов и ФНО α . С сывороточным уровнем IGF-1 были обратно связаны концентрации ИЛ-1 β в ликворе и ИЛ-10 в сыворотке, а с ликворным содержанием IGF-1 – только концентрация ИЛ-1 β в ликворе.

Примечательно, что между концентрациями ИЛ-10 (сывороточной и ликворной) и ИЛ-4, которые являются противовоспалительными цитокинами, отмечалась отрицательная корреляционная зависимость. Данный вид взаимосвязи определялся также между концентрацией ИЛ-4 и ликворным уровнем ИЛ-1 β и ИЛ-6.

4.4. Анализ факторов, влияющих на концентрации цитокинов и IGF-1.

4.4.1. *Срок забора проб.* 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.

4.4.2. *Социально-демографические характеристики.* Концентрация цитокинов не зависела от пола пациентов.

4.4.3. *Сердечно-сосудистые факторы риска.* Выявлены различия в концентрации цитокинов и IGF-1 между курящими и некурящими пациентами, представленные в табл. 17. У курящих больных отмечались более низкие уровни ИЛ-10 в ликворе и сыворотке и более высокие концентрации ИЛ-4, ФНО α и IGF-1 в сыворотке.

Таблица 17. Различия в концентрации цитокинов и IGF-1 между курящими и некурящими пациентами.

Показатель	Не курящие		Курящие		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
ФНО α в сыворотке (пг/мл)	13,52	12,44-14,95	16,44	14,42-18,54	0,017
ИЛ-10 в ликворе (пг/мл)	23,87	19,29-29,98	11,05	8,64-27,33	0,031
ИЛ-10 в сыворотке (пг/мл)	10,39	13,63-23,08	8,11	7,80-13,66	0,044
ИЛ-4 в сыворотке (пг/мл)	1,56	1,08-1,75	1,73	1,54-2,05	0,021
IGF-1 в сыворотке (пг/мл)	135,55	130,82-194,87	226,25	195,88-298,29	0,003

У пациентов, имеющих отягощенный по инсульту анамнез, отмечался более низкий уровень ФНО α в сыворотке по сравнению с больными с неотягощенным анамнезом ($p=0,041$). У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, выявлена более высокая концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-10 в сыворотке ($p=0,040$; $p=0,013$). Концентрация цитокинов и IGF-1 не зависела от наличия у пациента фибрилляции предсердий и сахарного диабета.

Ниже представлены результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов и IGF-1 с клинико-инструментальными характеристиками.

Таблица 18. Результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов и IGF-1 с клинико-инструментальными характеристиками.

Показатель		Цитокины и IGF-1										
		ИЛ-1β		ИЛ-6		ФНОα		ИЛ-10		ИЛ-4	IGF-1	
		Л	С	Л	С	Л	С	Л	С	С	Л	С
Возраст	r	NS	NS	0,32	NS	NS	NS	0,26	NS	NS	NS	-0,30
	p			0,007				0,030				0,048
ИМТ	r	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,46	NS
	p										0,004	

ЛПВП	г	NS	NS	NS	NS	NS	-0,23	NS	NS	-0,38	NS	NS
	р						0,028			0,003		
ЛПНП	г	0,29	NS	0,29	NS	NS	-0,20	0,22	NS	NS	NS	NS
	р	0,020		0,017			0,064	0,076				
Стеноз ИВСА	г	NS	NS	NS	NS	NS	0,22	NS	NS	NS	NS	NS
	р						0,040					
Стеноз КВСА	г	NS	NS	NS	NS	NS	0,23	NS	NS	NS	NS	NS
	р						0,030					
ЛП	г	NS	NS	NS	0,26	-0,32	NS	0,34	0,39	NS	NS	NS
	р				0,015	0,008		0,006	0,0002			
ПП	г	0,28	0,23	NS	0,37	NS	NS	0,35	0,31	NS	NS	NS
	р	0,020	0,040		0,0005			0,003	0,003			
ФВ	г	-0,24	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,21	NS	NS	NS
	р	0,049							0,055			
Креатинин крови	г	0,23	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,32	NS
	р	0,067									0,042	
FSRS	г	NS	NS	0,37	NS	NS	NS	0,39	0,26	NS	NS	NS
	р			0,003				0,001	0,016			

ИВСА – ипсилатеральная внутренняя сонная артерия, КВСА – контралатеральная внутренняя сонная артерия, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ФВ – фракция выброса, FSRS – Фрамингемская шкала риска инсульта.

Как представлено в табл. 18, концентрация ИЛ-1 β была прямо корреляционно связана с уровнем липопротеинов низкой плотности, размером правого предсердия и обратно корреляционно – с фракцией выброса сердца. Содержание ИЛ-6 было прямо ассоциировано с возрастом, уровнем липопротеинов низкой плотности, размером обоих предсердий и результатом Фрамингемской шкалы риска инсульта. Концентрация ФНО α была обратно связана с уровнем липопротеинов высокой плотности и размером левого предсердия и прямо корреляционно – со степенью стенозирования сонных артерий. Содержание ИЛ-10 было прямо корреляционно связано с возрастом, размером обоих предсердий, результатом FSRS. Концентрация IGF-1 была прямо ассоциирована с индексом массы тела и обратно корреляционно взаимосвязана с возрастом и уровнем креатинина крови.

4.4.4. Клинические характеристики инсульта.

Различия в концентрации цитокинов в зависимости от времени развития инсульта представлены в табл. 19.

Таблица 19. Различия концентраций цитокинов в зависимости от времени развития инсульта.

Показатель	Утро*		День**		Вечер***		Ночь****		р
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
ИЛ-1 β в сыворотке (пг/мл)	6,75	13,53-25,53	6,22	7,13-13,45	6,06	8,48-26,11	15,77	24,75-65,69	***-**** 0,025
ИЛ-6 в сыворотке (пг/мл)	7,66	12,58-23,02	23,20	9,34-17,63	23,96	19,41-59,76	26,59	35,07-03,07	*-*** 0,026 *-**** 0,023
ФНО α в	13,71	3,18-5,74	13,86	3,04-5,74	11,89	6,33-19,49	17,68	3,72-9,33	***-****

сыворотке (пг/мл)									0,048
ИЛ-10 в сыворотке (пг/мл)	7,74	17,72-31,99	7,36	6,75-12,97	14,54	8,22-25,32	18,17	10,66-26,78	***_**** 0,032

Как отражено в табл. 19, пациенты, у которых инсульт развился днем, имели более низкий уровень ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с больными с ночным инсультом. При утреннем инсульте по сравнению с дневным и ночным определялся более низкий уровень ИЛ-6 в сыворотке.

У больных с полушарным инсультом отмечался более высокий уровень IGF-1 в сыворотке по сравнению с пациентами со стволовым инсультом ($p=0,013$). Различий в концентрации исследуемых показателей в зависимости от бассейна инсульта выявлено не было. У пациентов с правополушарной локализацией ишемического очага отмечался более низкий уровень ИЛ-10 в ликворе по сравнению с больными, у которых очаг располагался в левом полушарии ($p=0,045$).

Результаты анализа различий концентраций цитокинов и IGF-1 в зависимости от патогенетического типа инсульта представлены в табл. 20.

Таблица 20. Различия концентраций цитокинов и IGF-1 в зависимости от патогенетического типа инсульта.

Концентрация	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

АТИ – атеротромботический инсульт, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ЛИ – лакунарный инсульт.

Как представлено в табл. 20, 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. Статистические значимые различия выявлены между тремя подтипами инсульта в сывороточной концентрации IGF-1 ($p=0,032$; критерий Kruskal-Wallis) (рис. 20).

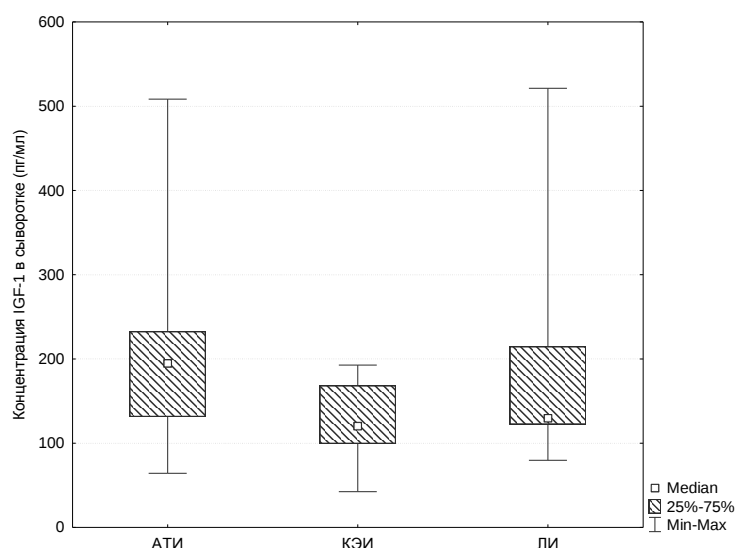


Рисунок 20. Различия концентрации IGF-1 в сыворотке при атеротромботическом, кардиоэмболическом и лакунарном инсультах.

Различий в концентрации исследуемых показателей в зависимости от ведущего неврологического синдрома не выявлено. У пациентов с афазией той или иной степени отмечался более высокий уровень ИЛ-1 β в сыворотке по сравнению с больными без афазии ($p=0,014$).

Результаты корреляционного анализа концентрации цитокинов с другими характеристиками инсульта представлены в табл. 21.

Таблица 21. Результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов и IGF-1 с характеристиками инсульта.

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
Систолическое АД при поступлении	г	-0,01	0,09	0,23	0,05	0,03	-0,15	0,30	0,12	0,13	0,25	0,05
	р	0,98	0,40	0,067	0,63	0,83	0,15	0,016	0,26	0,38	0,11	0,73
NIHSS при поступлении	г	0,24	0,26	0,16	0,14	0,02	0,14	0,11	0,19	-0,05	0,09	-0,35
	р	0,048	0,014	0,19	0,19	0,85	0,18	0,36	0,072	0,68	0,54	0,022
Гликемия при поступлении	г	-0,50	-0,40	-0,06	-0,55	0,21	-0,49	-0,43	-0,46	0,10	-0,31	-0,11
	р	0,024	0,029	0,82	0,001	0,38	0,005	0,06	0,009	0,34	0,25	0,70
Количество лейкоцитов крови	г	0,19	0,29	-0,19	0,14	-0,12	0,24	-0,08	0,11	0,20	-0,10	-0,03
	р	0,11	0,007	0,12	0,19	0,34	0,02	0,54	0,30	0,21	0,51	0,87
СРП	г	-0,19	0,08	-0,21	0,06	0,02	0,22	-0,36	-0,01	-0,07	0,13	-0,02
	р	0,13	0,48	0,11	0,60	0,90	0,05	0,004	0,98	0,88	0,44	0,92

Как представлено в табл. 21, концентрации ИЛ-1 β были прямо корреляционно связаны с результатом NIHSS при поступлении, лейкоцитозом, и обратно корреляционно – с гликемией при поступлении. Сывороточное содержание ИЛ-6 было ассоциировано только с уровнем гликемии. Уровень ФНО α был прямо корреляционно связан с количеством лейкоцитов и концентрацией СРП и обратно корреляционно – с уровнем гликемии. Наблюдалась прямая взаимосвязь между содержанием ИЛ-10 и значением

систолического АД при поступлении и обратная – с гликемией при поступлением и уровнем СРП. Взаимосвязи уровня ИЛ-4 с рассмотренными показателями не выявлено. Отмечена отрицательная взаимосвязь между сывороточной концентрацией IGF-1 и изначальной тяжестью инсульта.

4.4.5. *Когнитивный статус.* Результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов и IGF-1 с показателями когнитивного статуса представлены в табл. 22.

Таблица 22. Результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов и IGF-1 с нейропсихологическими показателями.

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	г	-0,14	-0,22	-0,10	-0,34	-0,01	-0,30	-0,21	-0,36	0,15	-0,08	0,23
	р	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	г	-0,19	-0,20	0,07	-0,25	0,004	-0,19	-0,20	-0,21	0,20	-0,25	0,21
	р	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	г	-0,21	-0,17	-0,08	-0,10	-0,09	-0,11	-0,10	-0,20	0,21	0,05	0,33
	р	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	г	-0,08	-0,03	0,01	-0,02	0,04	-0,23	-0,14	-0,20	0,11	-0,07	0,19
	р	0,53	0,83	0,93	0,84	0,77	0,044	0,30	0,09	0,43	0,66	0,23
Воспроизведение	г	-0,16	-0,28	-0,15	-0,31	0,10	-0,06	-0,34	-0,29	0,27	-0,02	-0,01
	р	0,22	0,017	0,26	0,007	0,44	0,59	0,010	0,012	0,039	0,92	0,97
Речь (называние)	г	-0,03	-0,27	-0,10	-0,27	-0,03	-0,15	-0,02	-0,18	0,16	0,16	0,21
	р	0,83	0,019	0,46	0,012	0,83	0,18	0,90	0,10	0,21	0,33	0,21
Трехэтапное действие	г	-0,20	-0,20	-0,01	-0,33	0,06	-0,10	-0,16	-0,19	0,22	-0,19	0,09
	р	0,13	0,08	0,91	0,004	0,68	0,38	0,24	0,10	0,34	0,26	0,59
FAB	г	-0,29	-0,09	-0,16	-0,24	-0,06	-0,23	-0,20	-0,26	0,07	-0,06	0,28
	р	0,033	0,45	0,25	0,054	0,67	0,060	0,15	0,030	0,61	0,72	-0,12
Простой выбор	г	-0,23	-0,18	-0,21	-0,24	-0,14	-0,16	-0,23	-0,23	0,08	-0,23	0,21
	р	0,096	0,17	0,14	0,049	0,32	0,18	0,11	0,062	0,59	0,21	0,25
ТРЧ	г	-0,12	-0,27	-0,11	-0,25	0,02	-0,11	-0,11	-0,20	-0,01	0,03	0,17
	р	0,39	0,036	0,44	0,049	0,88	0,39	0,44	0,11	0,92	0,86	0,34
СВБ	г	-0,05	-0,13	-0,11	-0,25	0,21	-0,17	0,13	-0,1	0,13	0,15	0,17
	р	0,7	0,34	0,45	0,046	0,14	0,19	0,37	0,43	0,36	0,43	0,37
ТШ	г	0,33	0,42	0,14	0,29	-0,07	0,24	0,25	0,31	-0,06	-0,09	-0,33
	р	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	г	-0,26	-0,17	-0,33	-0,19	0,44	0,13	-0,32	-0,33	0,33	-0,12	-0,16
	р	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	г	-0,04	0,05	0,19	0,03	0,06	-0,31	0,12	0,03	0,06	0,39	-0,01
	р	0,82	0,73	0,22	0,83	0,71	0,027	0,47	0,83	0,85	0,034	0,93

Как представлено с табл. 22, отмечалась прямая корреляционная взаимосвязь концентрации ИЛ-1 β со временем выполнения таблиц Шульте, и обратная – с субтестами «воспроизведение» и «называние» MMSE, результатом FAB и теста рисования часов. Корреляции наблюдались как для сывороточной, так и для ликворной концентрации цитокина.

Уровень ИЛ-6 был обратно корреляционно связан с общим баллом MMSE (рис. 21) и ее субтестами «ориентация во времени», «воспроизведение», «называние» и «трехэтапное

действие»; субтестом «простой выбор» FAB; тестом рисования часов; семантической вербальной беглостью; эффективностью категориальной подсказки в МоСА и прямо корреляционно – с результатом таблиц Шульте. Корреляции со всеми показателями помимо памяти отмечались для сывороточной концентрации цитокина.

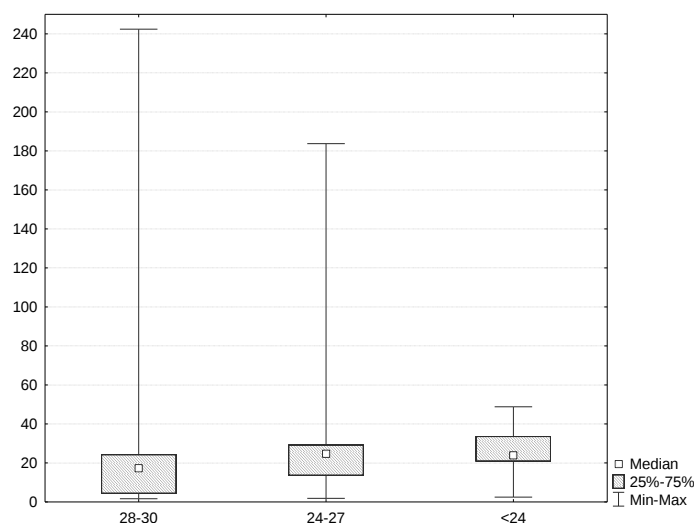


Рисунок 21. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке (пг/мл) в зависимости от результата MMSE (Kruskal-Wallis, $p=0,035$).

Наблюдалась обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием ФНО α и общим баллом MMSE, а также субтестом «внимание и счет» и прямая – с результатом таблиц Шульте и эффективностью категориальной подсказки МоСА. Корреляции со всеми показателями помимо памяти отмечались для сывороточной концентрации цитокина.

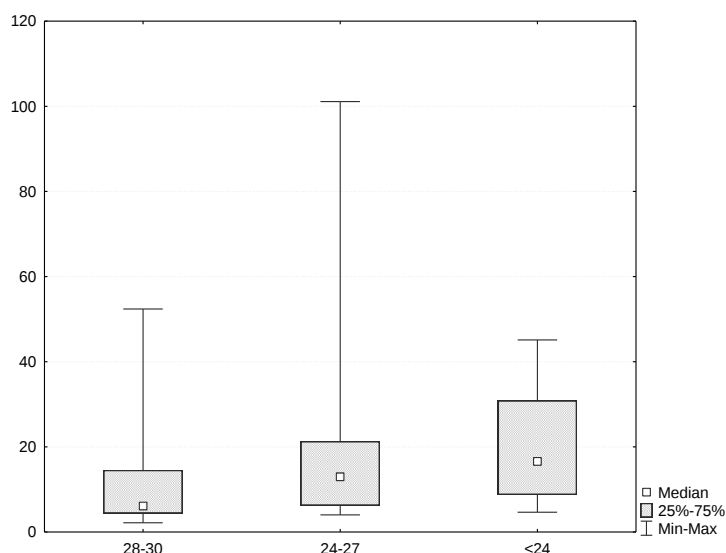


Рисунок 22. Концентрация ИЛ-10 в сыворотке (пг/мл) в зависимости от результата MMSE (Kruskal-Wallis, $p=0,003$).

Уровень ИЛ-10 был обратно корреляционно связан с общим баллом MMSE (рис. 22) и ее субтестом «воспроизведение», результатом FAB и эффективностью категориальной подсказки МоСА и прямо корреляционно – с результатом таблиц Шульте (рис. 23). Корреляции наблюдались как для сывороточной, так и для ликворной концентрации цитокина.

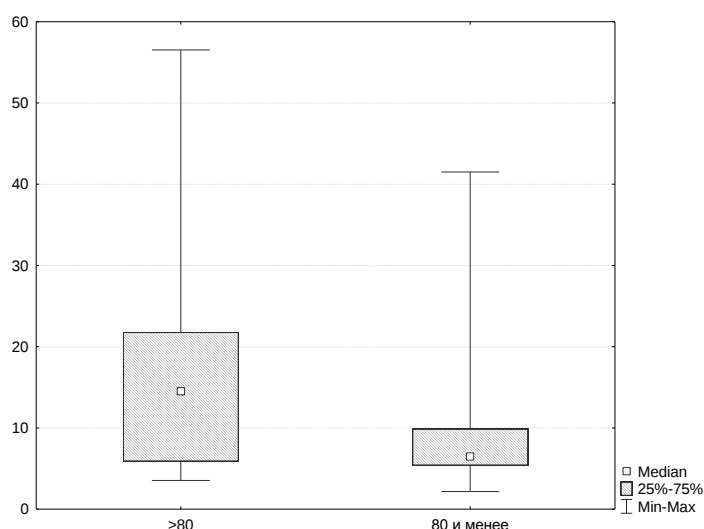


Рисунок 23. Концентрация ИЛ-10 в сыворотке (пг/мл) в зависимости от результата ТШ (Kruskal-Wallis, $p=0,039$).

Выявлена прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-4 в сыворотке и результатом субтеста MMSE «воспроизведение», а также эффективностью категориальной подсказки в МоСА.

Наблюдалась положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием IGF-1 и субшкалой «ориентация в месте» MMSE и эффективностью категориальной подсказки МоСА, отрицательная – с результатом таблиц Шульте.

4.4.6. *Варианты когнитивных нарушений.* В табл. 23. представлены различия в содержании цитокинов у пациентов с различными вариантами ПИКН.

Таблица 23. Различия в содержании цитокинов в подгруппах пациентов с основными клиническими вариантами ПИКН и группе контроля.

Цитокин (пг/мл)	НКС (*)	ДРКН (**)	СмКН (***)	Контроль (****)	p
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

НКС – нормальный когнитивный статус, ДРКН – дисрегуляторные КН, СмКН – смешанные КН.

Как представлено в табл. 23, во всех трех изученных подгруппах пациентов определялся более высокий уровень ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с контролем. У пациентов с дисрегуляторными КН выявлен более высокий уровень ИЛ-1 β (рис. 24) и ИЛ-10 (рис. 25) в ликворе, ИЛ-6 (рис. 26) в сыворотке, а также более низкий уровень ИЛ-4 в сыворотке по сравнению с инсультными пациентами с нормальным когнитивным статусом. Пациенты со смешанными КН характеризовались более высоким уровнем ИЛ-4 в сыворотке по сравнению с больными с дисрегуляторными КН (рис. 27).

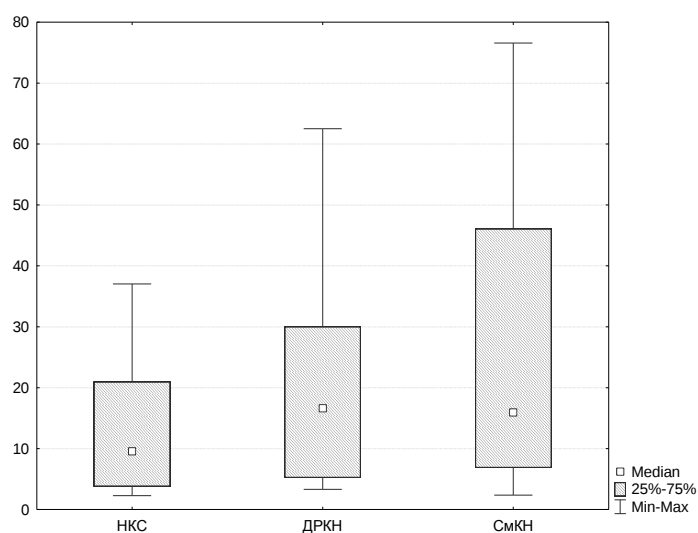


Рисунок 24. Концентрация ИЛ-1 β в ликворе (пг/мл) у пациентов с нормальным когнитивным статусом и дисрегуляторными и смешанными КН.

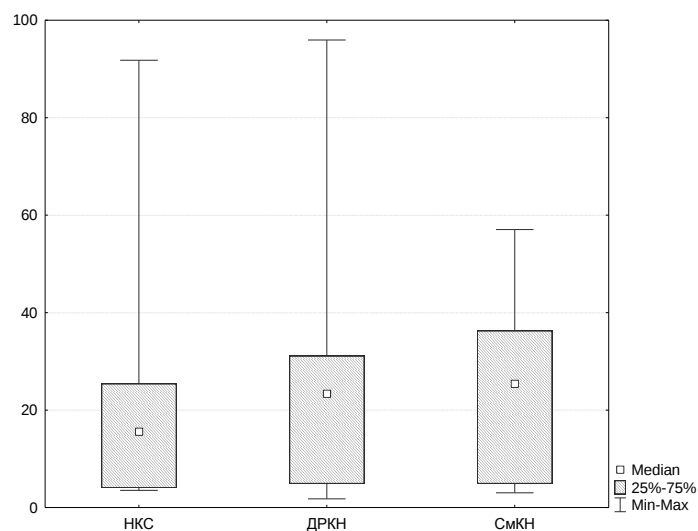


Рисунок 25. Концентрация ИЛ-10 в ликворе (пг/мл) у пациентов с нормальным когнитивным статусом, дисрегуляторными КН и смешанными КН.

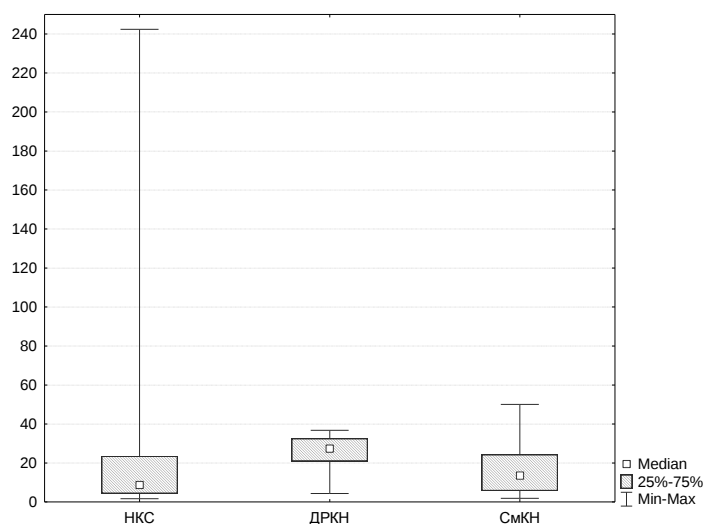


Рисунок 26. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке (пг/мл) у пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными КН и смешанными КН.

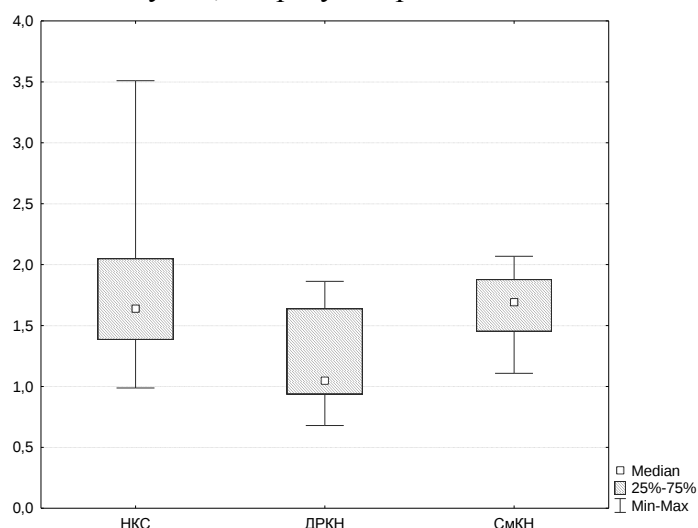


Рисунок 27. Концентрация ИЛ-4 в сыворотке (пг/мл) у пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными КН и смешанными КН.

4.5. Анализ связи цитокиново-нейротрофических профилей с клинко-инструментальными данными.

4.5.1. *Принципы построения цитокиново-нейротрофических профилей (ЦНП).* Для оценки влияния соотношения концентраций цитокинов и IGF-1 на нейропсихологические показатели были построены и проанализированы ЦНП. Для построения ЦНП была произведена разбивка исследуемых лабораторных показателей по парам и в каждой паре определено доминирующее вещество на основании построенных матриц, как показано в табл. 24. В случае, когда отмечалась высокая концентрация обоих веществ, устанавливалась их кодоминантность.

Таблица 24. Пример матрицы для определения доминантности концентрации 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

Д – доминантность, КД – кодоминантность

4.5.2. Основные цитокиново-нейротрофические профили. Ниже представлены ЦНП, продемонстрировавшие значительное число различий клинико-инструментальных данных, в том числе, нейropsychологических показателей (табл. 25 А-Т).

Таблица 25. Различия клинико-инструментальных данных пациентов с различными цитокиново-нейротрофическими профилями.

А. Профили «ИЛ-1 β -доминантность» и «ИЛ-1 β -ИЛ-10-кодоминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-1 β		ИЛ-1 β -ИЛ-10		р
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
MMSE (баллы)	29	21,94-43,13	27	24,36-27,04	0,036
FAV (баллы)	17	8,51-37,95	15	12,50-15,32	0,032

Б. Профили «ИЛ-10-доминантность» и «ИЛ-1 β -ИЛ-10-кодоминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-10		ИЛ-1 β -ИЛ-10		р
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
ИМТ	24	23,84-27,67	27	26,8-30,07	0,019
Количество лейкоцитов крови при поступлении	6,3	5,53-7,19	8	7,16-8,96	0,014
ЛПВП (ммоль/л)	1,4	1,33-1,67	1,13	1,11-1,27	0,002
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,2	4,54-6,42	5,7	5,8-7,49	0,031
Ориентация MMSE (баллы)	10	8,87-10,33	10	8,4-9,55	0,020
ТШ (сек)	82,5	67,21-127,9	120	108,94-158,44	0,021

В. Профили «ИЛ-10-доминантность» и «ИЛ-1 β -доминантность» в ликворе.

Показатель	ИЛ-10		ИЛ-1 β		р
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
САД при поступлении (mm Hg)	155,0	152,9-175,4	140,0	134,04-161,2	0,011
СРП (мг/л)	0,0	-0,55-12,6	8,0	3,8-33,2	0,015
Размер очага (мм)	10,0	10,9-27,5	16,0	17,6-34,1	0,024
ФА таламуса контр.	0,49	0,28-0,35	0,42	0,31-0,44	0,049
ФА ЦП контр.	0,52	0,48-0,55	0,5	0,41-0,54	0,028

Г. Профили «ИЛ-1 β -доминантность» и «ИЛ-1 β -ИЛ-6-кодоминантность» в ликворе.

Показатель	ИЛ-1 β		ИЛ-1 β -ИЛ-6		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
ЗСЛЖ (мм)	11	9,43-11,74	12	10,3-12,43	0,030
ТПС опосред. (слов)	1	0,64-1,64	2	1,41-2,26	0,031
МоСА память общая (слов)	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

Д. Профили «ИЛ-6-доминантность» и «ФНО α -доминантность» в ликворе.

Показатель	ИЛ-6		ФНО α		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
СРП (мг/л)	0,0	1,17-16,3	10,0	5,6-27,9	0,045
Левое предсердие (мм)	55,0	51,9-57,2	48,5	47,1-51,3	0,003
Эффективность категориальной подсказки (%)	20,0	8,7-28,7	45,0	28,3-71,2	0,033
ФА скорлупы контр.	0,28	0,25-0,33	0,21	0,16-0,29	0,015

Е. Профили «ИЛ-6-доминантность» и «ФНО α -доминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-6		ФНО α		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
Возраст	66,0	62,4-70,1	61,0	56,3-65,7	0,041
САД при поступлении (mm Hg)	160,0	151,6-173,7	150,0	141,3-157,8	0,037
ЛПНП (ммоль/л)	3,4	2,9-3,7	2,42	2,3-3,2	0,028
ТРЧ (баллы)	8,0	6,8-8,7	10,0	7,8-9,8	0,045
Куб МоСА (баллы)	0,0	0,18-0,61	1,0	0,25-2,6	0,001
Зрительно-пространственные и исполнительные функции МоСА (баллы)	3,0	2,3-3,5	4,0	3,2-4,5	0,044
Эффективность категориальной подсказки МоСА (%)	20,0	10,8-40,6	70,0	51,2-86,8	0,0007

Ж. Профили «ИЛ-6-доминантность» и «ИЛ-6-ФНО α -кодоминантность» в сыворотке.

Показатель	ФНО α		ИЛ-6-ФНО α		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
Воспроизведение MMSE (слова)	3,0	2,9-3,2	2,0	2,7-3,2	0,038
Динамический праксис FАВ (баллы)	3,0	1,9-2,9	2,0	1,5-2,2	0,033
ТРЧ (баллы)	10,0	7,8-9,8	8,0	6,4-8,4	0,039
Эффективность подсказки ТПС (%)	100,0	67,0-102,9	70,0	39,2-78,1	0,043
Эффективность категориальной подсказки МоСА (%)	70,0	51,2-86,8	20,0	18,9-51,1	0,009

МоСА память общая (слов)	5,0	4,6-5,0	4,0	3,4-4,5	0,030
Степень лейкоареоза (баллы)	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

3. Профили «ИЛ-1 β -доминантность» и «ИЛ-1 β -ФНО α -кодоминантность» в ликворе.

Показатель	ИЛ-1 β		ИЛ-1 β -ФНО		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
КИМ (мм)	1,3	1,17-1,38	1,2	1,05-1,2	0,015
MMSE ориентация (баллы)	10	8,02-9,81	10	9,84-10,05	0,018
ГAB (баллы)	15	12,34-15,47	17	14,56-17,24	0,027
ТШ (сек)	140	119,19-189,21	82,5	73,24-129,31	0,005
Площадь лейкоареоза (мм ²)	177	95,68-537,32	28	-30,89-566,62	0,029

И. Профили «ИЛ-1 β -доминантность» и «ФНО α -доминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-1 β		ФНО		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
ЛПНП (ммоль/л)	3,35	2,93-3,83	2,64	2,24-3,17	0,031
Правое предсердие (мм)	47	46,79-50,06	45	44,08-47,82	0,005
Эффективность категориальной подсказки МоСА (%)	20	13,57-42,36	50	34,72-78,85	0,017
Память с подсказкой множественным выбором МоСА (слова)	2	1,51-2,67	1	0,28-1,49	0,018
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
ФА НФОП контр.	0,50	0,47-0,55	0,55	0,51-0,64	0,049

К. Профили «ИЛ-1 β -доминантность» и «ИЛ-4-доминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-1 β		ИЛ-4		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
Возраст	65,0	63,2-69,3	57	53,0-61,8	0,004
ФА гиппокампа ипс.	0,22	0,20-0,28	0,30	0,24-0,40	0,45
ФА гиппокампа контр.	0,22	0,22-0,33	0,36	0,27-0,36	0,39
Эффективность категориальной подсказки МоСА (%)	20	13,3-36,7	100	42,2-98,8	0,004

Л. Профили «ИЛ-6-доминантность» и «ИЛ-4-доминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-6		ИЛ-4		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
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
MMSE (баллы)	26	23,2-26,5	29	23,9-30,0	0,041
Эффективность категориальной подсказки МоСА (%)	0	6,6-32,4	90	27,3-102,7	0,018

М. Профили «ИЛ-6-доминантность» и «ИЛ-4-ИЛ-6-кодминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-6		ИЛ-4-ИЛ-6		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
MMSE (баллы)	26	23,2-26,5	27,5	26,1-28,6	0,023
СВБ (слов)	12	7,8-13,4	17	13,2-21,7	0,023
Внимание МоСА (баллы)	6	4,2-5,6	6	5,6-6,2	0,016

Н. Профили «ИЛ-10-доминантность» и «ИЛ-4-доминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-10		ИЛ-4		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
ФА скорлупы контр.	0,25	0,23-0,29	0,21	0,17-0,24	0,048
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
MMSE (баллы)	27	23,9-26,7	29	25,4-29,2	0,048
Эффективность категориальной подсказки МоСА (%)	10	13,5-39,8	60	29,2-84,9	0,042

О. Профили «IGF-1-доминантность» и «ИЛ-4-IGF-1-кодминантность» в сыворотке.

Показатель	IGF-1		ИЛ-4-IGF-1		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
MMSE (баллы)	27	25,4-27,8	23	17,6-27,0	0,031

П. Профили «ИЛ-1 β -доминантность» и «IGF-1-доминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-1 β		IGF-1		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
NIHSS при поступлении (баллы)	5	5,08-8,70	3	2,03-5,53	0,040
КИМ (мм)	1,2	1,15-1,37	1	0,95-1,21	0,037
Фонетическая вербальная беглость (баллы)	2	1,35-2,24	3	2,16-3,34	0,011
ТШ (сек)	150	127,04-198,75	71	58,01-122,28	0,011
ФА ЦП контр.	0,48	0,43-0,52	0,57	0,53-0,66	0,003
ФА НФОП контр.	0,49	0,47-0,59	0,51	0,48-0,60	0,027

Р. Профилями «ФНО α -доминантность» и «ФНО α -IGF-1-кодоминантность» в ликворе.

Показатель	ФНО α		ФНО α -IGF-1		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
MMSE (баллы)	24	19,61-26,38	28,5	26,68-28,82	0,007
FAB (баллы)	11	10,44-15,11	16	14,17-17,26	0,030
ТРЧ (баллы)	5	3,67-7,66	10	7,47-9,91	0,009
MoCA (баллы)	19	16,28-22,97	24	20,99-26,34	0,030

С. Профили «ИЛ-10-доминантность» и «ИЛ-10-IGF-1-кодоминантность» в ликворе.

Показатель	ИЛ-10		ИЛ-10-IGF-1		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
Эффективность категориальной подсказки MoCA (%)	20	5,19-23,80	50	26,92-73,08	0,008
MoCA память общая (слова)	4	2,63-4,65	5	4,03-5,20	0,029
Стеноз ВСА (%)	0	3,78-37,95	32,5	21,27-50,44	0,031
ЦП ипс.	0,46	0,44-0,53	0,60	0,54-0,65	0,009
ЦП контр.	0,51	0,46-0,55	0,57	0,50-0,64	0,049

Т. Профили «ИЛ-6-доминантность» и «ИЛ-6-IGF-1-кодоминантность» в сыворотке.

Показатель	ИЛ-6		ИЛ-6-IGF-1		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
NIHSS при поступлении (баллы)	5	4,75-9,25	3,5	2,63-6,61	0,048
MMSE (баллы)	25	22,86-26,51	29	25,52-28,91	0,020
Фонетическая вербальная беглость (баллы)	2	0,88-3,41	2	1,85-2,76	0,047
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

4.5.3. «Позитивные» и «негативные» цитокиново-нейротрофические профили.

Далее были проанализированы различия клинико-инструментальных данных пациентов с «позитивными» и «негативными» в отношении когнитивных функций ЦНП.

Таблица 26. Различия статистически значимые? клинико-инструментальных данных пациентов с «позитивными» и «негативными» цитокиново-нейротрофическими профилями.

Показатель	ЦНП, связанный с позитивным результатом показателя	ЦНП, связанный с негативным результатом показателя
<i>Характеристики сердечно-сосудистого риска</i>		
ЛПВП	ИЛ-10 (с)	ИЛ-1 β -ИЛ-10 (с)
ЛПНП	ФНО α (с) ФНО α (с)	ИЛ-6 (с) ИЛ-1 β (с)
Глюкоза	ИЛ-10 (с)	ИЛ-1 β -ИЛ-10 (с)
КИМ	ИЛ-1-ФНО α (л) IGF-1 (с)	ИЛ-1 (л) ИЛ-1 β (с)
<i>Нейропсихологические показатели</i>		

Глобальный когнитивный статус	ИЛ-1 β (с) ИЛ-10 (с) ИЛ-4 (с) ИЛ-6-ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с) ИЛ-1-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-ФНО α (л) IGF-1 (с) ФНО α -IGF (л) IGF-1 (с)	ИЛ-1 β -ИЛ-10 (с) ИЛ-1 β (л) ИЛ-1 β (с) ФНО α (л) ИЛ-6 (с)
Внимание	ИЛ-1 β (с) ИЛ-1-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 (с) ИЛ-6 (с) ИЛ-10 (с)
ЗПФ	ФНО α (с) ФНО α (с) ФНО α -IGF-1 (л)	ИЛ-6 (с) ИЛ-6-ФНО α (с) ФНО α (л)
<i>Характеристики инсульта</i>		
NIHSS при поступлении	ИЛ-1-ФНО α (с) IGF-1 (с)	ИЛ-1 β (с) ИЛ-1 β (с)
Размер очага	ИЛ-10 (с) IGF-1 (с)	ИЛ-1 β (с) ИЛ-6 (с)
<i>Нейровизуализационные характеристики</i>		
ФА таламуса контр.	ИЛ-10 (с)	ИЛ-1 β (с)
ФА скорлупы ипс.	ИЛ-4 (с)	ИЛ-6 (с)
ФА скорлупы контр.	ИЛ-6 (л) ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с)	ФНО α (л) ИЛ-6 (с) ИЛ-10 (с)
ФА гиппокампа ипс.	ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с)	ИЛ-1 (с) ИЛ-6 (с) ИЛ-10 (с)
ФА гиппокампа контр.	ИЛ-1 β -ИЛ-6 (л) ИЛ-1-ФНО α (с) ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с) ИЛ-4 (с)	ИЛ-1 β (л) ИЛ-1 β (с) ИЛ-1 (с) ИЛ-6 (с) ИЛ-10 (с)
ФА ЦП ипс.	ИЛ-10-IGF-1 (л)	ИЛ-10 (л)
ФА ЦП контр.	ИЛ-10 (с) IGF-1 (с) ИЛ-10-IGF-1 (л) IGF-1 (с)	ИЛ-1 β (с) ИЛ-1 β (с) ИЛ-10 (л) ИЛ-6 (с)
ФА НФОП контр.	ФНО α (с) IGF-1 (с)	ИЛ-1 β (с) ИЛ-1 β (с)

	ИЛ-4 (с)	ИЛ-6 (с)
ФА ЗНВК ипс.	ФНО α (с)	ИЛ-1 β (с)
ФА ПНВК контр.	ИЛ-6-ФНО α (с)	ФНО α (с)
Степень лейкоареоза	ФНО α (с) ИЛ-1-ФНО α (л)	ИЛ-6-ФНО α (с) ИЛ-1 β (л)
Объем желудочков	ИЛ-1-ФНО α (с)	ИЛ-1 β (с)

Наиболее значимые закономерности, представленные в табл. 26, отражены на рис. 28-33.

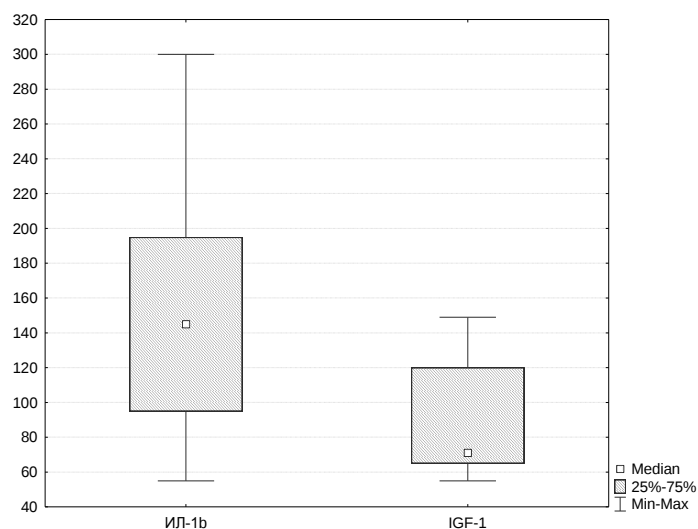


Рисунок 28. Результат таблиц Шульте у пациентов с ИЛ-1 β -доминантностью и IGF-1-доминантностью в сыворотке. По оси ординат – результат таблиц Шульте в секундах.

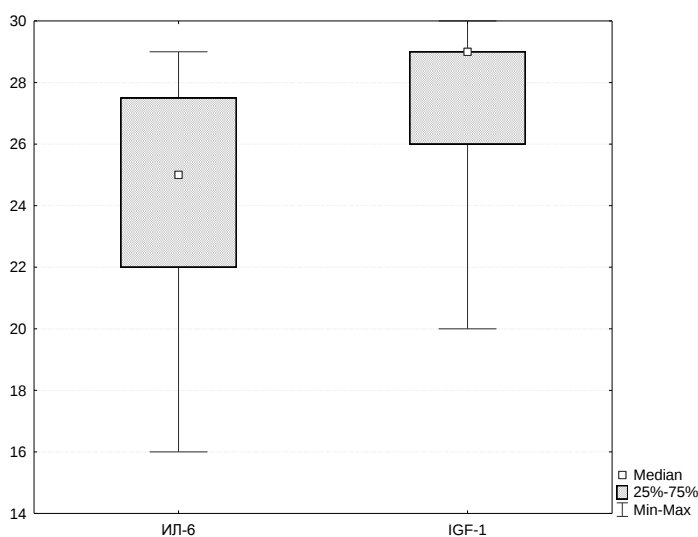


Рисунок 29. Результат MMSE у пациентов с ИЛ-6-доминантностью и IGF-1 доминантностью в сыворотке. По оси ординат – результат MMSE в баллах.

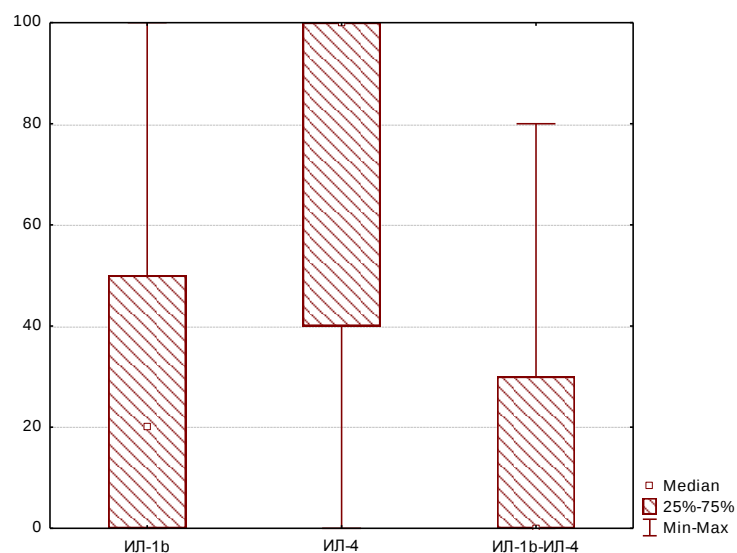


Рисунок 30. Эффективность категориальной подсказки в тесте пяти слов у пациентов с ИЛ-1 β -доминантностью, ИЛ-4-доминантностью и ИЛ-1 β -ИЛ-4-кодминантностью в сыворотке. По оси ординат – результат теста пяти слов в процентах (Kruskal-Wallis, $p=0,007$).

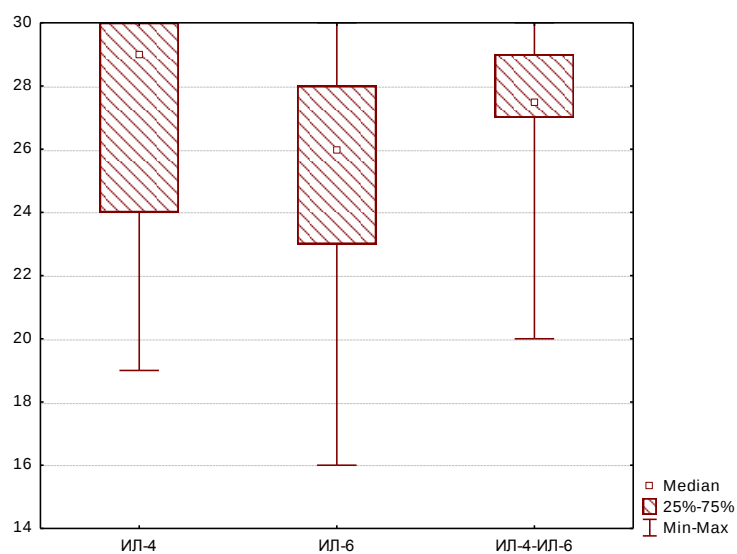


Рисунок 31. Результат MMSE у пациентов с ИЛ-4-доминантностью, ИЛ-6-доминантностью и ИЛ-4-ИЛ-6-кодминантностью в сыворотке. По оси ординат – результат MMSE в баллах (Kruskal-Wallis, $p=0,024$).

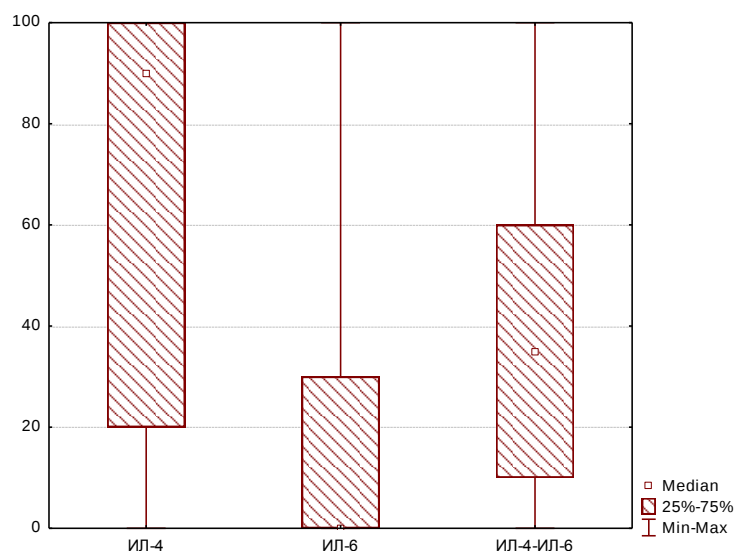


Рисунок 32. Эффективность категориальной подсказки в тесте пяти слов у пациентов с ИЛ-4-доминантностью, ИЛ-6-доминантностью и ИЛ-4-ИЛ-6-кодминантностью в сыворотке. По оси ординат – результат ТПС в процентах (Kruskal-Wallis, $p=0,026$).

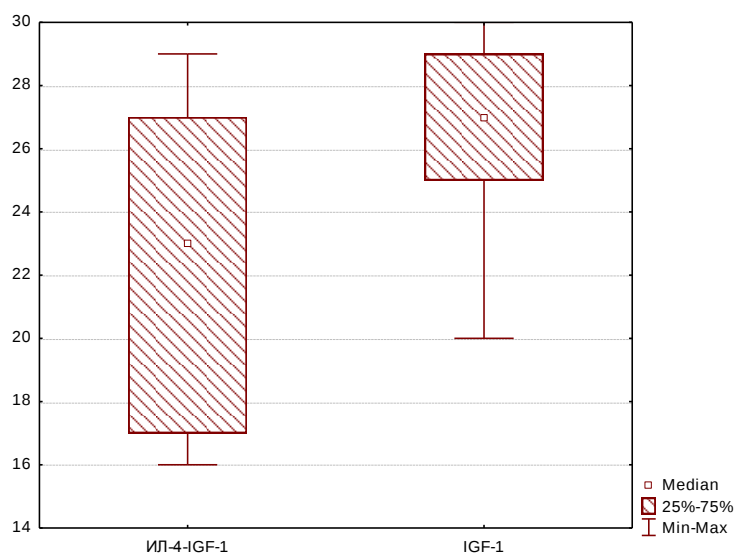


Рисунок 33. Результат MMSE у пациентов с ИЛ-4-IGF-1-кодминантностью и IGF-1-доминантностью. По оси ординат – результат MMSE в баллах ($p=0,031$).

4.6. Обсуждение результатов и заключение. Проведенное исследование впервые позволило комплексно охарактеризовать взаимосвязь между содержанием основных про- и противовоспалительных цитокинов и IGF-1 и когнитивным статусом пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Следует отметить, что ликворная и сывороточная концентрации цитокинов коррелировали между собой, поэтому последняя может служить надежным маркером нейровоспаления. Уровень ИЛ-10 в сыворотке оказался выше у пациентов основной группы по сравнению с контролем, тогда как концентрация других цитокинов не различалась между группами. Интересно, что по результатам исследования G. Protti et al.

(2013), которые оценивали концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-10 в сыворотке в первые 2 суток ишемического инсульта, различий с контрольной группой выявлено не было [523], что может быть связано с разными сроками забора проб в исследованиях – в нашем исследовании забор крови проводился в более поздние сроки.

Следует заметить, что ИЛ-10 является не только противовоспалительным цитокином, но и фактором, продуцируемым регуляторными лимфоцитами для ограничения избыточного иммунного ответа, эффекты которого имеют продленный характер [472]. Поэтому, его повышенный уровень может являться «шлейфом» имевшегося у пациента интенсивного воспаления. Данное предположение подтверждается тем фактом, что, в отличие от ИЛ-10, сывороточная и ликворная концентрации которого не отличались, содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 было ниже в сыворотке, что может свидетельствовать об угасании периферического иммунного ответа ко времени исследования при сохранении нейровоспаления.

Принципиально важным следует считать тот факт, что не обнаружено зависимости концентраций цитокинов от срока забора проб, что свидетельствует об их более сложной патогенетической роли, нежели только маркеров острой церебральной ишемии.

Более высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β был ассоциирован с наличием сердечно-сосудистых факторов риска, лейкоэрозом, развитием инсульта преимущественно в ночное время, преобладанием кардиоэмболического варианта, большей тяжестью и размером очага инфаркта мозга, наличием системного воспаления, дезинтеграцией колена мозолистого тела и НФОП, а также низкими нейродинамическими, регуляторными и зрительно-пространственными функциями. Полученные сведения согласуются с данными о том, что подавление ИЛ-1 β обладает нейропротекторным эффектом и подтверждают оправданность рассмотрения цитокина в качестве терапевтической мишени при инсульте [248].

Схожая структура взаимосвязей характерна и для провоспалительного ИЛ-6. Высокая концентрация цитокина была ассоциирована с дневным инсультом. В отличие от ИЛ-1 β , концентрация данного цитокина была связана с глобальным когнитивным статусом, речевой функцией и состоянием памяти. Ассоциации же с регуляторными процессами были менее сильными. Настоящие результаты подтверждают предположение о том, что плазменный уровень ИЛ-6 связан с худшим исходом инсульта [501]. Наличие множественных взаимосвязей с сердечно-сосудистыми факторами, а также целостностью НФОП и мозолистого тела позволяет обосновано предположить, что, по крайней мере, отчасти, повреждающее действие цитокина на головной мозг начинает разворачиваться еще до инсульта.

Взаимосвязь концентрации цитокина с состоянием практически всех когнитивных доменов, в том числе, памяти, согласуется с имеющимися данными о том, что комбинация высокого уровня СРП и ИЛ-6 приводит к трехкратному увеличению риска сосудистой деменции [194], а также свидетельствует о связи полиморфизма гена ИЛ-6 с риском развития БА [775]. Наличие взаимосвязей ИЛ-6 как с сердечно-сосудистыми факторами риска, так и с когнитивным статусом согласуется с данными о том, что высокий уровень цитокина в сыворотке у пожилых лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска ассоциирован с худшими когнитивными функциями и ступенеобразным когнитивным снижением [259].

Пациенты, имевшие более высокий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, характеризовались большим возрастом, наличием сердечно-сосудистых факторов риска, большим артериальным давлением при поступлении, левополушарным инфарктом, кардиоэмболическим его вариантом, большим размером очага, меньшей выраженностью системного воспаления, более низким глобальным когнитивным статусом, сниженными регуляторно-динамическими и мнестическими функциями, а также дезинтеграцией колена мозолистого тела, НФОП и гиппокампа.

Выявленные взаимосвязи представляются особенно парадоксальными, учитывая, что данный цитокин, синтезируемый регуляторными В-клетками, ингибирует провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО α [516]. Ранее также было показано, что больные в остром периоде инсульта имеют повышенное число мононуклеарных клеток периферической крови, секретирующих ИЛ-10 [450] и повышенную концентрацию цитокина в ликворе [530]. Синергизм повышения ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10, а также сходство взаимосвязей указанных цитокинов с факторами риска и проявлениями инсульта могут быть связаны с компенсаторной экспрессией противовоспалительного цитокина в ответ на синтез провоспалительных факторов. В таком случае, часть выявленных в отношении ИЛ-10 клинических и инструментальных ассоциаций может быть вторичной по отношению к таковым для ИЛ-1 β и ИЛ-6. Выявленные в нашем исследовании ассоциации уровня ИЛ-10 с состоянием памяти и целостностью гиппокампа согласуются со сведениями о том, что периферическое содержание цитокина связано с атрофией мозга при БА [499].

Обнаруженные нами более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также противовоспалительного ИЛ-10 при кардиоэмболическом инсульте согласуются с данными Kaito M. et al. о стабильно высоком количестве альтернативных моноцитов при данном виде ишемического инсульта [735]. Это может свидетельствовать о трудности пациентов с кардиоэмболическим инсультом быстро приобрести ишемическую толерантность, которая при атеротромботическом инсульте достигается в

фазу длительной олигемии до инсульта, то есть, путем ишемического preconditionирования [251]. Сведения об иммунологических особенностях подтипов ишемического инсульта дополняют представленные в предыдущей главе данные о более выраженных глобальных когнитивных нарушениях у пациентов с кардиоэмболическим инсультом по сравнению с больными с атеротромботическим вариантом в условиях примерно одинакового объема поражения головного мозга.

Выявленные взаимосвязи концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 с состоянием когнитивной сферы у пациентов в остром периоде инсульта могут не только отражать ассоциации уровня цитокинов с состоянием сердечно-сосудистого здоровья и характеристиками инсульта, но и свидетельствовать о прямом влиянии цитокинов на когнитивные функции, особенно, память, что может быть связано с механизмами синаптической пластичности [939]. Данная точка зрения подтверждается сведениями о наличии обратной U-образной взаимосвязи уровня ИЛ-1 β с когнитивным статусом [116], ассоциацией сывороточного уровня ИЛ-6 с функциональной активностью некоторых зон мозга [666], а также показанным в эксперименте влиянием экспрессии ИЛ-6 в орбитофронтальной коре на когнитивную гибкость [120].

Сывороточная концентрация противовоспалительного ИЛ-4 находилась в обратной зависимости с уровнями ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10, что может свидетельствовать об истинно антагонистической (противовоспалительной) роли данных цитокинов в остром периоде заболевания. Уровень ИЛ-4 был позитивно ассоциирован лишь с концентрацией ЛПВП и не связан с сердечно-сосудистыми факторами риска, характеристиками инсульта и нейровизуализационными данными. Ассоциации с показателями когнитивного статуса также были единичными. Так, отмечалась прямая взаимосвязь цитокина с непосредственным воспроизведением после короткой интерференции и эффективностью категориальной подсказки. При этом концентрация интерлейкина не была связана с результатом теста пяти слов и общим результатом мнестического теста МоСА.

В свете представленных данных, важно отметить, что основное действие цитокина заключается в том, что он стимулирует превращение Т-лимфоцитов в противовоспалительную форму путем активации альтернативного фенотипа микроглии [487], что запускает эндогенный защитный механизм, играющий ключевую роль в репарации мозга после инсульта [638]. Таким образом, возможно, что именно ИЛ-4 может служить независимым маркером иммунного ответа на инсульт, не испытывающим влияния преморбидных факторов. В дополнение к полученным в нашем исследовании данным, известно, что уровень рецепторов ИЛ-4 в первые 4,5 часа от развития инсульта является предиктором раннего ухудшения неврологического статуса пациентов [750].

Поэтому, мы разделяем мнение, Liu X. et al. (2016) о том, что иммуномодуляцию с участием ИЛ-4 можно рассматривать в качестве перспективной стратегии в восстановлении после инсульта [518], а, значит, и коррекции ПИКН.

В нашем исследовании было показано, что более высокий уровень ФНО α также ассоциирован с наличием сердечно-сосудистых факторов риска, низким глобальным когнитивным статусом и лучшими показателями памяти. При этом уровень цитокина не был связан с тяжестью инсульта, что несколько противоречит полученным ранее данным о том, что степень повышения концентрации цитокина коррелирует с размером очага и тяжестью неврологических проявлений [596]. Возможно, данный факт объясняется тем, что ФНО α играет двойственную роль при повреждении мозга [444]. Ассоциаций с микроструктурными изменениями мозга также не было выявлено.

Выявленные ассоциации уровня цитокина с когнитивными нарушениями, отчасти, схожие с таковыми для ИЛ-6 (за исключением связи с регуляторными функциями), согласуются с данными о том, что ФНО α вместе с ИЛ-1 β индуцируют вторичный воспалительный ответ, опосредованный ИЛ-6 и ИЛ-8, который может усиливать ишемическое повреждение мозга [748]. При этом обращает внимание, с одной стороны, наличие сильных в сравнении с другими цитокинами корреляций уровня цитокина с состоянием памяти по результатам тестов пяти слов, а с другой стороны – прямой характер взаимосвязи уровня ФНО α с эффективностью категориальной подсказки (в случае рассмотренных выше цитокинов имелись обратные ассоциации). Данный факт может быть интерпретирован в рамках сведений о том, что образование цитокина в гиппокампе сопряжено с нейропротекцией [797], и может быть связано с воздействием на особый тип рецепторов [548].

Рассматривая роль нейротрофических процессов в развитии ПИКН, следует отметить, что более высокий уровень IGF-1 был ассоциирован с меньшим возрастом, курением, большим индексом массы тела, более низким уровнем креатинина сыворотки, преимущественно вечерним развитием инсульта, меньшей его тяжестью с меньшим размером очага, преобладанием полушарного поражения и атеротромботического варианта, лучшей ориентацией, мнестическими функциями, а также большей целостностью НФОП и ЦП. Полученные результаты согласуются с экспериментальными и клиническими данными, продемонстрировавшими, что IGF-1 обладает нейропротективным действием после инсульта и способен уменьшать размер очага и улучшать функциональный исход [509, 528, 868, 512, 514].

Наличие взаимосвязей уровня гормона с показателями глобального когнитивного статуса, вниманием и памятью, а также состоянием ассоциативных трактов головного

мозга согласуется с результатами других исследований пожилых пациентов без инсульта, в частности, продемонстрировавших сопряженность концентрации гормона с когнитивным статусом [122, 513, 733]. Представленные факты, возможно, связаны с тем, что высокие уровни гормона могут обладать протективным эффектом в отношении субклинической и клинической нейродегенерации [503]. Показанная в исследовании избирательность ассоциаций уровня IGF-1 с показателями когнитивного статуса, а, именно, преимущественная взаимосвязь с состоянием памяти (которое может определять ориентацию), возможно, объясняется тем, что соматотрофическая ось может оказывать различное по выраженности влияние на когнитивные сферы в зависимости от плотности рецепторов к IGF-1, которая выше в гиппокампе [510].

Наконец, показанная в нашем исследовании обратная ассоциированность IGF-1 с возрастом в сочетании с описанными выше взаимосвязями с тяжестью инсульта, состоянием памяти и ассоциативных волокон может быть рассмотрена в рамках гипотезы, согласно которой гормон может являться важным фактором, связывающим сердечно-сосудистую патологию, старение мозга и КН [832, 834]. Подтверждением этого также служат данные о том, что протективный эффект IGF-1 наблюдается вне зависимости от воспалительных маркеров, как системных, так и местных, что доказывает отсутствие связи основного действия гормона с противовоспалительным контролем [861]. Данная интерпретация позволяет рассматривать ПИКН как возраст-ассоциированное состояние.

Проведенное исследование также может указывать на то, что экспрессия цитокинов и IGF-1 развивается не только в ответ на острую церебральную ишемию, но также (причем, возможно, в большей степени) вследствие патогенного воздействия сосудистых факторов риска до инсульта. Такая точка зрения согласуется с мнением и других исследователей [191, 248].

Анализируя роль цитокинов и IGF-1 как потенциальных дифференциальных маркеров различных вариантов ПИКН, следует отметить, что пациенты с дисрегуляторными КН характеризовались более высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β в ликворе и ИЛ-6 в сыворотке) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-10 в ликворе) по сравнению с больными без КН. Различий в экспрессии цитокинов между группами больных с дисрегуляторными и смешанными КН, а также смешанными КН и нормальным когнитивным статусом выявлено не было. Это указывает на значимость данных показателей только в качестве маркеров дисрегуляторного или чисто «сосудистого» познавательного дефицита. Примечательно, что у пациентов с дисрегуляторными КН наблюдалась более низкая концентрация ИЛ-4 по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом и смешанными когнитивными

нарушениями. Таким образом, определение как минимум одного из цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10, а также ИЛ-4 позволяет дифференцировать нормальный когнитивный статус от дисрегуляторных КН, но не позволяет идентифицировать пациентов со смешанными КН.

Для оценки влияния соотношения концентраций цитокинов и IGF-1 на когнитивный статус были построены и проанализированы ЦНП. Цитокинами, доминантность которых связана со значительным числом негативных показателей, являются (в порядке уменьшения значимости) ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО α , тогда как к цитокинам, доминантность которых ассоциирована с наибольшим числом позитивных результатов показателей, относятся (также в порядке уменьшения значимости) ИЛ-4, IGF-1, ФНО α и ИЛ-10.

Присутствие ИЛ-10 и ФНО α в обеих группах объясняется двоякой ролью этих цитокинов. ИЛ-10, с одной стороны, маркер противовоспалительного ответа, а с другой – провоспалительного – в зависимости от типа лимфоцитов, синтезирующих его, и времени синтеза. А ФНО α , наряду с его провоспалительными свойствами, является также трофическим фактором для многих тканей.

Основным цитокином, доминантность которого была связана с наибольшим числом негативных нейропсихологических показателей, в том числе, глобальным когнитивным статусом, регуляторно-динамическими функциями и памятью, является ИЛ-1 β . Доминантность данного цитокина также была связана с большим возрастом, дислипидемией, утолщением КИМ, меньшим артериальным давлением при поступлении (то есть, возможной гипоперфузией), большей тяжестью инсульта и размером очага, большим содержанием СРП, нарушением целостности большинства изученных зон интереса, в том числе, таламуса, гиппокампа, ЦП, НФОП и ЗНВК, а также заместительной гидроцефалией и лейкоареозом. Полученные сведения согласуются с описанной в литературе нейротоксичностью цитокина [248]. Связь ИЛ-1 β с показателями сердечно-сосудистого здоровья, выраженностью хронического макро- и микроструктурного поражения головного мозга, а также тяжестью инсульта позволяет рассматривать его, в первую очередь, в качестве иммунного маркера инсульта, как определенной стадии течения цереброваскулярного заболевания, которое, в свою очередь, можно квалифицировать как возраст-ассоциированное. Данная гипотеза также подтверждается сведениями о значимой роли цитокина в развитии другого возраст-ассоциированного заболевания – БА [162, 515, 521, 885], а также тем фактом, что полиморфизм гена интерлейкина связан с когнитивным статусом пожилых мужчин без деменции [520].

Доминантность ИЛ-6 была сопряжена с тем же спектром КН, как и доминантность ИЛ-1 β , а также, с более низкими зрительно-пространственными функциями и вербальной беглостью. Помимо этого, превалирование цитокина было связано с большим возрастом, уровнем липопротеинов низкой плотности, дезинтеграцией скорлупы, гиппокампа, НФОП и ЦП, тяжестью инсульта и размером очага. Негативные корреляции доминантности ИЛ-6 с исследуемыми показателями также согласуются с имеющимися в литературе немногочисленными данными о связи этого провоспалительного цитокина с худшим исходом инсульта [501], а также представленными выше сведениями.

Недавно было показано, что ИЛ-6 может вносить значительный вклад в развитие воспаления при позднем варианте БА [848], что позволяет рассматривать его, наравне с ИЛ-1 β , в качестве маркера старения и возраст-ассоциированных заболеваний [436]. Показано, что повышение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов отмечается у лиц старше 65 лет [854], и, возможно, обуславливает так называемое «воспалительное старение» или «inflammaging», которое, как предполагается, является драйвером менее успешного старения и укорочения продолжительности жизни [495], а также, по-видимому, ПИКН.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования М. Puzianowska-Kuźnicka et al. (2016) [526], согласно которым пожилые индивиды с «успешным старением» (то есть, без возраст-ассоциированных заболеваний, сохраняющие высокий когнитивный уровень [201]) имели на 20% более низкий уровень ИЛ-6 и СРП в сыворотке. Интерпретируя значимость столь малых различий в концентрации, авторы предположили, что для старения играет роль не столько уровень провоспалительных цитокинов, сколько баланс про- и противовоспалительных факторов, что согласуется с мнением и других исследователей [494, 888]. Примечательно, что высокий уровень ИЛ-6 и СРП был ассоциирован с худшим когнитивным и функциональным статусом, в том числе, в группе «успешного старения».

При анализе значения про- и противовоспалительных цитокинов в ЦНП нами была отмечена неоднозначность их роли. Например, доминантность одного из цитокинов (ИЛ-1 β или ИЛ-10) является более благоприятной по сравнению с их кодоминантностью, вероятно, отражающей более мощный воспалительно-провоспалительный ответ и сопряженной с низкими глобальными и регуляторно-динамическими когнитивными функциями, а также большим индексом массы тела, большим лейкоцитозом и гликемией при поступлении, низким уровнем липопротеинов высокой плотности. При этом, закономерно, что доминантность ИЛ-10 над ИЛ-1 β является благоприятным вариантом ЦНП и сопряжена с меньшим размером очага, целостностью таламуса и ЦП, но не связана

с когнитивным статусом. С другой стороны, кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-6 была связана с более высокими результатами опосредованной памяти и интегральностью гиппокампа по сравнению с доминантностью ИЛ-1 β , что подтверждает тот факт, что ИЛ-6 может опосредовать противовоспалительные эффекты в дополнение к своей провоспалительной активности [857], что, вероятно, наиболее актуально именно в гиппокампе.

Схожий феномен наблюдался и для кодоминантности ИЛ-1 β с ФНО α , которая была связана с лучшими регуляторно-динамическими функциями, меньшей площадью лейкоареоза и толщиной стенки сонной артерии, что согласуется с данными о том, что ФНО α играет двоякую роль при повреждении мозга [782]. Отчасти, это может быть связано с тем, что в раннюю фазу инсульта цитокин может иметь отрицательный эффект, а в позднюю (средний срок забора проб в нашем исследовании составил 10 дней от начала инсульта) – положительный [686]. Возможно, поэтому доминирование ФНО α над ИЛ-1 β , ИЛ-6 было сопряжено с большей эффективностью семантического кодирования и лучшими зрительно-пространственными функциями. Таким образом, следует отметить, что ИЛ-6 и ФНО α играют двойственную роль при инсульте, и направленность их действия зависит от экспрессии других цитокинов.

Позитивные значения исследованных показателей, а, именно, глобального когнитивного статуса, опосредованной памяти, а также возраста, целостности скорлупы, гиппокампа и НФОП, отмечались при доминировании ИЛ-4 над ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. На основании этих данных можно предположить, что если ИЛ-10 является в большей степени противовоспалительным маркером выраженности воспаления (за счет их ингибирования), то ИЛ-4, возможно, обладает истинным нейропротекторным действием за счет «переключения» микроглии на альтернативный, противовоспалительный, репаративный фенотип [487, 638]. Наконец, однозначно положительным в отношении глобального когнитивного статуса, регуляторно-динамических функций, а также размера очага и тяжести инсульта, целостности ЦП и НФОП, возраста, толщины стенки сонной артерии оказалось превалирование в ЦНП IGF-1, как в противовес доминантности ИЛ-1 β и ИЛ-6, так и ИЛ-10 и ФНО α (в кодоминантности с ними). Это еще раз подтверждает гипотезу о связующей роли IGF-1 между цереброваскулярным старением и когнитивными нарушениями, которая заключается в том, что дефицит гормона способствует снижению ангиогенеза и активности астроцитов и микроглии, нарушению нейрососудистого сопряжения и ауторегуляции мозгового кровотока, а также целостности ГЭБ [504]. Исходя из патогенеза ишемического инсульта все вышеуказанные механизмы протективного действия IGF-1 актуальны и в отношении предотвращения развития постинсультных когнитивных нарушений.

Можно заключить, что снижение глобального когнитивного статуса и регуляторно-динамический функций в остром периоде ишемического инсульта ассоциировано, преимущественно, с преобладанием в ЦНП провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также сочетанием высокой активности ИЛ-1 β и ИЛ-10. Гиппокампальный тип нарушения памяти ассоциирован как с доминантностью ИЛ-1 β , ИЛ-6, так и с преобладанием ИЛ-10 и кодоминантностью ИЛ-6 и ФНО α . Низкие зрительно-пространственные функции сопряжены с доминантностью ИЛ-6, ФНО α и их сочетанной высокой активностью. При этом кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-10 можно рассматривать в качестве маркера глобальных и регуляторно-динамических ПИКН, тогда как кодоминантность ИЛ-6 и ФНО α – маркера мнестических и зрительно-пространственных нарушений, связанного также с выраженностью лейкоареоза и интегральностью ПНВК. Дефицит во всех указанных сферах связан с относительно низким содержанием IGF-1 и, отчасти, ИЛ-4.

Таким образом, на основании результатов, приведенных в настоящей главе, можно заключить, что при ишемическом инсульте иммунный ответ развивается одновременно с участием про- и противовоспалительных механизмов, а выраженность данного ответа пропорциональна степени повреждения и преморбидному воспалительному фону. Роль отдельных цитокинов в развитии постинсультного нейровоспаления представляется сложной ввиду того, что их экспрессия определяется как острой ишемией, так и преморбидными факторами. Тем не менее, не смотря на комплексность патогенеза, постинсультное нейровоспаление является важной детерминантой когнитивного статуса в остром периоде заболевания. Исследование уровня цитокинов позволяет не только судить о выраженности ПИКН, но и дифференцировать пациентов с нормальным когнитивным статусом и дизрегуляторными КН. При этом, более значимым фактором, нежели изолированный уровень того или иного цитокина, является соотношение между ними, а также уровнем IGF-1, то есть, цитокиново-нейротрофический профиль. Оценка данных профилей позволяет не только количественно и качественно охарактеризовать когнитивный дефицит, но и предположить его патогенетическую основу. В целом, выявленные различия иммунного ответа и активности нейрорепаративных процессов, лежащие в основе разных видов познавательного дефицита, свидетельствуют в пользу патогенетической обособленности и гетерогенности данных видов ПИКН.

Можно заключить, что особенности нейровоспаления, связанные с соотношением про- и противовоспалительных механизмов, в ассоциации с нейропротекторной и нейротрофной активностью, являются важными детерминантами когнитивного статуса в остром периоде ишемического инсульта.

Глава 5. Значение мелатонина и амилоида бета в формировании познавательных нарушений в остром периоде ишемического инсульта

5.1. Роль мелатонина в развитии постинсультных когнитивных нарушений.

5.1.1. Общая характеристика пациентов, у которых оценивалась секреция мелатонина. У 120 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 36 до 86 лет, из которых было 76 мужчин и 44 женщины, выполнено определение ночной секреции мелатонина. В качестве контрольных значений использовались данные 14 лиц без цереброваскулярной патологии, средний возраст которых составил $62,2 \pm 2,1$ года. 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). Половозрастной состав пациентов более подробно представлен в табл. 27.

Таблица 27. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Возраст	N	%	Мужчины	Женщины
36-44	3	2	2	1
45-60	44	37	31	13
61-75	60	50	33	27
76-86	13	11	10	3

Как представлено в табл. 27, среди пациентов старше 60 лет преобладали больные пожилого возраста (82%), а в группе больных моложе 60 лет – пациенты среднего возраста (94%).

5.1.2. Различия в содержании 6-COMT в группе обследования и контрольной группе. Различия в содержании 6-COMT в группе обследования и контрольной группе представлены в табл. 28.

Таблица 28. Концентрация 6-COMT в группе обследования и контроля в возрастном аспекте.

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

Как представлено в табл. 28, пациенты молодого и среднего возраста, перенесшие инсульт, имели более высокий уровень 6-COMT 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.

5.1.3. Оценка факторов, связанных с концентрацией 6-COMT. В основной группе была выявлена зависимость концентрации 6-COMT от срока забора мочи (с 3 по 23 день заболевания) ($r=0,27$; $p=0,031$), которая сохранялась в каждой возрастной подгруппе (табл. 28). Так уровень метаболита был достоверно выше у пациентов, у которых забор мочи производился 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 ($p=0,023$) (рис. 34).

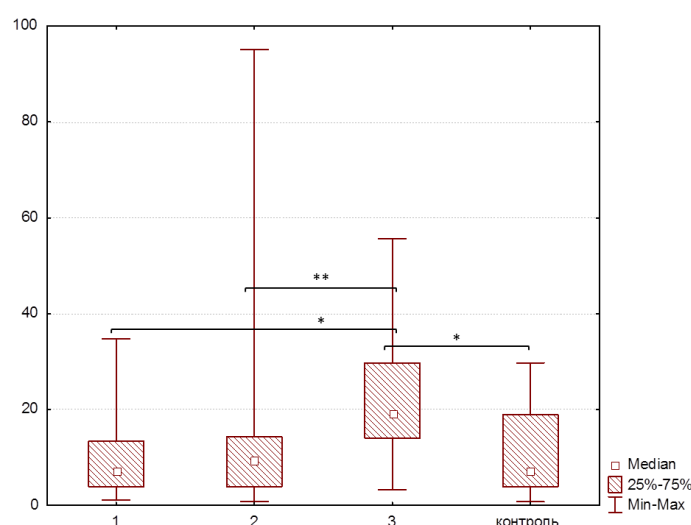


Рисунок 34. Концентрация 6-COMT при различных сроках забора мочи (в днях), а также в группе контроля.

Таблица 29. Результаты корреляционного анализа концентрации 6-COMT с клиническими данными и показателями магнитно-резонансной томографии.

Показатель	6-COMT			
	Пациенты пожилого и старческого возраста		Пациенты молодого и среднего возраста	
	г	р	г	р
Срок забора мочи	0,26	0,094	0,39	0,089
Возраст	0,18	0,13	-0,27	0,068
NIHSS	0,20	0,086	0,20	0,18
Максимальный размер очага	0,46	0,002	0,22	0,30
Степень лейкоареоза по Fazekas	0,08	0,66	-0,45	0,045
Объем гиппокампа	0,45	0,009	-0,10	0,67

Зависимости концентрации 6-COMT от возраста в группе пожилых пациентов выявлено не было. В целом, у пациентов, перенесших инсульт, отмечалась обратная взаимосвязь между содержанием 6-COMT и возрастом ($r=-0,25$; $p=0,006$). Различий в концентрации 6-COMT в зависимости от пола пациентов ни в общей группе, ни в возрастных подгруппах выявлено не было.

Пациенты старше 60 лет с более тяжелым инсультом по шкале NIHSS характеризовались более высокой концентрацией 6-COMT в моче ($p=0,029$), что отражено на рис. 35. В группе пациентов моложе 60 лет данной взаимосвязи не отмечалось (табл. 29). Различий содержания метаболита в зависимости от локализации и патогенетического типа инсульта выявлено не было.

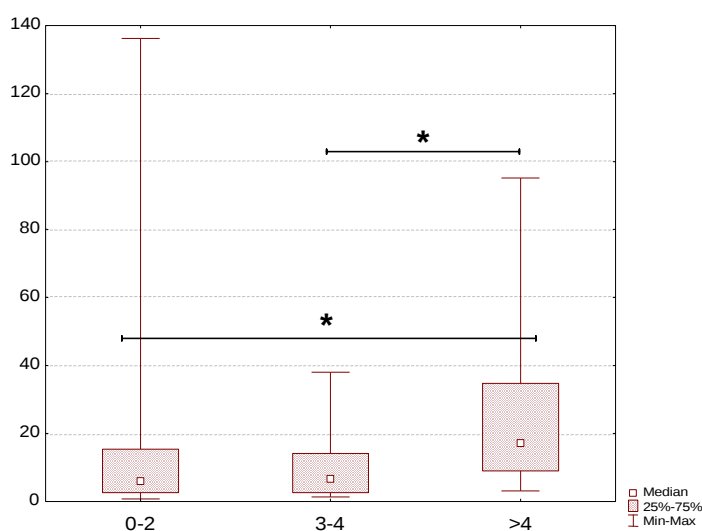


Рисунок 35. Концентрация 6-COMT в моче у пациентов старше 60 лет с разной степенью тяжести инсульта. По оси ординат – концентрация 6-COMT (нг/мл). По оси абсцисс – результат NIHSS в баллах.

Различий в концентрации 6-COMT в зависимости от пола и уровня образования выявлено не было. Концентрация метаболита не зависела от наличия ИБС, сахарного диабета и фибрилляции предсердий.

Высокая концентрация метаболита в группе пациентов старше 60 лет была также ассоциирована с большим размером острого ишемического очага. Концентрация 6-COMT у пациентов моложе 60 лет была обратно ассоциирована с выраженностью лейкоареоза по шкале Fazekas.

5.1.4. Взаимосвязь концентрации 6-COMT с когнитивным статусом.

Результаты корреляционного анализа концентрации 6-COMT с показателями познавательной сферы представлены в табл. 30.

Таблица 30. Результаты корреляционного анализа концентрации 6-COMT с показателями познавательной сферы.

Показатель	6-COMT			
	Пациенты пожилого и старческого возраста		Пациенты молодого и среднего возраста	
	г	р	г	р
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

Как представлено в табл. 30, в группе пациентов пожилого и старческого возраста концентрация 6-COMT была обратно корреляционно связана с результатами MMSE, FAB, семантической вербальной беглости, теста рисования часов и прямо корреляционно – со временем выполнения таблиц Шульте. Различия концентрации метаболита в зависимости от результата MMSE отражены на рис. 36 ($p=0,0018$). В группе пациентов молодого и среднего возраста взаимосвязей между содержанием метаболита и состоянием когнитивного статуса не обнаружено.

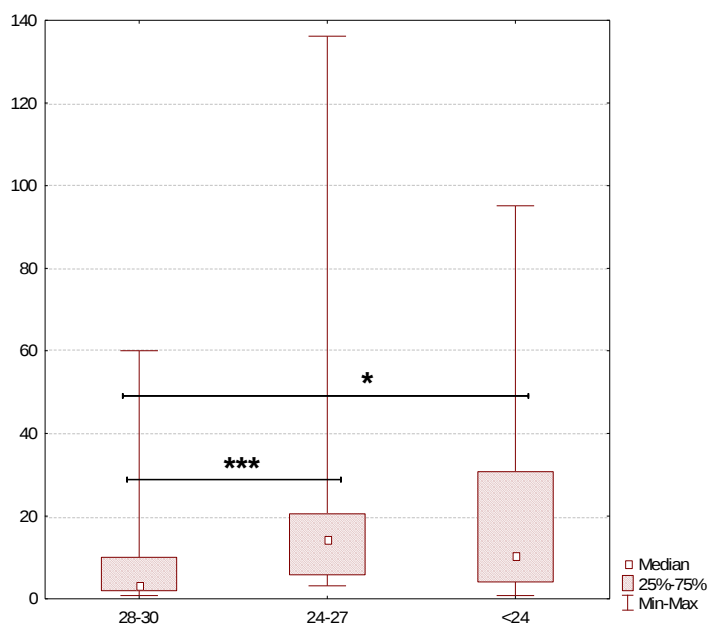


Рисунок 36. Концентрация 6-COMT в моче у пациентов старше 60 лет в зависимости от результата MMSE. По оси ординат – концентрация 6-COMT (нг/мл). По оси абсцисс – результат MMSE в баллах.

С целью оценки независимости взаимосвязи содержания 6-COMT с когнитивным статусом в группе пациентов старше 60 лет было проанализировано влияние других факторов, основными из которых, согласно данным табл. 29, являются степень неврологического дефицита, максимальный размер очага и объем гиппокампа. Путем одномерного корреляционного анализа было выявлено, что результат NIHSS достоверно связан с результатом FAB ($r=-0,26$; $p=0,037$), таблиц Шульте ($r=0,31$; $p=0,018$), а максимальный размер очага – с результатом таблиц Шульте ($r=0,43$; $p=0,013$). Объем гиппокампа не был связан с результатами когнитивных тестов. Кроме того, результат NIHSS и максимальный размер очага оказались связанными друг с другом ($r=0,36$; $p=0,019$).

При построении модели множественной регрессии с использованием прямого пошагового алгоритма отбора переменных (результат NIHSS и концентрации 6-COMT) было получено, что достоверное влияние на балл FAB остается только у результата NIHSS ($p=0,043$). Аналогичным образом происходит удаление концентрации 6-COMT и при построении модели для результата таблиц Шульте.

5.1.5. Взаимосвязь концентрации 6-COMT с нейропсихологическим вариантом ПИКН. При анализе взаимосвязи концентрации метаболита мелатонина с видом КН было показано, что данные различия имеются только в группе пациентов пожилого и старческого возраста ($p=0,016$), что отражено на рис. 37.

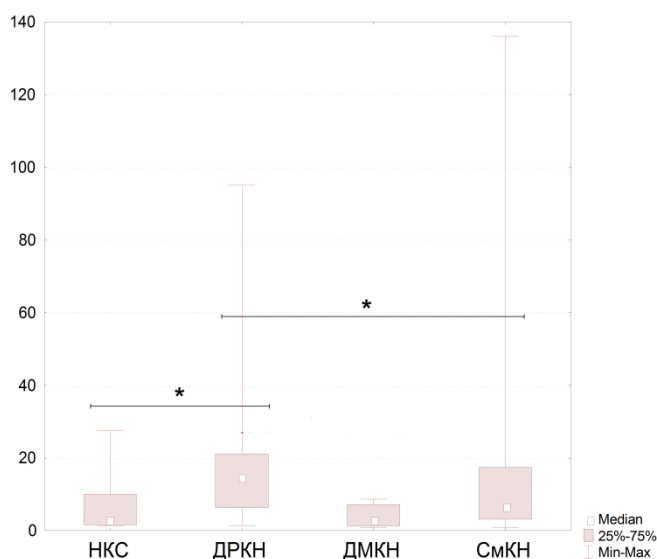


Рисунок 37. Концентрация 6-COMT в моче у пациентов старше 60 лет в зависимости от вида когнитивного дефицита. По оси ординат – концентрация 6-COMT (нг/мл). НКС – нормальный когнитивный статус, ДРКН – дисрегуляторные когнитивные нарушения, ДМКН – дисмнестические когнитивные нарушения, СмКН – смешанные когнитивные нарушения.

Концентрация метаболита была больше у больных с дизрегуляторными КН по сравнению с пациентами с нормальным когнитивным статусом и смешанными КН. Различий в содержании 6-COMT в зависимости от вида КН в группе пациентов моложе 60 лет выявлено не было. Взаимосвязи между концентрацией 6-COMT и результатом теста пяти слов, а также между результатом теста пяти слов и объемом гиппокампа в группе пациентов старше 60 лет выявлено не было. При этом в общей группе пациенты с результатом теста пяти слов <5 баллов имели достоверно более низкий уровень метаболита в моче ($p=0,035$) (рис. 38).

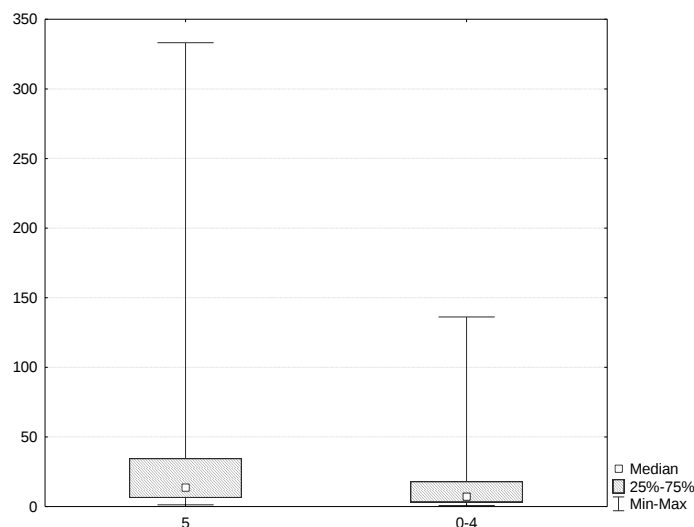


Рисунок 38. Концентрация 6-COMT в моче (нг/мл) в зависимости от результата теста пяти слов (баллы).

Таким образом, в настоящем исследовании изучена взаимосвязь содержания 6-COMT в ночной порции мочи с когнитивным статусом и МР-показателями отдельно в группах пациентов преимущественно пожилого и среднего возраста. Содержание метаболита сравнивалось также с данными, полученными у 14 лиц без цереброваскулярной патологии. Было выявлено, что концентрация метаболита у пожилых пациентов не отличается от контрольных значений, но достоверно ниже его содержания у пациентов среднего возраста. Полученные данные несколько отличаются от полученных нами ранее сведений об изменении концентрации 6-COMT в суточной моче при ишемическом инсульте [63], что, вероятно, связано с различиями исследуемых групп по возрасту и тяжести инсульта, а также обусловлено сроками и способом забора мочи.

В контексте выявленных различий представляется также интересной обнаруженная прямая взаимосвязь между концентрацией метаболита и сроком забора мочи. Так, в единственном крупном исследовании секреции мелатонина при инсульте T. Ritzenthaler et al. (2009) ночное содержание гомона в крови и 6-COMT в моче определялось в первый

день заболевания в палате интенсивной терапии. Примечательно, что в данной работе было показано только снижение содержания мелатонина в крови, тогда как уровень 6-COMT был ниже лишь в подгруппе пациентов старше 70 лет. Авторы связали снижение уровня мелатонина с повышением его утилизации как «поглотителя» свободных радикалов [646]. В другом исследовании T. Ritzenthaler et al (2013) показали низкую концентрацию как мелатонина, так и 6-COMT в первые 5 суток заболевания (без разницы между 1-м и 5-м днем) на фоне снижения общей антиоксидантной емкости сыворотки крови. Авторами была высказана гипотеза о том, что данное снижение связано с повышенным катаболизмом мелатонина вследствие гиперпродукции свободных радикалов в острейшем периоде заболевания [377]. Выявленное нами более высокое содержание метаболита гормона в моче к концу острого периода согласно гипотезе T. Ritzenthaler et al. может свидетельствовать о снижении его утилизации ввиду исчезновения необходимости обеспечения мощного антиоксидантного ответа, характерного для ранних сроков инсульта.

У пожилых больных содержание 6-COMT не зависит от возраста, хотя данная взаимосвязь наблюдалась в общей группе и подтверждена в наших предыдущих работах [60, 63, 64], а также характерна для популяции в целом [717].

С другой стороны, в настоящем исследовании показано, что высокая концентрация метаболита сопряжена с большей степенью тяжести инсульта, что может являться компенсаторным феноменом, отражающим связь антиоксидантного и нейропротекторного действия мелатонина и выраженности поражения [148]. Именно в данном аспекте возможно интерпретировать выявленные обратные взаимосвязи между концентрацией метаболита и показателями глобального когнитивного статуса, а, также, отдельных познавательных сфер (внимания, регуляторных функций, речи и зрительно-пространственных функций).

Исходя из результатов регрессионного анализа, можно заключить, что истинными следует считать взаимосвязи концентрации метаболита с результатом MMSE и семантической вербальной беглости. Ассоциации же с результатами FAB, таблиц Шульте и теста рисования часов, являющимися шкалами, отражающими состояние нейродинамических и регуляторных процессов, которые преимущественно нарушаются в остром периоде инсульта, как было показано выше, вероятно, опосредованы тяжестью инсульта и размером ишемического очага.

То есть, с одной стороны, высокое содержание 6-COMT у пожилых пациентов является маркером тяжести инсульта и вызванных им сосудистых КН, с другой, независимо ассоциировано с низким глобальным когнитивным статусом и беглостью

речи. Последний механизм остается не вполне ясным, учитывая популяционные данные о наличии взаимосвязи между высоким физиологическим уровнем 6-COMT и низкой распространенностью КН по результатам MMSE у пожилых лиц [672] и может являться специфичным только для ишемического инсульта феноменом.

Выявленная прямая зависимость между концентрацией 6-COMT и объемом гиппокампа соответствует имеющимся в литературе данным о роли гормона в развитии нейродегенеративных заболеваний, в том числе, на доклинической стадии [380, 935], а также о значимости гиппокампа в ограничении стресс-ассоциированной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [224]. Данные феномены могут объяснить более низкий, по сравнению с пациентами с сосудистыми КН, уровень 6-COMT у больных со смешанными КН.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что высокая концентрация 6-COMT является маркером «чистых» постинсультных КН, тогда как его низкая концентрация при наличии КН может свидетельствовать об их смешанном, то есть, отчасти, гиппокампальном типе. Эти данные развивают представление о связи секреции мелатонина с ПИКН, полученные в наших предыдущих исследованиях [63, 64]. Вышеописанная роль мелатонина актуальна лишь для пациентов пожилого и старческого возраста, что полностью соотносится с участием гормона в процессе старения [390], а также пониманием сердечно-сосудистой патологии как возраст-ассоциированной [650].

5.2. Роль Аβ 40 в развитии постинсультных когнитивных нарушений.

5.2.1. Общая характеристика пациентов, у которых оценивалась концентрация Аβ 40 в ликворе. У 70 пациентов в остром периоде ишемического инсульта определялась концентрация Аβ 40 в ликворе и у 19 больных – в сыворотке. Из 70 больных с определенной ликворной концентрацией было 46 мужчин (66%) и 24 женщины (34%) в возрасте от 33 до 86 лет. Средний возраст составил $63,6 \pm 9,6$ года.

5.2.2. Концентрация Аβ 40 и оценка связанных с ней факторов. Средняя концентрация Аβ 40 в ликворе составила 436,4 (226,0-514,0) пг/мл, в сыворотке – 14,3 (12,2-16,0) пг/мл. Корреляции между концентрацией Аβ 40 в ликворе и сыворотке не выявлено.

Результаты корреляционного анализа концентрации Аβ 40 в ликворе и сыворотке с клинико-инструментальными данными представлены в табл. 31.

Таблица 31. Результаты корреляционного анализа концентрации Аβ 40 в ликворе и сыворотке с клинико-инструментальными данными

Показатель	Аβ 40 в ликворе		Аβ 40 в сыворотке	
	г	р	г	Р
САД при поступлении	0,30	0,015	NS	NS
Гемоглобин	-0,27	0,023	NS	NS
Гематокрит	-0,43	0,0003	NS	NS
СОЭ	0,25	0,042	NS	NS
ОХС	NS	NS	0,50	0,031
Количество эозинофилов	NS	NS	-0,66	0,004
Количество лимфоцитов	NS	NS	-0,51	0,025
АЧТВ	NS	NS	-0,58	0,009
Объем желудочков	-0,39	0,014	NS	NS
Объем гиппокампа	NS	NS	-0,66	0,019
ФА таламуса ипс.	-0,36	0,021	NS	NS
ФА гиппокампа контр.	-0,32	0,040	NS	NS
ФА скорлупы контр.	NS	NS	-0,66	0,010
ФА валика МТ	NS	NS	-0,69	0,006
ФА НФОП контр.	NS	NS	-0,67	0,013

САД – систолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время.

Как представлено в табл. 31, ликворная концентрация была прямо ассоциирована с уровнем систолического артериального давления при поступлении в стационар, СОЭ и обратно взаимосвязана с содержанием гемоглобина, гематокритом, объемом боковых желудочков, а также ФА ипсилатерального таламуса и контралатерального гиппокампа. Сывороточная концентрация белка была также прямо связана с уровнем общего холестерина и обратно коррелировала с количеством эозинофилов, лимфоцитов, АЧТВ, объемом гиппокампа, а также ФА противоположной очагу скорлупы, нижнего фронтально-окципитального пучка (НФОП) и валика мозолистого тела (МТ).

Не отмечалось взаимосвязей уровня протеинов с возрастом, полом, уровнем образования, наличием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, концентрацией цитокинов и 6-COMT, количеством инсультов, патогенетическим типом инсульта и его тяжестью, показателями УЗИ сонных артерий и сердца, размером очага и выраженностью лейкоареоза.

Пациенты, у которых отмечалась кодоминантность ФНОα и IGF-1 в ликворе, характеризовались более низким уровнем Аβ 40 в ликворе по сравнению с пациентами с доминантностью ФНОα ($p=0,035$).

5.2.3. *Взаимосвязь концентрации Аβ 40 с когнитивным статусом.* Результаты корреляционного анализа концентрации Аβ 40 в ликворе и сыворотке с когнитивным статусом представлены в табл. 32.

Таблица 32. Результаты корреляционного анализа концентрации Аβ 40 в ликворе и сыворотке с когнитивным статусом.

Показатель	Аβ 40 в ликворе		Аβ 40 в сыворотке	
	г	р	г	Р
Ориентация MMSE	-0,28	0,033	NS	NS
Внимание MoCA	-0,27	0,045	NS	NS
Память с подсказкой множественным выбором MoCA	0,31	0,046	NS	NS
Называние животных MoCA	NS	NS	0,57	0,035

Как представлено в табл. 32, ликворная концентрация Аβ 40 была обратно ассоциирована с результатом субшкал «ориентация» MMSE и «внимание» MoCA; и прямо коррелировала с количеством слов, воспроизведенных с подсказкой множественным выбором и количеством слов, воспроизведенных при помощи подсказки в тесте пяти слов при повторном осмотре.

Пациенты с результатом MMSE 24-27 баллов характеризовались более низкой концентрацией Аβ 40 в ликворе по сравнению с пациентами с результатом шкалы менее 24 баллов ($p=0,031$) (рис. 39).

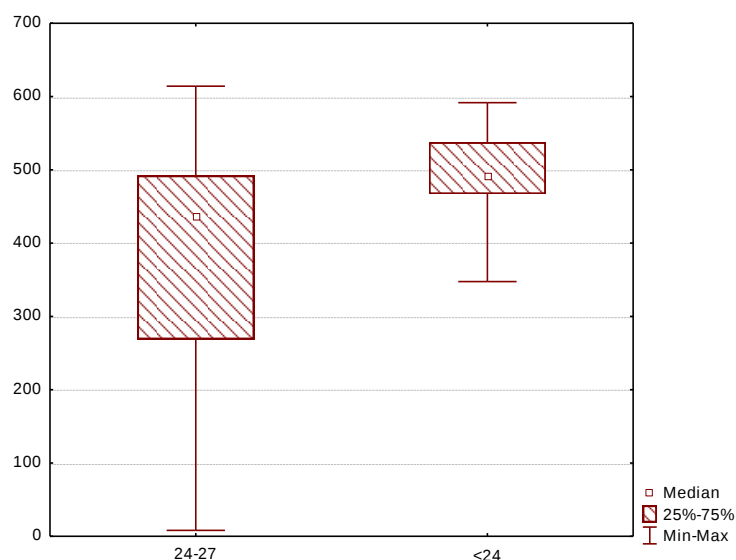


Рисунок 39. Концентрация Аβ 40 (пг/мл) у пациентов с различной степенью когнитивного дефицита по MMSE.

Различий в содержании Аβ 40 у пациентов с различными нейропсихологическими вариантами ПИКН не выявлено.

5.2.4. *Различия когнитивного статуса у пациентов с концентрацией Аβ в ликворе более и менее порогового значения.* В соответствии со средним значением концентрации Аβ 40 в ликворе (436,4 пг/мл) пациенты были разделены на 2 группы (с содержанием Аβ 40 больше и меньше 436,4 пг/мл). Различий в возрасте между указанными подгруппами не выявлено.

Таблица 33. Различия нейропсихологических и лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от концентрации Аβ 40 в ликворе.

Показатель	Концентрация Аβ 40 более 436,4 пг/мл	Концентрация Аβ 40 менее 436,4 пг/мл	Р
САД при поступлении	160,0 (150,0-180,0)	150,0 (140,0-155,0)	0,003
Гемоглобин	138,0 (127,0-143,0)	147,0 (134,0-155,0)	0,011
Лейкоциты	7,6 (6,2-8,8)	8,5 (7,4-10,4)	0,021
Гематокрит	39,0 (35,0-42,0)	42,9 (40,4-45,0)	0,0002
СОЭ	22,5 (15,0-31,0)	15,0 (10,0-24,0)	0,007
Альбумин	46,0 (41,0-48,0)	48,0 (42,0-53,0)	0,021
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. выбором MoCA	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (0-2,0)	0,016
Объем мозга	1189,0 (1115,0- 1333,0)	1346,5 (1236,0- 1446,5)	0,021
Объем желудочков	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

САД – систолическое артериальное давление.

Как представлено в табл. 33, пациенты, у которых концентрация Аβ 40 в ликворе была более 436,4 пг/мл, характеризовались худшим глобальным когнитивным статусом по результатам MMSE и MoCA (рис. 40, 41), низким вниманием, зрительно-пространственными функциями и памятью (что проявилось потребностью в подсказках в тесте пяти слов) по сравнению с больными с концентрацией белка менее указанной величины. Кроме того, в подгруппе больных с ликворной концентрацией Аβ 40 выше средней наблюдалось более высокое САД при поступлении, низкая концентрация гемоглобина, альбумина и гематокрит, меньшее число лейкоцитов крови, более высокая

СКФ, меньший объем головного мозга и боковых желудочков, а также более низкая ФА в зонах обоих таламусов, противоположного очагу гиппокампа и обоих цингулярных пучков.

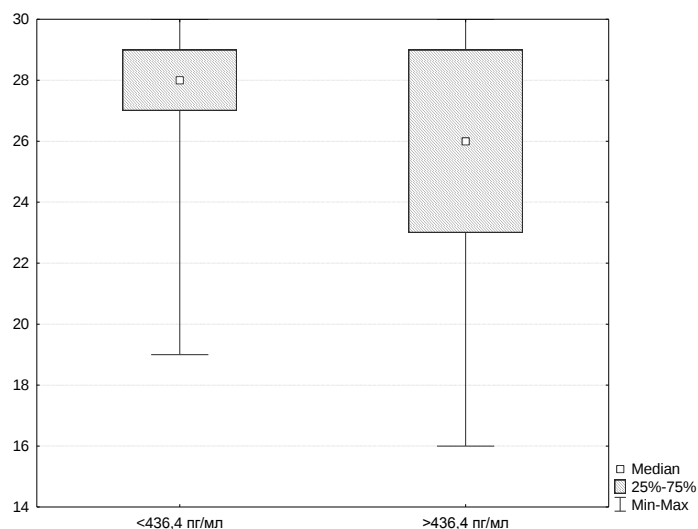


Рисунок 40. Различия результата MMSE в зависимости от концентрации Aβ 40 в ликворе.

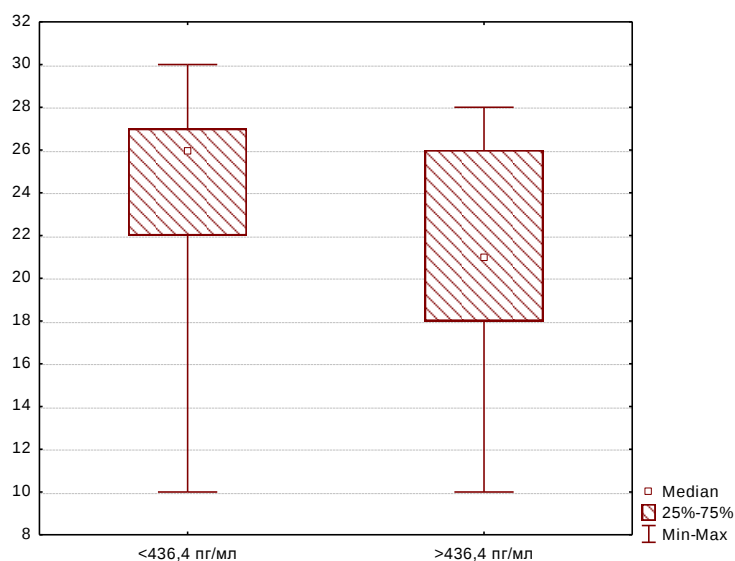


Рисунок 41. Различия результата MoCA в зависимости от концентрации Aβ 40 в ликворе.

Таким образом, высокая концентрация Aβ 40 в ликворе отмечается у пациентов с более выраженной соматической коморбидностью инсульта (артериальная гипертензия, более низкий гемоглобин и альбумин, более высокая СОЭ), меньшим объемом мозга и желудочков, нарушением интегральности таламусов, гиппокампа и цингулярного пучка и ассоциирована с более низким глобальным когнитивным статусом, а также снижением отдельных когнитивных функций, а, именно, внимания, зрительно-пространственного гнозиса и памяти.

5.3. Обсуждение результатов и заключение. На основании анализа роли белка в патогенезе ПИКН можно заключить, что ликворная и сывороточная концентрация А β 40 являются биомаркерами различной направленности и ассоциированы с разным набором клинико-инструментальных и лабораторных показателей. Оба маркера были связаны с сосудистыми факторами, в то время как их ассоциации с нейровизуализационными данными отличались: ликворная концентрация белка была обратно связана с выраженностью внутренней гидроцефалии, микроструктурой таламуса и гиппокампа, тогда как сывороточная – с объемом гиппокампов, микроструктурой скорлупы, задней части мозолистого тела и нижнего фронто-окципитального пучка. Примечательно, что концентрации А β 40 не были связаны с тяжестью инсульта и другими его характеристиками.

В отличие от сывороточной концентрации амилоида, его уровень в ликворе был обратно ассоциирован с состоянием когнитивных функций, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве биомаркера ПИКН. Причем, ликворная концентрация А β 40 позволяла дифференцировать пациентов с умеренными и выраженными ПИКН. Более высокий ликворный уровень белка был ассоциирован с худшим глобальным когнитивным статусом, а также дефицитом нейродинамики, зрительно-пространственных функций и вторичной недостаточностью памяти. Отчасти, полученные данные соответствуют результатам исследований Р.Н. Lee (2005) и Y.H. Liu et al. (2015), согласно которым концентрация белка в сыворотке повышена в острейшем периоде инсульта [256, 776]. С другой стороны, нами не выявлено взаимосвязи ни ликворного, ни сывороточного уровня А β 40 с тяжестью инсульта и размером очага, отмеченной указанными авторами. Это может быть связано с более поздним сроком исследования уровня амилоида в настоящей работе и нормализацией его сывороточной концентрации к седьмым суткам заболевания, как было показано Y.H. Liu et al., которые заключили, что инсульт индуцирует продукцию А β в мозге. Рассмотрение А β -40 в качестве маркера инсульта соотносится также с данными Garcia-Alloza et al. (2011), которые продемонстрировали вызванное инфарктом образование β -амилоида в зоне повреждения у трансгенных мышей [240]. Также полученные данные перекликаются с результатами исследования S. Mouli et al. (2015), согласно которым А β 40 может быть вовлечен в сосудистые аспекты патогенеза острого периода инсульта, в отличие от А β 42, который участвует в развитии нейродегенерации [175] и снижается в ликворе в остром периоде заболевания [236].

Представленные нами данные противоположны таковым, полученным у пациентов с БА и неальцгеймеровской деменцией, у которых концентрация А β 40 в ликворе снижена [235]. Тем не менее, интерпретация полученных данных в ключе взаимосвязи с

отложением амилоида в головном мозге может быть проведена в контексте результатов исследования W. Liu et al. (2015). По данным этих авторов, пациенты с инсультом, у которых определялось отложение в мозге β -амилоида по альцгеймеровскому типу (имели смешанные СоКН), отличались от пациентов без данного паттерна накопления (чистые СоКН) более быстрым и выраженным когнитивным снижением в течение 3 лет наблюдения, а уровень отложения белка коррелировал в состоянии отдельных когнитивных сфер, в том, числе памяти, зрительно-пространственных функций и регуляторных функций [500].

Высокая концентрация белка была связана с соматической отягощенностью инсульта, а также, с дезинтеграцией таламусов, гиппокампа и цингулярных пучков – структур, рассматриваемых как стратегические по отношению к когнитивным процессам. Выявленная ассоциация с микроструктурой гиппокампа согласуется с данными экспериментальных исследований, продемонстрировавших взаимосвязь между атрофией гиппокампа и токсическим воздействием β -амилоида при инсульте. Данная коморбидность приводила к выраженному поражению гиппокампа и развитию поведенческих и когнитивных нарушений у крыс [300]. Кроме того, другими исследователями показано, что структуры гиппокампального комплекса меньше у пациентов с амилоид-позитивными (по данным концентрации в ликворе) альцгеймеровскими УКН, тогда как субикулярная область была меньше у пациентов с инсультом. Примечательно, что снижение скорости психомоторных процессов и регуляторных функций наблюдалось как у пациентов с амилоид-позитивными УКН, так и у больных инсультом. При этом корреляции уровня β -амилоида с морфометрией гиппокампа наблюдались только у пациентов с УКН, но не у больных с инсультом [456].

Выявленная взаимосвязь уровня $A\beta$ 40 с микроструктурой цингулярных пучков, а также состоянием зрительно-пространственных функций может быть интерпретирована в рамках данных о том, что ФА заднего цингулярного пучка, который является важным исходящим трактом медиальной височной доли, соединяющим заднюю цингулярную извилину с гиппокампом, может служить МР-маркером риска развития БА [234, 685]. Данная взаимосвязь может объясняться теорией амилоидного «коркового центра», согласно которой отложение амилоида в корковом центре нейрональной сети может приводить к вторичному изменению других ее компонентов по механизму валлеровой дегенерации [206, 637, 741].

Более высокая концентрация белка ассоциирована с доминантностью в цитокиново-нейротрофическом профиле провоспалительного цитокина ФНО α , тогда как более низкая связана с его кодоминантностью с IGF-1, что согласуется с точкой зрения, согласно

которой состояние иммунной системы рассматривается в качестве связующего звена между БА и сосудистой патологией [535]. Ассоциация концентрации Аβ 40 с уровнем IGF-1 также подтверждает его роль как маркера старения, наравне с самим IGF-1 и целостностью цингулярного пучка, что было показано в предыдущих главах.

В целом, полученные данные развивают гипотезу Thiel A., Cechetto D.F., Heiss W.D., Nachinski V., Whitehead S.N. (2014), согласно которой, с одной стороны, наличие на момент инсульта отложения амилоида в головном мозге снижает когнитивный резерв и увеличивает склонность к развитию ПИКН, а с другой, сосудистые и воспалительные механизмы, приводя ко вторичной нейродегенерации, могут повреждать ассоциативные волокна, что дополнительно стимулирует развитие познавательного дефицита. Кроме того, данные патологические механизмы могут сочетаться, что приводит к наиболее драматическому когнитивному снижению [144, 840].

Можно заключить, что ликворная концентрация Аβ 40 является маркером как выраженности, так и характера ПИКН. Более высокая концентрация белка преимущественно связана с низким глобальным когнитивным статусом и зрительно-пространственными нарушениями, что, вероятно, опосредовано повреждением гиппокампов, таламуса и ассоциативных цингулярных трактов. При этом, на наш взгляд, биомаркер отражает как сосудистый или ишемический компонент патогенеза ПИКН, так и влияние амилоид-опосредованной нейродегенерации.

Таким образом, совершенно разные на первый взгляд биомаркеры – 6-COMT и Аβ 40, отражая как инсульт-связанный так и нейродегенеративный компонент патогенеза ПИКН, продемонстрировали общность в диагностике данного состояния.

Глава 6. Комплексная оценка макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в контексте формирования когнитивных нарушений

6.1. Общая характеристика обследованных пациентов. У 108 пациентов в остром периоде ишемического инсульта проводилась детальная оценка данных магнитно-резонансной томографии. Из них было 73 мужчины (68%) и 35 женщин (38%) в возрасте от 33 до 86 лет. Средний возраст составил $64,1 \pm 9,5$ года. У всех пациентов была детально проанализирована топография острых ишемических очагов. Согласно Оксфордширской топографическо-клинической классификации все очаги были разделены на 4 группы: лакунарные инфаркты (ЛИ), тотальные инфаркты передней циркуляции (ТАСИ), частичные инфаркты передней циркуляции (РАСИ) и инфаркты задней циркуляции (РОСИ). Также очаги подразделялись на корковые, глубинные и корково-глубинные; эмболические и не эмболические; расположенные в смежных зонах кровообращения и вне их; единичные и множественные. Отдельно учитывалось поражение таламуса, скорлупы, хвостатого ядра, гиппокампа, островка, а также овального центра. Кроме того, выполнялась визуальная оценка выраженности лейкоареоза по шкале Fazekas [317]. У 89 больных также проводилась МР-морфометрия, у 64 из них – МР-трактография с оценкой показателей, перечисленных в главе 2.

6.2. Общая характеристика топографических и морфометрических показателей. Основные топографические и морфометрические МРТ характеристики представлены в табл. 34.

Таблица 34. Топографические и морфометрические МРТ характеристики.

<i>Показатель</i>	<i>Группа инсульта</i>	<i>Контрольная группа</i>	<i>P</i>
Общее количество очагов	3 (1;9) [0;27]	0	-
Количество острых очагов	1 (1;1) [0;3]	0	-
Наибольший размер острого очага (мм)	14 (9;25) [2;121]	-	-
<i>Пораженный отдел мозга (доля)</i>			
Теменная доля	90 (83%)	-	-
Затылочная доля	29 (27%)	-	-
Височная доля	20 (19%)	-	-
Лобная доля	4 (4%)	-	-
Мозжечок	3 (3%)	-	-
Ствол мозга	8 (7%)	-	-
<i>Латерализация</i>			
Правое полушарие	45 (42%)	-	-
Левое полушарие	54 (50%)	-	-

С обеих сторон	9 (8%)	-	-
<i>Оксфордская классификация</i>			
LACI	13 (12%)	-	-
TACI	2 (2%)	-	-
PACI	75 (69%)	-	-
POCI	18 (17%)	-	-
<i>Топография очагов</i>			
Корковый	25 (23%)	-	-
Глубокий	56 (52%)	-	-
Корково-подкорковый	27 (25%)	-	-
Пограничная зона	16 (15%)	-	-
Островок	25 (23%)	-	-
Овальный центр	32 (30%)	-	-
Таламус	16 (15%)	-	-
Скорлупа	8 (7,4%)	-	-
Хвостатое ядро	6 (6%)	-	-
Гиппокамп	4 (4%)	-	-
<i>Лейкоареоз</i>			
Fazekas 0	12 (11%)	1 (8%)	-
Fazekas 1	45 (41%)	0	-
Fazekas 2	34 (32%)	0	-
Fazekas 3	17 (16%)	0	-
<i>Морфометрические показатели</i>			
Площадь лейкоареоза (мм ²)	60 (21;187)	0 (0;15)	<0,001
Объем боковых желудочков (см ³)	42 (27;58)	36 (31;54)	0,83
Объем мозга (см ³)	1272 (1162;1395)	1310 (1247;1394)	0,18
Объем гиппокампа (см ³)	5,5 (3,8;7,7)	7,8 (6,0;9,0)	0,009

Как представлено в табл. 34, пациенты, перенесшие инсульт, имели, в среднем, один острый очаг инфаркта мозга размером около 1,5 см (при этом наблюдался широкий размах величины), расположенный преимущественно в глубинных отделах теменной доли, что соответствовало частичному переднему инфаркту. Почти у трети больных наблюдалось вовлечение затылочной доли, а у каждого пятого – височной. Часто наблюдалось поражение островка, таламуса и пограничных зон кровоснабжения. Левое полушарие было скомпрометировано у большего числа пациентов. У каждого четвертого больного отмечалось поражение коры или сочетанное вовлечение коры и подкоркового вещества.

У изучаемых больных площадь лейкоареоза была значительно больше, чем в группе контроля. У большинства больных наблюдалась 1 степень лейкоареоза по шкале Fazekas, у трети больных – вторая степень.

Примечательно также, что у больных инсультом выявлен на треть меньший объем гиппокампа по сравнению со здоровыми индивидами, сопоставимыми по возрасту.

Различий в объеме мозга и боковых желудочков между рассматриваемыми группами не наблюдалось.

6.3. Оценка роли МР-морфометрических показателей.

6.3.1. *Взаимосвязь МР-морфометрических показателей с клинико-инструментальными данными.* Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей с клинико-инструментальными данными представлены в табл. 35.

Таблица 35. Взаимосвязь морфометрических показателей с клиническими, лабораторными и инструментальными данными.

Характеристики обследуемой группы	Морфометрические показатели				
	Ро	Пл	Ом	Ож	Ог
Возраст	r=0,11; p=0,024	r=0,49; p<0,001	r=-0,22; p=0,037	NS	NS
Образование	r=-0,15; p=0,012	r=-0,23; p=0,046	r=0,29; p=0,009	r=-0,25; p=0,026	NS
NIHSS при поступлении	r=0,24; p=0,010	r=0,37; p=0,001	UN	r=0,35; p=0,001	r=0,31; p=0,005
ИМТ	r=-0,32; p=0,005	NS	NS	NS	NS
САД при поступлении	r=-0,33; p=0,003	NS	NS	NS	NS
ОХС	r=-0,24; p=0,014	NS	NS	NS	NS
ЛПНП	NS	r=0,26; p=0,041	NS	NS	NS
Гемоглобин	NS	NS	r=0,28; p=0,012	NS	NS
Лейкоциты крови	r=0,26; p=0,008	NS	NS	NS	NS
КИМ	UN	NS	NS	r=0,45; p=0,0001	NS
Стеноз ипсилатеральной ВСА	r=0,28; p=0,006	NS	NS	r=0,52; p=0,0001	NS
ЗСЛЖ	r=-0,25; p=0,020	NS	NS	NS	NS

Ро – размер очага, Пл- площадь лейкоареоза, Ом – объем мозга, Ож – объем желудочков, Ог – объем гиппокампа, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление.

Как представлено в табл. 35, больший размер острого ишемического очага был ассоциирован с пожилым возрастом, низким уровнем образования, тяжестью инсульта при поступлении, меньшим индексом массы тела, меньшим систолическим АД при поступлении, меньшим содержанием общего холестерина, большим лейкоцитозом, большей степенью стеноза ипсилатеральной внутренней сонной артерии и меньшей толщиной задней стенки левого желудочка. Площадь лейкоареоза была сопряжена только с первыми тремя показателями, а также уровнем липопротеинов низкой плотности.

Меньший объем головного мозга был связан с пожилым возрастом, низким уровнем образования и меньшим содержанием гемоглобина. Большой объем боковых желудочков был ассоциирован с меньшим уровнем образования, большей тяжестью инсульта при поступлении, большей толщиной КИМ и степенью стенозирования ипсилатеральной очагу поражения внутренней сонной артерии. Наконец, меньший объем гиппокампа был сопряжен только лишь с меньшей тяжестью инсульта.

Размер острого 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 объем желудочков – с содержанием ФНО α в сыворотке ($r=0,28$; $p=0,043$). Корреляций между объемом гиппокампа и уровнем цитокинов выявлено не было.

Пациенты с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом характеризовались большим размером очага по сравнению с больными с лакунарным инсультом ($p=0,0003$; $p<0,001$) (рис. 42).

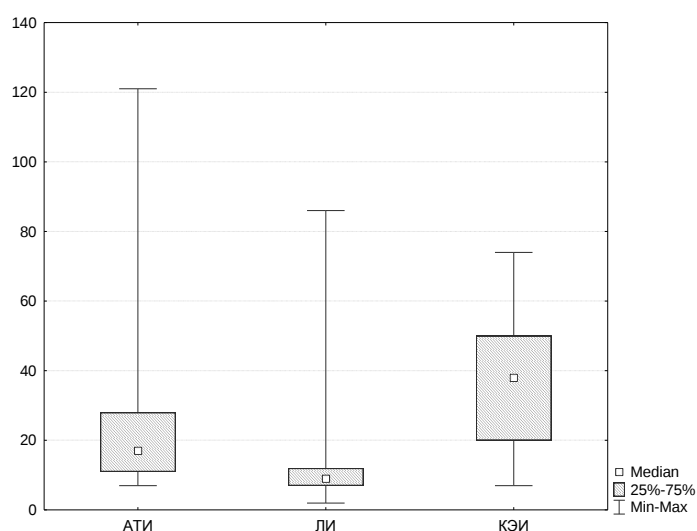


Рисунок 42. Размер очага (мм) у пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарный инсультом.

Аналогичная закономерность выявлена также для объема боковых желудочков ($p=0,020$; $p=0,003$) (рис. 43).

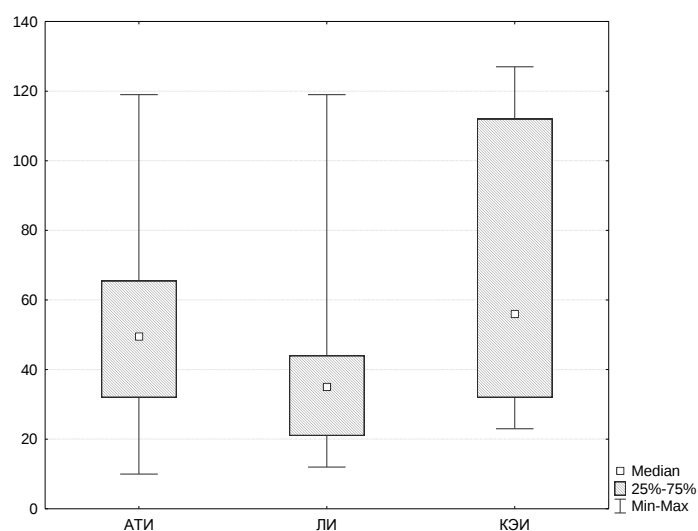


Рисунок 43. Объем желудочков (мм³) у пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарный инсультом.

Площадь лейкоареоза и объем гиппокампов не отличалась в зависимости от патогенетического варианта инсульта.

6.3.2. *Взаимосвязь МР-морфометрических показателей с количественными характеристиками когнитивного статуса.* Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей с когнитивным статусом пациентов представлены в табл. 36.

Таблица 36. Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей с результатами когнитивных тестов.

Когнитивные тесты	Морфометрические показатели				
	Рo	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
Тест пяти слов (опосредованное воспроизведение)	NS	NS	r=0,24; p=0,047	NS	NS
ТШ	r=0,40; p=0,0001	r=0,35; p=0,004	NS	r=0,33; p=0,005	NS

Рo – размер очага, Пл- площадь лейкоареоза, Ом – объем мозга, Ож – объем желудочков, Ог – объем гиппокампа, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление.

Как представлено в табл. 36, размер очага был обратно взаимосвязан с глобальным когнитивным статусом, скоростью и регуляцией когнитивных процессов, а также зрительно-пространственными функциями. Площадь лейкоареоза и объем желудочков были обратно ассоциированы как с глобальным когнитивным статусом, так и состоянием отдельных познавательных сфер, кроме памяти. Объем мозга и гиппокампа были прямо связаны с отсроченным опосредованным и непосредственным воспроизведением в тесте пяти слов соответственно.

На рис. 44 отражено влияние размера острого ишемического очага ($p=0,028$) (А), площади лейкоареоза ($p=0,031$) (Б) и объема желудочков ($p=0,002$) (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. 44 продемонстрировано, как меняется результат MMSE при увеличении размера очага от первого до четвертого квартиля ($p=0,013$).

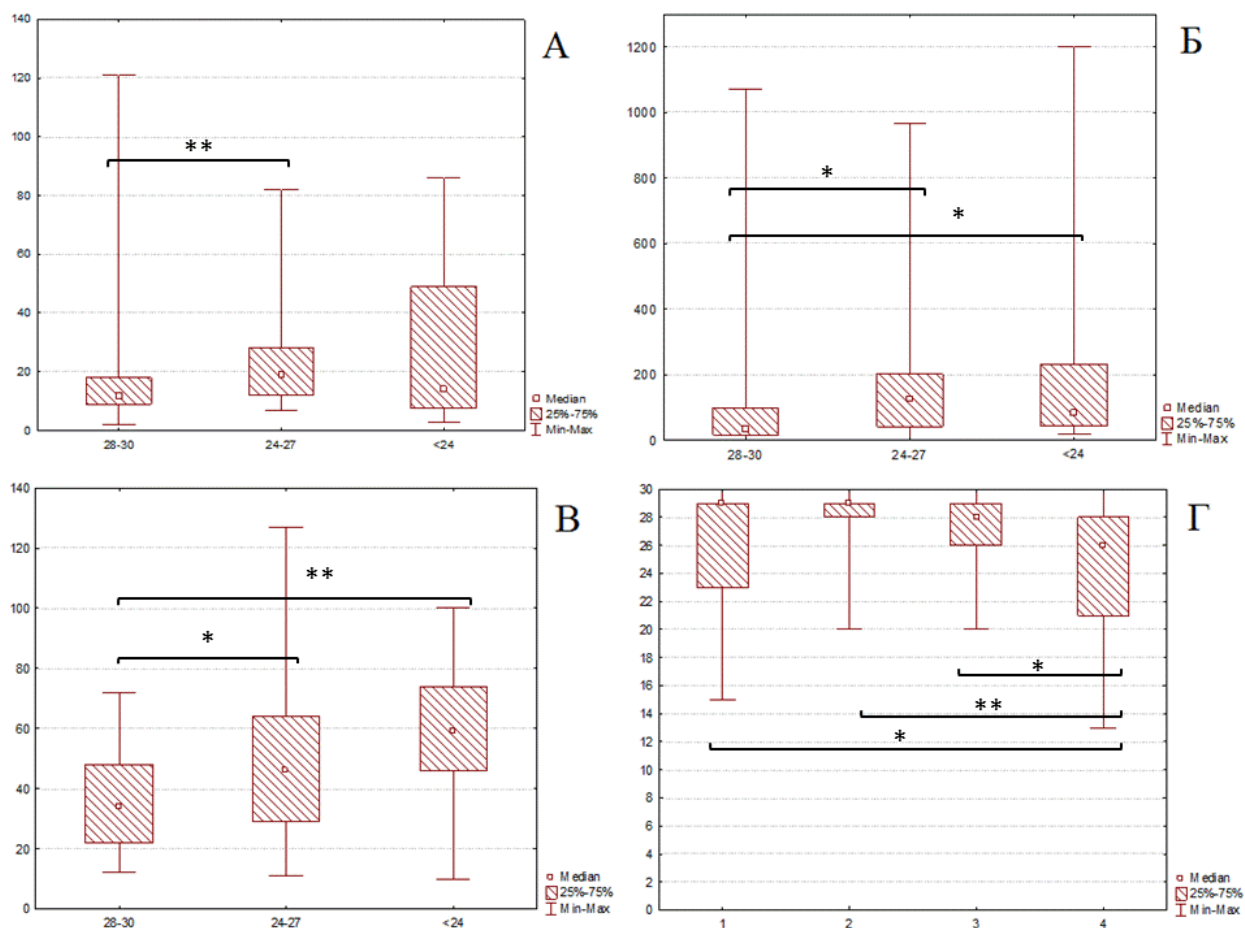


Рисунок 44. Взаимосвязь результата MMSE с размером острого ишемического очага в мм (А), площадью лейкоареоза в мм² (Б), объемом желудочков в см³ (В), квартильным распределением размера очага (Г).

Пациенты с выраженными регуляторными нарушениями характеризовались большим размером очага по сравнению с пациентами с нормальным результатом шкалы ($p=0,038$) (рис. 45, часть А). Площадь лейкоареоза была больше у пациентов с регуляторной дисфункцией в сравнении с больными без данных нарушений ($p=0,007$) (рис. 45, часть Б). Объем боковых желудочков был значимо больше у пациентов с выраженными регуляторными нарушениями в противоположность больным с регуляторной дисфункцией ($p=0,038$) и нормальным регуляторным статусом ($p=0,001$) (рис. 45, часть В). Наконец, результат FAB статистически значимо различался в зависимости от градации размера очага по квартилям ($p=0,030$) (рис. 45, часть Г).

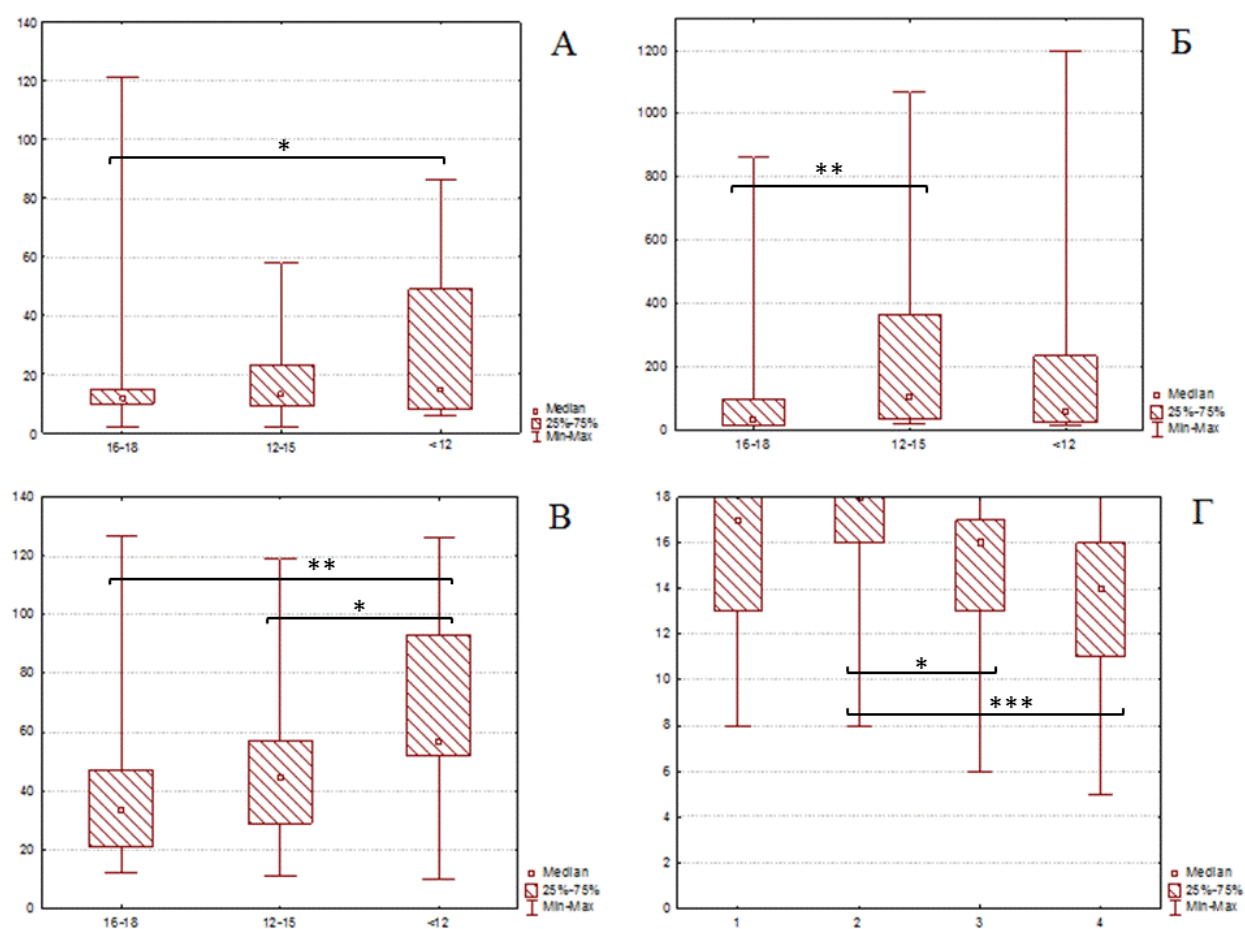


Рисунок 45. Взаимосвязь результата FAB с размером острого ишемического очага в мм (А), площадью лейкоареоза в мм² (Б), объемом желудочков в см³ (В), квартильным распределением размера очага (Г).

У пациентов с объемом гиппокампа менее медианы (5,5 см³) отмечался более низкий результат теста пяти слов ($p=0,027$) и эффективность категориальной подсказки ($p=0,032$).

6.3.3. *Взаимосвязь МР-морфометрических показателей с нейропсихологическим профилем.* При увеличении размера очага отмечалось снижение внимания ($p=0,005$), регуляторных ($p=0,002$) и зрительно-пространственных функций ($p=0,026$), тогда как изменения результата речи и памяти не наблюдалось (критерий Краскела-Уоллиса) (рис. 46).

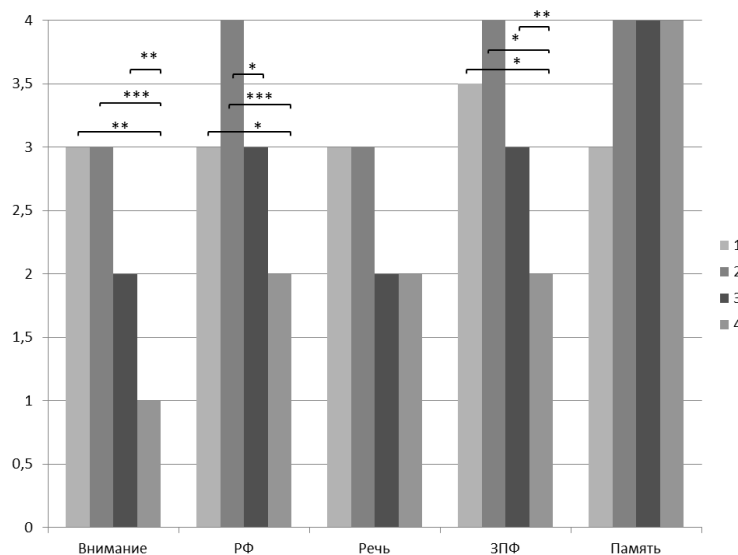


Рисунок 46. Нейропсихологический профиль пациентов с разными размерами острого ишемического очага (квартили).

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. 47).

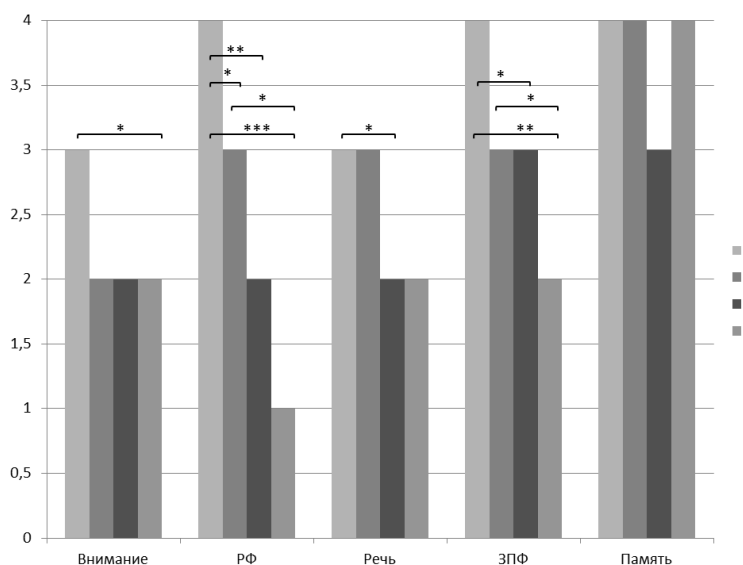


Рисунок 47. Нейропсихологический профиль пациентов с разной степенью лейкоареоза по шкале Fazekas.

При увеличении объема желудочков зафиксировано снижение во всех когнитивных сферах – внимания ($p=0,007$), регуляторных функций ($p=0,002$), речи ($p=0,016$) и зрительно-пространственных функций ($p=0,0003$), за исключением памяти (рис. 48).

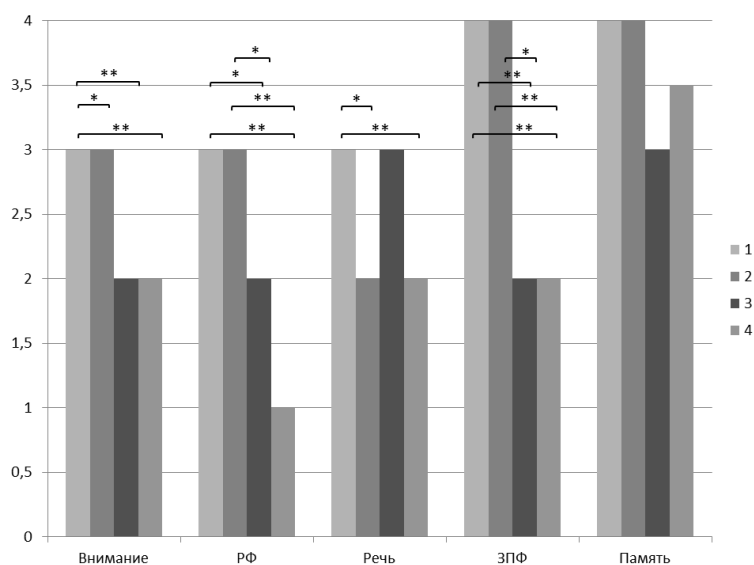


Рисунок 48. Нейропсихологический профиль пациентов с разным объемом желудочковой системы (квартили).

6.3.4. Взаимосвязь МР-морфометрических показателей с видами ПИКН. В табл. 37. представлены различия морфометрических показателей в группах пациентов с различными типами ПИКН.

Таблица 37. Различия морфометрических показателей в группах пациентов с различными типами КН.

Показатель	НКС (*)	ДРКН (**)	СмКН (***)	Контроль (****)	p
Размер очага (мм)	12,0 (9,0-14,0)	18,0 (11,5-30,5)	13,0 (8,0-23,0)	-	*_*** <0,001 **_**** 0,023
Площадь лейкоареоза (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
Объем желудочков (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
Объем гиппокампа (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

НКС – нормальный когнитивный статус, ДРКН – дизрегуляторные КН, СмКН – смешанные КН.

При анализе различий размера очага при разных типах КН было выявлено (табл. 37), что пациенты с дисрегуляторными КН характеризовались большим размером очага как по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом, так и пациентами с дисмнестическими ($p=0,001$) и смешанными КН. Различий же в размере инфаркта мозга между двумя последними группами больных не выявлено (рис. 38, часть А).

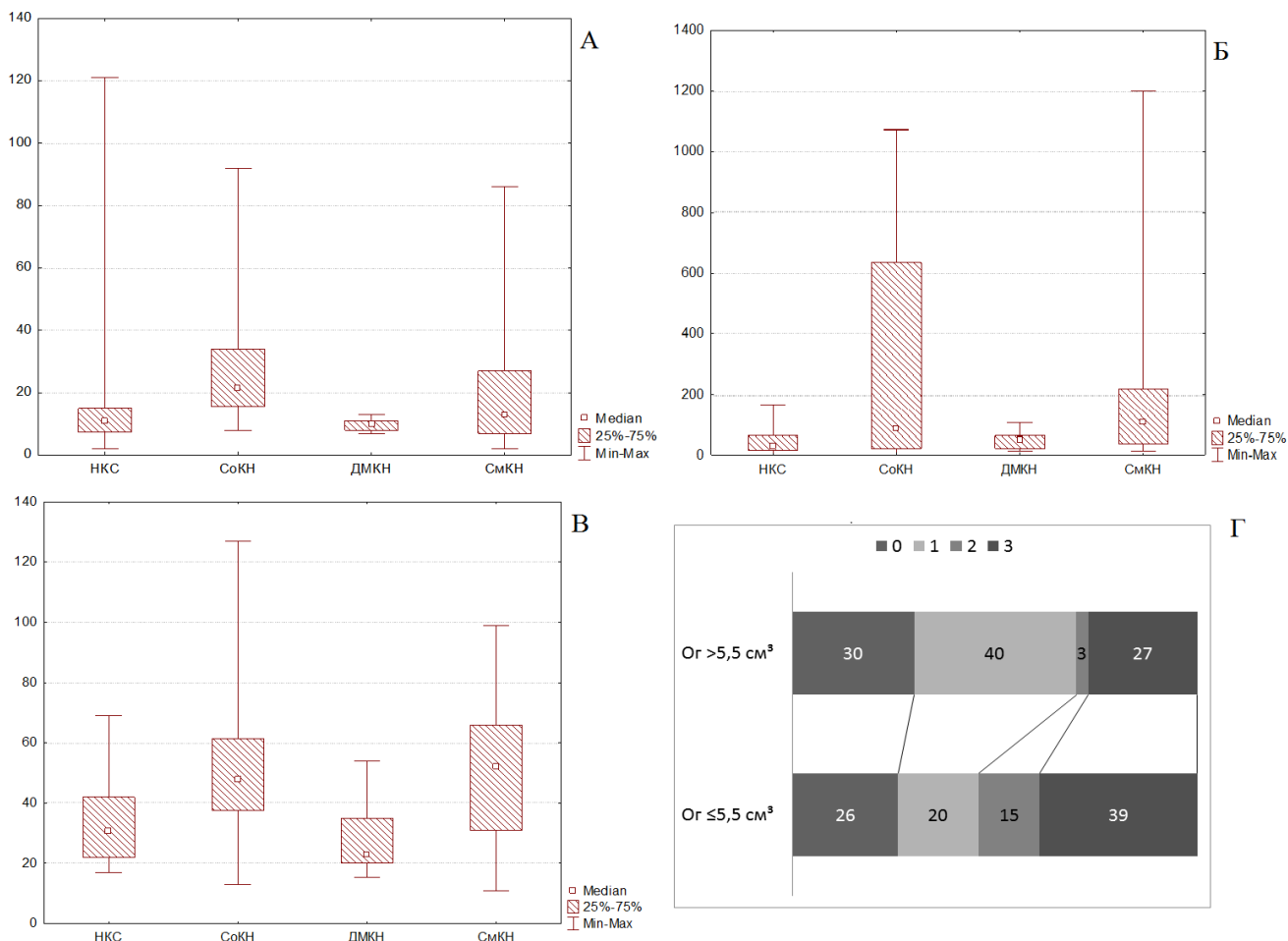


Рисунок 38. Взаимосвязь типов КН с размером острого ишемического очага в мм (А), площадью лейкоареоза в мм² (Б), объемом желудочков в см³ (В) и объемом гиппокампов в см³ (Г). Для части Г: 0 – нормальный когнитивный статус, 1 – сосудистые КН, 2 – дисмнестические КН, 3 – смешанные КН, доля пациентов указана в %. НКС – нормальный когнитивный статус, СоКН – сосудистые КН, ДМКН – дисмнестические КН, СмКН – смешанные КН.

У пациентов всех подгрупп площадь лейкоареоза была больше, чем в группе контроля. Пациенты с дисрегуляторными и смешанными КН характеризовались большей площадью лейкоареоза по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом. Пациенты с дисмнестическими ПИКН не отличались по рассматриваемому показателю от других групп (рис 38, часть Б).

Аналогичные различия в зависимости от варианта ПИКН выявлены относительно объема боковых желудочков, хотя по данному показателю ни одна из изученных подгрупп не отличалась от группы контроля. При этом пациенты с дисмнестическими КН характеризовались меньшей величиной данного показателя по сравнению с больными другими видами ПИКН (рис. 38, часть В).

Пациенты с нормальным когнитивным статусом, дисмнестическими ($p=0,006$) и смешанными когнитивными нарушениями характеризовались меньшим размером гиппокампа по сравнению с группой контроля. Также выявлены различия в распределении типов КН в зависимости от объема гиппокампов ($p=0,047$). В группе пациентов с объемом гиппокампов более $5,5 \text{ см}^3$ достоверно чаще встречались сосудистые КН (40% больных), тогда как в группе пациентов с объемом гиппокампов менее $5,5 \text{ см}^3$ чаще наблюдались смешанные КН (39%) и значительно чаще дисмнестические КН (15% vs 3%) (рис. 38, часть Г). При этом возрастных различий между данными группами не выявлено.

6.4. Оценка роли МР-топографических показателей.

6.4.1. *Топография очагов по Оксфордширской классификации.* Различия между пациентами с LACI, PACI и POCI вариантами ишемического инсульта выявлены только для результата непосредственного ($p=0,013$) и опосредованного ($p=0,023$) отсроченного воспроизведения ТПС, тогда как общий балл ТПС в группах не отличался (рис. 49).

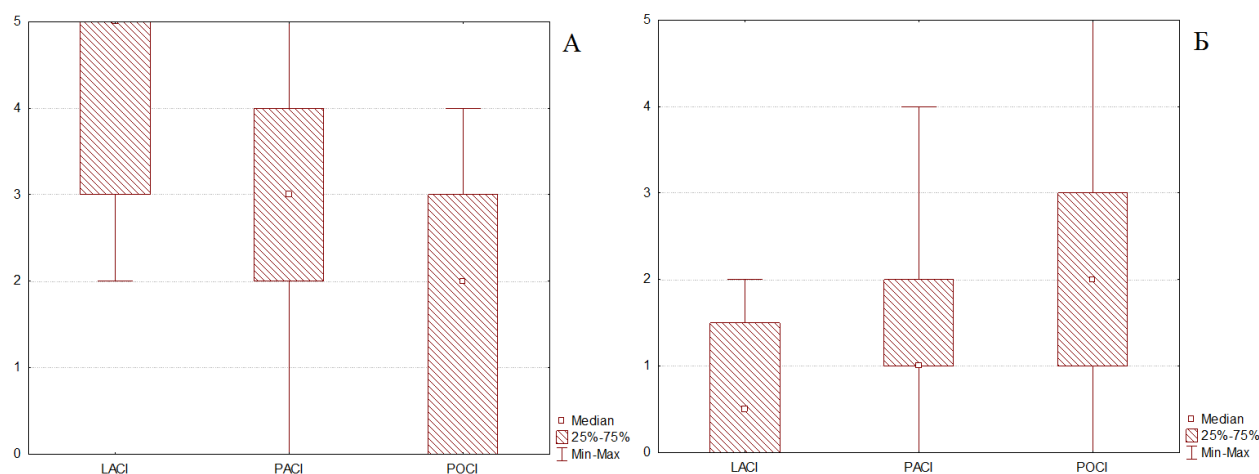


Рисунок 49. Результат отсроченного непосредственного (А) и опосредованного (Б) воспроизведения в тесте пяти слов (число слов) в зависимости от вида инсульта по Оксфордширской классификации.

6.4.2. *Другие топографические особенности.* 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 ($p=0,030$) (рис. 50). Расположение очага сугубо в

пределах овального центра было связано с лучшим результатом ТШ ($p=0,036$). Различий в результатах когнитивных тестов в зависимости от поражения островка и таламуса не выявлено.

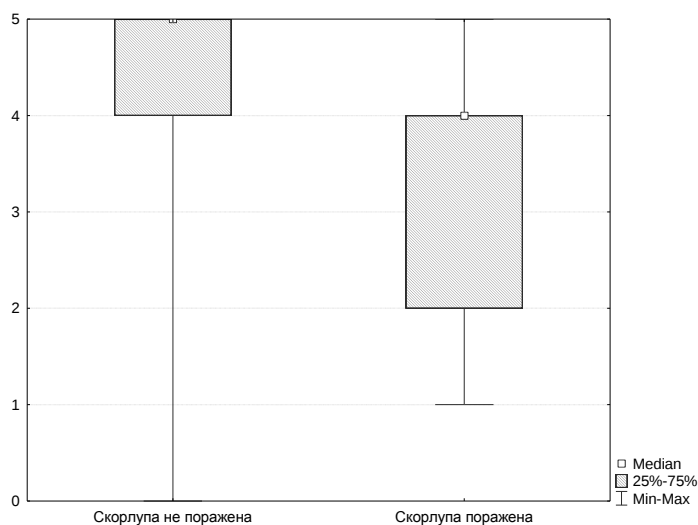


Рисунок 50. Результат ТПС у пациентов с поражением скорлупы и без него (количество слов).

В целом, пациенты с поражением теменной доли характеризовались более низким глобальным когнитивным статусом по сравнению с больными с поражением височной доли ($p=0,004$). Отмечена также тенденция к более низкому результату MMSE у пациентов с поражением затылочной доли по сравнению с больными с расположением очага в височной доле ($p=0,060$) (рис. 51). Поражение затылочной доли также было связано с худшим выполнением субтеста «куб» MoCA ($p=0,010$).

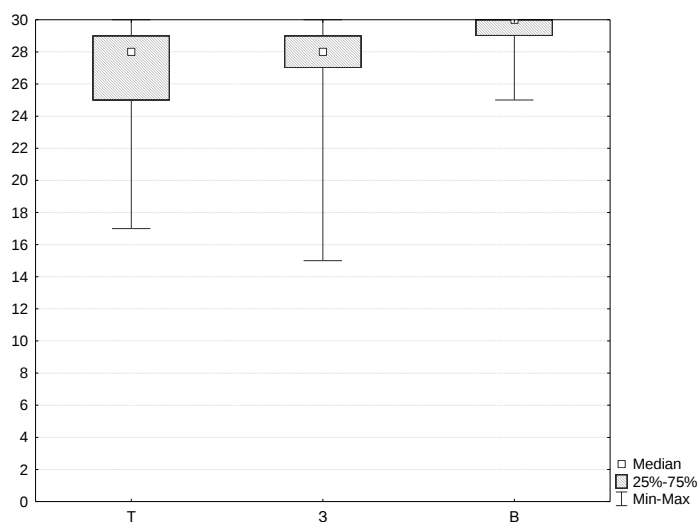


Рисунок 51. Результаты MMSE у пациентов с поражением теменной (Т), затылочной (З) и височной (В) долей.

Оценить значимость расположения очага в стволе мозга, мозжечке и лобной доле не представляется возможным ввиду малого числа пациентов с данными локализациями.

Пациенты с локализацией очага в левом полушарии характеризовались более низким результатом фонетической вербальной беглости FAB ($p=0,011$), а также меньшим временем выполнения ТШ ($p=0,043$).

6.4.3. *Количество очагов.* Корреляции количества острых очагов и общего числа ишемических очагов с когнитивным статусом представлены в табл. 39.

Таблица 39. Корреляционный анализ общего числа очагов и числа острых ишемических очагов с показателями когнитивного статуса.

Показатель	Общее количество ишемических очагов	Количество острых ишемических очагов
MMSE	$r=-0,17$; $p=0,11$	$r=-0,23$; $p=0,034$
Сложная реакция выбора FAB	$r=-0,08$; $p=0,15$	$r=-0,26$; $p=0,023$
ТРЧ	$r=-0,21$; $p=0,055$	$r=-0,16$; $p=0,17$
СВБ	$r=-0,11$; $p=0,36$	$r=-0,24$; $p=0,054$
ТШ	$r=0,02$; $p=0,89$	$r=0,27$; $p=0,025$
ТПС (непосредственное воспроизведение)	$r=0,06$; $p=0,63$	$r=0,24$; $p=0,040$
ТПС (опосредованное воспроизведение)	$r=0,07$; $p=0,58$	$r=-0,27$; $p=0,024$

Как представлено в табл. 39, число острых ишемических очагов обратно ассоциировано с глобальным когнитивным статусом, скоростью психических процессов, функцией контроля, беглостью речи и функцией памяти.

6.5. Взаимосвязь фракционной анизотропии белого и серого вещества с когнитивным статусом.

6.5.1. *Общая характеристика фракционной анизотропии.* Общая характеристика ФА на стороне очага поражения и в симметричной зоне противоположного полушария представлена в табл. 40.

Таблица 40. 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	*_*** *_*** <0,001

										_* <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
ЦП	0,52	0,45	0,58	0,53	0,45	0,58	0,53	0,47	0,58	*_*** 0,53
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
Тело МТ	0,42		0,37		0,49		0,45	0,41	0,48	0,35
Валик МТ	0,78		0,72		0,83		0,83	0,78	0,85	0,058

Как представлено в табл. 40, пациенты, перенесшие инсульт, характеризовались более низкой ФА обоих гиппокампов, ножек внутренней капсулы, верхних продольных и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков по сравнению с контрольными данными. Также наблюдалось снижение данного показателя всех изученных зон интереса, кроме цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков на стороне очага по сравнению с интактным полушарием.

6.5.2. Оценка факторов, влияющих на фракционную анизотропию.

6.5.2.1. Социально-демографические характеристики и показатели сердечно-сосудистого риска (табл. 41).

Таблица 41. Результаты корреляционного анализа фракционной анизотропии с социально-демографическими, хронобиологическими характеристиками и показателями сердечно-сосудистого риска.

Показатели	Зоны интереса																		
	С		Т		Г		ПНБК		ЗНБК		ЦП		ВПП		НФОП		МТ		
	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	К	Т	В
Возраст	NS	NS	-0,25; 0,049	-0,30; 0,016	NS	NS	NS	-0,31; 0,016	NS	NS	NS	-0,26; 0,039	NS	NS	-0,27; 0,030	NS	NS	NS	NS
ОХС	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,33; 0,011	NS	-0,29; 0,025	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ЛПНП	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,29; 0,031	NS	-0,35; 0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,31; 0,021	NS	NS
Гемоглобин	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,26; 0,041	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
КИМ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,28; 0,036	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Стеноз ИВСА	-0,30; 0,022	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,33; 0,0013	NS	NS
Стеноз КВСА	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,31; 0,022	NS	NS	NS	-0,28; 0,038	NS	NS	NS	NS	-0,29; 0,031	NS
МЖП	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,26; 0,046	NS	NS	NS	-0,28; 0,035	NS	NS	NS
Размер ПП	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,33; 0,016	NS	NS
ФВ	NS	NS	NS	NS	NS	0,27; 0,044	NS	NS	NS	NS	-0,28; 0,035	NS	NS	NS	NS	-0,42; 0,001	NS	NS	NS

С – стриатум, Т – таламус, Г – гиппокамп, ОХС – общий холестерин, ИВСА – ипсилатеральная внутренняя сонная артерия, КВСА – контралатеральная внутренняя сонная артерия, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПП – правое предсердие, ФВ – фракция выброса, И – ипсилатерально, К – контралатерально.

Как представлено в табл. 41, возраст пациентов был обратно взаимосвязан с ФА в зоне обоих таламусов, контралатеральных ПНВК и ЦП, а также ипсилатерального НФОП. На рис. 52. представлены различия ФА противоположного очагу ЦП в зависимости от возраста пациентов, отчетливо прослеживается тенденция к уменьшению целостности тракта у пожилых больных ($p=0,046$ по критерию Краскела-Уоллиса).

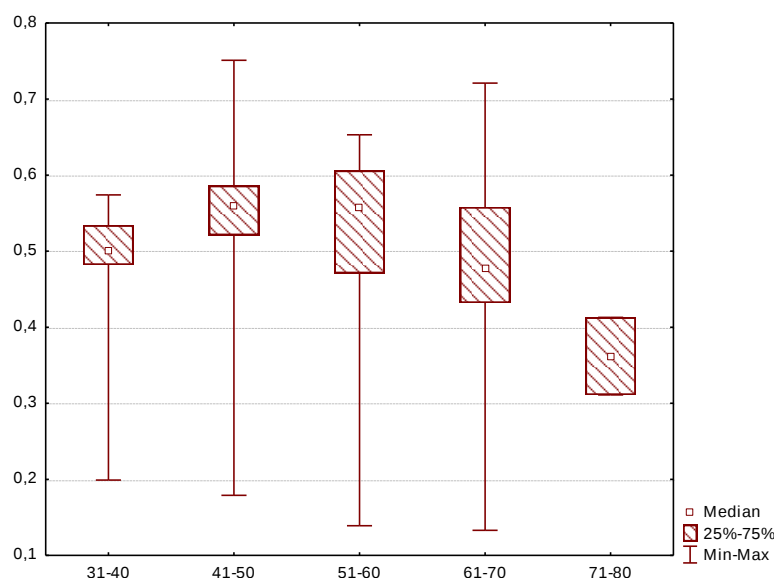


Рисунок 52. ФА контралатерального цингулярного пучка у пациентов разных возрастных групп.

У женщин по сравнению с мужчинами выявлена более низкая ФА в области мозолистого тела ($p=0,034$). Интегративность таламуса была прямо ассоциирована с уровнем образования пациентов ($p=0,028$ по критерию Краскела-Уоллиса) (рис. 53).

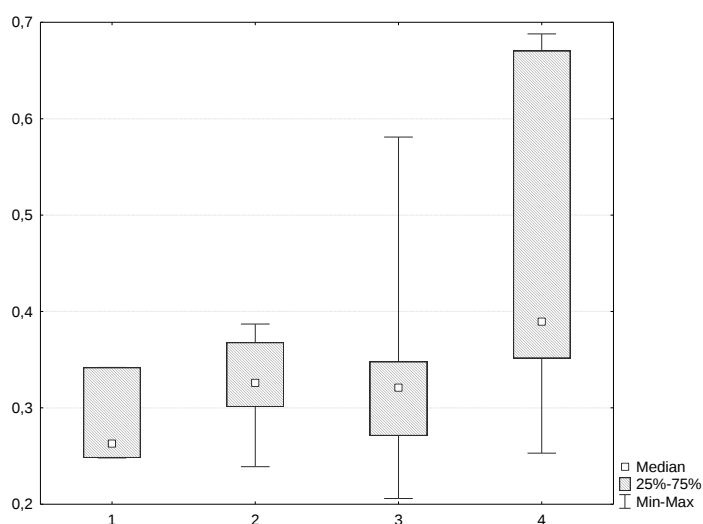


Рисунок 53. ФА в зоне ипсилатерального таламуса в зависимости от уровня образования. 1 – неполное среднее, 2 – полное среднее, 3 – среднее специальное и 4 – высшее образование.

У курящих пациентов по сравнению с некурящими отмечалась более низкая ФА в зоне ВПП на противоположной очагу стороне ($p=0,033$). Более высокий уровень общего холестерина был ассоциирован с низкой ФА ножек внутренней капсулы на стороне очага, а повышение содержания ЛПНП – также с более низкой целостностью колена мозолистого тела. Низкая концентрация гемоглобина была связана с более низкой ФА передней ножки внутренней капсулы интактного полушария. Утолщение же стенки внутренней сонной артерии было сопряжено со снижением интегративности в данной зоне пораженного полушария. Степень стенозирования внутренней сонной артерии на стороне очага была обратно связана с ФА ипсилатеральной скорлупы и колена мозолистого тела. Выраженность стеноза контралатерального сосуда была ассоциирована с целостностью ипсилатеральной задней ножки внутренней капсулы и ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также тела мозолистого тела. Толщина межжелудочковой перегородки была обратно связана с ФА противоположных очагу ЦП и НФОП. Большой максимальный размер правого предсердия был ассоциирован с меньшей ФА колена мозолистого тела. Большая фракция выброса сердца была связана с большей интегративностью противоположного гиппокампа, и, что парадоксально, с более низкой ФА ипсилатерального ЦП и контралатерального НФОП.

Касательно взаимосвязи микроструктурных показателей с морфометрическими параметрами, характеризующими выраженность энцефалопатии (лейкоареоз и атрофия), было выявлено, что площадь лейкоареоза обратно коррелирует с ФА ипсилатеральных верхнего продольного ($r=-0,29$; $p=0,034$) и нижнего фронто-окципитального пучков ($r=-0,29$; $p=0,033$).

Объем боковых желудочков был прямо ассоциирован с ФА обоих гиппокампов ($r=0,33$; $p=0,010$; $r=0,29$; $p=0,028$), задней ножки внутренней капсулы на противоположной стороне ($r=0,33$; $p=0,012$) и обратно взаимосвязан с ФА колена мозолистого тела ($-r=0,32$; $p=0,013$), а также ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка ($r=-0,33$; $p=0,013$).

Объем гиппокампа был ассоциирован с ФА контралатерального цингулярного пучка ($r=0,26$; $p=0,047$).

6.5.2.2. Характеристики инсульта. Систолическое артериальное давление при поступлении в стационар было ассоциировано с ФА ипсилатерального стриатума ($r=0,29$; $p=0,034$), контралатерального верхнего продольного пучка ($r=0,34$; $p=0,013$) и нижнего фронто-окципитального пучков на стороне очага ($r=-0,31$; $p=0,022$).

Результат NIHSS при поступлении был связан только с ФА колена мозолистого тела ($r=-0,44$; $p=0,001$), тогда как значение шкалы при выписке из стационара было сопряжено

с целостностью ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка ($r=-0,39$; $p=0,002$). У пациентов с результатом NIHSS при поступлении более 4 баллов отмечалась более низкая ФА колена ($p=0,027$) и валика ($p=0,019$) мозолистого тела, контралатерального цингулярного ($p=0,019$) и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка ($p=0,017$) (рис. 54).

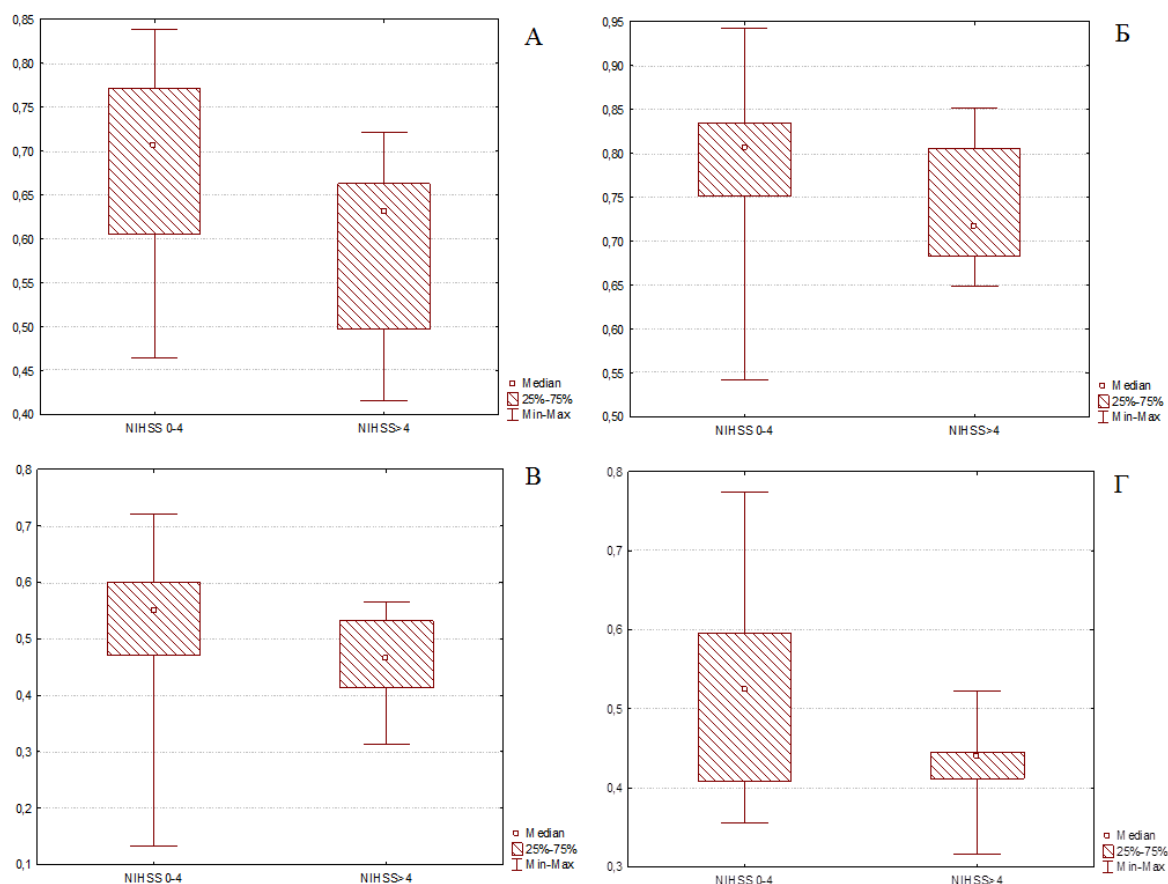


Рисунок 54. Различия фракционной анизотропии в зоне колена (А) и валика (Б) мозолистого тела, контралатерального цингулярного (В) и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков (Г) в зависимости от тяжести инсульта.

Пациенты, перенесшие повторный инсульт, имели более низкий показатель ФА цингулярного пучка на стороне очага ($p=0,019$). Размер острого ишемического очага был ассоциирован только с показателями ФА в нем ($r=-0,28$; $p=0,031$), но не коррелировал с целостностью других зон интереса. Пациенты, у которых очаг был размером 15 мм и более, характеризовались меньшей ФА в зоне колена мозолистого тела ($p=0,034$).

6.5.2.3. Нейровоспаление и IGF-1. Отмечалась прямая корреляционная связь между размером острого ишемического очага и концентрацией ИЛ-6 в сыворотке ($r=0,30$; $p=0,016$). Объем желудочков был связан с сывороточной концентрацией ФНО α ($r=0,28$; $p=0,043$). Результаты корреляционного анализа взаимосвязей показателей нейровоспаления и IGF-1 с ФА изучаемых зон представлены в табл. 42.

Таблица 42. Результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов и IGF-1 с фракционной анизотропией.

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 мозолистого тела	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 мозолистого тела	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				

Л – ликвор, С – сыворотка.

Выявлены отрицательные корреляции ФА в области колена мозолистого тела с ликворными и сывороточными концентрациями ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. Сывороточные концентрации данных цитокинов были также обратно ассоциированы с ФА в области ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка. Причем, интегративность данного тракта была ассоциирована и с ликворной, и с сывороточной концентрацией противовоспалительного цитокина.

Также обращает на себя внимание наличие обратной взаимосвязи между ФА в области ипсилатерального гиппокампа и сывороточной концентрацией ИЛ-10. Позитивно с диффузионно-тензорным показателем в области цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков была связана сывороточная концентрация IGF-1.

Таким образом, 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; а основными структурами, интегративность которых связана с показателями нейровоспаления, являются тело мозолистого тела и нижний фронто-окципитальный пучок на стороне поражения.

6.5.3. Оценка влияния фракционной анизотропии на когнитивный статус.

6.5.3.1. Анализ взаимосвязи фракционной анизотропии с количественными характеристиками когнитивного статуса. Результаты корреляционного анализа фракционной анизотропии изученных зон с показателями когнитивного статуса представлены в табл. 43.

Как представлено в табл. 43, низкий глобальный когнитивный статус (результаты MMSE и MoCA) был ассоциирован с низкой ФА ипсилатерального таламуса, контралатерального цингулярного и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков. Способность пациентов к ориентации также была связана с интегративностью мозолистого тела. Низкие регуляторно-динамические функции были ассоциированы с низкой ФА ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка, контралатерального цингулярного пучка и валика мозолистого тела. Также отмечалась парадоксальная обратная ассоциация между состоянием регуляторных функций и интегративностью задней ножки внутренней капсулы на противоположной очагу стороне. Примечательно, что непосредственно результат выполнения таблиц Шульте не был ассоциирован с микроструктурными показателями.

Худшее состояние зрительно-пространственной сферы соотносилось с более высокой ФА в зонах контралатерального стриатума и ипсилатерального гиппокампа, более низкой ФА ипсилатеральной передней ножки внутренней капсулы, нижнего фронто-окципитального пучка и контралатерального цингулярного пучка.

Снижение функции речи было сопряжено с более низкой ФА контралатерального цингулярного пучка и большей целостностью противоположной задней ножки внутренней капсулы.

Низкое непосредственное воспроизведение пяти слов было связано с нарушением целостности нижнего фронто-окципитального пучка с обеих сторон и контралатерального цингулярного пучка, тогда как малая эффективность семантического кодирования памяти – также с низкой ФА обоих цингулярных пучков и контралатерального гиппокампа, а также с более высокой ФА ипсилатеральной скорлупы и противоположного верхнего продольного пучка.

Таким образом, основными зонами интереса, ФА которых была ассоциирована с состоянием большинства познавательных сфер, явились ипсилатеральный очагу нижний фронто-окципитальный пучок и противоположный цингулярный пучок.

Таблица 43. Результаты корреляционного анализа фракционной анизотропии с показателями когнитивного статуса.

Показатели	Зоны интереса																			
	С		Т		Г		ПНБК		ЗНБК		ЦП		ВПП		НФОП		МТ			
	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	К	Т	В	
MMSE	NS	NS	0,27; 0,038	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,29; 0,027	NS	NS	0,30; 0,021	NS	NS	NS	NS	NS
Ориентировка во времени	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,28; 0,036	NS	0,27; 0,038	NS	NS	
Ориентировка в месте	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,33; 0,011	NS	0,30; 0,022	0,33; 0,011	NS	0,28; 0,031	NS	NS	
Внимание и счет	NS	NS	0,26; 0,048	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Кратковременная память	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,26; 0,048	NS	NS	NS	NS	
Речь (называние)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,32; 0,015	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Трехэтапное действие	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,30; 0,021	NS	NS	0,29; 0,029	NS	NS	NS	NS	
Чтение	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,28; 0,035	NS	NS	NS	NS	
Копирование	NS	- 0,27; 0,046	NS	NS	- 0,27; 0,040	NS	0,28; 0,032	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
FAB	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	- 0,34; 0,012	NS	0,31; 0,023	NS	NS	0,34; 0,013	NS	NS	NS	0,31; 0,024	
Концептуализация	NS	NS	NS	NS	- 0,28; 0,042	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,29; 0,037	
Фонетическая вербальная беглость	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,37; 0,017	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Динамический праксис	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,35; 0,011	NS	NS	NS	NS	
Простой выбор	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	- 0,33; 0,016	NS	0,38; 0,006	NS	NS	0,48; 0,001	NS	NS	NS	NS	

Сложный выбор	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		NS	0,28; 0,044	NS	NS	0,32; 0,023	NS	NS	NS	NS
ТРЧ	NS	- 0,36; 0,008	NS	NS	- 0,28; 0,037	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,37; 0,007	NS	NS	0,30; 0,031	NS	NS	NS	NS
Семантическая вербальная беглость	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	- 0,34; 0,022	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Тест пяти слов (общий балл)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,29; 0,045	0,31; 0,033	NS	NS	0,31; 0,031	0,32; 0,024	NS	NS	NS
Непосредственное воспроизведение в тесте пяти слов	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,30; 0,036	0,43; 0,003	NS	NS	NS
MoCA	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,30; 0,028	NS	NS	0,32; 0,019		NS	NS	NS
Куб	NS	- 0,30; 0,027	NS	NS	NS	NS	0,27; 0,049	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Зрительно- пространственные и исполнительные функции	NS	- 0,33; 0,015	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	- 0,32; 0,019	NS	0,30; 0,028	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Внимание	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		NS	0,28; 0,042	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Речь	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	- 0,29; 0,035	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Абстрагирование	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,31; 0,023	0,27; 0,046	NS	NS	NS	NS	NS	0,027; 0,048
Непосредственное воспроизведение пяти слов	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,29; 0,031	NS	NS	0,36; 0,007	NS	NS	NS	NS
Эффективность категориальной подсказки	-0,34; 0,021	NS	NS	NS	NS	0,34; 0,019	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	- 0,31; 0,036	NS	NS	NS	NS	NS

С – стриатус, Т – таламус, Г – гиппокамп. NS-уровень статистической значимости более 0,05

6.5.3.2. Анализ взаимосвязи фракционной анизотропии с выраженностью когнитивных нарушений. Различия ФА рассматриваемых зон в зависимости от выраженности КН по MMSE представлены в табл. 44.

Таблица 44. Различия ФА рассматриваемых зон 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

Как представлено в табл. 44, ФА ипсилатерального таламуса и колена мозолистого тела 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 верхнего продольного пучка по сравнению с контрольными данными. У больных с выраженными КН по сравнению со значениями группы контроля наблюдалась более низкая ФА валика мозолистого тела. Более низкая ФА передней ножки внутренней капсулы наблюдалась у пациентов с умеренными КН в сравнении с контрольными значениями. ФА цингулярного пучка и скорлупы на стороне очага была ниже у пациентов с выраженными КН по сравнению с больными с легкими познавательными нарушениями.

Наибольшие различия между группами наблюдались в интегративности контралатерального цингулярного и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков, что отражено на рис. 55 и 56.

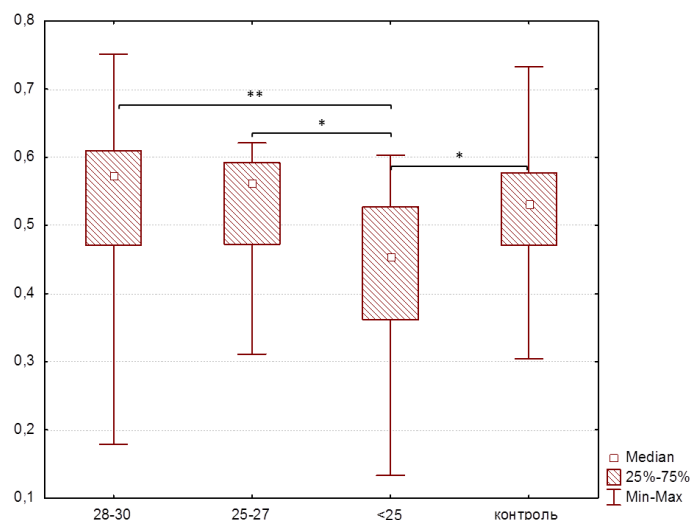


Рисунок 55. Фракционная анизотропия контралатерального цингулярного пучка у пациентов с разной выраженностью ПИКН по MMSE и в группе контроля.

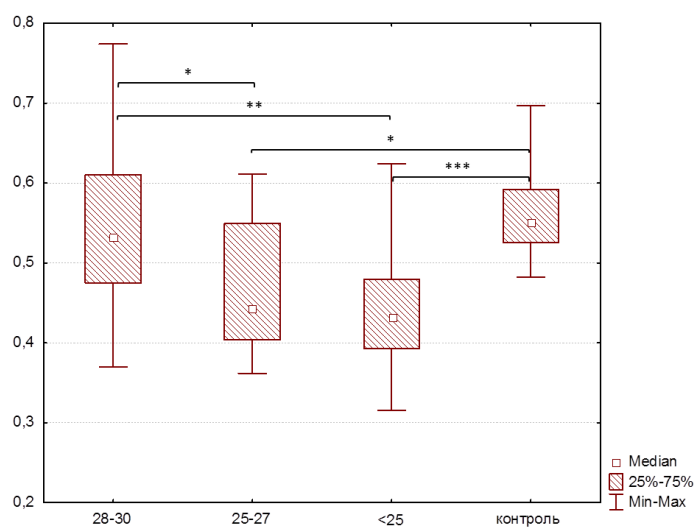


Рисунок 56. Фракционная анизотропия ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка у пациентов с разной выраженностью ПИКН по MMSE и в группе контроля.

Таблица 45. Различия ФА рассматриваемых зон в зависимости от выраженности КН по FAB.

Показатель	16-18 баллов (*)	12-15 баллов (**)	<12 баллов (***)	Контроль(****)	p
Таламус (ипсил)	0,33 (0,30-0,39)	0,28 (0,26-0,32)	0,32 (0,27-0,34)	0,36 (0,32-0,37)	**_****0,005 *_**0,021
Гиппокамп (ипсил)	0,22 (0,19-0,32)	0,22 (0,16-0,28)	0,35 (0,22-0,42)	0,56 (0,47-0,58)	*_****<0,001 **_****<0,001 ***_****0,002 ***_****0,046
Гиппокамп (контр)	0,26 (0,19-0,46)	0,24 (0,18-0,42)	0,32 (0,21-0,50)		*_****<0,001 **_****<0,001 ***_****0,006
Колено МТ	0,68 (0,58-0,78)	0,66 (0,59-0,72)	0,67 (0,52-0,75)	0,78 (0,65-0,81)	**_****0,021
Валик МТ	0,80 (0,76-0,83)	0,81 (0,72-0,84)	0,75 (0,70-0,82)	0,83 (0,78-0,85)	***_****0,008
ПНВК (ипсил)	0,48 (0,38-0,57)	0,44 (0,39-0,53)	0,50 (0,41-0,58)	0,54 (0,47-0,63)	**_****0,010
ЦП (контр)	0,58 (0,50-0,61)	0,49 (0,43-0,57)	0,48 (0,14-0,56)	0,53 (0,47-0,58)	*_****0,027
ВПП (ипсил)	0,44 (0,39-0,50)	0,43 (0,40-0,50)	0,44 (0,39-0,47)	0,54 (0,51-0,57)	*_****0,003 **_****0,001 ***_****0,001
ВПП (контр)	0,47 (0,41-0,52)	0,45 (0,41-0,55)	0,47 (0,41-0,51)		*_****0,005 **_****0,034 ***_****0,014
НФОП (ипсил)	0,53 (0,48-0,60)	0,44 (0,41-0,52)	0,44 (0,39-0,49)	0,55 (0,53-0,59)	**_****0,006 ***_****0,003 *_****0,033
НФОП (контр)	0,52 (0,48-0,55)	0,49 (0,42-0,58)	0,53 (0,39-0,55)		*_****0,033

Как представлено в табл. 45, различия в ФА рассмотренных зон интереса в зависимости от выраженности регуляторных нарушений были схожи с таковыми для разных степеней глобального когнитивного дефицита по MMSE. Отличия заключались в том, что более низкая ФА ипсилатерального таламуса наблюдалась у пациентов с регуляторной дисфункцией как по сравнению с результатом пациентов с инсультом без регуляторных нарушений, так и по сравнению с контролем. Пациенты с выраженным регуляторным дефицитом не отличались от контроля по ФА колена мозолистого тела. Значительно меньше отличий при различных диапазонах FAB наблюдалось для ФА цингулярных пучков, интегративность данной зоны не позволяла отличить ни одну из подгрупп пациентов с инсультом от контроля. Различия ФА у пациентов с различной степенью регуляторной дисфункции и лиц группы контроля отражены на рис. 57.

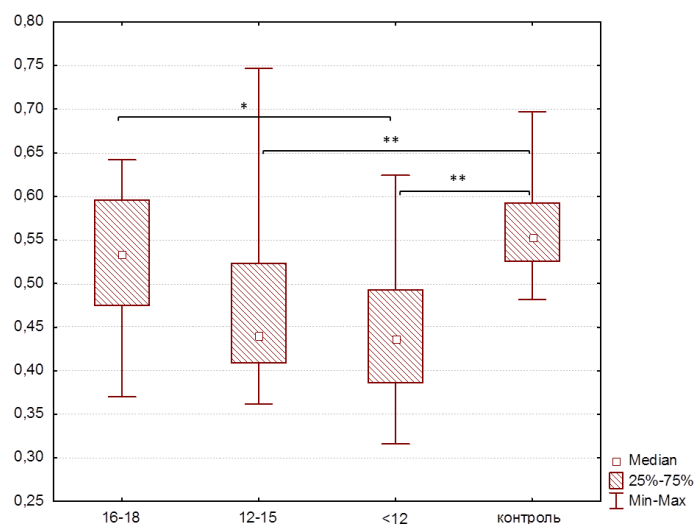


Рисунок 57. Фракционная анизотропия ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка у пациентов с разной выраженностью регуляторных нарушений и в группе контроля.

Пациенты с результатом МоСА 26-30 баллов и менее 26 баллов различались интегративностью колена мозолистого тела ($p=0,048$). Данный показатель также был выше у пациентов группы контроля по сравнению с больными с КН по результатам МоСА (0,008) (рис. 58).

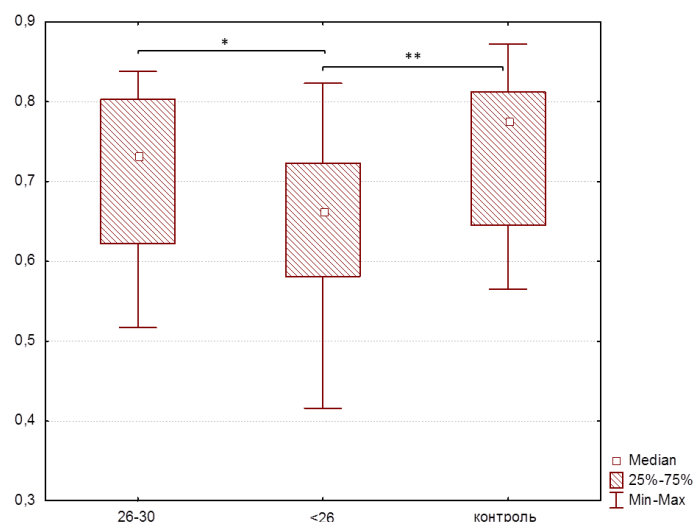


Рисунок 58. Фракционная анизотропия колена мозолистого тела у пациентов с разной выраженностью когнитивных нарушений по МоСА и в группе контроля.

В табл. 46. упрощенно представлена схема снижения ФА рассмотренных зон интереса при различных степенях когнитивных нарушений.

Таблица 46. Вовлечение исследуемых зон при различных степенях когнитивных нарушений.

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 47. Вовлечение исследуемых зон при различных вариантах когнитивных нарушений.

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																			

И – ипсилатерально, К – контрлатерально, С – стриатум, Т – таламус, Г – гиппокамп.

Наглядно отражено, что даже пациенты с инсультом и условно нормальным когнитивным статусом (хотя результат MMSE менее 30 баллов можно рассматривать как легкие когнитивные нарушения) характеризуются дезинтеграцией обоих гиппокампов и верхних продольных пучков, однако состояние данных зон не позволяет далее дифференцировать глубину когнитивного дефицита. На уровне условно умеренных когнитивных нарушений помимо указанных зон наблюдается дезинтеграция ипсилатерального таламуса и передней ножки внутренней капсулы, обоих нижних фронто-окипитальных пучков и колена мозолистого тела. Наконец, на стадии выраженного познавательного дефицита присоединяется дезинтеграция обоих цингулярных трактов, а также валика мозолистого тела. 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.

6.5.3.3. *Различия фракционной анизотропии при различных вариантах ПИКН.*
Различия ФА при основных вариантах ПИКН в сравнении с контрольными значениями представлены в табл. 48.

Таблица 48. Различия в ФА в подгруппах пациентов с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений и группе контроля.

Показатель	НКС(*)	ДРКН(**)	СмКН(***)	Контроль(****)	р
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
ПНВК (контр)	0,56 (0,51-0,66)	0,46 (0,42-0,51)	0,53 (0,41-0,55)		***_****0,036 *_**0,014 ***_****0,040
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)	***_****0,044
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)	*_**0,033 *_**0,032
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)	***_****0,001 ***_****0,008
ВПП (контр)	0,49 (0,46-0,55)	0,45 (0,42-0,56)	0,47 (0,40-0,53)		***_****0,019
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)	***_****0,006
НФОП (контр)	0,52 (0,48-0,57)	0,53 (0,51-0,56)	0,49 (0,41-0,53)		*_****0,029 ***_****0,040 ***_****0,002

Пациенты с нормальным когнитивным статусом отличались от здоровых индивидов только более низкой ФА обоих гиппокампов. Больные с дизрегуляторными КН по сравнению с группой контроля характеризовались более низкой ФА ипсилатерального таламуса, обоих гиппокампов, обеих передних и ипсилатеральной задней ножки внутренней капсулы, валика мозолистого тела, а также ипсилатерального верхнего продольного пучка. У пациентов со смешанными ПИКН отмечалась сниженная ФА таламуса на стороне очага, гиппокампов, колена мозолистого тела, верхних продольных и нижних фронто-окципитальных пучков.

Кроме того, пациенты с дизрегуляторными КН характеризовались более низкой ФА ипсилатерального таламуса, контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и цингулярного пучка по сравнению с пациентами без КН (рис. 59 А, Б, В). Больные со смешанными КН отличались от больных с нормальным когнитивным статусом более низкой ФА контралатеральных цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков (рис. 59 В, Г), а от больных с дизрегуляторным дефицитом – более высокой ФА контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и более низкой ФА нижнего фронто-окципитального пучка на противоположной стороне.

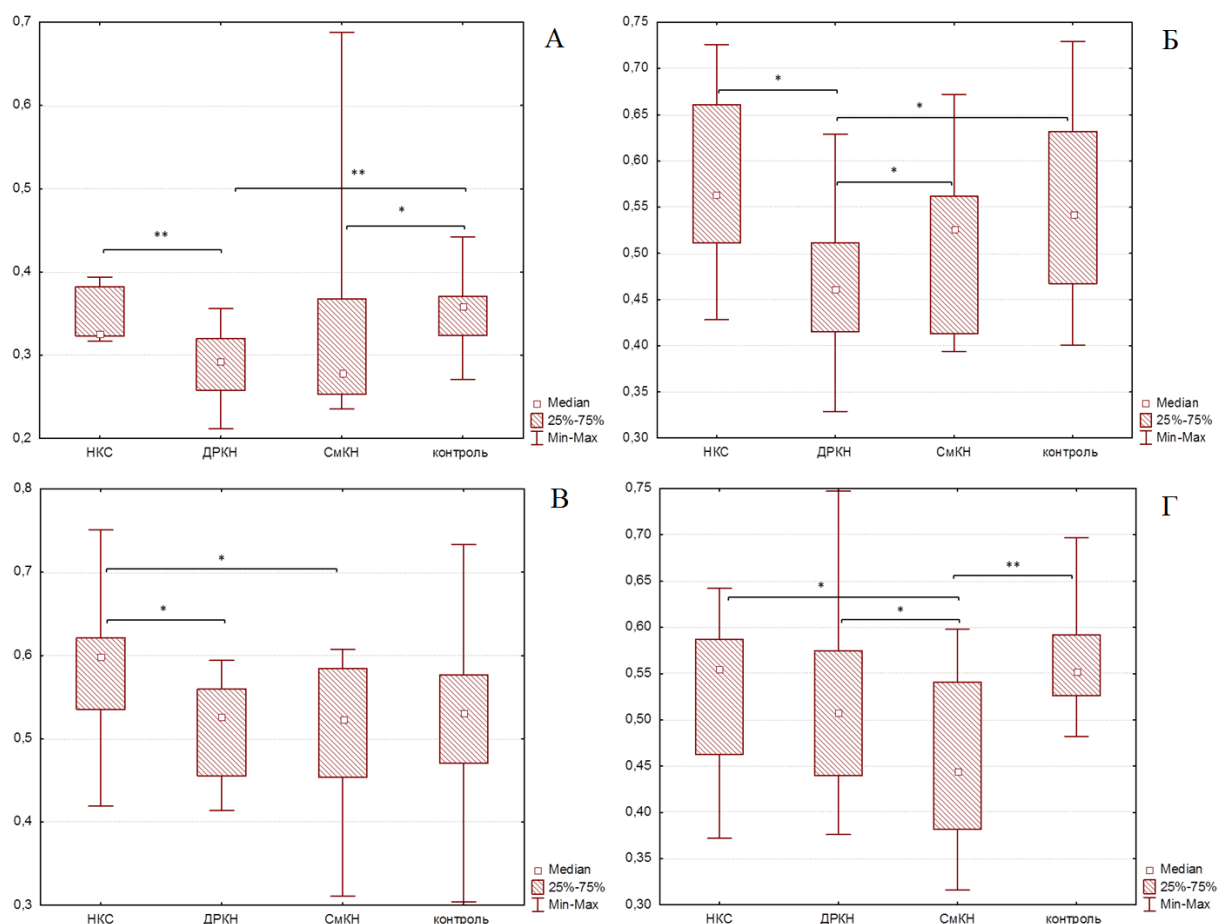


Рисунок 59. Фракционная анизотропия ипсилатерального таламуса (А), контралатеральной передней ножки внутренней капсулы (Б), контралатерального цингулярного (В) и нижнего фронто-окципитального (Г) пучков у инсультных пациентов с нормальным когнитивным статусом (НКС), дизрегуляторными когнитивными нарушениями (ДРКН), смешанными когнитивными нарушениями (СмКН) и лиц группы контроля.

6.6. Обсуждение результатов и заключение. У большинства пациентов отмечался частичный инфаркт передней циркуляции (РАСІ) с наличием в среднем одного очага вариабельного размера, который, преимущественно, располагался в глубоких отделах теменной доли. У значительной части пациентов вовлекались затылочная и височная доли. Наиболее часто отмечалось поражение овального центра, островка, а также таламуса и пограничных зон кровоснабжения. Непосредственное вовлечение в очаг гиппокампа выявлялось у 4% больных, то есть, менее чем у каждого 20 больного.

От группы контроля пациенты, перенесшие инсульт, отличались выраженностью лейкоареоза и гипотрофией гиппокампов. Основным фактором, связанным с размером очага, выраженностью лейкоареоза, внутренней гидроцефалии и объемом гиппокампов, явилась тяжесть инсульта. Данный факт можно интерпретировать таким образом, что у пациентов с выраженной лейкоэнцефалопатией и церебральной атрофией инсульт протекал тяжелее в связи с истощенными компенсаторными резервами. Все рассмотренные морфометрические показатели, в том числе, размер очага, за исключением объема гиппокампов, были связаны с уровнем образования, что подтверждает важность когнитивного резерва в развитии как хронических, так и острых структурных изменений мозга, которые являются базой формирования ПИКН. Кроме того, размер очага и выраженность лейкоареоза были ассоциированы с возрастом, что свидетельствует о высокой значимости данного фактора. К другим факторам, ассоциированным как с острыми, так и хроническими морфометрическими параметрами, относились уровень общего холестерина, ЛПНП, а также толщина КИМ и степень стенозирования внутренней сонной артерии.

Примечательно, что пациенты с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом, которые, как было указано в главе 3, характеризовались худшим состоянием практически всех познавательных сфер по сравнению с больными с лакунарным инсультом, имели больший размер очага и желудочков мозга. Несмотря на то, что, как было показано выше, пациенты с кардиоэмболическим инсультом характеризовались худшим результатом МоСА по сравнению с больными с атеротромботическим вариантом, различий в морфометрических показателях между ними не выявлено. Этот факт подтверждает представленную в главе 3 теорию ишемической толерантности.

Размер очага, выраженность лейкоареоза, а также внутренней гидроцефалии были преимущественно ассоциированы с глобальным когнитивным статусом, регуляторно-динамическими и зрительно-пространственными функциями. Причем, наиболее сильные взаимосвязи были характерны для объема желудочков мозга. Функция речи была также ассоциирована с хроническими изменениями мозга, но не связана с размером очага.

Состояние памяти не зависело от указанных морфометрических параметров. Таким образом, полученные нами данные, с одной стороны, согласуются с результатами исследований, которые продемонстрировали значимость острого очага в развитии ПИКН [263, 664, 846], а с другой, с результатами работ, показавших важную роль ПБВ, в частности, лейкоареоза [917, 853, 919, 926]. При этом, роль асимптомных инфарктов, на которую указывают некоторые исследования [698], в нашей работе оказалась далеко не столь значима.

Тогда как объем очага отличался только у пациентов с нормальным когнитивным статусом и умеренными КН, степень лейкоареоза и внутренней гидроцефалии позволяли дифференцировать больных с выраженными КН. Интересным и важным представляется тот факт, что достоверных церебральных морфометрических различий пациентов с умеренными и выраженными КН не выявлено. Последовательное снижение регуляторных функций отмечалось при увеличении степени лейкоареоза по шкале Fazekas. Объем боковых желудочков оказался наиболее информативным параметром при дифференциации пациентов с различными степенями регуляторных нарушений. Выявленная нами взаимосвязь между когнитивным статусом и дилатацией желудочков соотносится с данными других авторов, полученных на популяции лиц без инсульта, причем, вне зависимости от степени лейкоареоза [905]. Более того, показано, что объем боковых желудочков у лиц без инсульта частично объясняет домен-специфическую изменчивость когнитивных функций, а меньший объем гиппокампов ассоциирован с худшим состоянием всех исследованных когнитивных сфер вне зависимости от АРОЕ $\epsilon 4$ фенотипа и представленности ССФР [272].

Маркерами наиболее низкого глобального когнитивного статуса и регуляторно-динамических функций явились 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 характеризовались более низким показателем памяти и у них чаще встречались дисмнестические и смешанные КН, что согласуется с точкой зрения других ученых о роли церебральной атрофии как опосредующего влияние лейкоэнцефалопатии фактора [435, 563, 910, 924].

В целом, важно отметить, что размер очага, выраженность лейкоареоза и заместительной гидроцефалии оказывают схожее влияние на состояние когнитивных сфер, поражение которых является типичным для сосудистых КН. Это подтверждает высказанную Т. Pohjasvaara et al. гипотезу о взаимодействии данных феноменов в патогенезе ПИКН [926].

При оценке параметров диффузионно-тензорной трактографии было выявлено, что у пациентов с инсультом по сравнению с группой контроля отмечается снижение ФА обоих гиппокампов, ножек внутренней капсулы, верхних продольных и ипсилатерального нижнего фронтально-окципитального пучков, а также колена мозолистого тела. Таким образом, обследованные пациенты характеризовались, помимо описанной выше выраженной болезни мелких сосудов и атрофии медиальных отделов височных долей, также нарушением ее микроструктуры и снижением интегративности важных ассоциативных и проекционных трактов. При этом, ипсилатеральное инсульту полушарие было повреждено в большей степени и в нем отмечалось более выраженное снижение ФА всех исследованных зон за исключением цингулярного и нижнего фронтально-окципитального пучков. Таким образом, микроструктура указанных зон пораженного полушария может быть нарушена либо вследствие самого инфаркта мозга, либо вследствие хронической гипоперфузии и связанных с ней вторичных патологических процессов, например, ввиду стеноза ипсилатеральных артерий. К сожалению, адекватная оценка различий ФА между полушариями у пациентов с патогенетическими вариантами инсульта не возможна ввиду потери статистической мощности выборки. Целостность нижнего фронтально-окципитального пучка, по-видимому, непосредственно связана с инфарктом мозга в меньшей степени, но снижается при инсульте, вероятно, за счет воздействия фоновых сердечно-сосудистых факторов. Наконец, состояние цингулярного пучка, исходя из полученных результатов, не связано ни с повреждающим действием острого инфаркта, ни с инсультом в целом. Хотя, с другой стороны, более низкая интегративность тракта зависела от выраженности неврологического дефицита и повторного инсульта.

Полученные данные, в целом, согласуются с результатами отдельных исследований, в которых было показано, что при инсульте имеет место снижение интегративности белого вещества, что проявляется снижением ФА и уменьшением общего числа волокон, в частности, в нисходящих моторных трактах в задней ножке внутренней капсулы [812, 922]. В большом количестве работ также продемонстрировано, что микроструктура комиссуральных волокон мозолистого тела, соединяющих сенсомоторные и премоторные зоны коры, важна в процессе двигательного восстановления при инсульте [332, 619, 737, 863]. Также рядом исследователей выявлены изменения микроструктуры серого вещества при инсульте, в частности, таламуса [828] и гиппокампа. Так, Schaapsmeeders P. et al. (2015) показали, что у молодых пациентов (до 50 лет) с инсультом через 10 лет после мозговой катастрофы отмечается сниженная интегративность ипсилатерального гиппокампа, не связанная со снижением памяти. В качестве объяснений данного феномена авторы предложили теорию распространяющейся депрессии, согласно которой

вследствие нарушения ионного гомеостаза происходит транзиторное нарушение функции отдаленного участка мозга, приводящее ко вторичному нейрональному повреждению, а также разобщение гиппокампа вследствие поражения проводящих путей [569]. Нарушение микроструктуры таламуса также, вероятно, отражает его вторичную дегенерацию вследствие поражения отдаленного участка мозга [438].

В контексте выявленного нами нарушения микроструктуры проводящих трактов также следует отметить, что Yongxin Li et al. (2015) показали, что, в сравнении со здоровыми лицами, у пациентов с инсультом отмечаются значительные изменения межполушарных связей правой и левой моторной зон за счет вовлечения (снижения плотности потока) колена и тела мозолистого тела, передней таламической лучистости, нижнего фронтально-окципитального, цингулярного и верхнего продольного пучков. Данный факт может свидетельствовать об адаптивном ремоделировании функционально-значимого белого вещества мозга после инсульта [850].

Основными факторами, влияющими на микроструктуру изученных зон, явились возраст, пол, уровень образования, курение, дислипидемия, выраженность атеросклероза сонных артерий, гипертрофия миокарда, расширение камер сердца и фракция выброса. Кроме того, ФА исследованных зон была связана с выраженностью лейкоареоза и внутренней гидроцефалии, объемом гиппокампов, систолическим артериальным давлением при поступлении в стационар, тяжестью инсульта, повторным инсультом, а также уровнем ИЛ-6, ИЛ-10 и IGF-1. Примечательно, что тогда как микроструктура остальных зон интереса, особенно, нижнего фронтально-окципитального пучка и колена мозолистого тела была в значительной степени ассоциирована с показателями нейровоспаления, целостность цингулярного пучка была связана лишь с уровнем IGF-1. Таким образом, учитывая еще и наличие связи микроструктуры тракта с возрастом, представляется вероятным, что его дезинтеграция является преимущественно возраст-ассоциированной, тогда как дезинтеграция других исследованных зон – связанной с возрастом, воздействием сердечно-сосудистых факторов риска и самого инсульта. Данный вывод согласуется с результатами ряда исследований. Как было показано, старение цингулярного пучка начинается с обоих его концов на 2-м или 3-м десятилетии и постепенно прогрессирует в течение жизни, достигая значительной степени дегенерации на шестой декаде [136]. Данные изменения могут быть объяснены теорией ретрогенеза [360], согласно которой поздно-миелинизированные волокна, в частности, цингулярный пучок, более чувствительны к разрушению миелина, чем рано-миелинизированные [774, 937].

Обобщая информацию о путях поражения описанных трактов у пациентов в остром периоде инсульта можно предположить несколько возможных механизмов. Во-первых, следует отметить, что снижение ФА тракта отражает нарушение направленности и интегральности его микроструктуры, а, именно, аксонов, миелина и микротрубочек, и, в целом, является индикатором демиелинизации [136]. Демиелинизация тракта может развиваться вследствие влияния очага острого инфаркта, в том числе, за счет нейровоспаления. Данный механизм соотносится с результатами исследования, согласно которому лакунарные инфаркты связаны с нарушением целостности трактов пораженного белого вещества, которое распространяется на сантиметры от изначального очага. Эти нарушения независимо от размера очага могут вносить вклад в развитие КН у пациентов с подкорковыми инсультами [842]. Данную гипотезу также подтверждают выявленные нами взаимосвязи между состоянием наиболее заинтересованных трактов с показателями нейровоспаления. Избирательность поражения трактов может быть связана с упомянутой выше теорией ретрогенеза [360].

Во-вторых, поражение трактов может протекать по механизму ретроградной валлеровой дегенерации [359]. В-третьих, показано, что функциональные связи мозга являются предиктором структурных связей и наоборот [693, 741]. Поэтому нарушение микроструктуры трактов может постепенно развиваться вследствие первоначально функциональных нарушений нейрональных сетей после инсульта [247, 376, 439]. Выдвинута гипотеза о том, что связанная с инсультом дисфункция определенного участка мозга может распространяться на связанные с ней не поврежденные зоны обоих полушарий [630, 742]. Кроме того, изменение микроструктуры трактов может происходить вследствие нейропластических изменений в ответ на физическую неактивность или, напротив, тренировку [405, 651, 878].

Глобальный когнитивный статус был ассоциирован с микроструктурой ипсилатерального таламуса, контралатерального цингулярного и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков. ФА указанных трактов, а также валика мозолистого тела была связана с состоянием регуляторных процессов. Помимо данных трактов, интегративность контралатерального стриатума и ипсилатеральных гиппокампа и передней ножки внутренней капсулы влияла на зрительно-пространственные функции. Состояние обоих цингулярных и нижних фронто-окципитальных пучков, а также контралатерального гиппокампа было ассоциировано с семантическим кодированием памяти. Таким образом, основными зонами интереса, ФА которых была ассоциирована с состоянием большинства познавательных сфер, явились ипсилатеральный очагу нижний фронто-окципитальный пучок и противоположный цингулярный пучок.

Роль противоположного полушария в процессе восстановления оставалась противоречивой [18, 308, 562]. В настоящем же исследовании однозначно показано, что когнитивный статус после инсульта во многом зависит от интегративного белого вещества интактного полушария, что, по-видимому, отражает компенсаторные возможности нейронных сетей мозга. Выявленные нами закономерности в целом согласуются с результатами исследования R. Dacosta-Aguayo et al. (2014), которое показало, что пациенты с инсультом и плохим когнитивным исходом характеризуются сниженной ФА нескольких зон интактного полушария головного мозга, тогда как больные с хорошим когнитивным исходом имеют снижение показателя только в зоне колена мозолистого тела [813].

Интегративность цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков может служить маркером различных степеней глобального когнитивного дефицита, а ФА последнего – также маркером выраженности регуляторных нарушений. По мере углубления познавательного дефицита наблюдается вовлечение определенных трактов и зон. Так если дезинтеграция гиппокампов и верхних продольных пучков наблюдалась уже на этапе легких КН, то таламус, передняя ножка внутренней капсулы, колено мозолистого тела и нижние фронто-окципитальные пучки вовлекались на стадии умеренных КН, а стриатум, валик мозолистого тела и цингулярные пучки – при выраженном познавательном дефиците. Выявленная закономерность соответствует, в частности, результатам исследования, в котором показана предиктивная роль средней диффузии гиппокампа, отражающей его волюметрические и коннекционные изменения, в ранней идентификации лиц, имеющих повышенный риск развития ПИКН и постинсультной деменции [296]. Примечательно, что, согласно полученным данным, при развитии ПИКН вовлечение цингулярных пучков происходит в последнюю очередь, тогда как известно, что они компрометируются в самом начале развития альцгеймеровских умеренных КН [685], а также у пациентов с субъективными КН [437]. Раннее вовлечение при альцгеймеровских умеренных КН характерно и для валика мозолистого тела, относящегося вместе с задней частью цингулярного пучка к задним проводящим трактам [865].

Таким образом, у пациентов с ПИКН в отличие от больных с БА нарушение микроструктуры задних проводящих трактов наблюдается на стадии выраженного когнитивного дефицита, что, вероятно, свидетельствует о разной последовательности патологического процесса. Выявленное нами наличие грубых КН у пациентов с нарушением микроструктуры цингулярного пучка может быть связано как с их возрастом, большей представленностью повреждающих сердечно-сосудистых факторов, а также с

низкими компенсаторными возможностями сетей мозга. Последнее согласуется с гипотезой de Lange A.G. et al. (2016), согласно которой интегральность белого вещества головного мозга может являться маркером способности к адаптации в ответ на когнитивное снижение при старении [921], а, следовательно, и при инсульте.

На основании обобщенной оценки морфометрических и трактографических показателей было показано, что пациенты с инсультом без КН отличались от здоровых лиц большим лейкоареозом, а также гипотрофией и дезинтеграцией обоих гиппокампов. От группы контроля пациенты с дизрегуляторными КН отличались большей выраженностью лейкоареоза, а также сниженной ФА ипсилатерального таламуса, обоих гиппокампов, передних и ипсилатеральной задней ножки внутренней капсулы, валика мозолистого тела и ипсилатерального верхнего продольного пучка. Пациенты со смешанными КН по сравнению с группой контроля характеризовались большим лейкоареозом и гипотрофией гиппокампов, а также сниженной ФА таламуса на стороне очага, гиппокампов, колена мозолистого тела, верхних продольных и нижних фронто-окципитальных пучков.

От пациентов с инсультом, перенесших инсульт без КН, больные с дизрегуляторными КН отличались большим размером очага, более выраженным лейкоареозом и внутренней гидроцефалией, а также более низкой ФА ипсилатерального таламуса, контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и цингулярного пучка. Больные со смешанными КН отличались от пациентов с инсультом, но без КН более выраженным лейкоареозом и внутренней гидроцефалией, а также более низкой ФА контралатеральных цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков. Пациенты со смешанными КН по сравнению с больными с дизрегуляторными КН характеризовались меньшим очагом, а также более высокой ФА контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и более низкой ФА нижнего фронто-окципитального пучка на противоположной стороне.

Полученные данные, в целом, соотносятся с результатами исследования, согласно которым пациенты с амнестическим мультифункциональным вариантом умеренных КН (соответствует смешанным КН в нашем исследовании) имели сниженную ФА различных трактов по сравнению со здоровыми лицами и больными с амнестическим монофункциональным вариантом [355]. С другой стороны, приведенные нами данные указывают на то, что пациенты с дизрегуляторными и смешанными нарушениями отличаются от пациентов с инсультом и нормальным когнитивным статусом количеством вовлеченных зон мозга, а между собой – комбинацией их поражения. Так, поражение ипсилатерального таламуса, гиппокампов, контралатерального цингулярного

и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков являлось основой обоих вариантов познавательного дефицита, тогда как вовлечение передней ножки внутренней капсулы и валика мозолистого тела характерно для дизрегуляторного типа КН, а двустороннее поражение длинных продольных ассоциативных трактов – верхнего продольного и нижнего фронто-окципитального пучков, а также колена мозолистого тела – для смешанного варианта (табл.47).

Ассоциации микроструктуры серого вещества головного мозга с когнитивными нарушениями показаны в отдельных исследованиях. Так G. Stebbins et al. (2008) с использованием метода воксельной морфометрии выявили, что у пациентов с ПИКН в остром периоде инсульта по сравнению с больными с инсультом без КН отмечается значительное снижение объема серого вещества таламуса и менее выраженная, но значимая атрофия в цингулярной извилине, а также лобной, височной, теменной и затылочной долях. При этом у пациентов с редукцией серого вещества таламуса отмечался мультидоменный когнитивный дефицит с нарушением регуляторных и мнестических функций, что отражает мультимодальную релейную роль таламуса [438] и полностью соответствует полученным нами данным. Кроме того, показано, что у пациентов с сосудистыми умеренными КН отмечается потеря серого вещества в таламусе и хвостатом ядре [811].

Полученные нами данные о роли дезинтеграции трактов, осуществляющих интрацеребральные коммуникации, в развитии дизрегуляторных ПИКН соотносятся с результатами исследования JNSg N.Y. et al. (2016), которыми показано, что у пациентов с подкорковыми сосудистыми КН отмечается снижение ФА таламической лучистости с обеих сторон, цингулярного пучка, верхнего продольного пучка, крючковидного пучка, кортикоспинального тракта и левого нижнего фронто-окципитального пучка, которое ассоциировано с КН [876]. Схожие данные о связи микроструктурной целостности ассоциативных и коллозальных трактов с регуляторными и нейродинамическими функциями у лиц различного возраста без КН и инсульта были получены и другими исследователями [133, 134, 166, 365].

Выявленная нами заинтересованность передней ножки внутренней капсулы у пациентов с данным типом ПИКН согласуется с данными о том, что поражение таламических проекционных трактов, формирующих лобно-подкорковые нейрональные круги, может быть предиктором снижения скорости психических процессов у пациентов с возраст-ассоциированной болезнью мелких сосудов [27, 802] и подтверждает значимость «синдрома разобщения» для развития данного варианта КН [21, 23, 814].

Как было сказано выше, смешанные КН сопряжены с двусторонним поражением верхнего продольного и нижнего фронто-окципитального пучков, то есть, длинных трактов, лежащих вдоль передне-задней оси мозга. Данное поражение также наблюдается у пациентов с возраст-ассоциированными КН [252]. Следует заметить, что верхний продольный пучок представляет собой многокомпонентный тракт, проходящий в передне-заднем направлении [770], который функционально связан с процессами планирования и инициации [424, 655]. То есть, двустороннее поражение данного тракта может быть основой регуляторного компонента смешанных КН и, вероятно, свидетельствует о диффузности церебрального поражения.

Нижний фронто-окципитальный тракт представляет собой пучок волокон, связывающий лобные доли с задней частью теменных и височных долей, а также с затылочными долями [727], который вовлечен, в частности, в речевые и зрительно-пространственные функции [743]. Полученные нами данные об универсальной роли ипсилатерального нижнего фронто-окципитального тракта в развитии ПИКН согласуются с результатами исследования, в котором показано, что у лиц без инсульта и деменции пожилого возраста низкая ФА ассоциативных трактов, в первую очередь, нижнего фронто-окципитального пучка, связана с худшими когнитивными показателями, а именно, скоростью психических процессов, исполнительными функциями, моторной скоростью, но не сопряжена с состоянием памяти [133, 141.]. Примечательно, что левый пучок наравне с передней таламической лучистостью играет решающую роль в функционировании семантической системы (язык, распознавание и использование объектов, логическое мышление) [930]. Таким образом, двустороннее поражение данного тракта у пациентов со смешанными КН может отчасти объяснить наличие мнестического дефицита нарушением семантической сети, которое, вероятно, связано с результатами тестов на вербальную память.

Наконец, неспецифическую роль в развитии умеренных и выраженных ПИКН имела микроструктура цингулярного пучка, который содержит множество коротких и длинных связей, в частности, с цингулярной корой, ядрами таламуса, префронтальной корой, островком, парагиппокампальной корой, миндалиной [370]. Тракт, как было установлено, играет важную роль в обеспечении когнитивного контроля [841] наравне с префронтальной корой [728]. Так, показано, что дорсальный участок передней цингулярной коры вовлечен в контроль целенаправленного поведения, поддержание внимания на поставленной задаче, обеспечение гибкости ответа на стимулы [115, 460], что, вероятно, служит основой взаимосвязи его дезорганизации с регуляторными нарушениями. Кроме того, являясь одной из частей круга Пейпеца и соединяя другие

отделы мозга с ретроспленальной корой, пучок участвует в обучении и эпизодической памяти [892], что также может объяснить значимость его поражения у пациентов со смешанными КН.

Таким образом, КН в остром периоде заболевания ассоциированы с микроструктурным поражением головного мозга, в частности, длинных ассоциативных трактов (нижний фронто-окципитальный пучок, цингулярный пучок), мозолистого тела и таламуса, которое, в свою очередь, может быть связано с процессами нейровоспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) и нейрорепарации (IGF-1). Важную роль в развитии ПИКН имеют также макроструктурные изменения головного мозга, в частности, размер очага инфаркта, выраженность лейкоареоза, объем желудочков и гиппокампов.

Глава 7. Динамика и прогнозирование когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта

7.1. Общая характеристика пациентов, наблюдавшихся в динамике. В рамках настоящего исследования в динамике было обследовано 69 пациентов (47 мужчин и 22 женщины), которым на момент инсульта было $62,6 \pm 7,9$ лет (от 44 до 78). 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 год. Данным больным проводилось комплексное нейropsychологическое тестирование, а также оценка концентрации 6-COMT 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 ишемический инсульт.

7.2. Динамика когнитивного статуса пациентов первой подгруппы. Динамика неврологического и когнитивного статуса пациентов подгруппы 1 представлена в табл. 49.

Таблица 49. Динамика неврологического и когнитивного статуса пациентов подгруппы 1.

Показатель	Визит 1	Визит 2	p
NIHSS	2 (2;4)	0 (0;1)	0,013
MMSE	28 (26;29)	28,5 (27;30)	0,55
FAB	15 (13;16)	16,5 (15;18)	0,096
ТШ	87,5 (69;110)	110 (70;143)	0,44
ТРЧ	9 (7;9)	10 (8,5;10)	0,18
СВБ	13 (11;16)	15 (12;18)	0,75
ТПС	5 (5;5)	5 (4,5;5)	0,62

Как представлено в табл. 49, за время наблюдения статистически значимого изменения результатов когнитивных тестов не наблюдалось. Динамика когнитивного статуса у отдельных больных представлена в табл. 50.

Таблица 50. Динамика когнитивного статуса отдельных пациентов подгруппы 1.

Пациент	Возраст*	NIHSS*	MMSE		MMSE Δ	FAB		FAB Δ	МШР
			1	2		1	2		
1	56	3	27	30	+3	16	18	+2	0
2	52	12	25	29	+4	13	15	+2	1
3	71	3	24	28	+4	13	14	+1	0
4	69	4	29	27	-2	14	18	+4	0
5	61	2	29	30	+1	17	16	+1	0
6	57	6	29	29	0	15	18	+3	1
7	64	2	28	30	+2	16	18	+2	0
8	55	3	28	25	-3	15	16	+1	0
9	54	3	30	30	0	17	18	+1	0
10	55	2	28	27	-1	17	18	+1	0
11	61	2	27	27	0	15	12	-3	1
12	70	4	26	27	+1	12	17	+5	1
13	44	2	29	26	-3	16	16	0	1
14	66	2	25	29	+4	13	12	-1	0

Как представлено в табл. 50, негативная динамика когнитивного статуса наблюдалась у 4 из 14 пациентов, положительная – у 7 больных, и у 3 пациентов когнитивный статус не изменился.

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-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 лет, средний возраст составил $63,4 \pm 7,9$ 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 ишемический инсульт.

7.3. Анализ динамики когнитивного статуса и определяющих ее показателей во второй подгруппе. Динамика неврологического и когнитивного статуса пациентов подгруппы 2 представлена в табл. 51.

Таблица 51. Динамика неврологического и когнитивного статуса 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
FAB	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

Как представлено в табл. 51, за время наблюдения статистически значимого изменения результатов большинства когнитивных тестов не наблюдалось, за исключением возрастания показателя теста пяти слов.

При анализе изменений результатов MMSE было выявлено, что у 17 пациентов (31%) отмечалось его снижение, у 20 пациентов (36%) – возрастание и у 18 обследованных (33%) когнитивный статус не изменился.

Пациенты с положительной динамикой когнитивного статуса характеризовались более низким результатом MMSE в остром периоде по сравнению с больными с дальнейшим стабильным течением ($p=0,001$) (рис. 60) и не отличались по возрасту и тяжести инсульта.

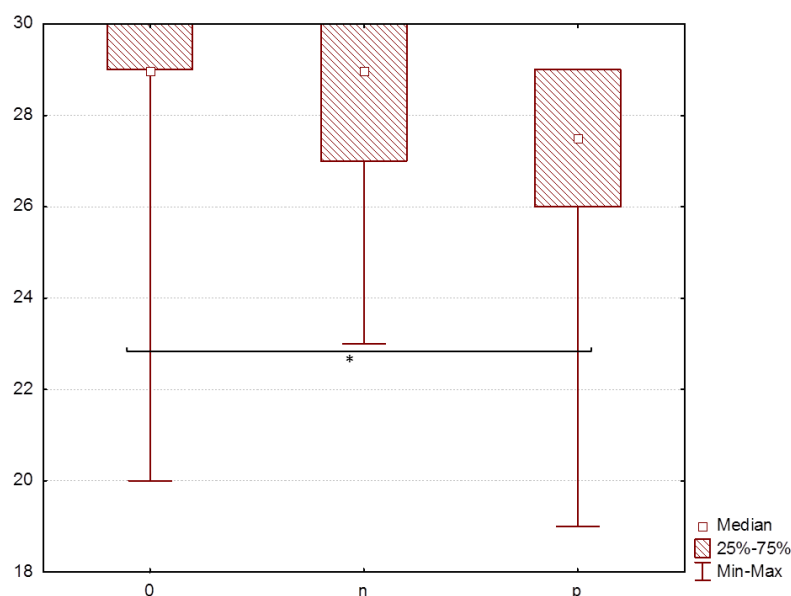


Рисунок 60. Результат MMSE в остром периоде у пациентов с различными вариантами динамики когнитивного статуса (0 – стабильное течение, n – отрицательная динамика, p – положительная динамика).

Результаты корреляционного анализа клинических и инструментальных данных острого периода и когнитивного статуса в восстановительном периоде, а также его динамики, представлены в табл. 52 и 53.

Таблица 52. Результаты корреляционного анализа факторов, влияющих на когнитивный статус при повторном осмотре.

Факторы, оцененные в остром периоде	MMSE	MoCA	FAB	ТШ	ТРЧ	СВБ	ТПС
Возраст	r=-0,29; p=0,019	r=-0,37; p=0,006	r=-0,35; p=0,005	r=0,48; p=0,003	NS	r=-0,29; p=0,038	NS
Образование	NS	NS	r=0,27; p=0,039	NS	NS	r=0,30; p=0,034	NS
NIHSS пост.	r=-0,48; p=0,002	NS	r=-0,39; p=0,022	NS	NS	NS	r=-0,53; p=0,005
САД при поступлении	NS	NS	r=0,37; p=0,032	NS	NS	NS	NS
ЛПВП	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=0,37; p=0,031
ФНОα (ликвор)	NS	NS	NS	r=0,52; p=0,016	NS	NS	NS
ФНОα (сыворотка)	NS	NS	r=-0,46; p=0,006	NS	NS	NS	r=-0,42; p=0,037
ИЛ-4 (сыворотка)	NS	NS	NS	NS	r=-0,50; p=0,017	NS	NS
6-COMT	NS	NS	NS	NS	NS	r=0,31; p=0,046	NS
КИМ	r=-0,28; p=0,042	r=-0,36; p=0,022	r=-0,31; p=0,026	NS	r=-0,46; p=0,002	r=-0,45; p=0,003	r=-0,32; p=0,039
Стеноз ВСА ипсил.	r=-0,50; p=0,0003	r=-0,41; p=0,021	r=-0,58; p=0,0001	r=0,56; p=0,002	NS	r=-0,47; p=0,016	NS
SCORE	NS	NS	NS	NS	r=-0,31; p=0,026	NS	NS
ГШД	NS	r=-0,37; p=0,014	NS	r=0,51; p=0,004	r=-0,35; p=0,019	r=-0,32; p=0,038	r=-0,37; p=0,014
Личностная тревожность	NS	r=-0,44; p=0,015	NS	r=0,59; p=0,006	r=-0,36; p=0,045	r=-0,39; p=0,032	r=-0,40; p=0,037
Площадь лейкоареоза	r=-0,52; p=0,002	r=-0,45; p=0,026	NS	NS	NS	NS	NS
Объем желудочков	r=-0,58; p=0,0001	NS	NS	r=0,68; p=0,003	NS	NS	r=-0,42; p=0,025
Объем гиппокампа	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=0,37; p=0,049
ФА скорл. ипсил.	NS	NS	NS	r=-0,58; p=0,036	NS	NS	NS
ФА гиппокампа контр.	NS	NS	NS	r=0,71; p=0,007	NS	NS	NS
ФА МТ	NS	NS	NS	r=-0,64; p=0,003	NS	NS	r=0,59; p=0,003

колена				p=0,017			p=0,015
ФА тела мозолистого тела	NS	NS	NS	r=0,58; p=0,038	NS	r=-0,51; p=0,044	NS
ФА валика мозолистого тела	r=0,42; p=0,039	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ФА ПНВК контр.	NS	r=-0,56; p=0,029	NS	NS	NS	NS	NS
ФА ЦП контр.	r=0,44; p=0,026	r=0,77; p=0,001	NS	r=-0,60; p=0,031	r=0,53; p=0,023	r=0,69; p=0,003	r=0,57; p=0,020
ФА ВПП ипсил.	r=0,48; p=0,015	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ФА ВПП контр.	NS	r=-0,56; p=0,030	NS	NS	NS	NS	NS
ФА НФОП ипсил.	NS	NS	NS	NS	r=0,74; p=0,0004	NS	NS
ФА НФОП контр.	NS	NS	NS	NS	r=0,62; p=0,006	NS	NS

САД – систолическое артериальное давление, ВСА – внутренняя сонная артерия, ГШД – гериатрическая шкала депрессии.

Как представлено в табл. 52, к числу факторов, ассоциированных с низким глобальным когнитивным статусом при повторном визите, относились больший возраст и выраженность неврологического дефицита, атеросклероз БЦА, большая площадь лейкоареоза и объем желудочков мозга, нарушение микроструктуры валика мозолистого тела, обоих цингулярных и ипсилатерального верхнего продольного пучка. Примечательно, что более высокая ФА передней ножки внутренней капсулы и верхнего продольного пучка интактного полушария были сопряжены с низким глобальным когнитивным статусом в динамике. Кроме того, глобальные когнитивные показатели при повторном осмотре были связаны с большей гипотимией и личностной тревожностью в остром периоде.

Низкие показатели регуляторно-динамических функций в восстановительном периоде также были ассоциированы с более низким уровнем образования, меньшим систолическим артериальным давлением при поступлении, большей сывороточной и ликворной концентрацией ФНО α , атеросклерозом внутренних сонных артерий, расширением желудочков, нарушением микроструктуры ипсилатеральной скорлупы, колена мозолистого тела и контралатерального цингулярного пучка, а также эмоциональными нарушениями. Более низкое внимание было связано с большей фракционной анизотропией противоположного очагу гиппокамп и тела мозолистого тела. Состояние зрительно-пространственных функций не зависело от возраста, уровня образования пациентов и тяжести инсульта, но было связано с концентрацией ИЛ-4 в сыворотке, суммарным сердечно-сосудистым риском, эмоциональными нарушениями,

целостностью контралатерального цингулярного и обоих нижних фронто-окципитальных пучков. Низкая вербальная беглость в восстановительном периоде была также связана с низким уровнем 6-COMT, низкой фракционной анизотропией контралатерального цингулярного пучка и высокой фракционной анизотропией тела мозолистого тела. Наконец, низкий результат теста пяти слов в динамике был ассоциирован с тяжестью инсульта, низким уровнем ЛПВП, высокой сывороточной концентрацией ФНО α , атеросклерозом сонных артерий, расширением желудочков и гипотрофией гиппокампа, дезинтеграцией колена мозолистого тела и контралатерального цингулярного пучка, а также эмоциональными расстройствами.

Таблица 53. Взаимосвязь динамики результатов когнитивных тестов за период наблюдения с клиническими, инструментальными и лабораторными данными в остром периоде инсульта.

Факторы, оцененные в остром периоде	MMSE Δ	MoCA Δ	FAB Δ	ТШ Δ	ТРЧ Δ	СВБ Δ	ТПС Δ
Возраст	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Число лейкоцитов	$r=-0,33$; $p=0,035$	NS	NS	NS	$r=-0,36$; $p=0,025$	NS	NS
Число лимфоцитов	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,52$; $p=0,003$
СОЭ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,54$; $p=0,002$
Гликемия	NS	NS	$r=-0,39$; $p=0,049$	NS	NS	NS	NS
Альбумин	NS	NS	NS	NS	NS	$r=0,57$; $p=0,007$	NS
Креатинин	NS	NS	$r=0,42$; $p=0,024$	NS	$r=-0,48$; $p=0,010$	NS	NS
АЧТВ	$r=0,32$; $p=0,045$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
СРП	$r=-0,44$; $p=0,008$	NS	NS	NS	$r=-0,54$; $p=0,004$	NS	NS
САД при поступлении	NS	$r=0,48$; $p=0,027$	NS	NS	NS	NS	NS
ИЛ-6 с	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=0,53$; $p=0,020$
ИЛ-10 с	NS	NS	NS	$r=-0,49$; $p=0,018$	NS	NS	NS
ИЛ-4 с	NS	$r=0,68$; $p=0,005$	NS	NS	NS	NS	NS
6-COMT	$r=0,30$; $p=0,071$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Стеноз КОСА	$r=0,54$; $p=0,012$	NS	NS	NS	NS	NS	$r=0,46$; $p=0,042$
МЖП	NS	NS	NS	NS	$r=-0,60$; $p=0,003$	NS	NS
SCORE	NS	NS	NS	NS	$r=-0,54$; $p=0,012$	NS	NS
Размер очага	NS	$r=-0,39$; $p=0,042$	NS	NS	NS	NS	NS
Fazekas	NS	NS	$r=-0,47$; $p=0,007$	NS	NS	NS	$r=-0,46$; $p=0,041$

ФА МТ _т	NS	NS	$r=0,57$; $p=0,040$	NS	NS	NS	NS
ФА МТ _в	NS	$r=0,66$; $p=0,015$	NS	NS	NS	NS	NS

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время, САД – систолическое артериальное давление, КОСА – контралатеральная общая сонная артерия, МЖП – межжелудочковая перегородка.

Как представлено в табл. 53, предикторами отрицательной динамики глобального когнитивного статуса в течение периода наблюдения явились такие показатели острого периода инсульта как гипокоагуляция, более низкое артериальное давление при поступлении, меньшая степень стенозирования контралатеральной внутренней сонной артерии, больший размер очага, более высокий уровень СРП и низкая концентрация ИЛ-4 в сыворотке, а также дезинтеграция валика мозолистого тела. Снижение регуляторно-динамических функций при повторном визите было ассоциировано с гипергликемией, более низким содержанием креатинина, большим уровнем ИЛ-10 в сыворотке, большей выраженностью лейкоареоза и дезинтеграцией тела мозолистого тела. Негативная динамика зрительно-пространственных функций была связана с лейкоцитозом, большим уровнем креатинина и СРП, большими толщиной межжелудочковой перегородки и суммарным сердечно-сосудистым риском, а отрицательная динамика вербальной беглости – с более низким содержанием альбумина сыворотки. Снижение результата теста пяти слов за время наблюдения ассоциировано с большими числом лимфоцитов крови и СОЭ, более низким уровнем ИЛ-6 в сыворотке, меньшей степенью стеноза контралатеральной внутренней сонной артерии, а также более выраженным лейкоареозом.

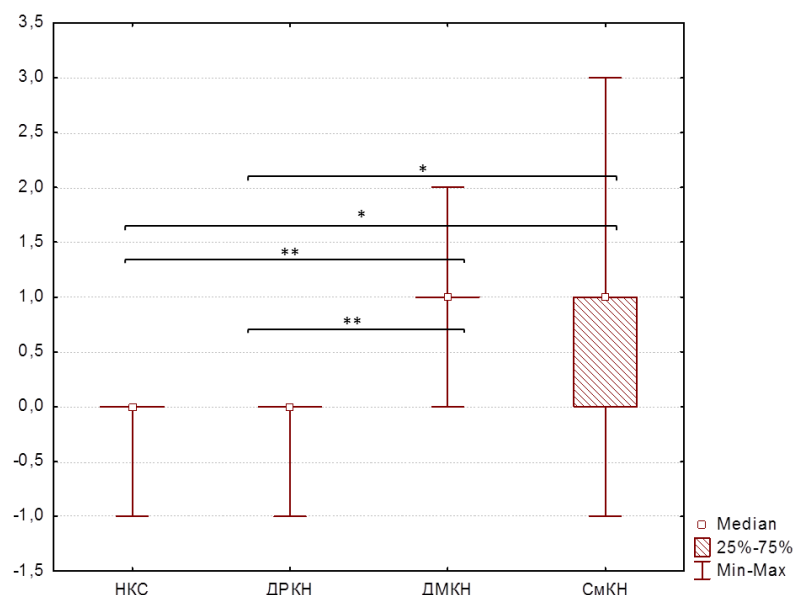


Рисунок 61. Динамика результата теста пяти слов в восстановительном периоде у пациентов с разными нейропсихологическими вариантами ПИКН в остром периоде инсульта.

Как представлено на рис. 61, у пациентов с дисмнестическими и смешанными КН наблюдалась положительная динамика теста пяти слов (увеличение результата на 1 слово), тогда как у больных с нормальным когнитивным статусом и дизрегуляторными КН результат теста не изменился ($p=0,001$).

Различия некоторых показателей острого периода в зависимости от динамики MMSE в течение наблюдения представлены на рис. 62.

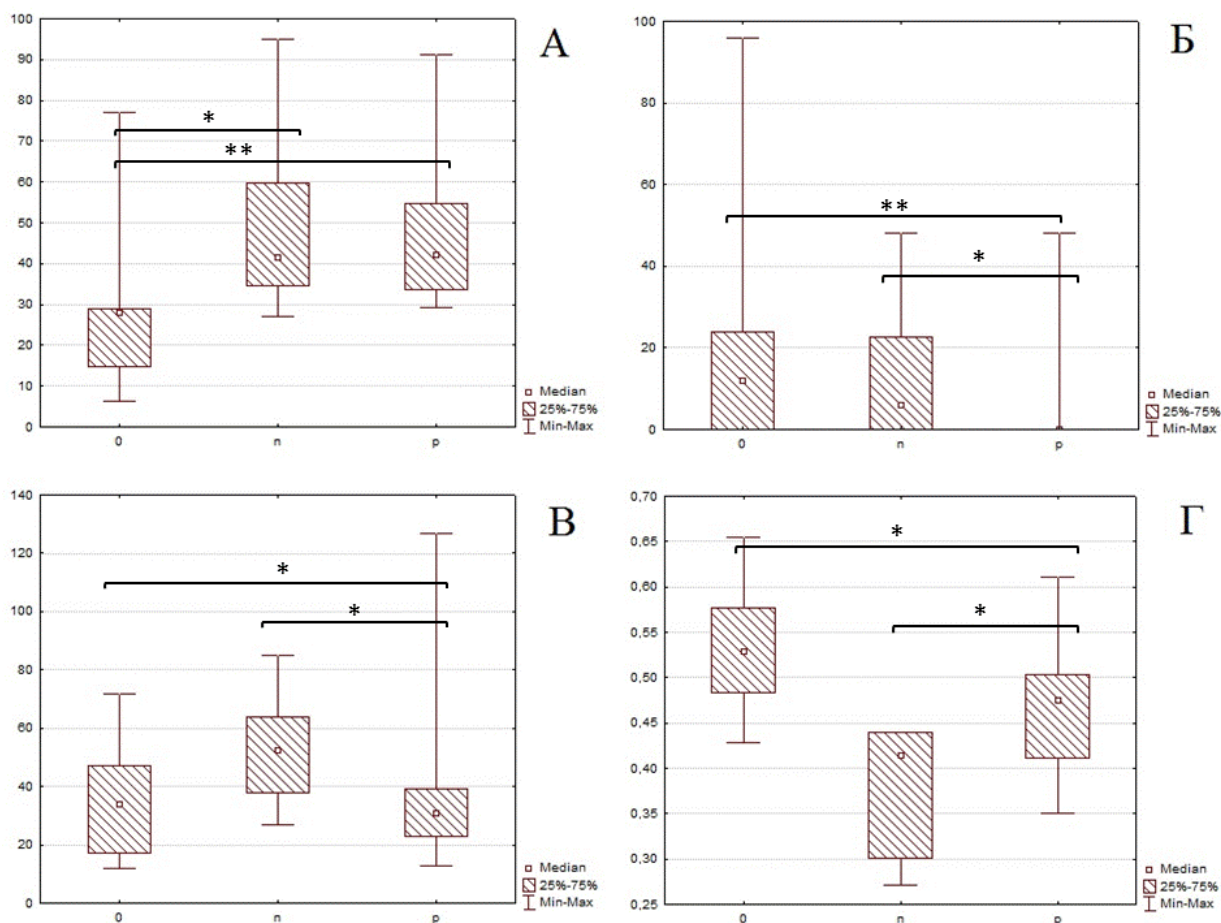


Рисунок 62. Различия между пациентами со стабильным когнитивным статусом (0), его отрицательной (n) и положительной (p) динамикой по результатам MMSE в показателях ИЛ-6 в ликворе (а), СРП (б), объема боковых желудочков (в) и фракционной анизотропии ипсилатерального верхнего продольного пучка (г) в остром 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 объем боковых желудочков ($p=0,024$; $p=0,041$) по сравнению с больными с отрицательной динамикой и стабильным течением. Наибольшая ФА ипсилатерального

верхнего продольного пучка выявлена у больных со стабильным когнитивным статусом ($p=0,016$), а наименьшая – у пациентов с отрицательной его динамикой ($p=0,049$).

Кроме того, пациенты с негативной динамикой когнитивного статуса характеризовались более низким уровнем 6-COMT в моче ($p=0,033$), более низким содержанием ЛПВП ($p=0,039$), большей выраженностью стеноза ипсилатеральной внутренней сонной артерии ($p=0,035$) 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. 63).

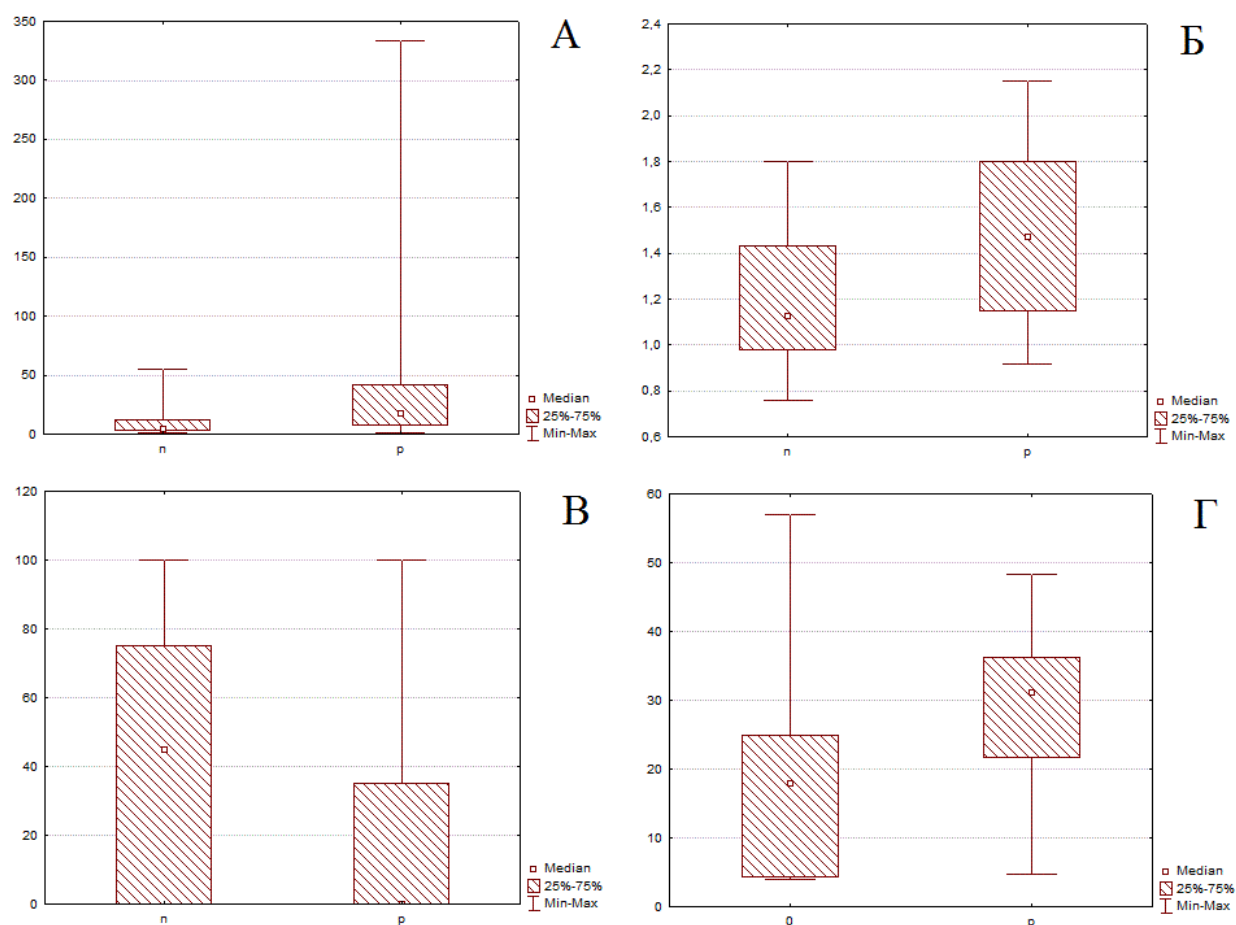


Рисунок 63. Различия между пациентами со стабильным когнитивным статусом (0), его отрицательной (n) и положительной (p) динамикой по результатам MMSE в показателях 6-COMT (а), ХС ЛПВП (б), стеноза ипсилатеральной внутренней сонной артерии (в) и концентрации ИЛ-10 в ликворе (г) в остром периоде инсульта.

7.4. Взаимосвязь цитокиновых профилей в остром периоде инсульта и когнитивного статуса в восстановительном периоде.

Различия в динамике MMSE за период наблюдения и в результате MMSE при повторном осмотре в зависимости от цитокиновых профилей в остром периоде инсульта представлены на рисунке 64.

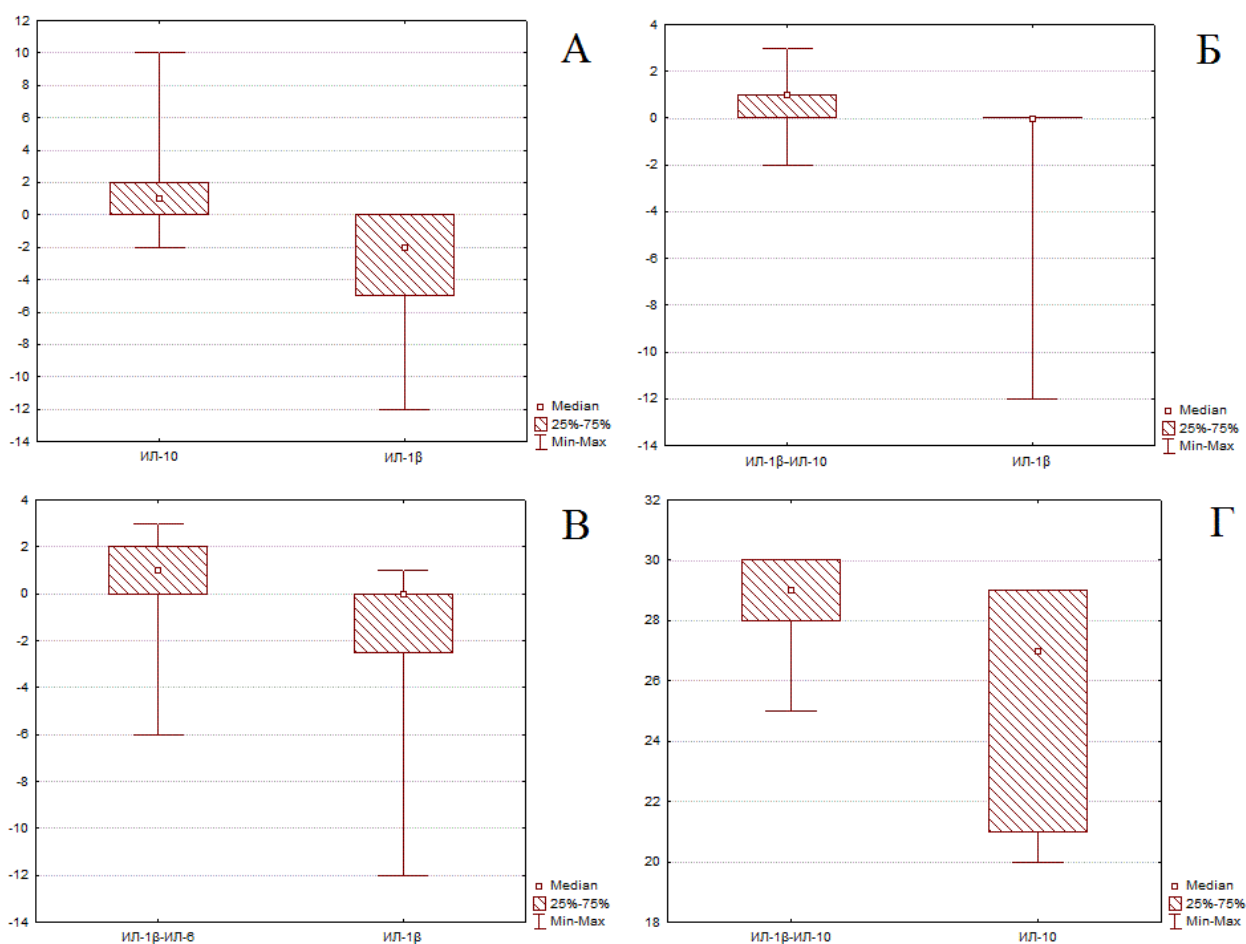


Рисунок 64. Различия в динамике MMSE за период наблюдения (А-В) и в результате MMSE при повторном осмотре (Г) в зависимости от цитокиновых профилей в остром периоде инсульта. А, В – сыворотка. Б, Г – ликвор.

Как отражено на рис. 64, при доминировании ИЛ-10 над ИЛ-1β в сыворотке в остром периоде наблюдалась 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-1β когнитивный статус оставался неизменным ($p=0,043$). Аналогичная зависимость наблюдалась для сочетания активности ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке ($p=0,015$). Кодоминантность ИЛ-1β и ИЛ-10 в ликворе также была ассоциирована с высоким

результатом MMSE при повторном осмотре, тогда как доминантность ИЛ-10 – с более низким ($p=0,027$).

Представленные выше различия пациентов с вариантами динамики когнитивного статуса условно обобщены в табл. 54.

Таблица 54. Предикторы динамики когнитивного статуса по шкале MMSE.

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

Взаимосвязь цитокинового профиля в остром периоде и регуляторных функций в восстановительном представлена на рис. 65.

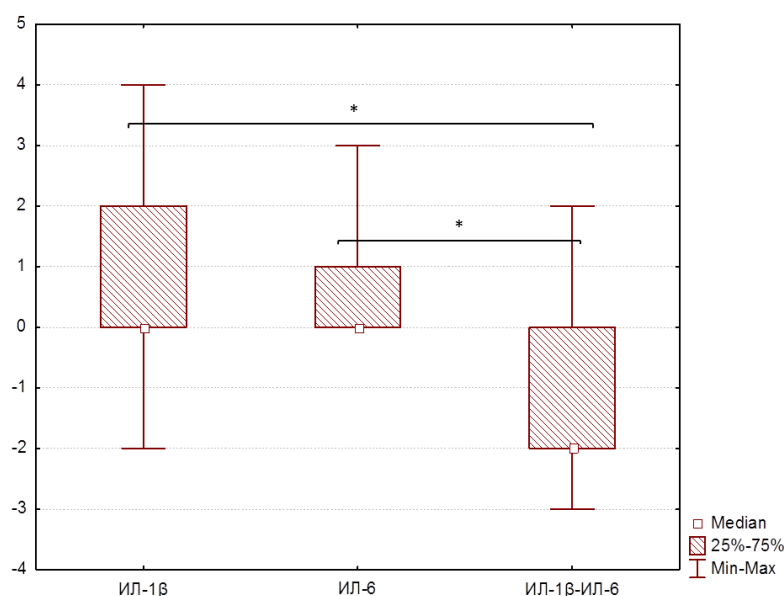


Рисунок 65. Различия в динамике FAB за период наблюдения в зависимости от цитокинового профиля.

Как отражено на рис. 65, пациенты с кодоминантностью ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке характеризовались отрицательной динамикой регуляторных функций (минус 2 балла) в сравнении с больными с доминантностью одного из цитокинов ($p=0,036$; $p=0,039$).

7.5. Интегральные модели прогнозирования когнитивного статуса в восстановительном периоде. С целью выявления наиболее значимых взаимосвязей показателей острого периода инсульта с состоянием отдельных познавательных сфер в восстановительном периоде был выполнен регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 55.

Таблица 55. Регрессионные модели прогнозирования результата когнитивного статуса при повторном осмотре.

Регрессоры	β	p	r ² модели	F модели	p модели
MMSE					
КИМ	-0,56	<0,001	0,56	16,2	<0,001
ФА ВПП ипсил.	0,48	0,002			
MoCA					
Возраст	-0,73	0,027	0,70	10,3	0,011
ФА ПНВК контр.	-1,14	0,004			
FAB					
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			
THI					
ФНО α (ликвор)	0,52	0,022	0,89	24,1	0,010
Объем желудочков	0,97	0,003			
TPC					
КИМ	-0,49	0,035	0,61	10,2	0,004
ФА ЦП контр.	0,47	0,042			
CBF					
Возраст	-0,49	0,011	0,71	15,7	0,0008
ФА ЦП контр.	0,68	0,001			
TPS					
NIHSS	-0,73	<0,001	0,76	20,0	<0,001
ФА ЦП контр.	0,44	0,012			

Как следует из табл. 55, основными предикторами глобального когнитивного статуса в восстановительном периоде инсульта явились возраст, толщина КИМ, целостность ипсилатерального верхнего продольного пучка и противоположной очагу передней ножки внутренней капсулы. Состояние регуляторных процессов в наибольшей степени было ассоциировано с возрастом, уровнем образования, тяжестью инсульта, степенью стенозирования внутренней сонной артерии на стороне очага, систолическим артериальным давлением при поступлении, а скорость психической деятельности – с

уровнем ФНОа в ликворе и объемом желудочков. Зрительно-пространственные функции при повторном осмотре были связаны с толщиной комплекса «интима-медиа» и целостностью контралатерального цингулярного пучка, а вербальная беглость – с микроструктурой указанного тракта и возрастом больных. Наконец, состояние памяти в восстановительном периоде зависело от тяжести инсульта и целостности цингулярного пучка.

7.6. Влияние когнитивного статуса в остром периоде инсульта на функциональный статус в восстановительном периоде.

Таблица 56. Корреляционный анализ результатов когнитивных тестов в остром периоде инсульта и показателей функционального статуса в восстановительном периоде.

Показатель	Индекс мобильности Ривермид	Модифицированная шкала Ренкина	Индекс инструментальной активности повседневной жизни IADL	Индекс Бартель
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

Согласно данным, представленным в табл. 56, как результат MMSE в остром периоде, так и динамика ее результата за время наблюдения были ассоциированы с уровнем мобильности, функциональной независимости и инструментальной активности повседневной жизни в восстановительном периоде. Результат MoCA также был ассоциирован с индексом активности жизнедеятельности Бартель. Таким образом, глобальный когнитивный статус в остром периоде инсульта был ассоциирован со всеми изученными интегральными показателями функционального статуса в восстановительном периоде. Также, ассоциации были выявлены между показателями функционального статуса в восстановительном периоде и состоянием регуляторных процессов в острую фазу заболевания. Причем, результаты MoCA и FAB оказались более сильным предиктором индекса мобильности Ривермид и индекса функциональной активности Бартель по сравнению со степенью неврологического дефицита. Функциональный исход не отличался у пациентов с различными нейропсихологическими вариантами ПИKN.

7.7. Обсуждение результатов и заключение. Проведенное исследование показало, что вне зависимости от сроков наблюдения за больными значительных изменений

когнитивного статуса не наблюдалось. Исключение составило возрастание показателя памяти, что подчеркивает относительно стабильное течение ПИКН и соответствует имеющимся в литературе данным [400]. Статистически не значимое снижение или возрастание когнитивных функций наблюдалось примерно у трети пациентов соответственно. В других исследованиях также показана возможность улучшения когнитивных функций после инсульта [281, 708, 723]. Обратимость когнитивных нарушений, на наш взгляд, не связана с регрессом имевшихся в остром периоде эмоциональных расстройств, как считают некоторые авторы [149, 669], так как между указанными феноменами в восстановительном периоде сохранялась положительная взаимосвязь. У 40% больных значение шкалы MMSE не изменилось.

Траектории изменения когнитивного статуса, таким образом, соответствуют описанным G. Rodriguez (2015) [351]. Следует, однако, заметить, что на повторный визит, преимущественно, являлись пациенты с достаточно высоким уровнем функциональной активности и без грубых когнитивных нарушений. Поэтому, избирательность выборки не позволяет в полной мере судить о динамике ПИКН во всей группе больных. Тем не менее, динамическое наблюдение за частью пациентов позволило оценить факторы, детерминирующие когнитивный статус и его изменение в восстановительном периоде инсульта и разработать комплексные прогностические модели.

Основными клиническими предикторами когнитивного статуса в восстановительном периоде инсульта явились возраст, уровень образования, тяжесть инсульта, уровень систолического артериального давления при поступлении в стационар, а также эмоциональные нарушения, что согласуется с существующими данными [266, 316, 343, 419, 464, 475, 502, 692, 732, 807]. Влияние артериальной гипотензии в остром периоде инсульта на долгосрочный прогноз может отражать склонность пожилого мозга к клиническим и субклиническим эпизодам гипоперфузии в подкорковом белом веществе, базальных ганглиях и гиппокампе [756].

У пациентов и дисмнестическими и смешанными КН отмечалась нормализация изначально низкого результата теста пяти слов, что свидетельствует о преимущественно транзиторном характере мнестической дисфункции в остром периоде инсульта.

Среди инструментальных данных значительной прогностической ценностью обладали толщина КИМ, степень стенозирования внутренней сонной артерии на стороне инфаркта, площадь лейкоареоза и объем желудочков мозга, ФА мозолистого тела, ипсилатеральной скорлупы, контралатерального гиппокампа, передней ножки внутренней капсулы и цингулярного пучка, а также обоих нижних фронто-окципитальных и верхних продольных пучков. Значимость лишь некоторых из представленных факторов, в

частности, лейкоареоза, поражения стратегических зон, некоторых диффузионных показателей интактного белого вещества показана и другими исследователями [266, 449, 541].

Более высокая ФА гиппокампа, передней ножки внутренней капсулы и верхнего продольного пучка интактного полушария в остром периоде инсульта были связаны с низкими когнитивными функциями в восстановительном периоде. Данный факт, на наш взгляд, может отражать значимость компенсаторных изменений некоторых проводящих трактов, а значит, и нейрональных сетей, непораженного полушария в восстановлении когнитивных функций, что соотносится с данными о повышении фракционной анизотропии контралатерального полушария (например, таламуса) и структурном ремоделировании кортико-спинального тракта [308, 562], и требует дальнейшего уточнения в более крупном проспективном исследовании. Важными лабораторными предикторами когнитивных нарушений явились сывороточная и ликворная концентрация ФНО α , а также сывороточная концентрация ИЛ-4. Следует отметить, что разные показатели были ассоциированы с состоянием отдельных познавательных сфер.

Ряд показателей острого периода также обладал высокой информативностью в отношении прогнозирования динамики когнитивных функций. Так, предикторами стабильного течения явились низкая концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10 в ликворе, доминантность ИЛ-1 β в сравнении с его кодоминантностью с ИЛ-6 в сыворотке и ИЛ-10 в ликворе, а также высокая ФА ипсилатерального верхнего продольного пучка. К предикторам положительной динамики когнитивного статуса можно отнести низкий уровень СРП, среднее значение фракционной анизотропии ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также высокий уровень липопротеинов высокой плотности, 6-COMT, ИЛ-10 в ликворе, кодоминантность ИЛ-1 β с ИЛ-6 в сыворотке и ИЛ-10 в ликворе, преобладание ИЛ-10 над ИЛ-1 β в сыворотке, а также меньшую степень стенозирования ипсилатеральной внутренней сонной артерии. В качестве предикторов отрицательной динамики когнитивного статуса можно рассматривать преобладание ИЛ-1 β над ИЛ-10 в сыворотке, большой объем желудочков мозга, низкую фракционную анизотропию ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также низкий уровень липопротеинов высокой плотности, 6-COMT и большую степень стенозирования ипсилатеральной внутренней сонной артерии.

Полученные данные подтверждают роль соотношения про- и противовоспалительных механизмов [913] в восстановлении после инсульта, в частности, в моделировании траектории когнитивного статуса в восстановительном периоде

заболевания, а также значение СРП и отдельных цитокинов в отношении исхода мозговой катастрофы и развития деменции [194, 472, 501, 516].

Таким образом, пациенты со стабильными когнитивными функциями характеризовались наиболее благоприятным профилем нейровоспаления (меньшая выраженность про- и противовоспалительных механизмов) и микроструктуры ассоциативного тракта – верхнего продольного пучка. Вероятно, поэтому им удалось поддержать высокий результат MMSE (29 баллов), наблюдавшийся в остром периоде. Доминантность ИЛ-1 β , наблюдавшаяся в данной группе, в сравнении с кодоминантностью цитокина с ИЛ-6 и ИЛ-10 также свидетельствует о менее выраженном про- и противовоспалительном ответе в остром периоде инсульта.

Пациенты, продемонстрировавшие положительную динамику изначально более низкого когнитивного статуса (MMSE 27,5 баллов) отличались показателями воспаления, свидетельствующими о выраженности как про- (высокий уровень ИЛ-6 в ликворе, кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке), так и противовоспалительного ответа (высокий уровень ИЛ-10 и кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-10 в ликворе, преобладание ИЛ-10 над ИЛ-1 β в сыворотке), умеренным нарушением микроструктуры верхнего продольного пучка, высокой концентрацией метаболита мелатонина и благоприятным сосудистым профилем. Вероятно, именно такое сочетание параметров объясняет транзиторное снижение когнитивного статуса в остром периоде с его нормализацией в восстановительной фазе.

Наконец, для пациентов с отрицательной динамикой, которые характеризовались высоким когнитивным статусом в остром периоде (MMSE 28,5 баллов), был характерен неблагоприятный профиль нейровоспаления, а именно, преобладание провоспалительной активности сыворотки, не обеспеченной достаточным противовоспалительным ответом (высокий уровень ИЛ-6 в ликворе, преобладание ИЛ-1 β над ИЛ-10 в сыворотке) в сочетании с атеросклерозом, дислипидемией, недостаточностью нейропротекторной активности мелатонина, выраженной дезинтеграцией верхнего продольного пучка и наличием морфометрических изменений в виде дилатации желудочков. Негативная динамика регуляторных функций была также ассоциирована с кодоминантностью провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Представленные выше данные подтверждают выдвинутую нами в главе 5 гипотезу о том, что нарушение микроструктурной целостности ассоциативных трактов опосредует взаимосвязь нейровоспаления и ПИКН. Причем, именно в восстановительном периоде инсульта данный механизм представляется более «чистым» ввиду нивелирования других факторов, влиявших на когнитивный статус в остром периоде.

Примечательно, что различия фракционной анизотропии между рассмотренными группами касались только ипсилатерального очагу верхнего-продольного пучка, который, как было уже сказано выше, представляет собой многокомпонентный тракт, проходящий в передне-заднем направлении [770] и связывающий теменные, затылочные и височные доли с лобной корой [233]. Данный тракт участвует в формировании нейронной сети, реализующей процессы планирования и инициации [424, 655], внимания, памяти, эмоций и речи [302, 747, 820, 875]. Таким образом, представляется вероятным, что вызванное инфарктом нейровоспаление преимущественно поражает указанный мультифункциональный ассоциативный тракт в пределах данного полушария, что, в лучшем случае, приводит к транзиторному снижению когнитивных функций в остром периоде (недостаточность компенсаторных возможностей) или же (при неблагоприятном профиле нейровоспаления) является структурной основой снижения познавательных способностей в восстановительной фазе. В данном контексте наши результаты значительно развивают гипотезу A. Thiel et al., согласно которой сосудистые и воспалительные механизмы, приводя ко вторичной нейродегенерации, могут повреждать ассоциативные волокна, что дополнительно стимулирует развитие познавательного дефицита [144].

При построении интегральных моделей состояния отдельных познавательных сфер и изучении независимых предикторов было показано, что когнитивный статус пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта может быть спрогнозирован на основании оценки показателей (1) сердечно-сосудистого, в том числе, цереброваскулярного здоровья (возраст, толщина КИМ, объем боковых желудочков), (2) когнитивного резерва (уровень образования, микроструктура контралатерального цингулярного пучка), (3) острого поражения головного мозга (тяжесть инсульта, степень стенозирования внутренней сонной артерии на стороне очага, систолическое артериальное давление при поступлении, ФА ипсилатерального верхнего продольного пучка и передней ножки внутренней капсулы) и (4) нейровоспаления (уровень ФНО α в ликворе). Полученные данные значительно развивают предложенные недавно Chaudhari T.S. et al (2014) [266] и E. Kliper et al. (2014) [297] предикторные модели ПИКН.

В исследовании также было показано, что когнитивный статус в остром периоде инсульта и его динамика в восстановительном периоде ассоциированы с уровнем мобильности, функциональной независимости и инструментальной активности повседневной жизни в восстановительную фазу, что согласуется с результатами других исследований [464]. В отношении сфер мобильности и функциональной активности глобальный когнитивный и регуляторный статус в остром периоде явились независимыми от тяжести инсульта предикторами, что подчеркивает важностью феномена ПИКН.

Заключение

КН являются важнейшей клинической и фундаментальной проблемой современной неврологии, так как, с одной стороны, значительно снижают возможности реабилитации, ухудшают краткосрочный, долгосрочный прогноз и приводят к дезадаптации пациентов с инсультом, а с другой, являются уникальной моделью для изучения адаптации мозга, в частности, интегральных психических функций, в ответ на повреждение. Балансируя на стыке двух базовых проблем неврологии – инсульта и деменции, с точки зрения нейронаук ПИКН могут быть представлены лишь в виде мультидисциплинарной концепции, включающей в себя различные аспекты патогенеза обоих заболеваний, раскрытые в последние годы. К таким процессам и феноменам относятся, в первую очередь, нейровоспаление [469, 899], нейродегенерация [819, 931], нейропротекторные, в частности, связанные с эпифизарной активностью [148, 411] и нейротрофические механизмы [161, 514]. Их воздействие на высшие мозговые функции должно быть опосредовано структурным повреждением зон мозга, имеющих особую роль в когнитивном функционировании. In vivo возможность изучения микроструктуры данных зон, к которым, в числе прочих, относятся проводящие тракты, появилась с внедрением в исследовательскую практику метода диффузионно-тензорного изображения, нашедшего применение как при инсульте, так и при дементирующих заболеваниях [357, 922]. При этом, дополнительная трудность изучения ПИКН состоит в необходимости выявить патогенетические особенности отдельных клинических или нейропсихологических вариантов заболевания, так как функциональные возможности больного нарушает снижение конкретных когнитивных функций, и именно на их коррекцию должны быть направлены лечебные и реабилитационные мероприятия.

Целью исследования явилась разработка комплексной клинической и патогенетической характеристики 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.

В рамках исследования проведено нейропсихологическое тестирование 327 пациентов в остром периоде ишемического инсульта. У 90 больных выполнено определение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО α в сыворотке, у 70 пациентов уровни данных цитокинов (кроме ИЛ-4) оценивались также в спинномозговой жидкости. У 45 больных определена концентрация IGF-1 в сыворотке и ликворе, а у 70 пациентов изучена ликворная концентрация A β 40. Концентрация 6-COMT определялась в ночной моче у 120 пациентов. 89 больным проводилась магнитно-резонансная

морфометрия головного мозга с оценкой размера ишемического инфаркта, площади лейкоареоза, объема боковых желудочков мозга и гиппокампов. 64 пациентам выполнялась магнитно-резонансная трактография с оценкой фракционной анизотропии скорлупы, таламуса, гиппокампа, колена, тела и валика мозолистого тела, передней и задней ножек внутренней капсулы, цингулярного пучка, верхнего продольного пучка и нижнего фронто-окципитального пучка с двух сторон. 59 больных обследованы нейропсихологически в динамике в восстановительном периоде заболевания, а также в более поздние сроки. У всех пациентов проводилась оценка широкого спектра клинических и рутинных лабораторно-инструментальных данных. В группу контроля входили пациенты без инсульта и когнитивных нарушений. Оценка содержания указанных маркеров в ликворе в контрольной группе не проводилась по этическим соображениям.

Выполненный в рамках исследования нейропсихологический анализ позволил установить, что глобальные познавательные нарушения наблюдаются у 48-72% пациентов в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от использованной диагностической шкалы. ПИКН имеют гетерогенный характер и включают нарушение динамики психических процессов, проявления дизрегуляторного синдрома, снижение вербальной беглости, элементы пространственной агнозии и конструктивной апраксии, а также, преимущественно, вторичный дефицит памяти. Регуляторные нарушения и замедление психомоторных процессов являются ключевыми нейропсихологическими феноменами. При этом, у пациентов наблюдался широкий спектр проявлений, относящихся к когнитивному компоненту дизрегуляторного синдрома, а именно, нарушение способности к обобщению, снижение когнитивной гибкости, нарушение программирования деятельности, повышенная чувствительность к интерференции, нарушение ингибиторного контроля, трудности определения правила, а также нарушение построения и реализации стратегии. При рассмотрении усредненного нейропсихологического профиля можно сделать вывод, что к наиболее пораженной когнитивной сфере относится регуляторно-динамическая, а к наиболее сохранной – сфера памяти.

При анализе состояния отдельных когнитивных сфер выявлено, что у 87% пациентов в остром периоде ишемического инсульта имеются мультифункциональные КН. У большинства больных наблюдалось вовлечение внимания, регуляторных функций, речи и памяти. Более чем у трети пациентов отмечались мультифункциональные неамнестические познавательные нарушения. Монофункциональные неамнестические КН

встречались лишь в 2-5,5% наблюдений. Изолированный мнестический дефицит наблюдался только у 2% пациентов.

Для выполнения задач исследования была разработана оригинальная нейропсихологическая классификация ПИКН с учетом состояния наиболее нарушенных (регуляторно-динамических) и наиболее сохранных (память) функций. Наибольшую долю (37%) в структуре ПИКН составили нейродинамические и регуляторные (дизрегуляторные) нарушения. Дисмнестические КН наблюдались у 12% больных, а смешанные КН – у 32% пациентов. Наиболее высокий глобальный когнитивный статус наблюдался у пациентов с дисмнестическими КН, более низкий – у больных с дизрегуляторными КН, а наиболее выраженный познавательный дефицит был характерен для больных со смешанными дизрегуляторно-дисмнестическими КН. У 19% больных когнитивные функции были не нарушены.

При анализе влияния классических факторов риска на развитие познавательных нарушений показано, что возраст и уровень образования были не только ассоциированы с состоянием отдельных когнитивных сфер, но и отличались у пациентов с различными вариантами ПИКН. Ряд интересных фактов был получен и при анализе других классических факторов риска. Так, более высокий уровень общего холестерина был связан с лучшим глобальным когнитивным статусом, липопротеинов высокой плотности – с более высоким вниманием, а триглицеридов – с лучшим состоянием регуляторно-динамической сферы, речи и памяти. Также, была выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем холестерина низкой плотности и эффективностью семантического кодирования памяти.

Важным фактором, оказывавшим негативное влияние на глобальный когнитивный статус и состояние всех отдельных познавательных сфер, оказалась толщина КИМ. Степень стенозов сонных артерий была ассоциирована только с состоянием регуляторно-динамических функций. Более выраженные глобальные КН наблюдались у пациентов с кардиоэмболическим инсультом по сравнению с больными с атеротромботическим вариантом, что, примечательно, в условиях примерно одинакового объема поражения головного мозга. Этот факт мы склонны объяснять феноменом ишемического прекондиционирования, который имеет место при инсульте на фоне атеросклероза крупных артерий [784]. Была выявлена негативная ассоциация уровня креатинина с состоянием нейродинамических процессов. Более высокий результат шкалы SCORE был сопряжен с низким глобальным когнитивным статусом, снижением внимания, вербальной беглости и памяти.

Тяжесть инсульта также является важнейшим фактором, детерминирующим когнитивный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты с дисфазией имели более низкие значения регуляторно-динамических и зрительно-пространственных функций, а также сниженную память. Для пациентов с неглектом было характерно снижение регуляторно-динамических процессов и зрительно-пространственных функций.

В целом, на основании анализа классических факторов, можно заключить, что в остром периоде инсульта все три группы параметров (показатели сердечно-сосудистого здоровья, когнитивный резерв и особенности острого поражения головного мозга) детерминируют как глобальный познавательный статус, так и состояние большинства когнитивных сфер. Можно отметить также, что чем больше поражена когнитивная сфера (например, регуляторно-динамическая), тем большее количество факторов на нее влияет и наоборот (сфера памяти). Иными словами, с одной стороны, имеет место патогенетическая общность спектра нейропсихологических проявлений ПИКН в контексте влияния традиционных факторов, а, с другой, отмечается разная степень уязвимости когнитивных сфер, что может объясняться теорией ретрогенеза [360].

Проведенное исследование впервые позволило комплексно охарактеризовать взаимосвязь содержания основных про- и противовоспалительных цитокинов и IGF-1 с когнитивным статусом пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Ликворная и сывороточная концентрации цитокинов коррелировали между собой, поэтому последняя может служить надежным маркером нейровоспаления при инсульте. Уровень ИЛ-10 в сыворотке оказался выше у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с контролем, тогда как концентрация других цитокинов не различалась между группами. Ввиду того, что ИЛ-10 преимущественно продуцируется регуляторными Т-лимфоцитами для ограничения избыточного иммунного ответа и его эффекты имеют продленный характер [472], повышенный уровень цитокина может являться «шлейфом» имевшегося у пациента интенсивного воспаления.

Нами не было обнаружено зависимости концентраций цитокинов от срока забора проб, что свидетельствует об их более сложной патогенетической роли, нежели роли маркеров острой церебральной ишемии. Более высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β был ассоциирован с наличием сердечно-сосудистых факторов риска, лейкоареозом, кардиоэмболическим вариантом инсульта, большей тяжестью и размером очага инфаркта мозга, наличием системного воспаления, дезинтеграцией колена мозолистого тела и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучка, а также низкими нейродинамическими, регуляторными и зрительно-пространственными

функциями. Схожая структура взаимосвязей была характерна и для провоспалительного ИЛ-6. В отличие от ИЛ-1 β , концентрация данного цитокина была связана с глобальным когнитивным статусом, речевой функцией и состоянием памяти, ассоциации же с регуляторными процессами были менее сильными. Наличие множественных взаимосвязей с сердечно-сосудистыми факторами, а также целостностью обоих нижних фронто-окципитальных пучков и мозолистого тела позволяет предположить, что, по крайней мере, отчасти, повреждающее действие цитокина на головной мозг начинает разворачиваться еще до инсульта.

Пациенты, имевшие более высокий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, характеризовались большим возрастом, наличием сердечно-сосудистых факторов риска, более высоким артериальным давлением при поступлении, левополушарным инсультом и кардиоэмболическим его вариантом, большим размером очага, меньшим системным воспалением, более низким глобальным когнитивным статусом, сниженными регуляторно-динамическими и мнестическими функциями, а также дезинтеграцией колена мозолистого тела, нижних фронто-окципитальных пучков и гиппокампа на стороне очага. Синергизм повышения ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10, а также сходство взаимосвязей указанных цитокинов с факторами риска и проявлениями инсульта указывают на то, что в остром периоде инсульта ИЛ-10 продуцируется преимущественно регуляторными Т-лимфоцитами для ограничения иммунного ответа. В таком случае, часть выявленных в отношении ИЛ-10 клинических и инструментальных ассоциаций может быть вторичной по отношению к таковым для ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Обнаруженные нами более высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 при кардиоэмболическом инсульте указывают на низкую ишемическую толерантность данных пациентов [251]. Это может объяснить представленные выше сведения о более выраженных у них глобальных когнитивных нарушениях.

Сывороточная концентрация противовоспалительного ИЛ-4, который стимулирует превращение Т-лимфоцитов в «профессиональную» противовоспалительную Th2 форму путем активации альтернативного фенотипа микроглии [487], находилась в обратной зависимости с уровнями ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. Данный факт может свидетельствовать об истинной противовоспалительной роли данных цитокинов в остром периоде заболевания. Это также подтверждается тем, что уровень ИЛ-4 был позитивно ассоциирован лишь с концентрацией липопротеинов высокой плотности и не связан с сердечно-сосудистыми факторами риска, характеристиками инсульта и нейровизуализационными данными. Среди показателей когнитивного статуса отмечалась прямая взаимосвязь концентрации цитокина с эффективностью семантического кодирования памяти. Возможно, что именно

ИЛ-4, секретируемый нейронами цитокин, играющий ключевую роль в репарации мозга после инсульта [638], может служить независимым маркером иммунного ответа на инсульт, в меньшей степени испытывающим влияние преморбидных факторов.

Более высокий уровень ФНО α был также ассоциирован с наличием сердечно-сосудистых факторов риска, низким глобальным когнитивным статусом и лучшими показателями памяти, но не был связан с тяжестью инсульта, что указывает на двойственную роль цитокина при повреждении мозга. Так, с одной стороны, ФНО α индуцирует вторичный воспалительный ответ, опосредованный ИЛ-6 [748], а с другой, образование цитокина в гиппокампе может быть сопряжено с нейропротекцией [797].

Обсуждая роль нейротрофической активности в развитии ПИКН, следует отметить, что более высокий уровень IGF-1 был ассоциирован с более молодым возрастом, курением, меньшей тяжестью инсульта и меньшим размером очага, преобладанием полушарного поражения и атеротромботического варианта, а также большей сохранностью ипсилатерального нижнего фронто-окципитального и контралатерального цингулярного пучков. Показанная в нашем исследовании избирательность ассоциаций уровня IGF-1 с показателями когнитивного статуса, а именно, преимущественная взаимосвязь с состоянием памяти (которое может определять ориентацию), возможно, объясняется различным влиянием соматотрофической оси на когнитивные сферы в зависимости от плотности рецепторов к гормону [510]. Также указанная структура взаимосвязей гормона может быть рассмотрена в рамках поддерживаемой нами гипотезы, согласно которой IGF-1 является важным фактором, связывающим сердечно-сосудистую патологию, старение мозга и КН [832, 834]. Данная интерпретация позволяет отчасти рассматривать ПИКН как возраст-ассоциированное состояние.

Резюмируя роль цитокинов и IGF-1 как потенциальных патогенетически обусловленных дифференциальных маркеров различных вариантов ПИКН, следует отметить, что пациенты с дисрегуляторными КН характеризовались более высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β в ликворе и ИЛ-6 в сыворотке) и ИЛ-10 в ликворе по сравнению с больными без КН. Различий в содержании цитокинов между группами больных с дисрегуляторными и смешанными КН, а также смешанными КН и нормальным когнитивным статусом выявлено не было. Это указывает на значимость данных показателей только в качестве маркеров дисрегуляторного или чисто «сосудистого» познавательного дефицита. Примечательно, что у пациентов с дисрегуляторными КН также наблюдалась более низкая концентрация ИЛ-4 по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом и смешанными когнитивными нарушениями. Таким образом, определение как минимум одного из цитокинов ИЛ-1 β ,

ИЛ-6 и ИЛ-10, а также ИЛ-4 позволяет дифференцировать нормальный когнитивный статус от дизрегуляторных КН, но не позволяет идентифицировать пациентов со смешанным познавательным дефицитом.

Исход постишемического воспалительного процесса во многом зависит от баланса между активностью провоспалительных цитокинов и антиоксидантных механизмов [913], поэтому для оценки влияния соотношения концентраций цитокинов и IGF-1 на когнитивный статус были построены и проанализированы цитокиново-нейротрофические профили. Цитокинами, доминантность которых связана со значительным числом негативных показателей, являются (в порядке уменьшения значимости) ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО α , тогда как к цитокинам, доминантность которых ассоциирована с наибольшим числом позитивных результатов показателей, относятся (также в порядке уменьшения значимости) ИЛ-4, IGF-1, ФНО α и ИЛ-10. Присутствие ИЛ-10 и ФНО α в обеих группах подтверждает двойную роль данных цитокинов, что в отношении ИЛ-10 может объясняться типом продуцирующих его лимфоцитов и временем синтеза, а в отношении ФНО α – его трофической активностью во многих тканях [444, 782].

Основным цитокином, доминантность которого была связана с наибольшим числом негативных нейропсихологических показателей, в том числе, глобального когнитивного статуса, регуляторно-динамических функций и памяти, является ИЛ-1 β . Доминантность данного цитокина также была связана с большим возрастом, дислипидемией, утолщением КИМ, меньшим артериальным давлением при поступлении (то есть, возможной гипоперфузией), большей тяжестью инсульта и размером очага, большим содержанием СРП, нарушением целостности большинства изученных зон интереса, в том числе, таламуса, гиппокампа, цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков и задней ножки внутренней капсулы, а также заместительной гидроцефалией и лейкоареозом. Связь ИЛ-1 β с показателями сердечно-сосудистого здоровья, выраженностью хронического макро- и микроструктурного поражения головного мозга, а также тяжестью инсульта позволяет рассматривать его, в первую очередь, в качестве иммунного маркера инсульта, развивающегося как определенная стадия течения цереброваскулярного заболевания.

Доминантность ИЛ-6 была сопряжена с тем же спектром КН, как и доминантность ИЛ-1 β , а также, с более низкими зрительно-пространственными функциями и вербальной беглостью. Помимо этого, превалирование цитокина было связано с большим возрастом, уровнем липопротеинов низкой плотности, дезинтеграцией скорлупы, гиппокампа, нижнего фронто-окципитального и цингулярного пучков, тяжестью инсульта и размером очага. Таким образом, применительно к ПИКН, превалирование ИЛ-1 β и ИЛ-6 можно

рассматривать в качестве маркеров как самого инсульта, так и «воспалительного старения» или «inflammaging», являющегося его причиной и, в целом, драйвером укорочения продолжительности жизни [495].

При анализе значения про- и противовоспалительных цитокинов в цитокиновых профилях нами была отмечена взаимообусловленность их роли. Так, в отношении когнитивного статуса доминантность одного из цитокинов (ИЛ-1 β или ИЛ-10) является более благоприятной по сравнению с их кодоминантностью, отражающей более мощный иммунный ответ. С другой стороны, кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-6 была связана с более высокими результатами памяти и интегральностью гиппокампа по сравнению с доминантностью ИЛ-1 β , что подтверждает дополнительную противовоспалительную роль ИЛ-6, которая, вероятно, наиболее актуальна именно в гиппокампе. Схожий феномен наблюдался и для кодоминантности ИЛ-1 β с ФНО α , которая была связана с лучшими регуляторно-динамическими функциями и меньшей площадью лейкоареоза.

Позитивные значения исследованных показателей, а, именно, глобального когнитивного статуса, опосредованной памяти, а также возраста, целостности скорлупы, гиппокампа и нижнего фронто-окципитального пучка отмечались при доминировании ИЛ-4 над ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. На этом основании можно заключить, что если ИЛ-10 является противовоспалительным маркером выраженности воспаления, то ИЛ-4 обладает истинным нейропротекторным действием за счет «переключения» микроглии на альтернативный, противовоспалительный, репаративный фенотип. Наконец, однозначно положительным в отношении глобального когнитивного статуса, регуляторно-динамических функций, а также размера очага и тяжести инсульта, целостности ассоциативных трактов, толщины стенки сонной артерии оказалось превалирование в профиле IGF-1, как в противовес доминантности ИЛ-1 β и ИЛ-6, так и ИЛ-10 и ФНО α . Это дополнительно доказывает связующую роль IGF-1 между цереброваскулярным старением и КН.

Можно заключить, что снижение глобального когнитивного статуса и регуляторно-динамических функций в остром периоде ишемического инсульта ассоциировано, преимущественно, с преобладанием в цитокиновых профилях провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также сочетанием высокой активности ИЛ-1 β и ИЛ-10. Гиппокампальный тип нарушения памяти ассоциирован как с доминантностью ИЛ-1 β , ИЛ-6, так и с преобладанием ИЛ-10 и кодоминантностью ИЛ-6 и ФНО α . Низкие зрительно-пространственные функции сопряжены с доминантностью ИЛ-6, ФНО α и их сочетанной высокой активностью.

Таким образом, на основании изучения нейровоспалительных и нейротрофических показателей в остром периоде ишемического инсульта можно сделать вывод, что при ишемическом инсульте иммунный ответ развивается одновременно с участием про- и противовоспалительных механизмов, а выраженность данного ответа пропорциональна степени повреждения и преморбидному воспалительному фону (inflammaging). Роль отдельных цитокинов в развитии постинсультного нейровоспаления представляется сложной ввиду того, что их экспрессия определяется как острой ишемией, так и преморбидными факторами. Постинсультное нейровоспаление является важной детерминантой когнитивного статуса в остром периоде заболевания. Исследование уровня цитокинов позволяет не только судить о выраженности ПИКН, но и дифференцировать пациентов с нормальным когнитивным статусом и дизрегуляторными КН. При этом, более значимым фактором, нежели изолированный уровень того или иного цитокина, является соотношение между ними, а также уровнем IGF-1, то есть, цитокиново-нейротрофический профиль. Оценка данных профилей позволяет не только количественно и качественно охарактеризовать когнитивный дефицит, но и предположить его патогенетическую основу. В целом, выявленные различия иммунного ответа и активности нейротрофических процессов, лежащие в основе разных видов познавательного дефицита, свидетельствуют в пользу патогенетической обособленности и гетерогенности данных видов ПИКН. Таким образом, особенности нейровоспаления, связанные с соотношением про- и противовоспалительных механизмов, в ассоциации с нейропротекторной и нейротрофной активностью, являются важными детерминантами когнитивного статуса в остром периоде ишемического инсульта.

При анализе роли макроструктурных параметров головного мозга в развитии ПИКН было показано, что от группы контроля пациенты, перенесшие инсульт, отличаются наличием лейкоареоза и гипотрофией гиппокампов. Основным фактором, связанным с размером очага, выраженностью лейкоареоза, внутренней гидроцефалии и объемом гиппокампов, являлась тяжесть инсульта. Все рассмотренные морфометрические показатели за исключением объема гиппокампов были связаны с уровнем образования, что подтверждает важность когнитивного резерва в развитии как хронических, так и острых структурных изменений мозга. Кроме того, размер очага и выраженность лейкоареоза были ассоциированы с возрастом. Это дополнительно укрепляет взгляд на инсульт как на возраст-ассоциированное заболевание. К другим факторам, ассоциированным как с острыми, так и хроническими морфометрическими параметрами, относились уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, а также толщина КИМ и степень стенозирования внутренней сонной артерии. Несмотря на то, что

пациенты с кардиоэмболическим инсультом характеризовались более низким когнитивным статусом по сравнению с больными с атеротромботическим вариантом, различий в морфометрических показателях между ними не выявлено, что подтверждает рассмотренную выше теорию ишемической толерантности.

Размер очага, выраженность лейкоареоза, а также внутренней гидроцефалии были преимущественно ассоциированы с глобальным когнитивным статусом, регуляторно-динамическими и зрительно-пространственными функциями. Причем, наиболее сильные взаимосвязи были характерны для объема желудочков мозга. Функция речи была также ассоциирована с хроническими изменениями мозга, но не связана с размером очага. Состояние памяти не зависело от указанных морфометрических параметров. Таким образом, полученные нами данные подтверждают значимость в развитии ПИКН как острого ишемического очага, так и патологии белого вещества головного мозга.

Тогда как объем очага отличался только у пациентов с нормальным когнитивным статусом и умеренными КН, степень лейкоареоза и внутренней гидроцефалии позволяли дифференцировать больных с выраженными КН. Представляется особенно важным, что достоверных церебральных морфометрических различий у пациентов с умеренными и выраженными КН нами не выявлено. Последовательное снижение регуляторных функций отмечалось при увеличении степени лейкоареоза по шкале Fazekas, при этом наиболее информативным параметром при дифференциации пациентов с различными степенями регуляторных нарушений оказался объем боковых желудочков. Маркерами наиболее низкого глобального когнитивного статуса и регуляторно-динамических функций явились 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 характеризовались более низким показателем памяти, и у них чаще встречались дисмнестические и смешанные КН. В целом, можно отметить, что размер очага, выраженность лейкоареоза и заместительной гидроцефалии оказывают схожее влияние на состояние когнитивных сфер, поражение которых является типичным для сосудистых КН. Это развивает предложенную Т. Pohjasvaara et al. гипотезу о взаимодействии данных феноменов в патогенезе ПИКН [926].

При оценке параметров диффузионно-тензорной трактографии было выявлено, что у пациентов с инсультом по сравнению с группой контроля отмечается снижение фракционной анизотропии обоих гиппокампов, ножек внутренней капсулы, верхних продольных и ипсилатерального нижнего фронтально-окципитального пучков, а также колена мозолистого тела. Таким образом, обследованные пациенты характеризовались, помимо описанной выше выраженной болезни мелких сосудов и атрофии медиальных отделов

височных долей также нарушением ее микроструктуры, и снижением целостности важных ассоциативных и проекционных трактов. При этом ипсилатеральное инсульту полушарие было повреждено в большей степени и в нем отмечалась более выраженная дезинтеграция всех исследованных зон за исключением цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков. Целостность нижнего фронто-окципитального пучка, по-видимому, непосредственно связана с инфарктом мозга в меньшей степени, но снижается при инсульте, вероятно, за счет воздействия фоновых сердечно-сосудистых факторов. При этом, состояние цингулярного пучка не связано ни с повреждающим действием острого инфаркта, ни с инсультом в целом.

Основными факторами, влияющими на микроструктуру изученных зон, явились возраст, пол, уровень образования, курение, дислипидемия, выраженность атеросклероза сонных артерий, гипертрофия миокарда, расширение камер сердца и фракция выброса. Кроме того, целостность исследованных зон была связана с выраженностью лейкоареоза и внутренней гидроцефалии, объемом гиппокампов, систолическим артериальным давлением при поступлении в стационар, тяжестью инсульта, повторным инсультом, а также уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и IGF-1. Примечательно, что тогда как микроструктура остальных зон интереса, особенно, нижнего фронто-окципитального пучка и колена мозолистого тела была в значительной степени ассоциирована с показателями нейровоспаления, целостность цингулярного пучка была связана лишь с уровнем IGF-1. Таким образом, учитывая также наличие связи микроструктуры данного тракта с возрастом, представляется вероятным, что его дезинтеграция является преимущественно возраст-ассоциированной. В таком случае, дезинтеграцию других исследованных зон можно рассматривать как связанную с возрастом, воздействием сердечно-сосудистых факторов риска и самого инсульта. Данные изменения могут быть объяснены теорией ретрогенеза, согласно которой поздно-миелинизированные волокна, в частности, нижний фронто-окципитальный и верхний продольный пучки, более чувствительны к разрушению миелина, чем рано-миелинизированные [360]. Инсульт-опосредованные механизмы снижения фракционной анизотропии тракта, которое отражает преимущественно демиелинизацию его волокон [136], могут быть связаны с влиянием очага острого инфаркта посредством нейровоспаления [842], ретроградной валлеровой дегенерации [359] и нарушения функциональных связей головного мозга [630].

Глобальный когнитивный статус был ассоциирован с микроструктурой ипсилатерального таламуса, контралатерального цингулярного и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков. Фракционная анизотропия указанных трактов,

а также валика мозолистого тела была связана с состоянием регуляторных процессов. Помимо данных трактов, интегративность контралатерального стриатума и ипсилатеральных гиппокампа и передней ножки внутренней капсулы влияла на зрительно-пространственные функции. Состояние обоих цингулярных и нижних фронто-окципитальных пучков, а также контралатерального гиппокампа было ассоциировано с семантическим кодированием памяти. Таким образом, основными зонами интереса, микроструктура которых была ассоциирована с состоянием большинства познавательных сфер, явились ипсилатеральный очагу нижний фронто-окципитальный и противоположный цингулярный пучки.

В настоящем исследовании однозначно показано, что когнитивный статус после инсульта во многом зависит от состояния белого вещества «интактного» полушария, что, по-видимому, отражает значимость компенсаторных возможностей нейронных сетей мозга [562]. Поэтому, в свете полученных данных, разделение головного мозга на «пораженное» и «интактное» полушарие при инсульте представляется не вполне корректным.

Интегративность цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков может служить маркером различных степеней глобального когнитивного дефицита, а фракционная анизотропия последнего – также маркером выраженности регуляторных нарушений. По мере углубления познавательного дефицита наблюдается вовлечение определенных трактов и зон. Так, если дезинтеграция гиппокампов и верхних продольных пучков наблюдалась уже на этапе легких КН, то таламус, передняя ножка внутренней капсулы, колено мозолистого тела и нижние фронто-окципитальные пучки вовлекались на стадии умеренных КН, а стриатум, валик мозолистого тела и цингулярные пучки – при выраженном познавательном дефиците.

На основании обобщенной оценки морфометрических и трактографических показателей было показано, что пациенты с инсультом без КН отличались от здоровых лиц большим лейкоареозом, а также гипотрофией и дезинтеграцией обоих гиппокампов. От группы контроля пациенты с дизрегуляторными КН отличались большей выраженностью лейкоареоза, а также сниженной фракционной анизотропией ипсилатерального таламуса, обоих гиппокампов, передних и ипсилатеральной задней ножки внутренней капсулы, валика мозолистого тела и ипсилатерального верхнего продольного пучка. Пациенты со смешанными КН по сравнению с группой контроля характеризовались большим лейкоареозом и гипотрофией гиппокампов, а также нарушенной микроструктурой таламуса на стороне очага, гиппокампов, колена мозолистого тела, верхних продольных и нижних фронто-окципитальных пучков.

От пациентов с инсультом без КН больные с дизрегуляторными КН отличались большим размером очага, более выраженным лейкоареозом и внутренней гидроцефалией, а также более низкой фракционной анизотропией ипсилатерального таламуса, контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и цингулярного пучка. Больные со смешанными КН отличались от пациентов с инсультом без КН более выраженным лейкоареозом и внутренней гидроцефалией, а также сниженной целостностью контралатеральных цингулярного и нижнего фронто-окципитального пучков. Наконец, пациенты со смешанными КН по сравнению с больными с дизрегуляторными КН характеризовались меньшим очагом, а также более высокой фракционной анизотропией контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и сниженной микроструктурой нижнего фронто-окципитального пучка на противоположной стороне.

Приведенные нами данные указывают на то, что пациенты с дизрегуляторными и смешанными познавательными нарушениями отличаются от больных инсультом с нормальным когнитивным статусом количеством вовлеченных зон мозга, а между собой – комбинацией их поражения. Так вовлечение ипсилатерального таламуса, гиппокампов, контралатерального цингулярного и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков являлось основой обоих вариантов познавательного дефицита, тогда как поражение передней ножки внутренней капсулы и валика мозолистого тела было характерно для дизрегуляторного типа КН, а двусторонне поражение длинных продольных ассоциативных трактов – верхнего продольного и нижнего фронто-окципитального пучков, а также колена мозолистого тела – для смешанного варианта. Последнее согласуется с гипотезой de Lange A.G. et al. (2016), согласно которой целостность белого вещества головного мозга может являться маркером способности к адаптации в ответ на когнитивное снижение при старении [921].

Выявленная нами заинтересованность передней ножки внутренней капсулы у пациентов с дизрегуляторным вариантом ПИКН указывает на значимость поражения таламических проекционных трактов, формирующих лобно-подкорковые нейрональные круги, то есть, «синдрома разобщения» [814] для развития данного нейropsychологического феномена. Значимость дезинтеграции таламуса для развития КН в остром периоде инсульта, также впервые показанная в нашем исследовании, свидетельствует о его мультимодальной релейной роли в когнитивных процессах. Двустороннее поражение верхнего продольного пучка, связанного, в том числе, с процессами планирования и инициации [424, 655], может быть основой регуляторного компонента смешанных КН, а двустороннее поражение нижнего фронто-окципитального

пучка, участвующего в формировании семантической сети [930], – базисом мнестического компонента, обусловленного снижением вербальной памяти. Наконец, неспецифическую роль в развитии умеренных и выраженных ПИКН имела микроструктура цингулярного пучка, который содержит множество коротких и длинных связей, в частности, с префронтальной, цингулярной и парагиппокампальной корой, миндалиной и таламусом и играет важную роль в обеспечении когнитивного контроля [841].

Подводя итог данному разделу исследования можно заключить, что КН в остром периоде заболевания ассоциированы с микроструктурным поражением головного мозга, в частности, длинных ассоциативных трактов (нижний фронто-окципитальный и цингулярный пучки), мозолистого тела и таламуса, которые с современной точки зрения могут рассматриваться в качестве стратегических зон мозга в отношении развития ПИКН. Поражение данных зон может быть связано с процессами нейровоспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) и нейрорепарации (IGF-1). Важную роль в развитии ПИКН имеют также макроструктурные изменения головного мозга, в частности, размер очага инфаркта, выраженность лейкоареоза, объем желудочков и гиппокампов.

В развитие проводимых нами ранее исследований [61, 63, 64], в настоящей работе была уточнена и детализирована роль мелатонина в формировании ПИКН. Было выявлено, что концентрация основного метаболита гормона, 6-COMT в ночной моче у пожилых пациентов не отличается от контрольных значений, но была достоверно ниже его содержания у пациентов среднего возраста. Представленные данные несколько отличаются от полученных нами ранее сведений, что, вероятно, связано с различиями исследуемых групп по возрасту и тяжести инсульта, а также обусловлено сроками и способом забора мочи. В контексте выявленных различий представляется также интересной обнаруженная прямая взаимосвязь между концентрацией метаболита и сроком забора мочи. Выявленное нами более высокое содержание метаболита гормона в моче к концу острого периода согласно гипотезе T. Ritzenthaler et al. [377] может свидетельствовать о снижении его утилизации ввиду исчезновения необходимости обеспечения мощного антиоксидантного ответа, характерного для ранних сроков инсульта. У пожилых больных содержание 6-COMT не зависит от возраста, хотя данная взаимосвязь наблюдалась в общей группе и подтверждена в наших предыдущих работах [60, 64], а также характерна для популяции в целом [717]. С другой стороны, в настоящем исследовании показано, что высокая концентрация метаболита сопряжена с большей степенью тяжести инсульта, что может являться компенсаторным феноменом,

отражающим связь антиоксидантного и нейропротекторного действия мелатонина и выраженности поражения.

Именно в данном аспекте возможно интерпретировать выявленные обратные взаимосвязи между концентрацией метаболита и показателями глобального когнитивного статуса, а также отдельных познавательных сфер (внимания, регуляторных функций, речи и зрительно-пространственных функций). Исходя из результатов регрессионного анализа, можно заключить, что истинными следует считать взаимосвязи концентрации метаболита с результатом MMSE и семантической вербальной беглости. Ассоциации же с результатами FAB, таблиц Шульте и теста рисования часов, являющимися тестами, отражающими состояние нейродинамических и регуляторных процессов, которые преимущественно нарушаются в остром периоде инсульта, как было показано выше, вероятно, опосредованы тяжестью инсульта и размером ишемического очага.

То есть, с одной стороны, высокое содержание 6-COMT у пожилых пациентов является маркером тяжести инсульта и вызванных им сосудистых КН, с другой, независимо ассоциировано с низким глобальным когнитивным статусом и беглостью речи. Выявленная прямая зависимость между концентрацией 6-COMT и объемом гиппокампа соответствует имеющимся в литературе данным о роли гормона в развитии нейродегенеративных заболеваний, в том числе, на доклинической стадии [380, 935.]. Данные феномены могут объяснить более низкий, по сравнению с пациентами с сосудистыми КН, уровень 6-COMT у больных со смешанными КН.

Таким образом, высокая концентрация 6-COMT в остром периоде ишемического инсульта является маркером «чистых» постинсультных КН, тогда как его низкая концентрация при наличии КН может свидетельствовать об их смешанном, то есть, отчасти, гиппокампальном типе. Вышеописанная роль мелатонина актуальна лишь для пациентов пожилого и старческого возраста, что полностью соотносится с участием гормона в процессе старения [390].

На основании анализа роли бета амилоида 40 в патогенезе ПИКН было выявлено, что его уровень в ликворе, не будучи ассоциированным с тяжестью инсульта, обратно связан с состоянием когнитивных функций, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве биомаркера ПИКН. Причем ликворная концентрация Аβ 40 позволяла дифференцировать пациентов с умеренными и выраженными ПИКН. Более высокий ликворный уровень белка был ассоциирован с худшим глобальным когнитивным статусом, а также дефицитом нейродинамики, зрительно-пространственных функций и вторичной недостаточностью памяти. Высокая концентрация Аβ 40 была связана с соматической отягощенностью инсульта, а также с дезинтеграцией таламусов, гиппокампа

и цингулярных пучков – структур, рассматриваемых как стратегические по отношению к когнитивным процессам. Выявленная взаимосвязь уровня $A\beta$ 40 с микроструктурой цингулярного пучка, который соединяет заднюю цингулярную извилину с гиппокампом [685], а также состоянием памяти и зрительно-пространственных функций может быть интерпретирована в рамках теории амилоидного «коркового центра», согласно которой отложение амилоида в корковом центре нейрональной сети может приводить к вторичному изменению других ее компонентов по механизму валлеровой дегенерации [685].

Более высокая концентрация белка ассоциирована с доминантностью в цитокиново-нейротрофическом профиле провоспалительного цитокина ФНО α , тогда как более низкая связана с его кодоминантностью с IGF-1. Ассоциация концентрации $A\beta$ 40 с уровнем IGF-1 также подтверждает его роль как маркера старения, наравне с самим IGF-1 и целостностью цингулярного пучка, что было показано выше. Полученные данные можно интерпретировать в рамках гипотезы Thiel A. et al., согласно которой, наличие на момент инсульта отложения амилоида в головном мозге снижает когнитивный резерв и увеличивает склонность к развитию ПИКН [144].

Таким образом, можно заключить, что ликворная концентрация $A\beta$ 40 является маркером как выраженности, так и характера ПИКН. Более высокая концентрация белка преимущественно связана с низким глобальным когнитивным статусом и зрительно-пространственными нарушениями, что, вероятно, опосредовано повреждением гиппокампов, таламуса и ассоциативных цингулярных трактов. При этом, на наш взгляд, биомаркер отражает как сосудистый или ишемический компонент патогенеза ПИКН, так и влияние амилоид-опосредованной нейродегенерации.

При комплексной оценке рассмотренных в исследовании показателей у пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными КН в остром периоде инсульта было показано, что больные без познавательных нарушений характеризуются оптимальным спектром клинических и лабораторно-инструментальных параметров. К данной категории относились наиболее молодые больные со средним специальным или высшим образованием, минимальным неврологическим дефицитом и очагом, благоприятным сердечно-сосудистым и нейровоспалительным профилем, средней активностью мелатонина, лучшими морфометрическими показателями и сохранной микроструктурой стратегических зон, то есть, характеризующиеся хорошим цереброваскулярным здоровьем, адекватным ответом мозга на инсульт и высоким когнитивным резервом. Пациенты с дизрегуляторными КН были на 4 года старше, имели неполное среднее или среднее образование, характеризовались большей выраженностью

неврологического дефицита, более низким глобальным когнитивным статусом, неблагоприятным сосудистым профилем и выраженным нейровоспалением, значительной протекторной активностью мелатонина при низком противовоспалительном действии ИЛ-4, большим размером очага, неблагоприятными морфометрическими показателями и снижением микроструктуры ипсилатерального таламуса и контралатеральной передней ножки внутренней капсулы. Наконец, больные со смешанными познавательными нарушениями были самыми старшими и обладали наиболее низкими когнитивными способностями. По уровню образования, неврологическому дефициту, морфометрическим данным они не отличались от предыдущей группы, имели неблагоприятный сердечно-сосудистый профиль, большую активность ИЛ-4 и меньшую активность мелатонина, средний размер очага, более высокую целостность контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и более низкую – противоположного фронто-окципитального пучка.

При анализе динамики когнитивного статуса было показано, что вне зависимости от сроков наблюдения за больными значительных изменений познавательных функций не отмечалось. Исключение составило возрастание показателя памяти, что свидетельствует об относительно стабильном течении ПИКН. Тем не менее, на основании статистически не значимого изменения глобального когнитивного статуса можно выделить пациентов со стабильным, негативным и позитивным его течением, которые представлены в равной степени. При этом избирательность выборки, связанная с осмотром только тех пациентов, которые смогли явиться на повторный прием, не позволяет в полной мере судить о динамике ПИКН во всей группе больных. Тем не менее, динамическое наблюдение за частью пациентов позволило оценить факторы, детерминирующие когнитивный статус и его изменение в восстановительном периоде инсульта и разработать комплексные прогностические модели.

Основными клиническими предикторами когнитивного статуса в восстановительном периоде инсульта явились возраст, уровень образования, тяжесть инсульта, уровень систолического артериального давления при поступлении в стационар, а также эмоциональные нарушения. У пациентов с дисмнестическими и смешанными КН отмечалась нормализация изначально низкого результата теста пяти слов, что свидетельствует о преимущественно транзиторном характере мнестической дисфункции в остром периоде инсульта. Среди инструментальных данных значительной прогностической ценностью обладали толщина КИМ, степень стенозирования внутренней сонной артерии, фракционная анизотропия мозолистого тела, ипсилатеральной скорлупы, контралатерального гиппокампа, передней ножки внутренней капсулы и цингулярного пучка, а также обоих нижних фронто-окципитальных и верхних продольных пучков.

Более высокая анизотропия гиппокампа, передней ножки внутренней капсулы и верхнего продольного пучка интактного полушария в остром периоде инсульта были связаны с низкими когнитивными функциями в восстановительном периоде. Данный факт, на наш взгляд, может отражать значимость компенсаторных изменений некоторых проводящих трактов, а, значит, и нейрональных сетей непораженного полушария в восстановлении когнитивных функций.

Важными лабораторными предикторами когнитивных нарушений явились сывороточная и ликворная концентрация ФНО α , а также сывороточная концентрация ИЛ-4. Следует отметить, что разные показатели были ассоциированы с состоянием отдельных познавательных сфер.

Ряд показателей острого периода также обладал высокой информативностью в отношении прогнозирования динамики когнитивных функций. Так, пациенты со стабильными когнитивными функциями характеризовались наиболее благоприятным профилем нейровоспаления (меньшая выраженность про- и противовоспалительных механизмов) и микроструктуры ассоциативного тракта – верхнего продольного пучка. Вероятно, поэтому им удалось поддержать высокий результат MMSE (29 баллов), наблюдавшийся в остром периоде. Доминантность ИЛ-1 β , имевшая место в данной группе, в сравнении с кодоминантностью цитокина с ИЛ-6 и ИЛ-10, также свидетельствует о менее выраженном про- и противовоспалительном ответе в остром периоде инсульта.

Пациенты, продемонстрировавшие положительную динамику изначально более низкого когнитивного статуса (MMSE 27,5 баллов), отличались показателями воспаления, свидетельствующими о выраженности как про- (высокий уровень ИЛ-6 в ликворе, кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке), так и противовоспалительного ответа (высокий уровень ИЛ-10 и кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-10 в ликворе, преобладание ИЛ-10 над ИЛ-1 β в сыворотке), умеренным нарушением микроструктуры верхнего продольного пучка, высокой концентрацией метаболита мелатонина и благоприятным сосудистым профилем. Вероятно, именно такое сочетание параметров объясняет транзиторное снижение когнитивного статуса в остром периоде с его нормализацией в восстановительной фазе.

Наконец, для пациентов с отрицательной динамикой, которые характеризовались высоким когнитивным статусом в остром периоде (MMSE 28,5 баллов), был характерен неблагоприятный профиль нейровоспаления, а именно, преобладание провоспалительной активности сыворотки, не обеспеченной достаточным противовоспалительным ответом (высокий уровень ИЛ-6 в ликворе, преобладание ИЛ-1 β над ИЛ-10 в сыворотке) в сочетании с атеросклерозом, дислипидемией, недостаточностью нейропротекторной

активности мелатонина, выраженной дезинтеграцией верхнего продольного пучка и наличием морфометрических изменений в виде дилатации желудочков. Негативная динамика регуляторных функций была также ассоциирована с кодоминантностью провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6. Полученные данные указывают на роль соотношения про- и противовоспалительных механизмов в моделировании траектории когнитивного статуса в восстановительном периоде заболевания.

Представленные данные подтверждают выдвинутое положение о том, что нарушение микроструктурной целостности ассоциативных трактов опосредует взаимосвязь нейровоспаления и ПИКН. Причем, именно в восстановительном периоде инсульта данный механизм представляется более «чистым» ввиду нивелирования других факторов, влиявших на когнитивный статус в остром периоде. Примечательно, что различия фракционной анизотропии между рассмотренными группами касались только ипсилатерального очагу верхнего-продольного пучка, который участвует в формировании нейронной сети, реализующей процессы планирования и инициации, внимания, памяти, эмоций и речи [875].

Таким образом, представляется вероятным, что вызванное инфарктом нейровоспаление преимущественно поражает указанный мультифункциональный ассоциативный тракт в пределах данного полушария, что, при позитивном сценарии, приводит к транзиторному снижению когнитивных функций в остром периоде (недостаточность компенсаторных возможностей), а при негативном (неблагоприятный профиль нейровоспаления) является структурной основой прогрессирующего снижения познавательных способностей в восстановительной фазе.

При построении интегральных моделей состояния отдельных познавательных сфер и изучении независимых предикторов было показано, что когнитивный статус пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта может быть спрогнозирован на основании оценки показателей (1) сердечно-сосудистого, в том числе, цереброваскулярного здоровья (возраст, толщина КИМ, объем боковых желудочков), (2) когнитивного резерва (уровень образования, микроструктура контралатеральных передней ножки внутренней капсулы и цингулярного пучка), (3) острого поражения головного мозга (тяжесть инсульта, степень стенозирования внутренней сонной артерии на стороне очага, систолическое артериальное давление при поступлении, фракционная анизотропия ипсилатерального верхнего продольного пучка) и (4) нейровоспаления (уровень ФНО α в ликворе).

В исследовании также было показано, что когнитивный статус в остром периоде инсульта и его динамика в восстановительном периоде ассоциированы с уровнем

мобильности, функциональной независимости и инструментальной активности повседневной жизни в восстановительную фазу. В отношении сфер мобильности и функциональной активности глобальный когнитивный и регуляторный статус в остром периоде явились независимыми от тяжести инсульта предикторами, что подчеркивает исключительную важность феномена ПИКН.

На основании проведенного исследования была сформулирована **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 фронто-окципитальный 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 (дисрегуляторные, 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.

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-COMT 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, вентрикулодилатация 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, вентрикуломегалия), 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-СОМТ 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.

Приложение №1

Обобщенная характеристика пациентов в нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями

Показатель	НКС (*)	ДРКН (**)	СмКН (***)	p
Возраст	55 (49-63)	59 (55-68)	64 (59-72)	*_***0,006 *_****<0,001 **_***0,004
Уровень образования	3(3-4)	3 (2-3)	3 (2-3)	*_***0,045 *_****0,028
NIHSS	2 (1-3)	3 (2-4)	3 (1-4)	*_***0,001 *_****0,046
MMSE	29 (28-30)	27 (25,5-29)	26 (23-28)	*_***<0,001 *_****<0,001 **_***0,001
СРП	0 (0-0)	0 (0-6)	0 (0-24)	*_****0,011
Стеноз ИВСА	0 (0-40)	35 (0-65)	25 (0-45)	*_***0,017
Стеноз КВСА	0 (0-25)	35 (20-45)	25 (0-50)	*_***0,006
МЖП	12 (10-12)	12 (11,5-13)	13 (12-13)	*_****0,007
SCORE	5 (1-7)	6 (4-10)	10 (5-13)	*_****0,036
6-COMT	8,1 (2,7-12,8)	13,5 (5,0-21,1)	5,5 (2,3-14,8)	*_***0,049 **_****0,022
ИЛ-1β в ликворе (пг/мл)	9,6 (3,8-21,0)	16,6 (5,2-30,0)	15,9 (6,8-46,1)	*_*** 0,033
ИЛ-6 в сыворотке (пг/мл)	8,8 (4,3-23,6)	23,2 (9,8-27,7)	22,5 (9,5-24,0)	*_*** 0,011
ИЛ-4 в сыворотке (пг/мл)	1,64 (1,38-2,05)	1,05 (0,94-1,64)	1,69 (1,45-1,88)	*_*** 0,034 **_****0,041
ИЛ-10 в ликворе (пг/мл)	15,6 (4,0-25,4)	23,4 (4,9-31,1)	25,4 (4,9-36,3)	*_*** 0,050
TNFα в сыворотке (пг/мл)	11,9 (9,1-15,9)	14,8 (12,9-17,4)	13,5 (12,0-17,1)	*_*** 0,056
Размер очага (мм)	12,0 (9,0-14,0)	18,0 (11,5-30,5)	13,0 (8,0-23,0)	*_***<0,001 **_****0,023
Площадь лейкоареоза (мм²)	27,5 (14,5-65)	85,5 (22,0-634,0)	107,0 (37,0-219,0)	*_***0,035 *_****0,003
Объем желудочков (см³)	30,5 (22,0-42,0)	47,9 (37,5-61,5)	52,0 (31,0-66,0)	*_***0,007 *_****0,018
Таламус (ипсил)	0,33 (0,32-0,38)	0,29 (0,26-0,32)	0,28 (0,25-0,37)	*_***0,004
Передняя ножка внутренней капсулы (контр)	0,56 (0,51-0,66)	0,46 (0,42-0,51)	0,53 (0,41-0,55)	*_***0,014 **_****0,040
Цингулярный пучок (контр)	0,60 (0,54-0,62)	0,53 (0,46-0,56)	0,52 (0,45-0,58)	*_***0,033 *_****0,032
Нижний фронто-окципитальный пучок (контр)	0,52 (0,48-0,57)	0,53 (0,51-0,56)	0,49 (0,41-0,53)	*_****0,029 **_****0,040

Приложение №2

Алгоритм диагностики характера когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки

Шаг 1. Оценка соотношения концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-10 (пг/мл).

		ИЛ-1 β			
		1,14-3,88	3,89-7,33	7,34-14,60	14,61-144,00
ИЛ-10	1,68-4,89	КД	ИЛ-1 β	ИЛ-1 β	ИЛ-1 β
	4,90-8,72	ИЛ-10	КД	ИЛ-1 β	ИЛ-1 β
	8,73-18,17	ИЛ-10	ИЛ-10	КД	ИЛ-1 β
	18,18-101,11	ИЛ-10	ИЛ-10	ИЛ-10	КД

А. Преобладание ИЛ-1 β или ИЛ-10	Высокий глобальный когнитивный статус и/или регуляторно-динамические функции
Б. Кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-10	Низкий глобальный когнитивный статус и регуляторно-динамические функции

Шаг 2. Оценка соотношения концентрации ИЛ-6 и ФНО α (пг/мл).

Концентрация (пг/мл)		ИЛ-6			
		1,19-5,92	5,92-22,83	22,84-27,34	27,35-360,83
ФНО α	4,36-11,95	КД	ИЛ-6	ИЛ-6	ИЛ-6
	11,96-14,07	ФНО α	КД	ИЛ-6	ИЛ-6
	14,08-17,25	ФНО α	ФНО α	КД	ИЛ-6
	17,26-38,03	ФНО α	ФНО α	ФНО α	КД

А. Кодоминантность ИЛ-6 и ФНО α	Высокие показатели памяти и зрительно-пространственных функций
Б. Преобладание ФНО α	Низкие показатели памяти и зрительно-пространственных функций

Шаг 3. Оценка результатов Шаг 1 и Шаг 2

Шаг 1	Шаг 2	Результат
А	А	Норма
А	Б	Дисмнестические когнитивные нарушения
Б	А	Дизрегуляторные когнитивные нарушения
Б	Б	Смешанные когнитивные нарушения

Пример конкретного выполнения.

Больной Д-ов, 72 года.

Диагноз: ЦВБ. Ишемический атеротромботический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. Легкий левосторонний центральный гемипарез. Легкий синдром игнорирования.

Шаг 1. Концентрация ИЛ-1 β в сыворотке 4,16 пг/мл, концентрация ИЛ-10 в сыворотке 7,15 пг/мл. Определяется кодоминантность данных цитокинов (Б), что соответствует низкому глобальному когнитивному статусу и регуляторно-динамическим функциям.

Шаг 2. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке 24,42 пг/мл, концентрация ФНО α в сыворотке 30,12 пг/мл. Определяется преобладание ФНО α (Б), что соответствует низким показателям памяти и зрительно-пространственных функций.

Шаг 3. При сопоставлении результатов предыдущих шагов констатируются смешанные когнитивные нарушения.

У данного пациента результат теста MMSE составил 25 баллов, F β B 14 баллов, теста рисования часов 7 баллов, теста пяти слов 3 слова. Таким образом, получено патогенетическое подтверждение наличия у пациента смешанных когнитивных нарушений.

Приложение №3

Алгоритм прогнозирования когнитивной траектории пациента в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании цитокиновых профилей сыворотки

Шаг 1. Определение цитокиновых профилей.

		ИЛ-1β									
		1,14-3,88	3,89-7,33	7,34-14,60	14,61-144,00	7,34-14,60	3,89-7,33	1,14-3,88			
ИЛ-10	1,68-4,89	КД	ИЛ-1β	ИЛ-1β	ИЛ-1β	ИЛ-1β	ИЛ-1β	ИЛ-1β	КД	1,19-5,92	ИЛ-6
	4,90-8,72	ИЛ-10	КД	ИЛ-1β	ИЛ-1β	ИЛ-1β	ИЛ-1β	КД	ИЛ-6	5,92-22,83	
	8,73-18,17	ИЛ-10	ИЛ-10	КД	ИЛ-1β	ИЛ-1β	КД	ИЛ-6	ИЛ-6	22,84-27,34	
	18,18-101,11	ИЛ-10	ИЛ-10	ИЛ-10	КД	КД	ИЛ-6	ИЛ-6	ИЛ-6	27,35-360,83	

При попадании в одну из цветных клеточек прогнозируется соответствующее течение:

	Стабильное течение
	Положительная динамика
	Отрицательная динамика

При попадании в белую клеточку или получение разных цветов при построении профилей ИЛ-1 β -ИЛ-10 и ИЛ-1 β -ИЛ-6:

Шаг 2. Определение фракционной анизотропии верхнего продольного пучка на стороне очага инсульта.

ФА ВПП	Прогнозируемое течение
<0,41	Отрицательная динамика
0,44-0,48	Положительная динамика
>0,50	Стабильное течение

Пример конкретного выполнения.

Больной Д-ов, 72 года.

Диагноз: ЦВБ. Ишемический атеротромботический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. Легкий левосторонний центральный гемипарез. Легкий синдром игнорирования.

Шаг 1. Концентрация ИЛ-1 β в сыворотке 4,16 пг/мл, концентрация ИЛ-10 в сыворотке 7,15 пг/мл. Определяется кодоминантность данных цитокинов. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке 24,42 пг/мл, то есть, имеет место его преобладание над ИЛ-1 β . Так как оба профиля попадают в белую зону (на основании анализа цитокинов невозможно спрогнозировать когнитивную траекторию), необходимо перейти к Шагу 2.

Шаг 2. Фракционная анизотропия верхнего продольного пучка на стороне очага инсульта составила 0,35. Таким образом, у пациента прогнозируется отрицательная динамика глобального когнитивного статуса.

У данного пациента при повторном визите через 7 месяцев результат MMSE составил 23 балла, то есть, за период наблюдения зафиксирована отрицательная динамика когнитивных функций в виде снижения результата шкалы на 2 балла. Можно констатировать развитие у пациента постинсультной деменции. Прогноз оказался верен.

Приложение №4

Способ прогнозирования глобального когнитивного статуса в восстановительном периоде инсульта

Способ прогнозирования глобального когнитивного статуса заключается в следующем: у больного в остром периоде ишемического инсульта оценивается толщина комплекса «интима-медиа» (КИМ) методом дуплексного сканирования внутренней сонной артерии на стороне инсульта и измеряется фракционная анизотропия (ФА) верхнего продольного пучка на стороне очага инфаркта мозга методами диффузионно-тензорной МРТ. Прогнозируемое в восстановительном периоде ишемического инсульта значение MMSE определяют по формуле:

$$\text{MMSE} = 26,6 - 12,6 \cdot \text{КИМ (мм)} + 30,9 \cdot \text{ФА}$$

Пример конкретного выполнения.

Больная С-ва, 64 года.

Диагноз: ЦВБ. Ишемический кардиоэмболический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. Легкий правосторонний центральный гемипарез.

КИМ 1,2 мм, ФА верхнего продольного пучка 0,43.

Ожидаемое значение теста MMSE в восстановительном периоде, согласно формуле, должно составить 24,8 баллов: умеренные когнитивные нарушения.

$$\text{MMSE} = 26,6 - 12,6 \cdot 1,2 + 30,9 \cdot 0,43$$

У данной пациентки результат теста MMSE при повторном визите составил 25 баллов, прогноз оказался верным.

Приложение №5

Способ диагностики дисмнестических когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта

Сущность: у больного на 2-4-й неделях ишемического инсульта оценивают состояние когнитивной сферы при помощи Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Батареи лобных тестов (FAB). У больных с результатом MMSE менее 28 баллов и/или FAB менее 16 баллов рассчитывают показатель «Память» путем суммирования результата субтеста «воспроизведение» MMSE и результата отсроченного воспроизведения Теста пяти слов. При значении показателя «Память» менее 8 баллов производят иммуноферментный анализ суточной мочи на содержание 6- сульфатоксимелатонина, и при его уровне менее 4,0 нг/мл диагностируют дисмнестические когнитивные нарушения.

Технический результат: возможность точной, объективной диагностики дисмнестических когнитивных нарушений у больных, впервые перенесших ишемический полушарный инсульт, с целью своевременного включения в группу повышенного риска развития болезни Альцгеймера и подбора патогенетически-обоснованных лечебных и реабилитационных мероприятий.

Приложение №6

Клинический пример

Пациентка Л-ва, 69 лет поступила 22 января с жалобами на нечеткость речи и онемение правой руки, которые развились 20 часов назад. Из анамнеза известно, что пациентка около 10 лет страдает гипертонической болезнью, антигипертензивные препараты регулярно не принимает. Накануне появления симптомов отмечалась нестабильность артериального давления с повышением его до 170/100 мм.рт.ст. Больная имеет среднее образование, работает вахтером. До выхода на пенсию работала контролером. Вредных привычек не имеет. До поступления в стационар ограничений жизнедеятельности не отмечалось (шкала Ренкина 0 баллов). Со слов самой больной и ее дочери, когнитивные функции до поступления в отделение были полностью сохранены, пациентка легко справлялась с необходимыми бытовыми, инструментальными и социальными задачами.

На момент поступления в неврологическое отделение АД составляло 150/90 мм.рт.ст. В неврологическом статусе отмечались ульнарный дефект справа, анизорефлексия (глубокие рефлексy D>S), верхний симптом Россолимо-Вендеровича справа, правосторонняя гемигипостезия, более выраженная в руке, сглаженность правой носогубной складки и элементы моторной афазии. Результат NIHSS составил 4 балла.

Гликемия при поступлении 6,2 ммоль/л. Пациентке выполнена КТ головного мозга, зон измененной плотности мозга не выявлено. Больная госпитализирована в палату интенсивной терапии. По результатам ЭКГ выявлен синусовый ритм. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий толщина КИМ составила 1,0 мм. В бифуркации общей сонной артерии слева визуализирована полуконцентрическая, преимущественно гиперэхогенная бляшка со стенозированием просвета сосуда на 20% по площади. По данным УЗИ сердца толщина межжелудочковой перегородки составила 11 мм, створки аортального и митрального клапанов уплотнены, утолщены с исходом в аортальный стеноз 1 степени. Размер левого предсердия увеличен до 42х64 мм, правого предсердия – до 43х52 мм, фракция выброса 57%.

В тот же день пациентке выполнена МРТ головного мозга с МР-ангиографией, выявлены два ДВИ-позитивных очага – в области задней островковой коры слева размером 21х12х19 мм и латерально левому заднему рогу боковых желудочков размером 10х11 мм. Выраженность лейкоареоза соответствовала 1 степени по шкале Fazekas. По данным МР-ангиографии интракраниальные отрезки внутренних сонных артерий с обеих сторон проходимы. В сегменте M2 левой средней мозговой артерии определялось выпадение сигнала на протяжении 9 мм, далее прослеживался обедненный кровоток, что

могло соответствовать стенозу или тромбозу. Другие артерии визуализировались без особенностей (рис. 1)

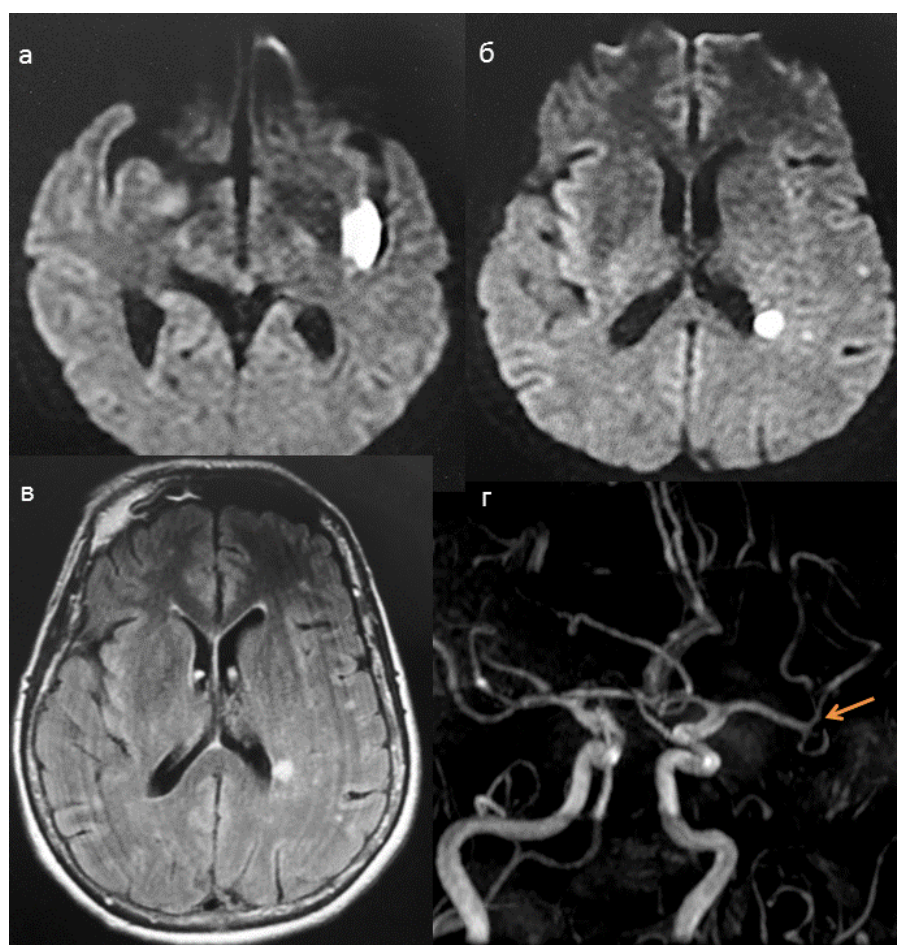


Рисунок 1. МРТ и МР-ангиография пациентки Л-ой: ДВИ (а, б), FLAIR (в), МРА (г).
Стрелочкой указано выпадение сигнала в М2 сегменте левой средней мозговой артерии.

В общем анализе крови содержание эритроцитов $5,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 142 г/л, лейкоцитов $10,3 \times 10^9/л$, лейкоформула не изменена. В биохимическом анализе крови концентрация СРП 4 мг/л, общего холестерина 4,2 ммоль/л, ЛПНП 1,7 ммоль/л, ЛПОНП 0,7 ммоль/л, ЛПВП 1,8 ммоль/л, триглицеридов 1,4 ммоль/л, креатинина 56 мкмоль/л.

Пациентке установлен диагноз «ЦВБ. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии от 21 января неустановленной этиологии. Правосторонний центральный рефлекторный гемипарез. Правосторонняя центральная гемигипостезия. Элементы моторной афазии». Для уточнения причин инсульта ввиду эмболического паттерна очагового поражения мозга по данным МРТ, выпадения сигнала М2 сегмента средней мозговой артерии слева по данным МР-ангиографии, отсутствия значимого стеноза внутренней сонной артерии и признаков нестабильности атеросклеротической бляшки по данным УЗИ сонных артерий, отсутствия изменений на рутинной ЭКГ при наличии признаков атриопатии по УЗИ сердца больной выполнено суточное

мониторирование ЭКГ. По результатам ХМ ЭКГ выявлен эпизод фибрилляции предсердий общей длительностью 16 часов 30 минут с ЧСС 79-183 удара в минуту. На основании данного факта у больной была установлена кардиоэмболическая природа инсульта.

На двенадцатый день от начала заболевания пациентке выполнено нейропсихологическое обследование. Результат MMSE составил 26 баллов (пациентка не правильно назвала месяц, вспомнила только одно слово из трех, ошиблась в трехэтапном действии), MoCA – 25 баллов (не выполнила задание на последовательность, не правильно повторила одно из двух предложений в задании на речь, не вспомнила без подсказки два слова, ошиблась в месяце), FAB – 18 баллов (не допустила ошибок), тест пяти слов – 5 баллов (вспомнила все слова без подсказки), тест рисования часов – 9 баллов (не правильно отразила длину стрелок), тест на семантическую вербальную беглость – 20 слов (норма), таблицы Шульте – 78-60-52 секунды (среднее время 63 секунды) (рис. 2)

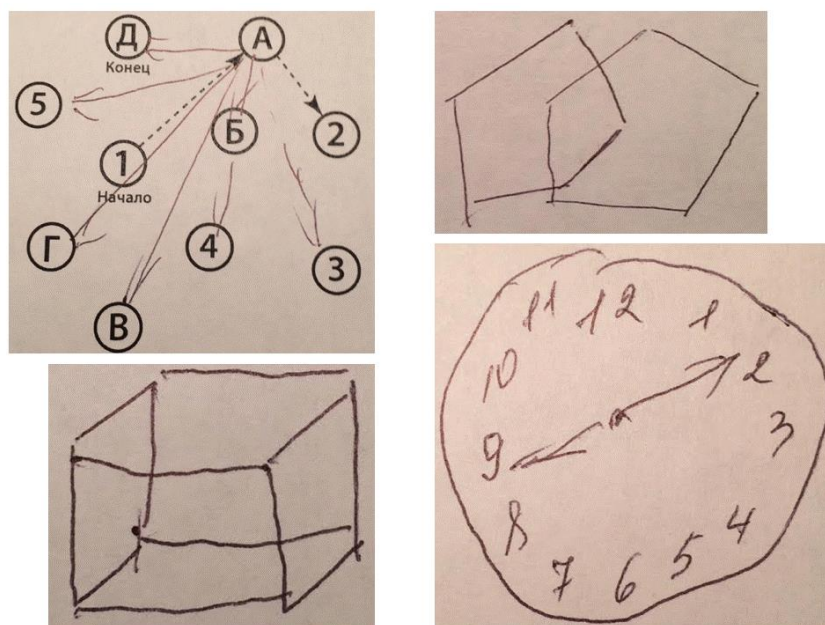


Рисунок 2. Графические результаты когнитивных тестов пациентки Л-ой при первом тестировании.

Таким образом, несмотря на сниженный результат глобальных когнитивных шкал у больной по разработанной нами классификации был установлен нормальный когнитивный статус. Данный факт может быть связан с тем, что ошибки, допущенные при выполнении тестов MMSE и MoCA, не являются критическими. Так, ошибка в месяце может быть связана с тем, что тестирование проводилось 1 февраля, сниженное воспроизведение слов без подсказки – слабостью процесса извлечения запоминаемой информации, свойственной пожилым. По нашим наблюдениям редкий больной в состоянии безошибочно повторить предложение из MoCA «Я знаю только одно, что Иван

– это тот, кто может сегодня помочь». Это может быть связано с тем, что русский перевод оригинального предложения «I only know that John is the one to help today» является более сложным для запоминания по причине утери идеоматичности, фрагментарности и большего числа языковых единиц (12 против 11).

В этот же день пациентке произведен забор крови и спинномозговой жидкости, а также мочи для определения изученных в исследовании показателей (табл. 1)

Таблица 1. Концентрация цитокинов, IGF-1, амилоида бета и 6-COMT у пациентки Л-ой по сравнению со средними значениями в группе инсульта.

	Л-ва	Инсульт
ИЛ-1 β (с) (пг/мл)	9,9	7,5
ИЛ-1 β (л) (пг/мл)	13,6	13,9
ИЛ-6 (с) (пг/мл)	27,0	23,0
ИЛ-6 (л) (пг/мл)	33,7	33,0
ИЛ-10 (с) (пг/мл)	9,4	9,4
ИЛ-10 (л) (пг/мл)	36,8	22,8
ФНО α (с) (пг/мл)	15,0	14,0
ФНО α (л) (пг/мл)	11,7	12,3
ИЛ-4 (с) (пг/мл)	1,3	1,6
IGF-1 (с) (пг/мл)	156,4	185,7
IGF-1 (л) (пг/мл)	31,3	20,7
A β 40 (л) (пг/мл)	513,9	436,4
6-COMT (нг/мл)	27,5	7,6

Обращает внимание, что у пациентки имела место более высокая по сравнению со средними показателями в группе инсульта концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке, ИЛ-10 в ликворе, IGF-1 в ликворе и 6-COMT в моче. Концентрация амилоида-бета в ликворе превышала 436,4 пг/мл. Анализ основных цитокиновых профилей пациентки представлен в табл. 2.

Таблица 2. Цитокиновые профили пациентки Л-ой.

Цитокиновый профиль	Доминирующее вещество	Негативный/позитивный
ИЛ-1 β /ИЛ-10 (с)	кододоминантность	Негативный
ИЛ-1 β /ИЛ-10 (л)	ИЛ-10	-
ИЛ-1 β /ФНО α (л)	кододоминантность	Позитивный
ИЛ-1 β /IGF-1 (с)	ИЛ-1 β	Негативный
ИЛ-1 β /ИЛ-4 (с)	ИЛ-1 β	Негативный
ИЛ-6/ФНО α (с)	кододоминантность	Негативный
ИЛ-6/ИЛ-4 (с)	ИЛ-6	Негативный
ИЛ-6/IGF-1 (с)	ИЛ-6	Негативный
ИЛ-10/ИЛ-4 (с)	ИЛ-10	Негативный
ИЛ-4/IGF-1 (с)	IGF-1	Позитивный

Таким образом, у пациентки Л-ой отмечалось значительное преобладание провоспалительных механизмов и дефицит противовоспалительной активности, при

повышенном содержании бета-амилоида и высокой активности мелатонина. При этом у больной зафиксированы профили-маркеры регуляторно-динамических (ИЛ-1 β /ИЛ-10) и дисмнестических/дисгностических когнитивных нарушений (ИЛ-6/ФНО α).

На четырнадцатый день от начала инсульта пациентке выполнена МР-морфометрия и МР-трактография (табл.3).

Таблица 3. Результаты МР-морфометрии и МР-трактографии пациентки Л-ой.

Показатель	Л-ва	Инсульт	Контроль
Размер очага (мм)	21	14 (9-25)	-
Площадь лейкоареоза (мм ²)	8	60 (21-187)	0 (0-15)
Объем желудочков (см ³)	29	42 (27;58)	36 (31;54)
Объем гиппокампа (см ³)	7,5	5,5 (3,8-7,7)	7,8 (6,0-9,0)
Скорлупа (ипсил)	0,24	0,23 (0,18-0,30)	0,26 (0,22-0,30)
Скорлупа (контр)	0,31	0,25 (0,20-0,33)	0,26 (0,22-0,30)
Таламус (ипсил)	0,33	0,32 (0,26-0,36)	0,36 (0,32-0,37)
Таламус (контр)	0,34	0,34 (0,31-0,40)	0,36 (0,32-0,37)
Гиппокамп (ипсил)	0,51	0,23 (0,19-0,36)	0,56 (0,47-0,58)
Гиппокамп (контр)	0,54	0,26 (0,19-0,45)	0,56 (0,47-0,58)
Колено МТ	0,63	0,67 (0,58-0,75)	0,78 (0,65-0,81)
Валик МТ	0,90	0,78 (0,72-0,83)	0,83 (0,78-0,85)
Тело МТ	0,47	0,42 (37-0,49)	0,45 (0,41-0,48)
ПНВК (ипсил)	0,65	0,47 (0,40-0,54)	0,54 (0,47-0,63)
ПНВК (контр)	0,51	0,51(0,43-0,59)	0,54 (0,47-0,63)
ЗНВК (ипсил)	0,69	0,64 (0,56-0,68)	0,70 (0,65-0,73)
ЗНВК (контр)	0,71	0,65 (0,59-0,71)	0,70 (0,65-0,73)
ЦП (ипсил)	0,52	0,52 (0,45-0,58)	0,53 (0,47-0,58)
ЦП (контр)	0,62	0,53 (0,45-0,58)	0,53 (0,47-0,58)
ВПП (ипсил)	0,48	0,43(0,39-0,49)	0,54 (0,51-0,57)
ВПП (контр)	0,44	0,46 (0,39-0,54)	0,54 (0,51-0,57)
НФОП (ипсил)	0,54	0,49 (0,41-0,55)	0,55 (0,53-0,59)
НФОП (контр)	0,68	0,52 (0,43-0,56)	0,55 (0,53-0,59)

У пациентки Л-ой в сравнении с усредненными показателями в остром периоде инсульта наблюдался достаточно большой размер очага, малая площадь лейкоареоза и объем желудочков, большой объем гиппокампов (рис. 2), значительно более высокая ФА гиппокампов, ипсилатеральных ПНВК и ЗНВК, контралатеральных ЦП и НФОП, а также валика мозолистого тела. По сравнению с контрольными данными у обсуждаемой больной отмечалась более низкая ФА в зонах колена мозолистого тела и обоих ВПП, а также более высокая ФА в зонах контралатеральной скорлупы, валика мозолистого тела, ипсилатеральной ПНВК, контралатеральных ЦП и НФОП (рис. 3).

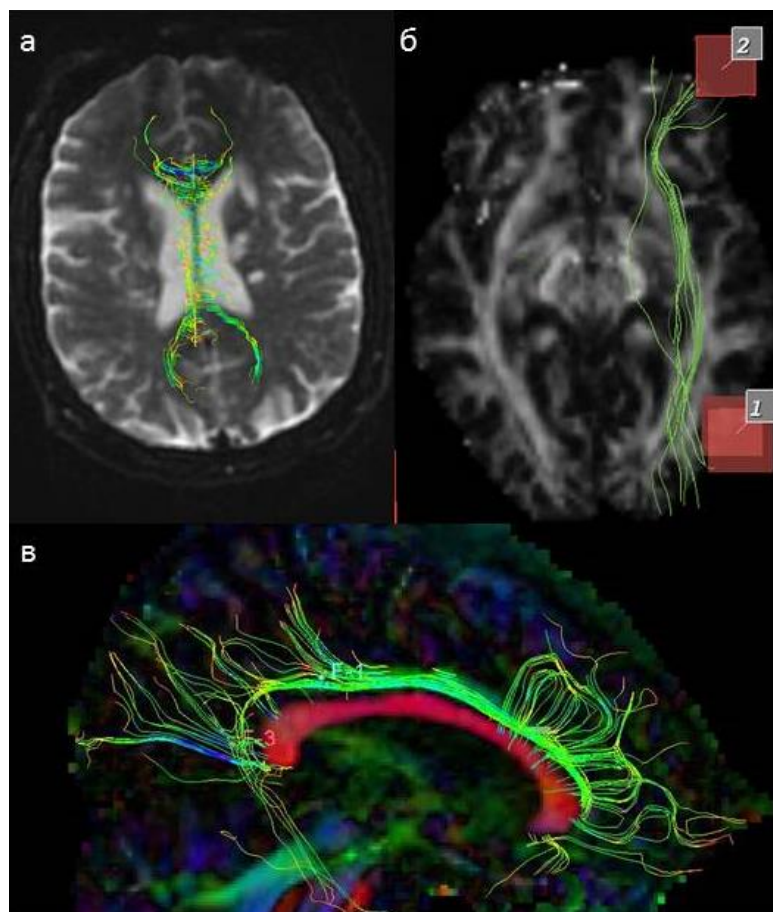


Рисунок 3. Реконструкция мозолистого тела (а), нижнего фронто-окципитального (б) и цингулярного (в) пучков пациентки Л-ой.

Таким образом, больная Л-ва характеризовалась благоприятными макро- и микроструктурными показателями, в том числе, высокой интегральностью стратегических трактов. Обращает на себя внимание высокая ФА контралатеральных ассоциативных трактов, свидетельствующая о значительном когнитивном резерве. Наконец, ФА ипсилатерального ВПП, маркера когнитивной траектории, была достаточно высокой.

Пациентка была выписана через 21 день. На момент выписки результат NIHSS составил 0 баллов (неврологический дефицит полностью регрессировал), индекс мобильности Ривермид – 14 баллов, шкала Ренкина – 0 баллов. Пациентке бала рекомендована программа вторичной профилактики, в том числе, включавшая назначение ривароксабана 20 мг и аторвастатина 40 мг.

Пациентка была осмотрена повторно через 7 месяцев. С момента перенесенного инсульта повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе, ОНМК не наблюдалось. Больная строго следовала рекомендованной программе вторичной профилактики.

При повторном тестировании результат MMSE составил 30 баллов (+ 4 балла), МоСА – 26 баллов (+ 1 балл), FAB – 15 баллов (- 3 балла – допустила ошибки в пробе Лурии и тесте «go/no-go»), тест пяти слов – 5 баллов (без динамики), тест рисования

часов – 10 баллов (+ 1 балл), тест на семантическую вербальную беглость – 16 слов (- 4 слова), таблицы Шульте – 76 секунд (+ 13 секунд) (рис. 4). Таким образом, несмотря на нормализацию глобального когнитивного статуса в восстановительном периоде инсульта по результатам MMSE, сохранялось снижение MoCA и появились регуляторные нарушения, а также некоторое снижение беглости речи. Индекс Бартель составил 100 (норма), инструментальная активность повседневной жизни (IADL) – 24 балла (норма), индекс мобильности Ривермид – 15 (норма), шкала Ренкина – 0 баллов (норма).

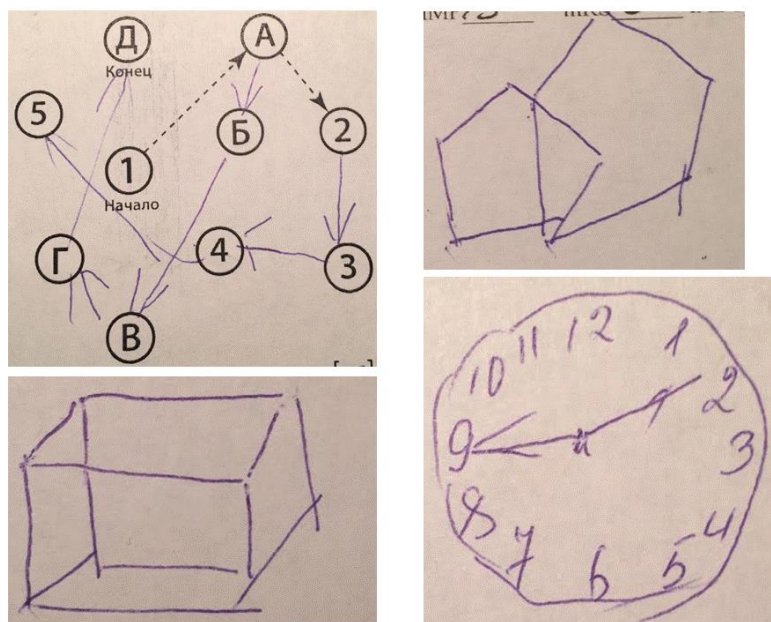


Рисунок 4. Графические результаты когнитивных тестов пациентки Л-ой при повторном тестировании.

Можно заключить, что пациентка Л-ва, несмотря на пожилой возраст, характеризовалась достаточно низким сердечно-сосудистым риском в доинсультном периоде, вела здоровый образ жизни и была социально активна. Развившийся у нее впервые кардиоэмболический инсульт проявился выраженным нейровоспалением с преобладанием провоспалительных механизмов и дефицитом нейротрофной активности. Вероятно, в ответ на острое ишемическое повреждение *de novo* усилился синтез бета-амилоида 40 и секреция мелатонина. Данные гуморальные изменения произошли на благоприятном микро- и макроструктурном церебральном фоне. У больной отмечался высокий структурный когнитивный резерв. Несколько нарушенная по сравнению с нормой микроструктура обоих ВПП, вероятно, обусловлена недостаточностью компенсаторных механизмов, что привело к незначительному когнитивному снижению (не затрагивающему ключевые познавательные процессы) в остром периоде заболевания.

За семь месяцев, прошедшие с момента инсульта, глобальный когнитивный статус пациентки восстановился до нормы, что соответствовало выявленным у нее предикторам

положительной динамики (высокий уровень ЛПВП, 6-СОМТ, ИЛ-10 в ликворе, низкое содержание СРП, кодоминантность ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке, незначительный стеноз ВСА, малый объем желудочков). Некоторое снижение в регуляторной и речевой сфере, не повлиявшее на функционирование пациентки, может быть связано с ее пожилым возрастом и низким уровнем образования. Последняя тенденция представляется достаточно тревожной и в совокупности с выявленным у больной дефицитом противовоспалительных и нейротрофных механизмов может свидетельствовать о развивающейся цереброваскулярной болезни и требует дальнейшего наблюдения.

Список литературы

1. Анализ факторов, влияющих на раннюю эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Е.В. Праздничкова, А.М. Алашеев, О.А. Шалагина, Л.И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 3. – С. 32-35.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине / В.Н. Анисимов // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С.269.
3. Арушанян Э.Б. Мелатонин и болезнь Альцгеймера / Э.Б. Арушанян // Журн неврологии и психиатрии. – 2010. – Т.110. – № 1. – С.100-106.
4. Арушанян Э.Б. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина Э.Б. Арушанян, С.С. Наумов // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т.13. – № 4. – С.10-16.
5. Байдина Т.В. Воспалительные механизмы атеросклеротического поражения магистральных артерий головы в развитии атеротромботического импульса и возможности их терапевтической коррекцией статинами: дис. ... д-ра мед. наук. 14.01.11 / Байдина Татьяна Витальевна. - Пермь, 2006.
6. Бельская Г.Н. Эпидемиологические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения в г. Челябинске / Г.Н. Бельская, О.Б. Самойлова // Человек. Спорт. Медицина. – 2008. – № 19 (199). – С. 71-74.
7. Бельская Г.Н. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения в терапии расстройств сна / Г.Н. Бельская, С.Б. Степанова // РМЖ. – 2014. – Т. 22. – № 22. – С. 1622-1627.
8. Богатырева М.Д. Эпидемиология инсульта в Ставропольском крае / М.Д. Богатырева, О.А. Клочихина, Л.В. Стаховская // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т.1. – С. 91-92.
9. Болевич С.Б. Особенности свободнорадикальных процессов у больных с артериальной гипертензией, перенесших инсульт, на фоне гипотензивной терапии / С.Б. Болевич, А.И. Федин, Н.В. Карташева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 4 (40). – С. 184-189.
10. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническим течением хронической ишемии мозга / О.А. Азизова, Э.Ю. Соловьева, А.В. Асейчев и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова / 2013. – Т. 113. – № 9-2. – С. 21-27.
11. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии / Г.Н. Бельская, Л.Г. Крылова, М.А. Соколов, И.А. Измайлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 9-2. – С. 60-63.
12. Воспалительные механизмы формирования синдрома усталости при болезни Паркинсона / Т.В. Байдина, Т.И. Торган, Н.Д. Демчук, М.А. Данилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 3. – С. 61-64.
13. Гусев Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 8. – С. 4-10.
14. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – Т. 8. – С. 4-9.
15. Гусев Е.И., Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
16. Дамулин И.В. Гетерогенность постинсультных когнитивных нарушений: диагностические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 1. – С. 27-33.
17. Дамулин И.В. Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов / И.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 8. – С. 105-110.

18. Дамулин И.В. Инсульт и нейропластичность / И.В. Дамулин, Е.В. Екушева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 12. – С. 136-142.
19. Дамулин И.В. Клинические проявления, лечение и прогнозирование развития деменции у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями / И.В. Дамулин, В.В. Шпрах // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 8-2. – С. 40-45.
20. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения и деменция / И.В. Дамулин // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 83-84.
21. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: значение поражения лобных долей и их связей / И.В. Дамулин // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. – № 9. – С. 32-36.
22. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Нервные болезни. – 2012. – № 4. – С. 14-20.
23. Дамулин И.В. Корковые связи, синдром "Разобщения" и высшие мозговые функции / И.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 11. – С. 107-111.
24. Дамулин И.В. Постинсультная деменция: некоторые диагностические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. – 2013. – № 1. – С. 8-12.
25. Дамулин И.В. Постинсультные расстройства: патогенетические и клинические аспекты / И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2007. – № 3. – С. 4-9.
26. Дамулин И.В. Процессы нейропластичности после инсульта / И.В. Дамулин, Е.В. Екушева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 69-74.
27. Дамулин И.В. Расстройство фронтозубкортикальных связей в нейропсихиатрии / И.В. Дамулин, Ю.П. Сиволап // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2015. – Т. XLVII. – № 4. – С. 78-82.
28. Дамулин И.В. Сосудистая деменция / И.В. Дамулин // Неврологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 4-11.
29. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные расстройства, связанные с поражением мелких сосудов / И.В. Дамулин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2014. – № 7. – С. 56-61.
30. Данилова М.А. Дополнительные методы диагностики нестабильной атеросклеротической бляшки в сонных артериях / М.А. Данилова, Т.В. Байдина, В.Н. Данилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20. – № 3. – С. 37-39.
31. Деменции. Руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
32. Живолупов С.А. Особенности нарушения центральной проводимости у пациентов с когнитивными расстройствами сосудистого генеза / С.А. Живолупов, Е.Ю. Шапкова, И.Н. Самарцев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – Т. 4. – С. 28.
33. Живолупов С.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость) / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Ф.А. Сыроежкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 10. – С. 102-108.
34. Живолупов С.А. Современная стратегия дифференциальной диагностики и патогенетического лечения цереброваскулярных заболеваний / С.А. Живолупов, О.В. Пуляткина, И.Н. Самарцев // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. – 2012. – № 1. – С. 10-14.
35. Живолупов С.А. Теоретические и практические аспекты терапии и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Т.В. Бодрова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 3-2. – С. 37-42.

36. Живолупов С.А. Эволюция оптимизации лечения инсультов / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, К.В. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 8-2. – С. 49-58.
37. Захаров В.В. Всероссийская программа изучения эпидемиологии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») / В.В. Захаров // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11. – № 2. – С. 27-32.
38. Захаров В.В. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. – 2015. – № 1. – С. 5-10.
39. Захаров В.В. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // РМЖ. – 2013. – № 10. – С. 518.
40. Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 10-15.
41. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение / В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 1. – С. 22-31.
42. Захаров В.В. Лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / В.В. Захаров, Д.А. Степкина // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – № 16. – С. 953-956.
43. Захаров В.В. Нарушения памяти в пожилом возрасте: современные возможности профилактики и терапии / В.В. Захаров // РМЖ. – 2012. – Т. 20. – № 8. – С. 422-426.
44. Захаров В.В. Невно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
45. Захаров В.В. Недементные когнитивные нарушения / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Медицинский совет. – 2012. – № 4. – С. 23-29.
46. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В.В. Захаров // Consilium medicum. – 2011. – Т. 13 – № 2. – С. 98-106.
47. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение / В.В. Захаров // Фарматека. – 2010. – № 5. – С. 33-38.
48. Захаров В.В. Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте / В.В. Захаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 8. – С. 86-91.
49. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения / В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 16-21.
50. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации / под ред. В.И. Данилова, Д.Р. Хасановой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 248 с.
51. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
52. Каракулова Ю.В. Качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии / Ю.В. Каракулова, Н.В. Селянина, О.А. Ерошина // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 122-126.
53. Каракулова Ю.В. Нейроиммунологические нарушения у больных в остром периоде ушиба головного мозга / Ю.В. Каракулова, Н.В. Селянина // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2013. – № 1 (17). – С. 102-109.
54. Клочихина О.А. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009-2012 гг./ О.А. Клочихина, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – Т. 6. – С. 63-69.

55. Когнитивные нарушения и их коррекция в остром периоде ишемического инсульта / С.В. Прокопенко, Е.Ю. Можейко, О.С. Левин и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 8-2. – С. 35-39.
56. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции / Г.Н. Бельская, С.Е. Чуприна, А.А. Воробьев и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 5. – С. 33-37.
57. Корреляции показателей мозгового кровотока и функции сосудистого эндотелия при атеросклерозе церебральных артерий / А.И. Федин, Е.П. Старых, А.С. Парфенов и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4. – С. 27-31.
58. 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. Инсульт. – 2012. – Т.112. – № 8. – С. 31-34.
59. 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.
60. Кулеш А.А. Когнитивный статус пациентов с различными патогенетическими типами ишемического инсульта: хронобиологический подход / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т.32. – № 1. – С. 43-50.
61. Кулеш А.А. Нейропсихологический профиль когнитивных нарушений в ассоциации с состоянием секреции мелатонина и холинэстеразной активностью сыворотки крови в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Кулеш Алексей Александрович. – Пермь, 2012. – 26 с.
62. Кулеш А.А. 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.
63. Кулеш А.А. Секреция 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. – С. 11-14.
64. Кулеш А.А. Хронобиологические особенности инсульта и постинсультных когнитивных нарушений / А.А. Кулеш, Т.В. Лапаева, В.В. Шестаков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – Т.114. – № 11. – С. 31-34.
65. Кулеш А.М. Уровень sRAGE и его связь с когнитивным статусом при болезни Альцгеймера и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушениях / А.М. Кулеш, В.Г. Черкасова // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29. – № 1. – С. 159-163.
66. Левин О.С. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / О.С. Левин, Л.В. Голубев // Консилиум. – 2006. – № 12. – С. 106-110.
67. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике: монография / О.С. Левин. – 1-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.
68. Левин О.С. Диагностика и лечение умеренного когнитивного расстройства / О.С. Левин, Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина // Современная терапия в психиатрии и неврологии – 2014. – № 4. – С. 4-9.
69. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 3. – С. 40-46.

70. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении / О.С. Левин // *Consilium medicum*. – 2007. – № 8. – С. 72-79.
71. Левин О.С. Клинико-магнитно-резонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.0.11. / Левин Олег Семенович. – М., 1996.
72. Левин О.С. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / О.С. Левин, Н.И. Усольцева, М.А. Дударова // *РМЖ*. – 2009. – № 4. – С. 20-24.
73. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / О.С. Левин, Н.А. Юнищенко // *Consilium medicum*. – 2007. – Т.9. – № 8. – С. 47-53.
74. Левин О.С. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению / О.С. Левин, Н.И. Усольцева, Н.А. Юнищенко // *Трудный пациент*. – 2007. – № 8. – С. 29-36.
75. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений / О.С. Левин // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2014. – № 1. – С. 40-46.
76. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции / О.С. Левин // *Трудный пациент*. – 2014. – Т. 12. – № 5. – С. 40-46.
77. Левин О.С. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера / О.С. Левин, Н.А. Трусова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2013. – Т. 113. – № 7-2. – С. 3-12.
78. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. – М.: Изд-во МГУ, 1969. – 504с.
79. Маркеры воспаления сыворотки крови при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Т.В. Байдина, М.А. Данилова, Г.Г. Фрейнд, И.С. Мухамадеев // *Неврологический журнал*. – 2012. – Т. 17. – № 5. – С. 29-31.
80. Медведева Е.Л. Цилиарный нейротрофический фактор у больных рассеянным склерозом на фоне терапии интерферонами / Е.Л. Медведева, Т.В. Байдина, Т.Н. Трушникова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115. – № 8-2. – С. 68.
81. Мозговой и цилиарный нейротрофические факторы у больных рассеянным склерозом / Т.Н. Трушникова, Е.Л. Медведева, Т.В. Байдина, М.А. Данилова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2014. – Т. 114. – № 10-2. – С. 33-36.
82. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
83. Об организации медицинской помощи при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Е.Э. Лайковская, О.П. Ковтун, Л.И. Волкова // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2010. – № 2. – С. 36-43.
84. Опыт применения актовегина при лечении больных с когнитивными расстройствами в остром периоде инсульта головного мозга / Е.А. Деревянных, Г.Н. Бельская, Е.А. Кнолль и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2007. – Т. 107. – № S20. – С. 55-57.
85. Падабед Д.А. Особенности когнитивного статуса пациентов до и после реконструктивных операций на внутренних сонных артериях / Д.А. Падабед, Г.Н. Бельская, А.А. Фокин // *Уральский медицинский журнал*. – 2008. – № 1. – С. 77-80.
86. Праздничкова Е.В. Возможности прогнозирования развития геморрагической трансформации при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов свердловской области / Е.В.

- Праздничкова, А.М. Алашеев, А.А. Белкин, Л.И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 33-36.
87. Преображенская И.С. Сосудистые когнитивные нарушения - клинические проявления, диагностика, лечение / И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12. – № 5. – С. 45-50.
88. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, А.А. Марченко, О.В. Пуляткина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 4. – С. 37-41.
89. Результаты Российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью / М.Г. Полуэктов, Я.И. Левин, А.Н. Бойко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 9. – С. 26-31.
90. Реперфузионные успехи и геморрагические неудачи системной тромболитической терапии ишемического инсульта в Свердловской области / Е.В. Праздничкова, А.М. Алашеев, А.А. Белкин, Л.И. Волкова // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 9 (123). – С. 76-80.
91. Самойлова О.Б. Анализ факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения и оценка качества жизни пациентов, перенесших инсульт, в г. Челябинске / О.Б. Самойлова, Л.В. Лукьянчикова, Г.Н. Бельская // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 3 (21). – С. 94-96.
92. Селянина Н.В. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии / Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 5. – С. 46-49.
93. Селянина Н.В. Взаимодействие сератонина и цитокинов в патогенезе ушиба головного мозга / Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-3. – С. 638-641.
94. Селянина Н.В. Мозговой нейротрофический фактор как прогностический критерий развития когнитивных нарушений у больных острой черепно-мозговой травмой / Н.В. Селянина // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 127-129.
95. Селянина Н.В. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе острой черепно-мозговой травмы / Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77. – № 6. – С. 22-27.
96. Современные возможности повышения эффективности терапии ишемического инсульта / Г.Н. Бельская, Е.И. Лузанова, Л.Д. Макарова и др. // Медицинский совет. – 2015. – № 18. – С. 18-23.
97. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока / А.И. Федин, М.Р. Кузнецов, Н.Ф. Берестень и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 1. – С. 68-73.
98. Состояние когнитивного статуса пациентов после оперативной коррекции стенозов сонных артерий / Д.А. Падабед, Г.Н. Бельская, А.А. Фокин и др. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 2. – С. 108.
99. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек / И.В. Рогова, В.В. Фомин, И.В. Дамулин и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 11-18.
100. Способ прогнозирования степени когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации: патент Российской Федерации / Л.В.

- Пустоханова, А.А. Кулеш; заявитель и патентообладатель Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера. – № 2414172; заявл. 29.12.09; опубл. 20.03.11. Бюл. №8. – 6 с.
101. Способ прогнозирования степени нарушения регуляторных функций в остром периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации: патент Российской Федерации / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков; заявитель и патентообладатель Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера. – №2473310; заявл. 26.10.11; опубл. 27.01.13. Бюл. № 3. – 5 с.
 102. Суслина З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, М.А. Пирадов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 536 с.
 103. Суслина З.А. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое) / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т.3. – С. 6-10.
 104. Трусова Н.А. Дисциркуляторная энцефалопатия - Letzte Wiese отечественной ангионеврологии / Н.А. Трусова, Н.О. Левина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 2. – С. 11-17.
 105. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга / А.И. Федин, Е.П. Старых, А.С. Парфенов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 10. – С. 45-48.
 106. Цитокиновый статус больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т.В. Байдина, М.А. Данилова, Г.Г. Фрейнд, И.С. Мухамадеев // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 100-103.
 107. Черкасова В.Г. Вторичные церебральные атрофии: клиническая характеристика, диагностика и возможности терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Черкасова Вера Георгиевна. – Пермь, 2005.
 108. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина и др. // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 15.
 109. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009—2010) / Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – Т.2. – С. 4-10.
 110. Эффективность фармакологического прекондиционирования при каротидной эндартерэктомии / М.Р. Кузнецов, А.И. Федин, А.В. Каралкин и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 2. – С. 34-41.
 111. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства / Н.Н. Яхно // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2007. – Т. XXXIX. – № 1. – С. 134-138.
 112. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11. – № S1. – С. 4-12.
 113. A brief neuropsychological battery for use in the chronic heart failure population / L. Bauer, B. Pozehl, M. Hertzog et al. // Eur.J. Cardiovasc. Nurs. – 2012. – Vol. 11(2). – P. 223-230.
 114. A clinical approach to vascular (multiinfarct) dementia / G. Ladurner, L.D. Liff, W.D. Sager, H. Lechner // Exp Brain Res. – 1982. – Vol. 5. – P. 243-250.
 115. A core system for the implementation of task sets / N.U. Dosenbach, K.M. Visscher, E.D. Palmer et al. // Neuron. – 2006. – Vol. 50. – P. 799-812.

116. A dual role for interleukin – 1 in hippocampal – dependent memory processes / I. Goshen, T. Kreisel, H. Ounallah-Saad et al. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2007. – Vol. 32. – P. 1106-1115.
117. A dual role for interleukin – 1 in LTP in mouse hippocampal slices / F.M. Ross, S.M. Allan, N.J. Rothwell, A. Verkhratsky // *J Neuroimmunol*. – 2003. – Vol. 144. – P. 61-67.
118. A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke / C. Yu, C. Zhu, Y. Zhang et al. // *NeuroImage*. – 2009. – Vol. 47. – P. 451-458.
119. A meta – analysis of cytokines in Alzheimer’s disease / Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, et al. // *Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 68. – №10 – P. 930-941.
120. A novel role for brain interleukin-6: facilitation of cognitive flexibility in rat orbitofrontal cortex / J.J. Donegan, M. Girotti, M.S. Weinberg, D.A. Morilak // *J Neurosci*. – 2014. – Vol. 34 (3). – P. 953-962.
121. A primary study of diffusion tensor imaging – based histogram analysis in vascular cognitive impairment with no dementia / Y. Zhou, Xu. Qun, L.D. Qin et al. // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2011. – Vol. 113. – №2 – P. 92-97.
122. A prospective study on circulating insulin – like growth factor I (IGF-I), IGF – binding proteins, and cognitive function in the elderly / S. Kalmijn, J.A. Janssen, H.A. Pols et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 85. – P. 4551-4555.
123. A Review of Risk Factors for Cognitive Impairment in Stroke Survivors / M.F. Mohd Zulkifly, S.E. Ghazali, N. Che Din et al. // *ScientificWorldJournal*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 34-56.
124. A serial study of regional cerebral blood flow deficits inpatients with left anterior thalamic infarction: anatomicaland neuropsychological correlates / Y.S. Shim, J.S. Kim, Y.M. Shon et al. // *J Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 266. – P. 84-91.
125. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice / E. McGowan, F. Pickford, J. Kim et al. // *Neuron*. – 2005. – Vol. 47. – № 2 – P. 191-199.
126. Abnormalities of hemorheo – logical, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure insinus rhythm: effects of angiotensin – converting enzyme inhibitor and blockertherapy / C.R. Gibbs, A.D. Blann, R.D.S. Watson, G.Y.H. Lip // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103 (13). – P. 1746-1751.
127. Activated macrophages and microglia induce dopaminergic sprouting in the injured striatum and express brain – derived neurotrophic factor and glial cell line – derived neurotrophic factor / P. E. Batchelor, G. T. Liberatore, J. Y. F. Wong et al. // *Journal of Neuroscience*. – 1999. – Vol. 19. – № 5 – P. 1708-1716.
128. Activation of cerebral blood flow during a visuoperceptual task in patients with Alzheimer – type dementia / C.L. Grady et al. // *Neurobiol Aging*. – 1993. – Vol. 14. – P. 35-44.
129. Activation of Toll – like receptor 2 on microglia promotes cell uptake of Alzheimer diseaseassociated amyloid beta peptide / K. Chen, P. Iribarren, J. Hu et al. // *J Biol Chem*. – 2006. – Vol. 281. – P. 3651-3659.
130. Acute phase IL-10 plasma concentration associates with the high risk sources of cardiogenic stroke / O. Arponen, A. Muuronen, M. Taina et al. // *PLoS One*. . – 2015. – Vol. 10. – №4 – P. e0120910.
131. Adriaensen W. Interleukin – 6 as a first – rated serum inflammatory marker to predict mortality and hospitalization in the oldest old: A regression and CART approach in the BELFRAIL study / W. Adriaensen, C. Matheï, B. Vaes // *Exp Gerontol*. – 2015. – Vol. 69. – P. 53-61.
132. Adverse vascular risk is related to cognitive decline in older adults / A.L. Jefferson, T.J. Hohman, D. Liu et al. // *J Alzheimers Dis*. – 2015. – Vol. 44 (4). – P. 1361-1373.

133. Age – related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: a DTI tractography and structural equation modeling study / A.N. Voineskos, T.K. Rajji, N.J. Lobaugh et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2012. – Vol. 33. – № 1 – P. 21-34.
134. Age-related white matter microstructural differences partly mediate age-related decline in processing speed but not cognition / A. Salami, J. Eriksson, L.G. Nilsson, L. Nyberg // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1822. – № 3 – P. 408-415.
135. Aggarwal N.T. Vascular dementia: emerging trends / N.T. Aggarwal, C. DeCarli // *Semin Neurol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 66-77.
136. Aging of the cingulum in the human brain: Preliminary study of a diffusion tensor imaging study / S.H. Jang, Y.H. Kwon, M.Y. Lee et al. // *Neurosci Lett.* – 2016. – Vol. 610. – P. 213-217.
137. Aging, synaptic dysfunction, and insulin – like growth factor (IGF)-1 / F. Deak, W.E. Sonntag // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2012. – Vol. 67. – P. 611-625.
138. Aguzzi A. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? / A. Aguzzi, B.A. Barres, M.L. Bennett // *Science.* – 2013. – Vol. 339. – P. 156-161.
139. Alexander G.E. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, ‘prefrontal’ and ‘limbic’ functions / G.E. Alexander, M.D. Crutcher, M.R. DeLong // *Prog. Brain Res.* – 1990. – Vol. 85. – P. 119-146.
140. Alexander G.E. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex / G.E. Alexander, M.R. DeLon, P.L. Strick // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1986. – Vol. 9. – P. 357-381.
141. Altered tract – specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: The Rotterdam Study / L.G. Cremers, M. de Groot, A. Hofman et al. // *Neurobiol Aging.* – 2016. – Vol. 39. – P. 108-117.
142. Altman R. The vascular contribution to Alzheimer’s disease / R. Altman, J.C. Rutledge // *Clin Sci (Lond).* – 2010. – Vol. 119(10). – P. 407-421.
143. Alzheimer’s disease with and without cerebral infarcts / T. Del Ser, V. Hachinski, H. Merskey et al. // *J Neurol Sci.* – 2005. – Vol. 231. – P. 3-11.
144. Amyloid burden, neuroinflammation, and links to cognitive decline after ischemic stroke / A. Thiel, D.F. Cechetto, W.D. Heiss et al. // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45. – №9 – P. 2825-2829.
145. Amyloid deposition after cerebral hypoperfusion: evidenced on [(18)F]AV – 45 positron emission tomography / K.L. Huang, K.J. Lin, M.Y. Ho et al. // *J Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 319. – P. 124-129.
146. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke / H. Ay, K.L. Furie, A. Singhal et al. // *Ann Neurol.* – 2005. – Vol. 58 (5). – P. 688-697.
147. Analysis of pathological events at the onset of brain damage in stroke – prone rats: a proteomics and magnetic resonance imaging approach / L. Sironi, U. Guerrini, E. Tremoli et al. // *Journal of Neuroscience Research.* – 2004. – Vol. 78. – № 1. – P. 115-122.
148. Andrabi S.S. Melatonin and Ischemic Stroke: Mechanistic Roles and Action / S.S. Andrabi, S. Parvez, H. Tabassum // *Adv Pharmacol Sci.* – 2015. – Vol. 20. – P. 38-47.
149. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations / C. Ballard, D. Neill, J. O'Brien et al. // *J Affect Disord.* – 2000. – Vol. 59. – P. 97-106.
150. Arai K. Astrocytes protect oligodendrocyte precursor cells via MEK/ERK and PI3K/Akt signaling / K. Arai, E.H. Lo // *J Neurosci Res.* – 2010. – Vol. 88. – P. 758-763.

151. Are different vascular risk scores calculated at midlife uniformly associated with subsequent poor cognitive performance? / E. Kesse-Guyot, C. Lassale, K.E. Assmann et al. // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 243 (1). – P. 286-292.
152. Are memory deficits dependent on the presence of aphasia in left brain damaged patients? / D.S. Kasselimis, P.G. Simos, A. Economou et al. // *Neuropsychologia*. – 2013. – Vol. 51. – P. 1773-1776.
153. Arendt J. Melatonin / J. Arendt // *Clin. Endocrinol.* – 1988. – № 29. – P. 205-229.
154. Arumugam T.V. Stroke and T-cells / T.V. Arumugam, D.N. Granger, M.P. Mattson // *NeuroMolecular Medicine*. – 2005. – Vol. 7. – № 3 – P. 229-242.
155. Association and cosegregation of stroke with impaired endothelium – dependent vasorelaxation in stroke prone, spontaneously hypertensive rats / M. Volpe, G. Iaccarino, C. Vecchione et al. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – Vol. 98. – № 2 – P. 256-261.
156. Association between Carotid Intima-Media Thickness and Cognitive Impairment in a Chinese Stroke Population: A Cross-sectional Study / W. Yue, A. Wang, H. Liang et al. // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1955-1956.
157. Association between changes in adrenal secretion and cerebral morphometric correlates in normal aging and senile dementia / F. Magri, F. Terenzi, T. Ricciardi et al. // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2000. – Vol. 11. – P. 90-99.
158. Association between interleukin-6 – 174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta – analysis / Y. Hua, X. Guo, Q. Huang et al. // *Int J Neurosci.* – 2013. – Vol. 123 (9). – P. 626-635.
159. Association of clinical and aetiologic subtype of acute ischaemic stroke with inflammation, oxidative stress and vascular function: a cross-sectional observational study / C. Beer, D. Blacker, G.J. Hankey, I.B. Puddey // *Med Sci Monit.* – 2011. – Vol. 17 (9). – P. 467-473.
160. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study / M.C. Morris, P.A. Scherr, L.E. Hebert, et al. // *Arch.Neurol.* – 2001. – Vol. 58 (10). – P. 1640-1646.
161. Association of insulin – like growth factor – 1 with mild cognitive impairment and slow gait speed / T. Doi, H. Shimada, H. Makizako et al. // *Neurobiol Aging*. – 2015. – Vol. 36 (2). – P. 942-947.
162. Association of interleukin 1 beta polymorphisms and haplotypes with Alzheimer's disease / S.L. Payão, G.M. Gonçalves, R.W. de Labio et al. // *J Neuroimmunol.* – 2012. – Vol. 247 (1-2). – P. 59-62.
163. Association of the interleukin 1 beta gene and brain spontaneous activity in amnesic mild cognitive impairment / L. Zhuang, X. Liu, X. Xu et al. // *J Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 9. – P. 263.
164. Associations between depressive symptoms and memory deficits vary as a function of insulin-like growth factor (IGF-1) levels in healthy older adults. Lin F, Suhr J, Diebold S, Heffner KL. *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 42. – P. 118-123.
165. Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis / B. Reed, S. Villeneuve, W. Mack et al. // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71 (2). – P. 195-200.
166. Associations between white matter microstructure and cognitive performance in old and very old age / E.J. Laukka, M. Lovden, G. Kalpouzos et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (11). – P. e81419
167. Astrocyte – mediated control of cerebral blood flow / T. Takano, G.F. Tian, W. Peng et al. // *Nat Neurosci.* – 2006. – Vol. 9. – P. 260-267.
168. Asymptomatic spontaneous cerebral emboli predict cognitive and functional decline in dementia / N. Purandare, R.C. Voshaar, J. Morris et al. // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62 (4). – P. 339-344.

169. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the Rotterdam Study / A. Ott, M.M. Breteler, M.C. de Bruyne et al. // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 316-321.
170. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men / M.F. Elias, L.M. Sullivan, P.K. Elias et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2006. – Vol. 15. – P. 214-222.
171. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts / H. Stefansdottir, D.O. Arnar, T. Aspelund et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 1020-1025.
172. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia / T.J. Bunch, J.P. Weiss, B.G. Crandall et al. // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7. – P. 433-437.
173. Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: a population-based study / A. Marengoni, C. Qiu, B. Winblad, L. Fratiglioni // *Neurobiol. Aging*. – 2011. – Vol. 32 (7). – P. 336-337.
174. Atrophy of the corpus callosum associated with cognitive impairment and widespread cortical hypometabolism in carotid artery occlusive disease / H. Yamauchi, H. Fukuyama, Y. Nagahama et al. // *Arch Neurol*. – 1996. – Vol. 53 (11). – P. 1103-1109.
175. A β 1-40 and A β 1-42 plasmatic levels in stroke: influence of pre – existing cognitive status and stroke characteristics / S. Moulin, D. Leys, S. Schraen-Maschke et al. // *Curr Alzheimer Res*, 2015.
176. B cells regulate autoimmunity by provision of IL – 10. / S. Fillatreau, C.H. Sweeney, M.J. McGeachy et al. // *Nat Immunol*. – 2002. – Vol. 3. – P. 944-950.
177. Bartolomeo P. Left unilateral neglect as a disconnection syndrome / P. Bartolomeo, M. Thiebaut de Schotten, F. Doricchi // *Cereb Cortex*. – 2007. – Vol. 17. – P. 2479-2490.
178. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke / P.M. Rist, J. Chalmers, H. Arima et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 1790-1795.
179. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study / T. Brott, T. Tomsick, W. Feinberg et al. // *Stroke; a journal of cerebral circulation*. – 1994. – Vol. 25(6). – P. 1122-1129.
180. Basser P.J. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo / P.J. Basser, J. Mattiello, D. LeBihan // *J Magn Reson B*. – 1994. – Vol. 103. – P. 247-254.
181. BDNF, TNF alpha, HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment / D. Gezen-Ak, E. Dursun, H. Hanağası et al. // *J Alzheimers Dis*. – 2013. – Vol. 37 (1). – P. 185-195.
182. Beaulieu C. DiffusionMRI: From Quantitative Measurement to In Vivo Neuroanatomy / C. Beaulieu // Elsevier. – 2009.
183. Becker K.J. Anti-leukocyte antibodies: LeukArrest (Hu23F2G) and Enlimomab (R6.5) in acute stroke / K.J. Becker // *Curr Med Res Opin*. – 2002. – Vol. 18. – Suppl 2. – P. 18-22.
184. Benke T. Neuropsychological deficits in asymptomatic carotid artery stenosis / T. Benke, D. Neussl, F. Aichner // *Acta Neurol Scand*. – 1991. – Vol. 83 (6). – P. 378-381.
185. Bennet M.R. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques / M.R. Bennet, G.I. Evan, S.M. Schwartz // *J Clin Invest* 95. – 1995. – P. 2266-2274.
186. Bermejo P.E. Demencia por infartoestratégico / P.E. Bermejo, J.A. Zabala, A. Vaquero // *Neurologia*. – 2008. – Vol. 23 – P. 53-59.
187. Bilateral thalamic infarction. Clinical, etiological and MRI correlates / E. Kumral, D. Evyapan, K. Balkir, S. Kutluhan // *Acta Neurol Scand*. – 2001. – Vol. 103. – P. 35-42.
188. Bilbo S.D. A lifespan approach to neuroinflammatory and cognitive disorders: a critical role for glia / S.D. Bilbo, S.H. Smith, J.M. Schwarz // *J Neuroimmune Pharmacol*. – 2012. – Vol. 7(1). – P. 24-41.

189. Biochemical and inflammatory biomarkers in ischemic stroke: translational study between 3 / P. Martínez-Sánchez, M. Gutiérrez-Fernández, B. Fuentes et al. // *J Transl Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 220.
190. Bjorkhem I. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier / I. Bjorkhem, S. Meaney // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2004. – Vol. 24(5). – P. 806-815.
191. Blake G.J. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction / G.J. Blake, P.M. Ridker // *Journal of Internal Medicine.* – 2002. – Vol. 252 (4). – P. 283-294.
192. Blocking TGF- β – Smad 2/3 innate immune signaling mitigates Alzheimer – like pathology / T. Town, Y. Laouar, C. Pittenger et al. *Nat Med.* – 2008. – Vol. 14 (6). – P. 681-687.
193. Blood brain barrier and neuroinflammation are critical targets of IGF-1-mediated neuroprotection in stroke for middle-aged female rats / S. Bake, A. Selvamani, J. Cherry, F. Sohrabji // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 11. – № 9 (3). – P. 914-927.
194. Blood inflammatory markers and risk of dementia: the Conselice Study of Brain Aging / G. Ravaglia, P. Forti, F. Maioli et al. // *Neurobiol Aging.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1810-1820.
195. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non – lacunar stroke and non – stroke: systematic review and meta – analysis / S. Wiseman, F. Marlborough, F. Doubal et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 37. – P. 64-75.
196. Blood pressure and cognitive impairment in India and the United States: a cross national epidemiological study / R. Pandav, H.H. Dodge, S.T. DeKosky, M. Ganguli // *Arch. Neurol.* – 2003. – Vol. 60 (8). – P. 1123-1128.
197. Blood pressure and performance on the mini – mental state examination in the very old: cross – sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project / Z. Guo, L. Fratiglioni, B. Winblad, M. Viitanen // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 145 (12). – P. 1106-1113.
198. Bogousslavsky J. The syndrome of unilateral tuberothalamic artery territory infarction / J. Bogousslavsky, F. Regli, G. Assal // *Stroke.* – 1986. – Vol. 17(3). – P. 434-441.
199. Bowler J.V. Conceptual background to vascular cognitive impairment / J.V. Bowler, R. Steenhuis, V. Hachinski // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* – 1999. – Vol. 13 (S3). – P. S30-S37
200. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment. Preventable dementia / J.V. Bowler, V. Hachinski // Oxford University Press. – 2003.
201. Bowling A. Aspirations for older age in the 21st century: what is successful aging? / A. Bowling // *Int J Aging Hum Dev.* – 2007. – Vol. 64. – P. 263-297.
202. Brain and circulating levels of A β 1-40 differentially contribute to vasomotor dysfunction in the mouse brain / L. Park, P. Zhou, K. Koizumi et al. // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44 (1). – P. 198-204.
203. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study / D.A. Snowdon, L.H. Grainer, J.A. Mortimer et al. // *JAMA.* – 1997. – Vol. 277. – P. 813-817.
204. Brown W.R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration / W.R. Brown, C.R. Thore // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2011. – Vol. 37(1). – P. 56-74.
205. Buckner R.L. Frontal cortex contributes to human memory formation / R.L. Buckner, W.M. Kelley, S.E. Petersen // *Nat Neurosci.* – 1999. – Vol. 2. – P. 311-314.
206. Buckner R.L. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease / R.L. Buckner, J.R. Andrews – Hanna, D.L. Schacter // *Ann NY Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1124. – P. 1-38.
207. Budson A.E. Memory dysfunction / A.E. Budson, B.H. Price // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 692-699.

208. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity / A.D. Wagner, D.L. Schacter, M. Rotte et al. // *Science*. – 1998. – Vol. 281. – P. 1188-1191.
209. Burgess H.J. Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion / H.J. Burgess, L.F. Fogg // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3. – P. 30-55.
210. Burgess P.W. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions / P.W. Burgess, T. Shallice // *Neuropsychologia*. – 1996. – Vol. 34. – P. 263-273.
211. Burns A. Mild cognitive impairment in older people / A. Burns, M. Zaudig // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360 (9349). – P. 1963-1965.
212. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain / S.D. Preston, P.V. Steart, A. Wilkinson et al. // *Neuropathol Appl Neurobiol*. – 2003. – Vol. 29. – P. 106-117.
213. Caplan L.R. Caudate infarcts / L.R. Caplan // *Subcortical stroke*, 2nd edn. // New York: Oxford University Press, 2002. – P. 209-223.
214. Cardiovascular disease and cognitive performance in middle – aged and elderly men / M. Muller, D.E. Grobbee, A. Aleman et al. // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 190. – P. 143-149.
215. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study / M.M. Breteler, J.J. Claus, D.E. Grobbee, A. Hofman // *BMJ*. – 1994. – Vol. 308. – P. 1604-1608.
216. Carlesimo G.A. Vascular thalamic amnesia: a reappraisal / G.A. Carlesimo, M.G. Lombardi, C. Caltagirone // *Neuropsychologia*. – 2011. – Vol. 49. – P. 777-789.
217. Carlstedt F. Proinflammatory cytokines, measured in a mixed population on arrival in the emergency department, are related to mortality and severity of disease / F. Carlstedt, L. Lind, B. Lindahl // *J Intern Med*. – 1997. – Vol. 242. – P. 361-365.
218. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease / M. Silvestrini, B. Gobbi, P. Pasqualetti et al. // *Neurobiol Aging*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1177-1183.
219. Carotid intima – media thickness and cognitive function in elderly women: a population – based study / P. Komulainen, M. Kivipelto, T.A. Lakka et al. // *Neuroepidemiology*. – 2007. – Vol. 28. – P. 207-213.
220. Carotid intima – media thickness is associated with the progression of cognitive impairment in older adults / H. Moon J., S. Lim, J.W. Han et al. // *Neuroreport*. – 2016. – Vol. 27 (9). – P. 689-693.
221. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease / C.R. Wendell, A.B. Zonderman, E.J. Metter et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 3180-3185.
222. Carrera E. Anteromedian, central, and posterolateral infarcts of the thalamus: three variant types / E. Carrera, P. Michel, J. Bogousslavsky // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35 (12). – P. 2826-2831.
223. CCL2 upregulation triggers hypoxic preconditioning – induced protection from stroke / A.M. Stowe, B.K. Wacker, P.D. Cravens et al. // *J Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 9. – P. 33.
224. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness / J.P. Herman, H. Figueiredo, N.K. Mueller et al. // *Neuroendocrinol*. – 2003. – № 24. – P. 151.
225. Central nervous system injury – induced immune deficiency syndrome / C. Meisel, J.M. Schwab, K. Prass et al. // *Nat Rev Neurosci*. – 2005. – Vol. 6 (10). – P. 775-786.
226. Cerebral amyloid angiopathy: amyloid beta accumulates in putative interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease / R.O. Weller, A. Massey, T.A. Newman et al. // *Am J Pathol*. – 1998. – Vol. 153. – P. 725-733.

227. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly / A.H. van Beek, J.A. Claassen, M.G. Rikkert, R.W. Jansen // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1071-1085.
228. Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin – labeling magnetic resonance imaging / N. Schuff, S. Matsumoto, J. Kmiecik et al. // *Alzheimers Dement.* – 2009. – Vol. 5. – P. 454-462.
229. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology / J.A. Schneider, R.S. Wilson, J.L. Bienias et al. // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62. – P. 1148–1155.
230. Cerebral microbleeds in Alzheimer's disease / H. Hanyu, Y. Tanaka, S. Shimizu et al. // *J Neurol.* – 2003. – Vol. 250. – P. 1496-1497.
231. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study / M.L. Bots, J.C. van Swieten, M.M. Breteler et al. // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1232-1237.
232. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan study / J.C. de Groot, F.E. de Leeuw, M. Oudkerk et al. // *Annals of Neurology.* – 2000. – Vol. 47. – № 2. – P. 145-151.
233. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates / J.D. Schmahmann, E.E. Smith, F.S. Eichler, C.M. Filley // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1142. – P. 266-309.
234. Cerebral white matter – Historical evolution of facts and notions concerning the organization of the fiber pathways of the brain / J.D. Schmahmann, D.N. Pandya // *J Hist Neurosci.* – 2007. – Vol. 16. – P. 237-267.
235. Cerebrospinal fluid A β 1-40 improves differential dementia diagnosis in patients with intermediate P-tau181P levels / S. Slaets, N. Le Bastard, J.J. Martin et al. // *J Alzheimers Dis.* – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 759-767.
236. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic stroke patients: a critical analysis / L. Kaerst, A. Kuhlmann, D. Wedekind et al. // *J Neurol.* – 2013. – Vol. 260 (11). – P. 2722-2727.
237. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia / O.V. Forlenza, M. Radanovic, L.L. Talib et al. // *Alzheimers Dement (Amst).* – 2015. – Vol. 1 (4). – P. 455-463.
238. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble amyloid betaprotein and apolipoprotein E in patients with Alzheimer's disease: correlations with amyloid load in the brain / T. Pirttila, P.D. Mehta, H. Soininen et al. // *Arch Neurol.* – 1996. – Vol. 53. – P. 189-193.
239. Cerebrospinal fluid levels of phosphorylated tau and A β 1-38/A β 1-40/A β 1-42 in Alzheimer's disease with PS1 mutations / M. Ikeda, K. Yonemura, S. Kakuda et al. // *Amyloid.* – 2013. – Vol. 20 (2). – P. 107-112.
240. Cerebrovascular lesions induce transient β -amyloid deposition / M. Garcia-Alloza, J. Gregory, K.V. Kuchibhotla et al. // *Brain.* – 2011. – Vol. 134 (12). – P. 3697-3707.
241. Changes in callosal motor fiber integrity after subcortical stroke of the pyramidal tract / B.A. Radlinska, Y. Blunk, I.R. Leppert et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1515-1524.
242. Changes in endocrine circadian rhythms as markers of physiological and pathological brain aging / F. Magri, M. Locatelli, G. Balza et al. // *Chronobiol Int.* – 1997. – Vol. 14. – P. 385-396.
243. Changes in experimental stroke outcome across the life span / F. Liu, R. Yuan, S.E. Benashski, L.D. McCullough // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29 (4). – P. 792-802.
244. Changes in normal – appearing white matter precede development of white matter lesions / M. de Groot, B.F. Verhaaren, R. de Boer et al. // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 1037-1042.

245. Characterization of vascular protein expression patterns in cerebral ischemia/reperfusion using laser capture microdissection and ICAT – nanoLC – MS/MS / A.S. Haqqani, M. Nesic, E. Preston et al. // *Faseb J.* – 2005. – Vol. 19 (13). – P. 1809-1821.
246. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI / D.K. Jones, D. Lythgoe, M.A. Horsfield et al. // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – № 2. – P. 393-397.
247. Chen J.L. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke / J.L. Chen, G. Schlaug // *Frontiers in neurology.* – 2013. – Vol. 4. – P. 178.
248. Chiba T. Pivotal roles of monocytes/macrophages in stroke / T. Chiba, K. Umegaki // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 75-91.
249. Cholesterol and cognitive performance among community volunteers from the Czech Republic / M. Chantiketterl, R. Andel, O. Lerch et al. // *Int Psychogeriatr.* – 2015. – Vol. 27 (12). – P. 2087-2095.
250. Chongqing Ageing Study G. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease / J. Li, Y.J. Wang, M. Zhang et al. // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76. – P. 1485-1491.
251. Chronic mild reduction of cerebral perfusion pressure induces ischemic tolerance in focal cerebral ischemia / K. Kitagawa, Y. Yagita, T. Sasaki et al. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 2270-2274.
252. Chui H.C. Subcortical ischemic vascular dementia / H.C. Chui // *Neurol Clin.* – 2007. – Vol. 25. – P. 717-740.
253. Chui H.C. Vascular cognitive impairment / H.C. Chui, N.N. Brown // *ContinuumLifelong Learning Neurol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 109-143.
254. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease / A. Videnovic, C. Noble, K.J. Reid et al. // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71. – P. 463-469.
255. Circadian misalignment and sleep disruption in mild cognitive impairment / S.L. Naismith, I.B. Hickie, Z. Terpening et al. // *J Alzheimers Dis.* – 2014. – Vol. 38. – P. 857-866.
256. Circulating beta amyloid protein is elevated in patients with acute ischemic stroke / P.H. Lee, O.Y. Bang, E.M. Hwang et al. // *J Neural Transm (Vienna).* – 2005. – Vol. 112 (10). – P. 1371-1379.
257. Circulating IGF1 regulates hippocampal IGF1 levels and brain gene expression during adolescence / H. Yan, M. Mitschelen, G.V. Bixler et al. // *J Endocrinol.* – 2011. – Vol. 211. – P. 27-37.
258. Circulating insulin – like growth factor binding protein-3 predicts one – year outcome after ischemic stroke / M. Ebinger, N. Ipsen, C.O. Leonards et al. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2015. – Vol. 123 (8). – P. 461-465.
259. Circulating interleukin – 6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study / S.P. Mooijaart, N. Sattar, S. Trompet et al. // *J Intern Med.* – 2013. – Vol. 274 (1). – P. 77-85.
260. Clinical and neuropsychological features associated with structural imaging patterns in patients with mild cognitive impairment / R. Rossi, C. Geroldi, L. Bresciani et al. // *Dement Geriatr Cogn.* – 2007. – Vol. 23. – P. 175-183.
261. Clinical and radiological determinants of prestroke cognitive decline in a stroke cohort / T. Pohjasvaara, R. Mantyla, H.J. Aronen et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1999. – Vol. 67. – P. 742-748.
262. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the cardiovascular health study / W. T. Jr., T. A. Manolio, A. Arnold et al. // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27. – № 8. – P. 1274-1282.

263. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study / P.S. Sachdev, H. Brodaty, M.J. Valenzuela et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2006. – Vol. 21. – P. 275-283.
264. Clinical determinants of poststroke dementia / T. Pohjasvaara, T. Erkinjuntti, R. Ylikoski et al. // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 75-81.
265. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment / S. Ankolekar, C. Geeganage, P. Anderton et al. // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2010. – Vol. 299. – P. 168-174.
266. Clinico – radiological predictors of vascular cognitive impairment (VCI) in patients with stroke: a prospective observational study / T.S. Chaudhari, R. Verma, R.K. Garg et al. // *J Neurol Sci.* – 2014. – Vol. 15. – № 340 (1 – 2). – P. 150-158.
267. Cognitive and affective predictors of rehabilitation participation after stroke / E.R. Skidmore, E.M. Whyte, M.B. Holm et al. // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2010. – Vol. 91. – P. 203-207.
268. Cognitive and emotional effects of carotid stenosis / R. Everts, M. Wapp, Y. Burren et al. // *Swiss Med Wkly.* – 2014. – Vol. 144. – P. w13970.
269. Cognitive and functional impairments in ischemic stroke patients with concurrent small vessel and large artery disease / B.L. Man, Y.P. Fu, A. Wong et al. // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 113. – P. 612-616.
270. Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people / J.T. O'Brien, R. Wiseman, E.J. Burton et al. // *Ann. NY. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 977. – P. 436-444.
271. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia / G. Gold, E. Kovari, F.R. Herrmann et al. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1184-1188.
272. Cognitive correlates of white matter lesion load and brain atrophy: the Northern Manhattan Study / C. Dong, N. Nabizadeh, M. Caunca et al. // *Neurology.* – 2015. – Vol. 85 (5). – P. 441-449.
273. Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume / E. Kliper, D.B. Bashat, N.M. Bornstein et al. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 44 (5). – P. 1433-1435.
274. Cognitive deterioration in bilateral asymptomatic severe carotid stenosis / L. Buratti, C. Balucani, G. Viticchi et al. // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45 (7). – P. 2072-2077.
275. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants / G.M. Nys, M.J. van Zandvoort, P.L. de Kort et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2007. – Vol. 23. – P. 408-416.
276. Cognitive dysfunction in stroke survivors: a community – based prospective study from Kolkata, India / S. Das, N. Paul, A. Hazra et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2013. – Vol. 22 (8). – P. 1233-1242.
277. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? / L. Cao, S.D. Pokorney, K. Hayden et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 3. – P. 4-12.
278. Cognitive functioning in the acute phase poststroke: a predictor of discharge destination? / C.S. van der Zwaluw, S.A. Valentijn, R. Nieuwenhuis-Mark et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2011. – Vol. 20 (6). – P. 549-555.
279. Cognitive functions in carotid artery disease before endarterectomy / E.R. Bossema, N. Brand, F.L. Moll et al. // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 2006. – Vol. 28(3). – P. 357-369.
280. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology / H.C. Chui, C. Zarow, W.J. Mack et al. // *Ann Neurol.* – 2006. – Vol. 60. – P. 677-687.

281. Cognitive impairment after acute supratentorial stroke: a 6-month follow-up clinical and computed tomographic study / R. Schmidt, L. Mechtler, P.R. Kinkel et al. // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 1993. – Vol. 243. – P. 11–15.
282. Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis / P. Abete, D. Della-Morte, G. Gargiulo et al. // *Ageing Res Rev.* – 2014. – Vol. 18. – P. 41-52.
283. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease / S.C. Johnston, E.S. O'Meara, T.A. Manolio et al. // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 140 (4). – P. 237-247.
284. Cognitive impairment and dementia after intracerebral hemorrhage: a cross-sectional study of a hospital-based series / P.Y. Garcia, M. Roussel, J.M. Bugnicourt et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22: 80–86. – 2013. – Vol. 22. – P. 80-86.
285. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease / V.C.T. Mok, A. Wong, W.W.M. Lam et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*– 2004. – Vol. 75. – P. 560-566.
286. Cognitive impairment and risk of future stroke: a systematic review and meta – analysis / M. Lee, J.L. Saver, K.S. Hong et al. // *CMAJ.* – 2014. – Vol. 186 (14). – P. E536-546.
287. Cognitive impairment and risk of stroke in the older population / L. Ferrucci, J.M. Guralnik, M.E. Salive et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 1996. – Vol. 44 (3). – P. 237-241.
288. Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with carotid artery disease and ipsilateral transient ischemic attack / J. Guo, S. Wang, R. Li et al. // *Neurol Res.* – 2014. – Vol. 36 (1). – P. 41-46.
289. Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts / J. Malm, B. Kristensen, T. Karlsson et al. // *Neurology.* – 1998. – Vol. 51. – P. 433-440.
290. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow up / N. Oksala, H. Jokinen, S. Melkas et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2009. – Vol. 80. – P. 1230-1235.
291. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study / L. Mellon, L. Brewer, P. Hall et al. // *BMC Neurol.* – 2015. – Vol. 12. – P. 15-31.
292. Cognitive impairment: a keyfeature of congestive heart failure in the elderly / L. Trojano, R.. Antonelli Incalzi, D. Acanfora et al. // *J. Neurol.* – 2003. – Vol. 250 (12). – P. 1456–1463.
293. Cognitive impairment: an increasingly important complication of type 2 diabetes: the Age, Gene / Environment Susceptibility–Reykjavik study / J.S. Saczynski, M.K. Jonsdottir, M.E. Garcia et al. // *Am J Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1132–1139.
294. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis / S. Kalantarian, T.A. Stern, M. Mansour, J.N. Ruskin // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 338-346.
295. Cognitive impairments in chronic heart failure: a case controlled study / M.J. Sauvé, W.R. Lewis, M. Blankenbiller et al. // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 1-10.
296. Cognitive state following mild stroke: A matter of hippocampal mean diffusivity / E. Kliper, E. Ben Assayag, A.D. Korczyn et al. // *Hippocampus.*– 2016. – Vol. 26 (2). – P. 161-169.
297. Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions / E. Kliper, E. Ben Assayag, R. Tarrasch et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (8). – P. e105461.
298. Color -coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment / A. Fellgiebel, M.J. Müller, P. Wille et al. // *Neurobiol Aging.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1193-1198.
299. Commongs J.L. Vascular subcortical dementias: clinical aspects / J.L. Commongs // *Dementia.* – 1994. – Vol. 5. – P. 177-180.

300. Comorbid A β toxicity and stroke: hippocampal atrophy, pathology, and cognitive deficit / Z. Amtul, S. Nikolova, L. Gao et al. // *Neurobiol Aging*. – 2014. – Vol. 35 (7). – P. 1605-1614.
301. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I / S. Wiederkehr, M. Simard, C. Fortin, R. van Reekum // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2008. – Vol. 20. – P. 150-161.
302. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey / M. Petrides, D.N. Pandya // *Eur J Neurosci*. – 2002. – Vol. 16 (2). – P. 291-310.
303. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease / Becker J. T. et al. // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46. – P. 692-700.
304. Concomitant cortical expression of TNF-alpha and IL-1 beta mRNAs follows early response gene expression in transient focal ischemia / X. Wang, T.L. Yue, F.C. Barone et al. // *Mol Chem Neuropathol*. – 1994. – Vol. 23. – P. 103-114.
305. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? / T.K. Tatemichi, D.W. Desmond, I. Prohovnik et al. // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. – P. 1966-1979.
306. Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome / H. He'non, F. Lebert, I. Durieu et al. // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 773-779.
307. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population / F. Cacciatore, P. Abete, N. Ferrara et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1998. – Vol. 46 (11). – P. 1343-1348.
308. Contralateral axonal remodeling of the corticospinal system in adult rats after stroke and bone marrow stromal cell treatment / Z. Liu, Y. Li, X. Zhang et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 9. – P. 2571-2577.
309. Corbetta M. Spatial neglect and attention networks / M. Corbetta, G.L. Shulman // *Annu Rev Neurosci*. – 2011. – Vol. 34. – P. 569-599.
310. Cordonnier C. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? / C. Cordonnier, W.M. van der Flier // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – P. 335-344.
311. Cordy J.M. The involvement of lipid rafts in Alzheimer's disease / J.M. Cordy, N.M. Hooper, A.J. Turner // *Molecular membrane biology*. – 2006. – Vol. 23 (1). – P. 111-122.
312. Corley J. Serum cholesterol and cognitive functions: the Lothian Birth Cohort 1936 / J. Corley, J.M. Starr, I.J. Deary // *Int Psychogeriatr*. – 2015. – Vol. 27 (3). – P. 439-453.
313. Correlation between intrathecal sulfatide and TNF-alpha levels in patients with vascular dementia / E. Tarkowski, M. Tullberg, P. Fredman, C. Wikkelso // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2003. – Vol. 15. – P. 207-211.
314. Correlation of cognitive function with ultrasound strain indices in carotid plaque / X. Wang, D.C. Jackson, T. Varghese et al. // *Ultrasound Med Biol*. – 2014. – Vol. 40 (1). – P. 78-89.
315. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers / H.C. Chui, J.I. Victoroff, D. Margolin et al. // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. – P. 473-480.
316. CT and MRI findings among African – Americans with Alzheimer's disease, vascular dementia, and stroke without dementia / D. Charletta, P.B. Gorelick, T.J. Dollear et al. // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 1456-1461.
317. CT and MRI rating of white – matter lesions / F. Fazekas, F. Barkhof, L. Wahlund et al. // *Cerebrovasc Dis*. – 2002. – Vol. 13 (suppl 2). – P. 31-36.

318. Cukierman – Yaffe T. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Memory in Diabetes (ACCORDMIND) trial / T. Cukierman – Yaffe, H.C. Gerstein, J.D. Williamson // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 221-226.
319. Cullen K.M. Pericapillary haem – rich deposits: evidence for microhaemorrhages in aging human cerebral cortex / K.M. Cullen, Z. Kocsi, J. Stone // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2005. – Vol. 25. – P. 1656-1667.
320. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation / A. Kourliouros, I. Savelieva, A. Kiotsekoglou et al. // *Am Heart J*. – 2009. – Vol. 157. – P. 243-252.
321. Cyclooxygenase -2-positive macrophages infiltrate the Alzheimer's disease brain and damage the blood-brain barrier / M. Fiala, Q.N. Liu, J. Sayre et al. // *Eur J Clin Invest*. – 2002. – Vol. 32. – P. 360-371.
322. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type / K. Uchida, N. Okamoto, K. Ohara, Y. Morita // *Brain Res*. – 1996. – Vol. 717. – P. 154-159.
323. Dantzer R. Twenty years of research on cytokine – induced sickness behavior / R. Dantzer, K.W. Kelley // *Brain Behav Immun*. – 2007. – Vol. 21 – P. 153-160.
324. De Freitas G.R. Thalamic infarcts / G.R. de Freitas, J. Bogousslavsky // *Subcortical stroke*, 2nd edn. New York:Oxford University Press, 2002. – P.255-285.
325. De Graba T.J. The role of inflammation after acute stroke: utility of pursuing antiadhesion molecule therapy / T.J. De Graba // *Neurology*. – 1998. – Vol. 51 (Suppl 3). – P. S62-S68.
326. Debette S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta – analysis / S. Debette, H.S. Markus // *BMJ* – 2010. – Vol. 341. – P. 36-66.
327. Decreased capacity for mental effort after single supratentorial lacunar infarct may affect performance in everyday life / M.J.E. Van Zandvoort, L.J. Kappelle, A. Algra et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1998. – Vol. 65. – P. 697-702.
328. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long – term motor outcome after stroke / J. Puig, G. Blasco, J. Daunis-I-Estadella et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44 (7). – P. 2016-2018.
329. Decreased urinary level of melatonin as a marker of disease severity in patients with multiple sclerosis / T. Gholipour, T. Ghazizadeh, S. Babapour et al. // *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015 Feb;14(1):91 – 7. – 2015. – Vol. 14 (1). – P. 91-97.
330. Decreased volume and increased asymmetry of the anterior limb of the internal capsule in patients with schizophrenia / S.Y. Zhou, M. Suzuki, H. Hagino et al. // *Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 54. – P. 427-436.
331. Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions / Y.D. Van der Werf, P. Scheltens, J. Lindeboom et al. // *Neuropsychologia*. – 2003. – Vol. 41. – P. 1330-1344.
332. Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study / L.E. Wang, M. Tittgemeyer, D. Imperati et al. // *Human Brain Mapping*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2941-2956.
333. Delafontaine P. Expression, regulation, and function of IGF – I, IGF – IR, and IGF – I binding proteins in blood vessels / P. Delafontaine, Y.H. Song, Y. Li // *Arterioscler ThrombVasc Biol*. – 2004. – Vol. 24. – P. 435-444.
334. Delayed onset of the diurnal melatonin rise in patients with Huntington's disease / N.A. Aziz, H. Pijl, M. Frolich et al. // *J Neurol*. – 2009. – Vol. 256. – P. 1961-1965.

335. Delayed shrinkage of the brain after ischemic stroke: preliminary observations with voxel-guided morphometry / M. Kraemer, T. Schormann, G. Hagermann et al. // *J Neuroimaging*. – 2004. – Vol. 14. – P. 265-272.
336. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease / T.G. Fong, R.N. Jones, P. Shi et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 1570-1575.
337. Delirium in the acute phase after stroke: Incidence, risk factors, and outcome / A.W. Oldenbeuving, P.L. de Kort, B.P. Jansen et al. // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76. – P. 993-999.
338. Dementia after first stroke / B. Censori, O. Manara, C. Agostinis et al. // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 1205-1210.
339. Dementia after ischemic stroke / E. Kokmen, J.P. Whisnant, W.M. O'Fallon et al. // *Neurology*. – 1996. – Vol. 19. – P. 154-159.
340. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort / T.K. Tatemichi, D.W. Desmond, R. Mayeux et al. // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. – P. 1185-1193.
341. Dementia After Stroke: The Framingham Study / K. Hayes, A. Philip, C. Wolf et al. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 1264-1268.
342. Dementia associated with lacunar infarction / C. Loeb, C. Gandolfo, R. Croce, M. Conti // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23. – P. 1225-1229.
343. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings / T.K. Tatemichi, M.A. Foulkes, J.P. Mohr et al. // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21. – P. 858-866.
344. Dementia prediction for people with stroke in populations: is mild cognitive impairment a useful concept? B.C.M. Stephan, T. Minett, G. Muniz Terrera et al. // *Age Ageing*. – 2014.
345. Dementia mimicking a sudden cognitive and behavioral change induced by left globus pallidus infarction: review of two cases / S.H. Kim, K.H. Park, Y.H. Sung et al. // *J Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 272. – P. 178-182.
346. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke / S.M. Rasquin, F.R. Verhey, R.J. van Oostenbrugge et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. – P. 1562-1567.
347. Desmond D.W. Vascular dementia: a construct in evolution / D.W. Desmond // *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. – 1996. – Vol. 8. – P. 296-325.
348. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme – linked immunosorbent assay / M. Vandermeeren, M. Mercken, E. Vanmechelen et al. // *J Neurochem*. – 1993. – Vol. 61. – P. 1828-1834.
349. Determination of spatial and temporal distribution of microglia by 230 nm – high – resolution, high – throughput automated analysis reveals different amyloid plaque populations in an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease / K. Scheffler, J. Stenzel, M. Krohn et al. // *Curr Alzheimer Res*. – 2011. – Vol. 8 (7). – P. 781-788.
350. Di Legge S. Vascular cognitive impairment (VCI) Progress towards knowledge and treatment / S. Di Legge, V. Hachinski // *Dement Neuropsychol*. – 2010. – Vol. 4(1). – P. 4-13.
351. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories / P.L. Rodríguez García, D. Rodríguez García // *Neurologia*. – 2015. – Vol. 30 (4). – P. 223-239.
352. Dietary lipids and their oxidized products in Alzheimer's disease / L. Corsinovi, F. Biasi, G. Poli et al. // *Molecular nutrition & food research*. – 2011. – Vol. 55(Suppl 2). – P. S161-172.

353. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset / S. Omama, Y. Yoshida, A. Ogawa et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – P. 1345-1349.
354. Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: defining compensation / Y. Stern et al. // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 1291-1297.
355. Different patterns of white matter disruption among amnesic mild cognitive impairment subtypes: relationship with neuropsychological performance / H. Li, Y. Liang, K. Chen et al. // *J Alzheimers Dis*. – 2013. – Vol. 36 (2). – P. 365-376.
356. Differential effects of aging and sex on stroke induced inflammation across the lifespan / B. Manwani, F. Liu, V. Scranton et al. // *Exp Neurol*. – 2013. – Vol. 249. – P.120-131.
357. Diffusion abnormality in posterior cingulate fiber tracts in Alzheimer's disease: tractspecific analysis / Y. Nakata, N. Sato, O. Abe et al. // *Radiation Medicine*. – 2008. – Vol. 26. – P. 466-473.
358. Diffusion abnormality in the posterior cingulum and hippocampal volume: correlation with disease progression in Alzheimer's disease / Y. Nakata, N. Sato, K. Nemoto et al. // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2009. – Vol. 27. – P. 347-354.
359. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke / D.J. Werring, A.T. Toosy, C.A. Clark et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2000. – Vol. 69. – P. 269-272.
360. Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations / J.M. Ringman, J. O'Neill, D. Geschwind et al. // *Brain*. – 2007. – Vol. 130. – P. 1767-1776.
361. Diffusion tensor imaging of thalamus correlates with cognition in CADASIL without dementia / M. O'Sullivan, S. Singhal, R. Charlton, H.S. Markus // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 702-707.
362. Diffusion tensor imaging of the brain / A.L. Alexander, J.E. Lee, M. Lazar, A.S. Field // *Neurotherapeutics*. – 2007. – Vol. 4. – P. 316-329.
363. Diffusion tensor imaging of the posterior cingulate is a useful biomarker of mild cognitive impairment / T.C. Chua, W. Wen, X. Chen et al. // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2009 – Vol. 17. – P. 602-613.
364. Diffusion tensor imaging study of subcortical gray matter in CADASIL / N. Molko, S. Pappata, J.F. Mangin et al. // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2049-2054.
365. Diffusion tensor imaging, intracranial vascular resistance and cognition in middle – aged asymptomatic subjects / J. Lopez-Oloriz, E. Lopez-Cancio, J.F. Arenillas et al. // *Cerebrovasc. Dis*. – 2014. – Vol. 38 (1). – P. 24-30.
366. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke / B. Radlinska, S. Ghinani, I.R. Leppert et al. // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75. – P. 1048-1054.
367. Diffusion tensor in posterior cingulate gyrus: correlation with cognitive decline in Alzheimer's disease / T. Yoshiura, F. Mihara, K. Ogomori et al.// *Neuroreport*. – 2002. – Vol. 13. – P. 2299-2302.
368. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukaraiosis / M. O'Sullivan, R.G. Morris, B. Huckstep et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. – P. 441-447.
369. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex / A. Bechara, H. Damasio, D. Tranel, S. W. Anderson // *J. Neurosci*. – 1998. – Vol. 18. – P. 428-437.
370. Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: implications for neuropsychological investigations / D.K. Jones, K.F. Christiansen, R.J. Chapman, J.P. Aggleton // *Neuropsychologia*. – 2013. – Vol. 67. – P. 67-78.

371. Does cognitive reserve shape cognitive decline? / A. Singh-Manoux, M.G. Marmot, M. Glymour et al. // *Ann Neurol.* – 2011. – Vol. 70. – P. 296-304.
372. Does elevated C – reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population / S.C. Marott, B.G. Nordestgaard, J. Zacho et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 789-795.
373. Douglas M. Wallace. Sleep disorders and stroke / Wallace D.M., Ramos A.R., Runde T. // *International Journal of Stroke.* – 2012. – Vol. 7 (3). – P. 231-242.
374. Douiri A. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995 – 2010 / A. Douiri, A.G. Rudd, C.D. Wolfe // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 138-145.
375. Drake C.T. The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow / C.T. Drake, C. Iadecola // *Brain Lang.* – 2007. – Vol. 102. – P. 141-152.
376. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke / L. Wang, C. Yu, H. Chen et al. // *Brain.* – 2010. – Vol. 133 (4). – P. 1224-1238.
377. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke / T. Ritzenthaler, I. Lhommeau, S. Douillard et al. // *Neurosci. Lett.* – 2013. – Vol. 544. – P. 1-4.
378. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study / O. Godefroy, P. Azouvi, P. Robert et al. // *Ann Neurol.* – 2010. – Vol. 68 (6). – P. 855-864.
379. Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke / T. Dziedzic // *Expert Rev Neurother.* – 2015. – Vol. 15(5). – P. 523 – 531.
380. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels / J.N. Zhou, R.Y. Liu, W. Kamphorst et al. // *J Pineal Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 125-130.
381. Early vs late onset subcortical vascular cognitive impairment / Y.K. Jang, H. Kwon, Y.J. Kim et al. // *Neurology.* – 2016.
382. Education and the cognitive decline associated with MRI – defined brain infarct / J.S. Elkins, W.T. Longstreth Jr, T.A. Manolio et al. // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67. – P. 435-440.
383. Education does not slow cognitive decline with aging: 12 – year evidence from the victoria longitudinal study / L.B. Zahodne, M.M. Glymour, C. Sparks et al. // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1039-1046.
384. Educational history is an independent predictor of cognitive deficits and long – term survival in postacute patients with mild to moderate ischemic stroke / J. Ojala-Oksala, H. Jokinen, V. Kopsi et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43 (11). – P. 2931-2935.
385. Effect of cardiac dysfunction upon diastolic cerebral blood flow / C.R. Gomez, J.R. McLaughlin, P.C. Njemanze, A. Nashed // *Angiology.* – 1992. – Vol. 43. – P. 625-630.
386. Effect of ischaemic preconditioning on genomic response to cerebral ischaemia: similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia – tolerant states / M.P. Stenzel-Poore, S.L. Stevens, Z. Xiong et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1028-1037.
387. Effects of acute administration of melatonin on attentional, executive, and working memory processes in rats / C. Liet, F. Amenouche, T. Freret et al. // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 29 (5). – P. 472-477.
388. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease / C. Tzourio, C. Anderson, N. Chapman et al. // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1069-1075.

389. Effects of insulin – like growth factor 1 in preventing acute coronary syndromes: The PRIME study / J.B. Ruidavets, G. Luc, E. Machez et al. // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 218. – P. 464-469.
390. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration / G. Sarlak, A. Jenwitheesuk, B. Chetsawang, P. Govitrapong, // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2013. – Vol. 123. – № 1. – P. 9-24.
391. Effects of monocyte chemoattractant protein 1 on blood – borne cell recruitment after transient focal cerebral ischemia in mice / M. Schilling, J.K. Strecker, W.R. Schäbitz et al. // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 161. – № 3. – P. 806-812.
392. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP / J. Lewis, D.W. Dickson, W.L. Lin et al. // *Science*. – 2001. – Vol. 293 (5534). – P. 1487-1491.
393. Enhanced proteolysis of β – amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death / M.A. Leissring, W. Farris, A.Y. Chang et al. // *Neuron*. – 2003. – Vol. 40 (6). – P.1087-1093.
394. Epidemiological investigation of vascular cognitive impairment post ischemic stroke / Q.Y. Tu, X. Yang, B.R. Ding et al. // *Chinese Journal of Gerontology*. – 2011. – Vol. 31. – P. 3576-3579.
395. Erkinjuntti T. Rethinking vascular dementia / T. Erkinjuntti, V.C. Hachinski // *Cerebrovasc Dis*. – 1993. – Vol. 3. – P. 3-23.
396. Erkinjuntti T., Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti, S. Gauthier // *Front Neurol Neurosci*. – 2009. – Vol. 24. – P.79-85.
397. Eroglu C. Regulation of synaptic connectivity by glia / C. Eroglu, B.A. Barres // *Nature*. – 2010. – Vol. 468. – P. 223-231.
398. Eslinger P.J. Severe disturbance of higher cognition following bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR / P. J. Eslinger, A.R. Damasio // *Neurology*. – 1985. – Vol. 35. – P. 141-173.
399. Evaluation of cognitive impairment by the Montreal cognitive assessment in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: prevalence, risk factors and correlations with 3 month outcomes / G.K. Wong, S. Lam, K. Ngai et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2012. – Vol. 83. – P. 1112-1117.
400. Evolution of Cognitive Impairment After Stroke and Risk Factors for Delayed Progression / T. del Ser, R. Barba, M.M. Morin et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 2670-2675.
401. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease / J.H. Kramer, B.R. Reed, D. Mungas et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 72. – P. 217-220.
402. Executive function as a strong predictor of recovery from disability in patients with acute stroke: a preliminary study / Y.H. Park, J.W. Jang, S.Y. Park et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2015. – Vol. 24 (3). – P. 554-561.
403. Executive functions and speed of mental processing in elderly patients with frontal or nonfrontal ischemic stroke / M. Leskela, M. Hietanen, H. Kalska et al. // *Eur. J. Neurol*. – 1999. – Vol. 6. – P. 653-661.
404. Exner C. Implicit and explicit memory after focal thalamic lesions / C. Exner, G. Weniger, E. Irle // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 2054-2063.
405. Experience – dependent plasticity of white – matter microstructure extends into old age / M. Lovden, N.C. Bodammer, S. Kuhn et al. // *Neuropsychologia*. – 2010. – Vol. 48. – P. 3878-3883.
406. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system / H. Offner, S. Subramanian, S.M. Parker et al. // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2006. – Vol. 26. – P. 654-665.
407. Expression of tumor necrosis factor alpha in nerve fibers and oligodendrocytes after transient focal ischemia in mice / H. Ohtaki, L. Yin, T. Nakamachi et al. // *Neurosci Lett*. – 2004. – Vol. 368. – P. 162-166.

408. Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke / J.H. Fu, C.Z. Lu, Z.Hong et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76. – № 6. – P. 793-796.
409. Faraci F.M. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone / F.M. Faraci // *J Appl Physiol*. – 2006. – Vol. 100. – P. 739-743.
410. Farrall A.J. Blood – brain barrier: ageing and microvascular disease: systematic review and meta- analysis / A.J. Farrall, J.M. Wardlaw // *Neurobiol Aging*. – 2009. – Vol. 30. – P. 337-352.
411. Ferrari E. Role of neuroendocrine pathways in cognitive decline during aging / E. Ferrari, F. Magri // *Ageing Research Reviews*. – 2008. – №7. – P. 225-233.
412. Fisher C. Dementia in cerebrovascular disease./ C. Fisher / In Toole J., Siekert R., Whisnant J. (eds.). // *Cerebrovascular Disease The 6th Princeton Conference*. New York: Grune and Stratton, 1968. – P. 232-241.
413. Fisher C. M. Abulia minor versus agitated behavior. / C.M. Fisher // *Clin. Neurosurg*. – 1983. – Vol. 31. – P. 931.
414. FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities / P. Maillard, O. Carmichael, D. Harvey et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2013. – Vol. 34. – P. 54-61.
415. Flow cytometric analysis of inflammatory cells in ischemic rat brain / M. Campanella, C. Sciorati, G. Tarozzo, M. Beltramo // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 586-592.
416. Formation of neurofibrillary tangles in P3011 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils / J. Gotz, F. Chen, J. van Dorpe, R.M. Nitsch // *Science*. – 2001. – Vol. 293 (5534) – P. 1491-1495.
417. Fotuhi M. Changing perspectives regarding late – life dementia / M. Fotuhi, V. Hachinski, P.J. Whitehouse // *Nat Rev Neurol*. – 2009. – Vol. 5. – P. 649-658.
418. Fox P. From senility to Alzheimer's disease: the rise of the Alzheimer's disease movement / P. Fox // *Milbank Q*. – 1989. – Vol. 67. – P. 58-102.
419. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese / W. K. Tang, S. S. Chan, H. F. Chiu et al. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – № 4 – P. 930-935.
420. Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in China: the Chongqing Stroke Study / D.H. Zhou, J.Y. Wang, J. Li et al. // *Neuroepidemiology*. – 2005. – Vol. 24. – P. 87-95.
421. Frequency of Cognitive Impairment Without Dementia in Patients With Stroke: A Two – Year Follow – Up Study / S. Serrano, J. Domingo, E. Rodríguez-Garcia et al. // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 105-110.
422. Froesch E.R. Insulin-like growth factors and insulin: Comparative aspects / E.R. Froesch, J. Zapf // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28 (8). – P. 485-493.
423. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity / C.M. Stinear, P.A. Barber, P.R. Smale et al. // *Brain*. – 2007. – Vol. 130. – P. 170-180.
424. Fuster J.M. Upper processing stages of the perception–action cycle / J.M. Fuster // *Trends in Cognitive Sciences*. – 2004. – Vol. 8 (4). – P. 143-145.
425. Gallicchio L. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta – analysis / L. Gallicchio, B. Kalesan // *J Sleep Res*. – 2009. – Vol. 18. – P. 148-158.
426. Ganguli M. Epidemiology of dementia / M. Ganguli, In: M.T. Abou-Saleh, C. Katona, A. Kumar (editors) // *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. 3-rd ed. Wiley: Hoboken, NJ, 2011. – chap 38.
427. Gender differences associated with orienting attentional networks in healthy subjects / G. Liu, P.P. Hu, J. Fan, K. Wang // *Chin Med J (Engl)*. – 2013. – Vol. 126 (12). – P. 2308-2312.

428. Genetic and environmental components of interindividual variation in circulating levels of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, and IGFBP-3 / M. Harrela, H. Koistinen, J. Kaprio et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – Vol. 98 (11). – P. 2162-2615.
429. Genetic variation within the interleukin-1 gene cluster and ischemic stroke / S. Olsson, L. Holmegaard, K. Jood et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – № 9. – P. 2278-2282.
430. Glial cell survival is enhanced during melatonin – induced neuroprotection against cerebral ischemia / C.V. Borlongan, M. Yamaoto, N. Takei et al. // *FASEB J*. – 2000. – № 14. – P. 1307-1317.
431. Glial cytokines as neuropathogenic factors in HIV infection: pathogenic similarities to Alzheimer's disease / L.C. Stanley, R.E. Mrak, R.C. Woody et al. // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 1994. – Vol. 53. – P. 231-238.
432. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9913). – P. 245-254.
433. Godefroy O. Frontal syndromes and disorders of executive functions / O. Godefroy // *J. Neurol*. – 2003. – Vol. 250. – P. 16.
434. Godefroy O. SRT lengthening: Role of an alertness deficit in frontal damaged patients / O. Godefroy, C. Lhullier-Lamy, M. Rousseaux // *Neuropsychologia*. – 2002. – Vol. 40. – P. 223-441.
435. Godefroy O. The behavioral and cognitive neurology of stroke. 2nd ed. / O. Godefroy // Cambridge University Press, 2013. – 442 p.
436. Goldberg E.L. Drivers of age – related inflammation and strategies for healthspan extension/ E.L. Goldberg, V.D. Dixit // *Immunol Rev*. – 2015. – Vol. 265 (1). – P. 63-74.
437. Gray and White Matter Degenerations in Subjective Memory Impairment: Comparisons with Normal Controls and Mild Cognitive Impairment / Y.J. Hong, B. Yoon, Y.S. Shim et al. // *J Korean Med Sci*. – 2015. – Vol. 30 (11). – P. 1652-1658.
438. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment / G.T. Stebbins, D.L. Nyenhuis, C. Wang et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39 (3). – P. 785-793.
439. Grefkes C. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches / C. Grefkes, G.R. Fink // *Brain*. – 2011. – Vol. 134 (5). – P. 1264-1276.
440. Grinberg L, Toward a pathological definition of vascular dementia / L. Grinberg, H. Heinsen // *J Neurol Sci*. – 2010. – Vol. 299. – P. 136-138.
441. H2S attenuates cognitive deficits through Akt1/JNK3 signaling pathway in ischemic stroke / X. Wen, D. Qi, Y. Sun et al. // *Behav Brain Res*. – 2014. – Vol. 269. – P. 6-14.
442. Hachinski V. Preventable senility: a call for action against the vascular dementias / V. Hachinski // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 645-648.
443. Hachinski V.C. Multi – infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly / V.C. Hachinski, N.A. Lassen, J. Marshall // *Lancet*. – 1974. – Vol. 2. – P. 207-210.
444. Hallenbeck J.M. The many faces of tumor necrosis factor in stroke / J.M. Hallenbeck // *Nature Medicine*. – 2002. – Vol. 8 (12). – P. 1363-1368.
445. Hankey G.J. Stroke / G.J. Hankey // *Lancet*. – 2016.
446. Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding / W.M. Kelley, F.M. Miezin, K.B. McDermott et al. // *Neuron*. – 1998. – Vol. 20. – P. 927-936.

447. Hickman S.E. Microglial dysfunction and defective β -amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice / S.E. Hickman, E.K. Allison, J. El Khoury // *J Neurosci.* – 2008. – Vol. 28 (33). – P. 8354-8360.
448. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people / C. Gutiérrez Pérez, M. Savborg, U. Pahlman et al. // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2011. – Vol. 26. – P. 622-629.
449. High Incidence of Dementia Conversion than Stroke Recurrence in Poststroke Patients of Late Elder Society / Y. Nakano, K. Deguchi, T. Yamashita et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015. – Vol. 24(7). – P. 1621-1628.
450. High levels of IL-10 secreting cells are present in blood in cerebrovascular diseases / S.H. Pelidou, N. Kostulas, D. Matuszewicz et al. // *Eur J Neurol.* – 1999. – Vol. 6. – P. 437-442.
451. High sensitivity C-Reactive Protein and Interleukin-6 Dominant Inflammation and Ischemic Stroke Risk: The Northern Manhattan Study / J.M. Luna, Y.P. Moon, K.M. Liu et al. // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45 (4). – P. 979-987.
452. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia / M.M. Mielke, P.P. Zandi, M. Sjogren et al. // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1689-1695.
453. High white matter lesion load is associated with hippocampal atrophy in mild cognitive impairment / C. Eckerstrom, E. Olsson, N. Klasson et al. // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* – 2011. – Vol. 31. – №2. – P. 132-138.
454. Higher Education Is Associated with a Lower Risk of Dementia after a Stroke or TIA. The Rotterdam Study / S.S. Mirza, M.L.P. Portegies, F.J. Wolters et al. // *Neuroepidemiology.* – 2016. – Vol. 46. – P. 120-127.
455. Higher HDL cholesterol is associated with better cognitive function: the Maine – Syracuse study / G.E. Crichton, M.F. Elias, A. Davey et al. // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2014. – Vol. 20 (10). – P. 961-970.
456. Hippocampal complex atrophy in poststroke and mild cognitive impairment / P. Selnes, R. Grambaite, M. Rincon et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol. 35(11). – P. 1729-1737.
457. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings / K. Szabo, A. Förster, T. Jäger et al. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40(6). – P. 2042-2045.
458. Hippocampal neuronal atrophy and cognitive function in delayed poststroke and aging – related dementias / E. Gemmell, H. Bosomworth, L. Allan et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 808-814.
459. Hoffmann M. Metacognition in stroke: bedside assessment and relation to location, size, and stroke severity / M. Hoffmann, F. Schmitt // *Cogn Behav Neurol.* – 2006. – Vol. 190. – P. 85-94.
460. Holroyd C.B. Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex / C.B. Holroyd, N. Yeung // *Trends Cogn Sci.* – 2012. – Vol. 16. – P. 122-128.
461. Honig L.S. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center / L.S. Honig, W. Kukull, R. Mayeux // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 494-500.
462. How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? / M. Schwartz, J. Kipnis, S. Rivest, A. Prat // *J Neurosci.* – 2013. – Vol. 33. – P. 17587-17596.
463. Huang J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia / J. Huang, R.J. Tamargo // *Surgical Neurology.* – 2006. – Vol. 66. – № 3. – P. 232-245.
464. Huang Y. Factors related to long – term post – stroke cognitive impairment in young adult ischemic stroke / Y. Huang, S. Yang, J. Jia // *Med Sci Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 654-660.
465. Hyperlipidemia and reduced white matter hyperintensity volume in patients with ischemic stroke / J. Jimenez-Conde, A. Biffi, R. Rahman et al. // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – № 3. – P. 437-442.
466. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment / C. Reitz, M.X. Tang, J. Manly et al. // *Arch Neurol.* – 2007. – Vol. 64. – P. 1734-1740.

467. Iadecola C. Hypertension and cerebrovascular dys – function / C. Iadecola, R.L. Davisson // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 7. – P. 474-484.
468. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease / C. Iadecola // *Nat Rev Neurosci.* – 2004. – Vol. 5. – P. 347-360.
469. Iadecola C. The immunology of stroke: from mechanisms to translation / C. Iadecola, J. Anrather // *Nat Med.* – 2011. – Vol. 17 (7). – P. 796-808.
470. Iadecola C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension / C. Iadecola, L. Park, C. Capone // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (suppl). – P. S40–S44.
471. IGF-I and microglia/macrophage proliferation in the ischemic mouse brain / S.L. O'Donnell, T.J. Frederick, J.K. Krady, et al. // *GLIA.* – 2002. – Vol. 39. – № 1 – P. 85-97.
472. IL – 10 – producing B – cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke / S. Bodhankar, Y. Chen, A.A. Vandenbark et al. // *Metab Brain Dis.* – 2013. – Vol. 28(3). – P. 375-386.
473. IL-4, IL-10 and IL-13 modulate A β (1-42) – induced cytokine and chemokine production in primary murine microglia and a human monocyte cell line / A.M. Szczepanik, S. Funes, W. Petko et al. // *J Neuroimmunol.* – 2001. – Vol. 113 (1). – P. 49-62.
474. IL-6-174 G/C and -572 C/G polymorphisms and risk of Alzheimer's disease / H.P. Qi, Z.Y. Qu, S.R. Duan et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (6). – P. e37858.
475. Imaging and Baseline Predictors of Cognitive Performance in Minor Ischemic Stroke and Patients With Transient Ischemic Attack at 90 Days / J.L. Mandzia, E.E. Smith, M. Horton et al. // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47 (3). – P. 726-731.
476. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood / Y. Ziv, N. Ron, O. Butovsky et al. // *Nat Neurosci.* – 2006. – Vol. 9. – P. 268-275.
477. Impact of fasting glycemia and regional cerebral perfusion in diabetic subjects: a study with technetium – 99m – ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography / F. Cosentino, R. Battista, A. Scuteri et al. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 – P. 306-308.
478. Impact of gender and blood pressure on poststroke cognitive decline among older Latinos / D.A. Levine, M.N. Haan, K.M. Langa et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2013. – Vol. 22 (7). – P. 1038-1045.
479. Impact of white matter lesions on cognition in stroke patients free from pre – stroke cognitive impairment: a one – year follow – up study / H. Ihle – Hansen, B. Thommessen, M.W. Fagerland et al. // *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* – 2012. – Vol. 2. – P. 38-47.
480. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain / S. Spulber, L. Mateos, M. Oprica et al. // *J Neuroimmunol.* – 2009.
481. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital – based stroke registry / D. Inzitari, A. Di Carlo, G. Pracucci et al. // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 2087-2093.
482. Incidence and risk factors of cognitive impairment 3 months after first – ever stroke: a cross – sectional study of 5 geographic areas of China / Y. Zhang, Z. Zhang, B. Yang et al. // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* – 2012. – Vol. 32. – P. 906-911.
483. Incidence and risks of dementia in Japanese women: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study / M. Yamada, Y. Mimori, F. Kasagi et al. // *J Neurol Sci.* – 2009. – Vol. 283. – P. 57-61.
484. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first – ever stroke in patients without pre – existing cognitive impairment / H. Ihle – Hansen, B. Thommessen, T.B. Wyller et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2011. – Vol. 32. – P. 401-407.

485. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study / D.W. Desmond, J.T. Moroney, M. Sano, Y. Stern // *Stroke: a journal of cerebral circulation*. – 2002. – Vol. 33 (9). – P. 2254-2260.
486. Increase in the density of resting microglia precedes neuritic plaque formation and microglial activation in a transgenic model of Alzheimer's disease / J.J. Rodriguez, J. Witton, M. Olabarria et al. // *Cell Death Dis.* – 2010. – Vol. 1. – P. e1.
487. Increased brain injury and worsened neurological outcome in interleukin-4 knockout mice after transient focal cerebral ischemia / X. Xiong, G.E. Barreto, L. Xu et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42 (7). – P. 2026-2032.
488. Increased IL-1 β , IL-8, and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study / N. Kostulas, S.H. Pelidou, P. Kivisäkk et al. // *Stroke* – 1999. – Vol. 30. – P. 2174-2179.
489. Increased level of oxidatively damaged DNA induced by chromium (III) and H₂O₂: protection by melatonin and related molecules / W. Qi., R.J. Reiter, D.X. Tan et al. // *J. Pineal Res.* – 2001. – Vol. 29. – P. 54-61.
490. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first – ever stroke: a Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors / V.K. Srikanth, A.G. Thrift, M.M. Saling et al. // *Stroke* – 2003. – Vol. 34. – P. 1136-1143.
491. Increased serum insulin – like growth factor 1 in early idiopathic Parkinson's disease / J. Godau, M. Herfurth, B. Kattner et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2010. – Vol. 81. – P. 536-538.
492. Induction of cerebral ischemic tolerance by erythromycin preconditioning reprograms the transcriptional response to ischemia and suppresses inflammation / I.P. Koerner, M. Gattling, R. Noppens et al. // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106. – P. 538-547.
493. Induction of cytokines, chemokines and adhesion molecule mRNA in a rat forebrain reperfusion model / T. Yoshimoto, K. Houkin, M. Tada, H. Abe // *Acta Neuropathol.* – 1997. – Vol. 93 (2). – P. 154-158.
494. Inflammaging and anti – inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity / P.L. Minciullo, A. Catalano, G. Mandraffino et al. // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* – 2016. – Vol. 64. – P. 111-126.
495. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans / C. Franceschi et al. // *Mechanisms of ageing and development*. – 2007. – Vol. 128. – P. 92-105.
496. Inflammation – mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target / M. Castellanos, J. Castillo, M.M. García et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 982-987.
497. Inflammation and stroke: the Leiden 85 – Plus Study / E. van Exel, J. Gussekloo, A.J. de Craen et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 1135-1138.
498. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke / A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, R. di Sciacca et al. // *Curr Pharm Des* – 2008. – Vol. 14. – P. 3574-3589.
499. Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease / R. Leung, P. Proitsi, A. Simmons et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (6). – P. e64971.
500. Influence of Amyloid- β on Cognitive Decline After Stroke/Transient Ischemic Attack: Three-Year Longitudinal Study / W. Liu, A. Wong, L. Au et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46 (11). – P. 3074-3080.
501. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 / W. Whiteley, C. Jackson, S. Lewis et al. // *PLoS Medicine*. – 2009. – Vol. 6. – № 9. – P. e1000145.
502. Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies / S.K. Inouye // *Ann Med*. – 2000. – Vol. 32. – P. 257-263.

503. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy / A.J. Westwood, A. Beiser, C. Decarli et al. // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82 (18). – P. 1613-1619.
504. Insulin-like growth factor-1 in CNS and cerebrovascular aging / W.E. Sonntag, F. Deak, N. Ashpole et al. // *Front Aging Neurosci*. – 2013. – Vol. 5 (27).
505. Insulin – like growth factor – I and insulin – like growth factor binding protein-3 in Alzheimer's disease / Duron E., Funalot B., Brunel N. et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 97. – P. 4673-4681.
506. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke / S.P. Johnsen, H.H. Hundborg, H.T. Sorensen et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol. 90. – P. 5937-5941.
507. Insulin – like growth factor axis and risk of type 2 diabetes in women / S.N. Rajpathak, M. He, Q. Sun et al. // *Diabetes* – 2012. – Vol. 61. – P. 2248-2254.
508. Insulin – like growth factor I (IGF – I) and cognitive decline in older persons / M.G. Dik, S.M. Pluijm, C. Jonker et al. // *Neurobiol Aging*. – 2003. – Vol. 24. – P. 573-581.
509. Insulin-Like Growth Factor I: A Potential Neuroprotective Compound for the Treatment of Acute Ischemic Stroke? / R. Kooijman, S. Sarre, Y. Michotte, S. De Keyser // *J Stroke* – 2009. – Vol. 40. – P. 83-88.
510. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptors in the human brain: quantitative autoradiographic localization / A. Adem, S.S. Jossan, R. d'Argy et al. // *Brain Research*. – 1989. – Vol. 503(2). – P. 299-303.
511. Insulinlike growth factor 1 as a predictor of ischemic stroke outcome in the elderly / L. Denti, V. Annoni, E. Cattadori et al. // *Am J Med*. – 2004. – Vol. 117. – P. 312-317.
512. Insulinlike growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome / R. Brouns, M. Uyttenboogaart, M. Moens et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 2180-2185.
513. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): relation with cognitive functioning and neuroimaging marker of brain damage in a sample of hypertensive elderly subjects / A. Angelini, C. Bendini, F. Neviani et al. // *Arch Gerontol Geriatr*. – 2009. – Vol. 49. – suppl 1. – P. 5-12.
514. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke / J.H. Tang, L.L. Ma, T.X. Yu et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (6). – P. e99186.
515. Interleukin-1 promotion of MAPK-p38 overexpression in experimental animals and in Alzheimer's disease: potential significance for tau protein phosphorylation / J.G. Sheng, R.A. Jones, X.Q. Zhou et al. // *Neurochem Int*. – 2001. – Vol. 39 (5). – P. 341-348.
516. Interleukin-10 in the brain / K. Strle, J.H. Zhou, W.H. Shen et al. // *Crit Rev Immunol*. – 2001. – Vol. 21. – P.427-449.
517. Interleukin – 1beta and tumor necrosis factor – alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice / B.H. Clausen, K.L. Lambertsen, A.A. Babcock et al. // *J Neuroinflammation* – 2008. – Vol. 5. – P. 46.
518. Interleukin-4 Is Essential for Microglia / Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery After Cerebral Ischemia / X. Liu, J. Liu, S. Zhao et al. // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47 (2). – P. 498-504.
519. Interleukin-6 induces Alzheimer – type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway / R.A. Quintanilla, D.I. Orellana, C. González-Billault, R.B. Maccioni // *Exp Cell Res*. – 2004. – Vol. 295 (1). – P. 245-257.
520. Interleukin-1 alpha (rs1800587) genetic polymorphism is associated with specific cognitive functions but not depression or loneliness in elderly males without dementia / E.H. Wang, C.J. Hong, H.L. Yeh et al. // *Neurosci Lett*. – 2013. – Vol. 556. – P. 69-72.

521. Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies / W.S.T. Griffin, L. Liu, Y. Li et al. // *J Neuroinflammation*. – 2006. – Vol. 3 (1). – P. 5.
522. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and susceptibility to ischemic stroke / A.A. Rezaii, S.M. Hoseinipناه, M. Hajilooi et al. // *Immunological Investigations*. – 2009. – Vol. 38. – № 3-4. – P. 220-230.
523. Interleukin-10 may protect against progressing injury during the acute phase of ischemic stroke / G.G. Protti, R.J. Gagliardi, W.C. Forte, S.R. Sprovieri // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2013. – Vol. 71 (11). – P. 846-851.
524. Interleukin-4 Ameliorates the Functional Recovery of Intracerebral Hemorrhage Through the Alternative Activation of Microglia / Macrophage / J. Yang, S. Ding, W. Huang et al. // *Front Neurosci*. – 2016. – Vol. 8. – P. 10-61.
525. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife / A. Singh-Manoux, A. Dugravot, E. Brunner et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 83 (6). – P. 486-493.
526. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study / M. Puzianowska-Kuźnicka, M. Owczarz, K. Wieczorowska-Tobis et al. // *Immun Ageing*. – 2016. – Vol. 13. – P. 21.
527. Interleukin-6, interleukin -6 receptor gene variant, small – vessel disease and incident dementia / K. Miwa, S. Okazaki, M. Sakaguchi et al. // *Eur J Neurol*. – 2016. – Vol. 23 (3). – P. 656-663.
528. Intranasal administration of insulin-like growth factor-I bypasses the blood – brain barrier and protects against focal cerebral ischemic damage / X.F. Liu, J.R. Fawcett, R.G. Thorne et al. // *J Neurol Sci*. – 2001. – Vol. 187. – P. 91-97.
529. Intranasal Insulin and Insulin – Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke / V.A. Lioutas, F. Alfaro-Martinez, F. Bedoya et al. // *Transl Stroke Res*. – 2015. – Vol. 6 (4). – P. 264-275.
530. Intrathecal release of pro- and anti- inflammatory cytokines during stroke / E. Tarkowski, L. Rosengren, C. Blomstrand et al. // *Clin Exp Immunol*. – 1997. – Vol. 110. – P. 492-499.
531. Ishii N. Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes? / N. Ishii, Y. Nishihara, T. Imamura // *Neurology*. – 1986. – Vol. 36. – P. 340-345.
532. Janardhan V. Mechanisms of ischemic brain injury / V. Janardhan, A.I. Qureshi // *Curr Cardiol Rep*. – 2004. – Vol. 6. – P. 117-123.
533. Jellinger K.A. Morphologic diagnosis of “vascular dementia”: a critical update / K.A. Jellinger // *J Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 270. – P. 1-12.
534. Jellinger K.A. The enigma of mixed dementia / K.A. Jellinger // *Alzheimers Dement*. – 2007. – Vol. 3. – P. 40-53.
535. Jin R. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells / R. Jin, G. Yang, G. Li // *J Leukoc Biol*. – 2010. – Vol. 87. – P. 779-789.
536. Kalaria RN. Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease / R.N. Kalaria // *Neurobiol Aging*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1512-1514.
537. Kertesz A. Intelligence and aphasia: performance of aphasics on Raven's coloured progressive matrices (RCPM) / A. Kertesz, P. McCabe // *Brain Lang*. – 1975. – Vol. 2. – P. 387-395.
538. Kidney function and cognitive health in older adults: the Cardiovascular Health Study / B. Darsie, M.G. Shlipak, M.J. Sarnak et al. // *Am J Epidemiol*. – 2014. – Vol. 80 (1). – P. 68-75.
539. Kinetics of neurodegeneration based on a risk – related biomarker in animal model of glaucoma / T. Hayashi, M. Shimazawa, H. Watabe et al. // *Mol. Neurodegener*. – 2013. – Vol. 8. – P. 4.
540. Kinsbourne M. A model for the mechanism of unilateral neglect of space / M. Kinsbourne // *A Trans Am Neurol Assoc*. – 1970. – Vol. 95. – P. 143-146.

541. Kliper E. Cognitive State following Stroke: The Predominant Role of Preexisting White Matter Lesions / E. Kliper, E.B. Assayag, R. Tarrasch et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (8). – P. e105461.
542. Koistinaho M. Interactions between Alzheimer's disease and cerebral ischemia-focus on inflammation / M. Koistinaho, J. Koistinaho // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2005. – Vol. 48. – P. 240-250.
543. Kondratova A.A. The circadian clock and pathology of the ageing brain / A.A. Kondratova, R.V. Kondratov // *Nat Rev Neurosci*. – 2012. – Vol. 13. – P. 325-335.
544. Konsman J.P. (Peri)vascular production and action of proinflammatory cytokines in brain pathology / J.P. Konsman, B. Drukarch, A.M. Van Dam // *Clin Sci (Lond)*. – 2007. – Vol. 112. – P. 1-25.
545. Kooijman R. Regulation of apoptosis by insulin-like growth factor (IGF)-I / R. Kooijman // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2006. – Vol. 17. – P. 305-323.
546. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS / G.W. Kreutzberg // *Trends Neurosci*. – 1996. – Vol. 19. – P. 312-318.
547. Lack of interleukin – 6 expression is not protective against focal central nervous system ischemia / W.M. Clark, L.G. Rinker, N.S. Lessov et al. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31(7). – P. 1715-1720.
548. Lai A.Y. Microglia in cerebral ischemia: molecular actions and interactions / A.Y. Lai, K.G. Todd // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2006. – Vol. 84 (1). – P. 49-59.
549. Lee B. Characteristics of Cognitive Impairment in Patients With Post-stroke Aphasia / B. Lee, S.B. Pyun // *Ann Rehabil Med*. – 2014. – Vol. 38 (6). – P. 759-765.
550. Lesion volume, lesion location, and outcome after middle cerebral artery territory stroke / V. Ganesan, V. Ng, W.K. Chong et al. // *Arch Dis Child*. – 1999. – Vol. 81. – P. 295-300.
551. Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study / M.S. Elkind, J. Cheng, T. Rundek et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2004. – Vol. 13. – P. 220-227.
552. Leys D. White matter changes and poststroke dementia / D. Leys, H. Henon, F. Pasquier // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 1998. – Vol. 9. – P. 25-29.
553. Lhermitte F. Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior / F. Lhermitte, B. Pillon, M. Serdaru // *Ann. Neurol*. – 1986. – Vol. 19. – P. 326-334.
554. Li K. Malhotra. Spatial neglect / K. Li, P.A. Malhotra // *Pract Neurol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 333-339.
555. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging / V.N. Anisimov, I.A. Vinogradova, A.V. Panchenko et al. // *Curr Aging Sci*. – 2012. – Vol. 5. – № 3. – P. 170-177.
556. Liu B. Role of microglia in inflammation – mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention / B. Liu, J.S. Hong // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol. 304. – P. 1-7.
557. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using 99mTc-HMPAO SPECT / T.C. Alves, J. Rays, Jr. Fráguas et al. // *J. Neuroimaging*. – 2005. – Vol. 15 (2). – P. 150-156.
558. Loeb C. Vascular dementia / In Fredericks (ed.). *Handbook of Clinical Neurology* / C. Loeb // Amsterdam: Elsevier. – 1985. – P. 353-369.
559. Long-term rate of change in memory functioning before and after stroke onset Stroke / Q. Wang, B.D. Capistrant, A. Ehnholt, M.M. Glymour // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43 (10). – P. 2561-2566.
560. Long – term statin therapy is associated with better episodic memory in aged familial hypercholesterolemia patients in comparison with population controls / L. Hyttinen, A. TuulioHenriksson, A.F. Vuorio et al. // *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 611-617.
561. Long term prognosis of symptomatic lacunar infarcts—a hospital – based study / I. Clavier, M. Hommel, G. Besson et al. // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – P. 2005-2009.

562. Longitudinal diffusion changes in cerebral hemispheres after MCA infarcts / F. Buffon, N. Molko, D. Herve et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol. 25. – P. 641-650.
563. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline / D. Mungas, D. Harvey, B.R. Reed et al. // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65. – № 4. – P. 565-571.
564. Longterm accumulation of microglia with proneurogenic phenotype concomitant with persistent neurogenesis in adult subventricular zone after stroke / P. Thored, U. Heldmann, W. Gomes-Leal et al. // *Glia.* – 2009. – Vol. 57. – P. 835-849.
565. Looi J.C.L. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests / J.C.L. Looi, P. Sachdev // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53. – P. 670-678.
566. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease / K.F. de Laat, A.M. Tuladhar, A.G. van Norden et al. // *Brain.* – 2011. – Vol. 134 (Pt. 1). – P. 73-83.
567. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10 / E. Kojro, G. Gimpl, S. Lammich et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 5815-5820.
568. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population – based case-control study / A. Juul, T. Scheike, M. Davidsen et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 939-944.
569. Lower Ipsilateral Hippocampal Integrity after Ischemic Stroke in Young Adults: A Long-Term Follow-Up Study / P. Schaapsmeeders, A.M. Tuladhar, N.A. Maaijwee et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (10). – P. e0139772.
570. Luria A.R. Higher Cortical Functions in Man / Luria A.R. // New York: Basic Books Inc. Publishers. (1966).
571. Madureira S. Dementia and cognitive impairment three months after stroke / S. Madureira, M. Guerreiro, J.M. Ferro // *Eur J Neurol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 621-627.
572. Magnetic resonance imaging of human brain macrophage infiltration / K.G. Petry, C. Boiziau, V. Dousset, B. Brochet // *Neurotherapeutics.* – 2007. – Vol. 4. – № 3. – P. 434-442.
573. Manly J.J. Deconstructing race and ethnicity: implications for measurement of health outcomes / J.J. Manly // *Med Care.* – 2006. – Vol. 44 (3). – P. S10-S16.
574. Mantovani A. Macrophage polarization comes of age / A. Mantovani, A. Sica, M. Locati // *Immunity.* – 2005. – Vol. 23. – P. 344-346.
575. Mapping the structural core of human cerebral cortex / P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet et al. // *PLoS Biol.* – 2008. – Vol. 6. – P. e159.
576. Marchesi C. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation / C. Marchesi, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *Trends Pharmacol Sci.* – 2008. – Vol. 29. – P. 367-374.
577. Marin R.S. Differential diagnosis and classification of apathy / R.S. Marin // *Am. J. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 147. – P. 22-30.
578. Marin R.S. Reliability and Validity of the Apathy Evaluation Scale / R.S. Marin, R.C. Biedrzycki, S. Firinciogullari // *Psychiatry Research.* – 1991. – Vol. 38. – P. 143-162.
579. McAfoose J. Evidence for a cytokine model of cognitive function / J. McAfoose, B.T. Baune // *Neuroscience and biobehavioral reviews.* – 2009. – Vol. 33. – P. 355-366.
580. McColl B.W. Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1 and neutrophil-dependent mechanisms / B.W. McColl, N.J. Rothwell, S.M. Allan // *J Neurosci.* – 2007. – Vol. 27. – P. 4403-4412.

581. Mead G.E. Association between cognitive impairment and atrial fibrillation: a systematic review / G.E. Mead, S. Keir // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2001. – Vol. 10. – P. 35-43.
582. Meagher D.J. Defining delirium for the International Classification of Diseases, 11th Revision / D.J. Meagher, A.M. MacLulich, J.V. Laurila // *J Psychosom Res.* – 2008. – Vol. 65. – P. 207-214.
583. Medial temporal atrophy and memory dysfunction in poststroke cognitive impairment – no dementia / B.J. Kim, M.Y. Oh, M.S. Jang et al. // *J Clin Neurol.* – 2012. – Vol. 8 (1). – P. 43-50.
584. Medial temporal lobe is vulnerable to vascular risk factors in men: a population – based study / C. Qiu, Y. Zhang, L. Bronge et al. // *Eur J Neurol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 876-883.
585. Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age – related changes in cognition / K.L. Waller, E.L. Mortensen, K. Avlund et al. // *Nat Sci Sleep.* – 2016. – Vol. 8. – P. 47-53.
586. Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes / S.R. Pandi-Perumal, A.S. Bahammam, G.M. Brown et al. // *Neurotoxicity Research.* – 2013. – Vol. 23. – № 3. – P. 267-300.
587. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta – analysis of randomized controlled trials / J. Xu, L.L. Wang, E.B. Dammer et al. // *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* – 2015. – Vol. 30 (5). – P. 439-447.
588. Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic – stroke in mice / Y. Yang, S. Jiang, Y. Dong et al. // *Journal of Pineal Research.* – 2015. – Vol. 58. – № 1. – P. 61-70.
589. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes / C.J. McMullan, E.S. Schernhammer, E.B. Rimm et al. // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309 (13). – P. 1388-1396.
590. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer’s type with disturbed sleep-waking / K. Mishima, T. Tozawa, K. Satoh et al. // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45. – P. 417-421.
591. Memory after silent stroke: hippocampus and infarcts both matter / S. Blum, J.A. Luchsinger, J.J. Manly et al. // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78. – P. 38-46.
592. Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer’s disease / B.R. Reed, J.L. Eberling, D. Mungas et al. // *Ann Neurol.* – 2000. – Vol. 48. – P. 275-284.
593. Merino J.G. Dementia after stroke: high incidence and intriguing associations / J.G. Merino // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2261-2262.
594. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men: the Honolulu – Asia Aging Study / S. Kalmijn, D. Foley, L. White et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 2255-2260.
595. Microarray RNA expression analysis of cerebral white matter lesions reveals changes in multiple functional pathways / J.E. Simpson, O. Hosny, S.B. Wharton et al. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 369-375.
596. Microglia protect neurons against ischemia by synthesis of tumor necrosis factor / K.L. Lambertsen, B.H. Clausen, A.A. Babcock et al. // *J Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1319-1330.
597. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia / X. Hu, P. Li, Y. Guo et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – № 11 – P. 3063-3070.
598. Microglial activation precedes and predominates over macrophage infiltration in transient focal cerebral ischemia: a study in green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice / M. Schilling, M. Besselmann, C. Leonhard, et al. // *Experimental Neurology.* – 2003. – Vol. 181. – № 1. – P. 25-33.

599. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients / J.D. Schaechter, Z.P. Fricker, K.L. Perdue et al. // *Human Brain Mapping*. – 2009. – Vol. 30. – P. 3461-3474.
600. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu – Asia aging study / L.J. Launer, G.W. Ross, H. Petrovitch et al. // *Neurobiol Aging*. – 2000. – Vol. 21. – P. 49-55.
601. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later / A. Solomon, M. Kivipelto, B. Wolozin et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2009. – Vol. 28. – P. 75-80.
602. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study / M. Kivipelto, E.L. Helkala, T. Hanninen et al. // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56. – P. 1683-1689.
603. Mignini F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation / F. Mignini, V. Streccioni, F. Amenta // *Auton Autacoid Pharmacol*. – 2003. – Vol. 23. – P. 1-25.
604. Migration of enhanced green fluorescent protein expressing bone marrow – derived microglia/macrophage into the mouse brain following permanent focal ischemia / R. Tanaka, M. Komine-Kobayashi, H. Mochizuki et al. // *Neuroscience*. – 2003. – Vol. 117. – № 3. – P. 531-539.
605. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions / D.A. Bennett, J.A. Schneider, J.L. Bienias et al. // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64. – P. 834-841.
606. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R.C. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring et al. // *Arch Neurol*. – 1999. – Vol. 56. – P. 303-308.
607. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population / G. Ravaglia, P. Forti, F. Montesi et al. // *J Am Geriatr Soc*. – 2008. – Vol. 56. – P. 51-58.
608. Minami M. Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain / M. Minami, T. Katayama, M. Satoh // *J Pharmacol Sci*. – 2006. – Vol. 100 (5). – P. 461-470.
609. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community – dwelling older persons / J.A. Schneider, Z. Arvanitakis, W. Bang, D.A. Bennett // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 2197-2204.
610. Mok V. Poststroke Dementia and Imaging / V. Mok, W. Lam, Y. Chan, K. Wong // Nova Science Publishers, 2008.
611. Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke / X. Urra, N. Villamor, S. Amaro et al. // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2009. – Vol. 29. – P. 994-1002.
612. Moorhouse P. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments / P. Moorhouse, K. Rockwood // *Lancet Neurol*. – 2008. – Vol. 7. – P. 246-255.
613. Motor function in the elderly: evidence for the reserve hypothesis / A. Elbaz, P. Vicente-Vytopilova, B. Tavernier et al. // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81. – P. 417-426.
614. Motor recovery and microstructural change in rubro – spinal tract in subcortical stroke / Y. Takenobu, T. Hayashi, H. Moriawaki et al. // *Neuroimage Clin*. – 2013. – Vol. 4. – P. 201-208.
615. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J.B. Chawluk, A. Alavi et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 1987. – Vol. 149. – № 2. – P. 351-356.
616. MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke / R. Vataja, T. Pohjasvaara, R. Mantyla et al. // *Eur. J. Neurol*. – 2003. – Vol. 10. – P. 625-631.
617. MRI measures and progression of cognitive decline in nondemented elderly attending a memory clinic / W.M. van der Flier, A.E. van der Vlies, A.W. Weverling-Rijnsburger et al. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – Vol. 20. – P. 1060-1066.

618. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease / D. Mungas, W.J. Jagust, B.R. Reed et al. // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – № 12. – P. 2229-2235.
619. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke / C. Gerloff, K. Bushara, A. Sailer et al. // *Brain*. – 2006. – Vol. 129. – P. 791-808.
620. Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: its relationship with cognition and sensitivity to change over time / A. Nitkunan, T.R. Barrick, R.A. Charlton et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – № 7. – P. 1999-2005.
621. Multiple preconditioning paradigms converge on interferon regulatory factor – dependent signaling to promote tolerance to ischemic brain injury / S.L. Stevens, P.Y. Leung, K.B. Vartanian et al. // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31. – P. 8456-8463 .
622. Murray L.L. Attention and other cognitive deficits in aphasia: presence and relation to language and communication measures / L.L. Murray // *Am J Speech Lang Pathol* – 2012. – Vol. 21. – P. S51-64.
623. Murray M.E. Vascular dementia: clinical, neuroradiologic and neuropathologic aspects / M.E. Murray, D.S. Knopman, D.W. Dickson // *PanminervaMed*. – 2007. – Vol. 49. – P. 197-207.
624. Nakajima K. Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system / K. Nakajima, S. Kohsaka // *Current Drug Targets*. – 2004. – Vol. 4. – № 1. – P. 65-84.
625. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards / V. Hachinski, C. Iadecola, R.C. Petersen et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 2220-2241.
626. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery / M. Patel, C. Coshall, A.G. Rudd, C.D. Wolfe // *Clin Rehabil*. – 2003. – Vol. 17. – P. 158-166.
627. Nauta W. J. The problem of the frontal lobe: A reinterpretation / W.J. Nauta // *J. Psychiatr. Res*. – 1971. – Vol. 8. – P. 167-187.
628. Nawashiro H. Inhibition of tumor necrosis factor and amelioration of brain infarction in mice / H. Nawashiro, D. Martin, J. M. Hallenbeck // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 1997. – Vol. 17. – № 2 – P. 229-232.
629. Ness J.K. IGF-I prevents glutamate – mediated bax translocation and cytochrome C release in O4 oligodendrocyte progenitors / J.K. Ness, R.C. Scaduto Jr., T.L. Wood // *Glia*. – 2004. – Vol. 46. – P. 183-194.
630. Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke / J.J. Crofts, D.J. Higham, R. Bosnell et al. // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 54 (1). – P. 161-169.
631. Network Flow-based Analysis of Cognitive Reserve in Normal Ageing and Alzheimer's Disease / S. Wook Yoo, C.E. Han, J.S. Shin et al. // *Sci Rep*. – 2015. – №5. – P. 121-125.
632. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect / M. Corbetta, M.J. Kincade, C. Lewis et al. // *Nat Neurosci*. – 2005. – Vol. 8. – P. 1603-1610.
633. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction / Y. Nishio, M. Hashimoto, K. Ishii, E. Mori // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2011.
634. Neuroendocrine features in extreme longevity / E. Ferrari, L. Cravello, F. Falvo et al.// *Exp. Gerontol*. – 2008. – Vol. 43. – P. 88-94.
635. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here / M.K. Tobin, J.A. Bonds, R.D. Minshall et al. // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2014. – Vol. 34 (10). – P. 1573-1584.
636. Neuronal damage in brain inflammation / O. Aktas, O. Ullrich, C. Infante-Duarte et al. // *Arch Neurol*. – 2007. – Vol. 64. – P. 185-189.

637. Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non – demented subjects with elevated amyloid burden / A. Drzezga, A. Becker, K.R.A. Van Dijk et al. // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – P. 1635-1646.
638. Neuronal Interleukin-4 as a Modulator of Microglial Pathways and Ischemic Brain Damage / X. Zhao, H. Wang, G. Sun et al. // *J Neurosci*. – 2015. – Vol. 35 (32). – P. 11281-11291.
639. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia / H.V. Vinters, W.G. Ellis, C. Zarow et al. // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2000. – Vol. 59. – P. 931-945.
640. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia / W.J. Jagust, L. Zheng, D.J. Harvey et al. // *Ann Neurol*. – 2008. – Vol. 63. – P. 72-80.
641. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke / S. Stephens, R.A. Kenny, E. Rowan et al. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19. – P. 1053-1057.
642. Neuropsychological correlates of white – matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect / K.B. Boone, B.L. Miller, I.M. Lesser et al. // *Archives of Neurology*. – 1992. – Vol. 49. – № 5. – P. 549-554.
643. Neuropsychological findings in young – adult stroke patients / M. Cacao, M. Ferrari, R. Patella et al. // *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 133-142.
644. Neuropsychological performance in patients with subcortical stroke / S.P. Andrade, S.M. Brucki, O.F. Bueno et al. // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2012. – Vol. 70 (5). – P. 341-347.
645. Neuropsychology of infarctions in the thalamus: A review / Y.D. Van der Werf, M.P. Witter, H.B. Uylings, J. Jolles // *Neuropsychologia*. – 2000. – Vol. 38. – P. 613-627.
646. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke / T. Ritzenthaler, N. Nighoghossian, J. Berthiller et al. // *J. Pineal Res*. – 2009. – Vol. 46. – P. 349 – 352.
647. Non – valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study / H. Park, A. Hildreth, R. Thomson, J. O'Connell // *Age Ageing*. – 2007. – Vol. 36 (2). – P. 157-163.
648. Nonlinear Longitudinal Trajectories of Cholesterol and Neuropsychological Function / C.R. Wendell, S.R. Waldstein, A.B. Zonderman // *Neuropsychology*. – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 106-112.
649. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / S.R. Waldstein, P.P. Giggey, J.F. Thayer, A.B. Zonderman // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45 (3). – P. 374-379.
650. North B.J. The intersection between aging and cardiovascular disease / B.J. North, D.A. Sinclair // *Circ Res*. – 2012. – Vol. 110. – № 8. – P. 1097-1108.
651. Nudo R. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys / R. Nudo, G. Milliken // *Journal of Neurophysiology*. – 1996. – Vol. 75 (5). – P. 2144-2149.
652. O'Sullivan M. Imaging small vessel disease: lesion topography, networks, and cognitive deficits investigated with MRI / M. O'Sullivan // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. S154-158.
653. Offner H. A Novel Hypothesis: Regulatory B Lymphocytes Shape Outcome from Experimental Stroke / H. Offner, P.D. Hurn // *Transl Stroke Res*. – 2012. – Vol. 3. – P. 324-330.
654. On the etiology of incident brain lacunes longitudinal observations from the LADIS study / A.A. Gouw, W.M. van der Flier, L. Pantoni et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 3083-3085.
655. Parieto – frontal connectivity during visually guided grasping / M.J. Grol, J. Majdandžić, K.E. Stephan et al. // *The Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27 (44). – P. 11877-11887.
656. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging / J.A. Sonnen, E.B. Larson, P.K. Crane et al. // *Ann Neurol*. – 2007. – Vol. 62. – P. 406-413.

657. Pathological correlates of late – onset dementia in a multicentre, community – based population in England and Wales / Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 169-175.
658. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition / J.D. Goos, M.I. Kester, F. Barkhof et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 3455-3460.
659. Pattern of language impairment is different in Alzheimer's disease and multi – infarct dementia / P. Kontiola, R. Laaksonen, R. Sulkava, T. Erkinjuntti // *Brain Lang* – 1990. – Vol. 38. – P. 364-383.
660. Patterns of neuropsychological impairment in MCI patients with small subcortical infarcts or hippocampal atrophy/ G. Gainotti, M. Ferraccioli, M.G. Vita, C. Marra // *J Int Neuropsychol Soc*. – 2008. – Vol. 14. – P. 611-619.
661. Patterns of neuropsychological impairment in mild dementia: a comparison between Alzheimer's disease and multi-infarct dementia / A. Padovani, V. Di Piero, M. Bragoni et al. // *Acta Neurol Scand*. – 1995. – Vol. 92. – P. 433-442.
662. Pretreatment with melatonin exerts anti-inflammatory effects against ischemia/reperfusion injury in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model / Z. Pei, R.T. Cheung // *Journal of Pineal Research*. – 2004. – Vol. 37. – № 2. – P. 85-91.
663. Peila R. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu – Asia Aging Study / R. Peila, B.L. Rodriguez, L.J. Launer // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1256-1262.
664. Pendlebury S.T. Prevalence, incidence, and factors associated with pre – stroke and post – stroke dementia: a systematic review and meta – analysis / S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8. – P. 1006-1018.
665. Peripheral blood CD14high CD16+ monocytes are main producers of IL-10 / J. Skrzeczyńska-Moncznik, M. Bzowska, S. Loseke et al. // *Scand J Immunol*. – 2008. – Vol. 67. – P. 152-159.
666. Peripheral inflammation related to lower fMRI activation during a working memory task and resting functional connectivity among older adults: a preliminary study / S.I. Dev, R.C. Moore, B. Soontornniyomkij et al. *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2016. – P. 44-82.
667. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis / D.M. Moody, W.R. Brown, V.R. Challa, R.L. Anderson // *Radiology*. – 1995. – Vol. 194. – P. 469-476.
668. Persistent cognitive impairment after transient ischemic attack / F.G. van Rooij, P. Schaapsmeeders, N.A. Maaijwee et al. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45 (8). – P. 2270-2274.
669. Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline / D.C. Steffens, E. Otey, G.S. Alexopoulos et al. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 130-138.
670. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment / G.W. Small, V. Kepe, L.M. Ercoli et al. // *N Engl Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 2652-2663.
671. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity / R.C. Petersen // *J Intern Med*. – 2004. – Vol. 256. – P. 183-194.
672. Physiological Levels of Melatonin Relate to Cognitive Function and Depressive Symptoms: The HEIJO – KYO Cohort / K. Obayashi, K. Saeki, J. Iwamoto et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2015. – Vol. 100. – № 8. – P. 3090-3096.
673. Pineal and pituitary–adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia / E. Ferrari, A. Arcaini, R. Gornati et al. // *Exp. Gerontol*. – 2000. – Vol. 35. – P. 1239-1250.

674. Pineal calcification is associated with symptomatic cerebral infarction / A. Kitkhuandee, K. Sawanyawisuth, N.P. Johns et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 23 (2). – P. 249-253.
675. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) / C. Ritchie, N. Smailagic, A.H. Noel-Storr et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 10 (6). – P. CD008782.
676. Plasma beta – amyloid 1– 40 is associated with the diffuse small vessel disease subtype / M. Gomis, T. Sobrino, A. Ois et al. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 3197-3201.
677. Plasma beta – amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy / M.E. Gurol, M.C. Irizarry, E.E. Smith, et al. // *Neurology.* – 2006. – Vol. 66. – P. 23-29.
678. Poeggeler B. Melatonin, aging, and age – related diseases: perspectives for prevention, intervention, and therapy / B. Poeggeler // *Endocrine.* – 2005. – №. 27. – P. 201-212.
679. Population variation in oxidative stress and astrocyte DNA damage in relation to Alzheimer – type pathology in the ageing brain / J.E. Simpson, P.G. Ince, L.J. Haynes et al. // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 25-40.
680. Positron Emission Tomographic Imaging in Stroke: Cross – Sectional and Follow – Up Assessment of Amyloid in Ischemic Stroke / R. Sahathevan, T. Linden, V.L. Villemagne et al. // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47 (1). – P. 113-119.
681. Post – stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke / A. Jacquin, C. Binquet, O. Rouaud et al. // *J Alzheimers Dis.* – 2014. – Vol. 40. – P. 1029-1038.
682. Post-stroke dementia / D. Leys, H. Hénon, M. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier // *Lancet Neurol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 752-759.
683. Post – stroke memory impairment among patients with vascular mild cognitive impairment / S.J. Cho, K.H. Yu, M.S. Oh et al. // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 244.
684. Posterior cingulate cortex atrophy and regional cingulum disruption in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / I.H. Choo, D.Y. Lee, J.S. Oh et al. // *Neurobiol Aging.* – 2008. – Vol. 10. – P. 10-16.
685. Posterior cingulum white matter disruption and its associations with verbal memory and stroke risk in mild cognitive impairment / L. Delano – Wood, N.H. Stricker, S.F. Sorg et al. // *J Alzheimers Dis.* – 2012. – Vol. 29 (3). – P. 589-603.
686. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators / D. Amantea, G. Nappi, G. Bernardi et al. // *Febs J.* – 2009. – Vol. 276 (1). – P. 13-26.
687. Poststroke dementia / D. Leys, H. Henon, M.A. Mackowiak-Cordoliani et al. // *Lancet Neurol.* – 2005. – P. 752-759.
688. Poststroke Dementia : Clinical Features and Risk Factors / R. Barba, S. Martínez-Espinosa, E. Rodríguez-García et al. // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 1494-1501.
689. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke / G. Sibolt, S. Curtze, S. Melkas et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2013. – Vol. 84. – P. 722-726.
690. Poststroke dementia: clinical features and risk factors / R. Barba, S. Martinez-Espinosa, E. Rodriguez-Garcia et al. // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 1494-1501.
691. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy / M.A. Cordoliani – Mackowiak, H. Henon, J.P. Pruvo et al. // *Arch Neurol.* – 2003. – Vol. 60. – P. 585-590.
692. Pratt R.D. Patient populations in clinical trials of the efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia / R.D. Pratt // *J Neurol Sci.* – 2002. – Vol. 203. – P. 57-65.

693. Predicting human resting – state functional connectivity from structural connectivity / C.J. Honey, O. Sporns, L. Cammoun et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 106 (6). – P. 2035-2040.
694. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period / R.S. Tilvis, M.H. Kähönen-Väre, J. Jolkkonen et al. // *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 59 (3). – P. 268-274.
695. Predominant phagocytic activity of resident microglia over hematogenous macrophages following transient focal cerebral ischemia: an investigation using green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice / M. Schilling, M. Besselmann, M. Müller et al. // – 2005. – Vol. 196. – № 2. – P. 290-297.
696. Preexisting dementia in stroke patients: baseline frequency, associated factors, and outcome / H. He'non, F. Pasquier, I. Durieu et al. // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 2429-2436.
697. Presence and severity of cerebral whitematter lesions and hypertension, its treatment, and its control: the ARIC study / D. Liao, L. Cooper, J. Cai et al. // *Stroke* – 1996. – Vol. 27 – № 12 – P. 2262-2270.
698. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study / R.R. Das, S. Seshadri, A.S. Beiser et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 2929-2935.
699. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging / K. Rockwood, C. Wentzel, V. Hachinski et al. // *Neurology*. – 2005. – Vol. 54 (2). – P. 447-451.
700. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam Scan Study / M.M. Poels, M.W. Vernooij, M.A. Ikram et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. S103-S106.
701. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education: the Rotterdam study / A. Ott, M.M. Breteler, F. van Harskamp et al. // *BMJ*. – 1995. – Vol. 310. – P. 970-973.
702. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study / F.E. de Leeuw, J.C. de Groot, E. Achten et al. // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* – 2001. – Vol. 70. – № 1. – P. 9-14.
703. Prevalence of post – stroke cognitive impairment in china: a community – based, cross-sectional study / Y. Qu, L. Zhuo, N. Li et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (4). – P. e0122864.
704. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function / F. Gaita, L. Corsinovi, M. Anselmino et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62 (21). – P. 1990-1997.
705. Prevalence of stroke and post-stroke cognitive impairment in the elderly in Dharavi, Mumbai / A. Mukhopadhyay, U. Sundar, S. Adwani, D. Pandit // *J Assoc Physicians India*. – 2012. – Vol. 60. – P. 29-32.
706. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy – defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease / B.R. Reed, D.M. Mungas, J.H. Kramer et al. // *Brain*. – 2007. – Vol. 130. – P. 731-739.
707. Prognostic value of interleukin – 6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure / B.S. Chin, A.D. Blann, C.R. Gibbs et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33 (11) – P. 941-948.
708. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients / W. Tham, A.P. Auchus, M. Thong et al. // *J Neurol Sci*. – 2002. – Vol. 203. – P. 49-52.
709. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy / S.S. Staekenborg, E.L. Koedam, W.J. Henneman et al. // *Stroke* – 2009. – Vol. 40. – P. 1269-1274.

710. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study / V.K. Srikanth, J.F. Anderson, G.A. Donnan et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – P. 785-792.
711. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice / A. Denes, R. Vidyasagar, J. Feng et al. // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2007 – Vol. 27 (12). – P. 1941-1953.
712. Prophylactic melatonin significantly reduces Alzheimer's neuropathology and associated cognitive deficits independent of antioxidant pathways in A β PP(swe)/PS1 mice / G. O'Neal-Moffitt, V. Delic, P.C. Bradshaw, J. Olcese // *Mol Neurodegener*. – 2015. – Vol. 10. – P. 27.
713. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer / A. Robles, T. del Ser, C. Alom, P. Casanova // *J. Neurología*. – 2002. – Vol. 17. – P. 17-32.
714. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors 75 years of age / C. Ballard, E. Rowan, S. Stephens et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2440-2444.
715. Prostaglandins are necessary and sufficient to induce contextual fear learning impairments after interleukin-1 beta injections into the dorsal hippocampus / A.M. Hein, D.L. Stutzman, S.T. Bland et al. // *Neuroscience*. – 2007. – Vol. 150 (4). – P. 754-763.
716. Puche J.E. Human conditions of insulin – like growth factor-I (IGF-I) deficiency / J.E. Puche, I. Castilla-Cortázar // *Journal of translational medicine*. – 2012. – Vol. 10. – P. 1-29.
717. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians / F. Magri, S. Sarra, W. Cinchetti et al. // *J. Pineal Res*. – 2004. – Vol. 36. – P. 256-261.
718. Quantitative genetic analyses of insulin – like growth factor I (IGF-I), IGF – binding protein-I, and insulin levels in middle – aged and elderly twins / Y. Hong, N.L. Pedersen, K. Brismar et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1996. – Vol. 81 (5). – P. 1791-1797.
719. Querfurth H.W. Mechanisms of disease / H.W. Querfurth, F.M. LaFerla // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362 (4). – P. 329-344.
720. Rationale and design of a randomized, double – blind, parallel – group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) study / M. G. Bousser, P. Amarenco, A. Chamorro et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2009. – Vol. 27. – № 5. – P. 509-518.
721. Ray J.P. The organization of the thalamocortical connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the ventral forebrain–prefrontal cortex topography / J.P. Ray, J.L. Price // *Journal of Comparative Neurology*. – 1992. – Vol. 323. – P. 167-197.
722. Recent clinical – pathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu – Asia Aging Study / L. White, B.J. Small, H. Petrovitch et al. // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2005. – Vol. 18. – P. 224-227.
723. Recovery of cognitive function after stroke / D.W. Desmond, J.T. Moroney, M. Sano, Y. Stern // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 1798-1803.
724. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study / E.B. Mathiesen, K. Waterloo, O. Joakimsen et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62 (5). – P. 695-701.
725. Reduction of beta – amyloid peptide₄₂ in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease / R. Motter, C. Vigo-Pelfrey, D. Kholodenko et al. // *Ann Neurol*. – 1995. – Vol. 38. – P. 643-648.

726. Regional brain gray matter loss in heart failure / M.A. Woo, P.M. Macey, G.C. Fonarow et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95 (2). – P. 677-684.
727. Regional distribution and clinical correlates of white matter structural damage in Huntington disease: a tract – based spatial statistics study / R. Della Nave, A. Ginestroni, C. Tessa et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1675-1681.
728. Regional frontal injuries cause distinct impairments in cognitive control / M.P. Alexander, D.T. Stuss, T. Picton et al. // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – P. 1515-1523.
729. Regional variability in the prevalence of cerebral white matter lesions: an MRI study in 9 European countries (CASCADE) / L.J. Launer, K. Berger, M.M.B. Breteler et al. // *Neuroepidemiology.* – 2005. – Vol. 26. – № 1. – P. 23-29.
730. Regulatory B cells limit CNS inflammation and neurologic deficits in murine experimental stroke / X. Ren, K. Akiyoshi, S. Dziennis et al. // *J Neurosci.* – 2011. – Vol. 31. – P. 8556-8563.
731. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons / J.A. Schneider, R.S. Wilson, E.J. Cochran et al. // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60. – P. 1082-1088.
732. Relation of education and occupation – based socioeconomic status to incident Alzheimer’s disease / A. Karp, I. Kareholt, C. Qiu et al. // *Am J Epidemiol.* – 2012. – Vol. 175. – P. 175-183.
733. Relationship between cognitive function, growth hormone and insulin – like growth factor I plasma levels in aged subjects / A. Rollero, G. Murialdo, S. Fonzi et al. // *Neuropsychobiology.* – 1998. – Vol. 38. – P. 73-79.
734. Relationships of cerebral MRI findings to ultrasonographic carotid atherosclerosis in older adults : the Cardiovascular Health Study / T.A. Manolio, G.L. Burke, D.H. O’Leary et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 356-365.
735. Relevance of distinct monocyte subsets to clinical course of ischemic stroke patients / M. Kaito, S. Araya, Y. Gondo et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (8). – P. e69409.
736. Remote thalamic microstructural abnormalities related to cognitive function in ischemic stroke patients / M. Fernández -Andújar, F. Doornink, R. Dacosta-Aguayo et al. // *Neuropsychology.* – 2014. – Vol. 28 (6). – P. 984-996.
737. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke / E.A. Fridman, T. Hanakawa, M. Chung et al. // *Brain.* – 2004. – Vol. 127. – P. 747-758.
738. Repetitive hypoxic preconditioning induces an immunosuppressed B cell phenotype during endogenous protection from stroke / N.L. Monson, S.B. Ortega, S.J. Ireland et al. // *J Neuroinflammation.* – 2014. – Vol. 11. – P. 22.
739. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials / T. Erkinjuntti, D. Inzitari, L. Pantoni et al. // *J Neural Transm Suppl.* – 2000. – Vol. 59. – P. 23-30.
740. Research Insulin like growth factor-I in acute subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study / S. Bendel, T. Koivisto, O.P. Ryyänänen et al. // *Crit Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. 75.
741. Resting – state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network / M.D. Greicius, K. Supekar, V. Menon, R.F. Dougherty // *Cerebral cortex.* – 2009. – Vol. 19 (1). – P. 72-78.
742. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke / A.R. Carter, S.V. Astafiev, C.E. Lang et al. // *Annals of Neurology.* – 2010. – Vol. 67 (3). – P. 365-375.
743. Review Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates / J.D. Schmahmann, E.E. Smith, F.S. Eichler, C.M. Filley, N.Y. Ann // *Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1142. – P. 266-309.

744. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: a case – control analysis in predominantly African – American hospital – based patients / P.B. Gorelick, J. Brody, D. Cohen et al. // Arch Neurol. – 1993. – Vol. 50. – P. 714-720.
745. Risk factors for incident dementia after stroke and transient ischemic attack / J. Yang, A. Wong, Z. Wang et al. // Alzheimers Dement. – 2015. – Vol. 11 (1). – P. 16-23.
746. Risk of dementia in stroke – free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community – based cohort / Y. Miyasaka, M.E. Barnes, R.C. Petersen et al. // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1962-1967.
747. Rizio A.A. Language, aging, and cognition: frontal aslant tract and superior longitudinal fasciculus contribute toward working memory performance in older adults / A.A. Rizio, M.T. Diaz // Neuroreport. – 2016. – Vol. 27 (9). – P. 689-693.
748. Rodríguez – Yáñez M. Role of inflammatory markers in brain ischemia / M. Rodríguez – Yáñez, J. Castillo // Curr Opin Neurol. – 2008. – Vol. 21 (3). – P. 353-357.
749. Rodríguez-Yáñez M. Role of inflammatory markers in brain ischemia / M. Rodríguez-Yáñez, J. Castillo // Curr Opin Neurol. – 2008. – Vol. 21 (3). – P. 353-357.
750. Role of beta-defensin 2 and interleukin-4 receptor as stroke outcome biomarkers / T. García – Berrocoso, D. Giralt, A. Bustamante et al. // J Neurochem. – 2014. – Vol. 129 (3). – P. 463-472.
751. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke / R. Jin, L. Liu, S. Zhang et al. // J Cardiovasc Transl Res. – 2013. – Vol. 6 (5). – P. 834-851.
752. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation / J. Li, J. Solus, Q. Chen et al. // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7. – P. 438-444.
753. Role of T lymphocytes and interferon – gamma in ischemic stroke / G. Yilmaz, T.V. Arumugam, K.Y. Stokes, D.N. Granger // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2105-2112.
754. Role of toll – like receptor signalling in Abeta uptake and clearance / K. Tahara, H.D. Kim, J.J. Jin et al. // Brain. – 2006. – Vol. 129. – P. 3006-3019.
755. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10 – year study / F. Cacciatore, G. Testa, A. Langellotto et al. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2012. – Vol. 34 (3-4). – P. 143-148.
756. Roman G.C. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia / G.C. Roman // Neurol Res. – 2004. – Vol. 26. – P. 454-458.
757. Roman G.C. Managing Vascular Dementia. London: Science Pr. Román GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention / G.C. Román // J. Am. Geriatr. Soc. – 2003. – Vol. 51 (5). – P. S296-S304.
758. Roman G.C. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia / G.C. Roman, R.N. Kalaria // Neurobiol Aging. – 2006. – Vol. 27. – P. 1769-1785.
759. Ropper A.H. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. / A.H. Ropper, R.H. Brown // New York: McGraw – Hill. – 2005. – P. 367-384.
760. Rosenzweig S. Age – dependent exacerbation of white matter stroke outcomes: a role for oxidative damage and inflammatory mediators / S. Rosenzweig, S.T. Carmichael // Stroke. – 2013. – Vol. 44 (9). – P. 2579-2586.
761. Ross R. Atherosclerosis and inflammatory disease / R. Ross // The New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340. – № 2. – P. 115-126.
762. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke / D.L. Brown, D. Feskanich, B.N. Sanchez et al. // Am J Epidemiol. – 2009. – Vol. 169. – P. 1370-1377.

763. Rowe C.C. Amyloid imaging with PET in early Alzheimer disease diagnosis / C.C. Rowe, V.L. Villemagne // *Med Clin North Am.* – 2013. – Vol. 97. – P. 377-398.
764. Rowe C.C. Brain amyloid imaging / C.C. Rowe, V.L. Villemagne // *J Nucl Med.* – 2011. – Vol. 52. – P.1733-1740.
765. Saint-Cyr J.A. Frontal-striatal circuit functions: Context, sequence, and consequence / J.A. Saint-Cyr // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2003. – Vol. 9. – P. 103-127.
766. Salthouse T.A. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline / T.A. Salthouse // *Psychology Bulletin.* – 2011. – Vol. 137. – P. 753-784.
767. Samuelsson M. Functional outcome in patients with lacunar infarction / M. Samuelsson, B. Soderfeldt, G.B. Olsson // *Stroke* – 1996. – Vol. 27. – P. 842-846.
768. Schmahmann J.D. Fiber pathwaysofthebrain / J.D. Schmahmann, D.N. Pandya // NewYork: Oxford UniversityPress, 2006.
769. Schmahmann J.D. Vascular syndromes of the thalamus / J.D. Schmahmann // *Shock.* – 2003. – Vol. 34. – P. 2264-2278.
770. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT – MRI study / N. Makris, D.N. Kennedy, S. McInerney et al. // *Cerebral cortex.* – 2005. – Vol. 15 (6). – P. 854-869.
771. Seiler S. Vascular cognitive impairment — An ill – defined concept with the need to define its vascular component / S. Seiler, M. Cavalieri, R. Schmidt // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2012. – Vol. 322. – P. 11-16.
772. Selective ablation of proliferating microglial cells exacerbates ischemic injury in the brain / M. LaThe Lancette-Hébert, G. Gowing, A. Simard et al. // *Journal of Neuroscience.* – 2007. – Vol. 27. – № 10. – P. 2596-2605.
773. Selnes O.A. Vascular cognitive impairment / O.A. Selnes, H.V. Vinters // *Nat Clin Pract Neurol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 538-547.
774. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants / H.C. Kinney, B.A. Brody, A.S. Kloman, F.H. Gilles // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 1988. – Vol. 47. – P. 217-234.
775. Sequence variants of interleukin 6 (IL – 6) are significantly associated with a decreased risk of late – onset Alzheimer’s disease / S.Y. Chen, T.F. Chen, L.C. Lai et al. // *J Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 24. – P. 9.
776. Serum A β is predictive for short – term neurological deficits after acute ischemic stroke / Y.H. Liu, H.Y. Cao, Y.R. Wang et al. // *Neurotox Res.* – 2015. – Vol. 27 (3). – P. 292-299.
777. Serum Cholesterol Levels within the High Normal Range Are Associated with Better Cognitive Performance among Chinese Elderly / Y.B. Lv, Z.X. Yin, C.L. Chei et al. // *J Nutr Health Aging.* – 2016. – Vol. 20 (3). – P. 280-287.
778. Serum IGF-I levels correlate to improvement of functional outcome after ischemic stroke / D. Aberg, K. Jood, C. Blomstrand et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1055-1064.
779. Serum insulin – like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study / R.S. Vasan, L.M. Sullivan, R.B. D'Agostino et al. / *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 642-648.
780. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history / C. Dufouil, O. Godin, J. Chalmers et al. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. –P. 2219–2221.

781. Sharman K.G. Dietary melatonin selectively reverses age – related changes in cortical basal cytokine mRNA levels, and their responses to an inflammatory stimulus / K.G. Sharman, E. Sharman, S.C. Bondy // *Neurobiol. Aging*. – 2002. – Vol. 23. – P. 633-638.
782. Shohami E. Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury / E. Shohami, I. Ginis, J.M. Hallenbeck // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 1999. – Vol. 10. – № 2. – P. 119-130.
783. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline / S.E. Vermeer, N.D. Prins, A. Hofman et al. // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348. – P. 1215-1222.
784. Simon R. Post – conditioning and reperfusion injury in the treatment of stroke. Simon R. Dose Response. – 2014. – Vol. 12 (4). – № 7. – P. 590-599.
785. Sjöbeck M. Decreasing myelin density reflected increasing white matter pathology in Alzheimer’s disease – a neuropathological study / M. Sjöbeck, M. Haglund, E. Englund // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – Vol. 20. – P. 919-926.
786. Sjöbeck M. White matter mapping in Alzheimer’s disease: a neuropathological study / M. Sjöbeck, M. Haglund, E. Englund // *Neurobiol Aging*. – 2006. – Vol. 27. – P. 673-680.
787. Skene D.J. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer’s disease / D.J. Skene, D.F. Swaab // *Exp Gerontol*. – 2003. – Vol. 38. – P. 199–206.
788. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease / D.P. Breen, R. Vuono, U. Nawarathna et al. // *JAMA Neurol*. – 2014. – Vol. 71. – P. 589-595.
789. Smith T.J. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? / T.J. Smith // *Pharmacol Rev*. – 2010. – Vol. 62. – P. 199–236.
790. Snaphaan L. Poststroke Memory Function in Nondemented Patients: A Systematic Review on Frequency and Neuroimaging Correlates / L. Snaphaan, F.E. de Leeuw // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 198-203.
791. Social jetlag: misalignment of biological and social time / M. Wittmann, J. Dinich, M. Merrow, T. Roenneberg // *Chronobiology International* – 2006. – Vol. 23 (1-2). – P. 497-509.
792. Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer’s disease / M.R. Benedictus, J.D. Goos, M.A. Binnewijzend et al. // *Neurobiol Aging*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2488-2494.
793. Sperling R. Biomarkers of Alzheimer Disease: Current and Future Applications to Diagnostic Criteria / R. Sperling, K. Johnson // *Continuum (Minneapolis)*. – 2013. – Vol. 19 (2). – P. 325-338.
794. Spite M. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins / M. Spite, C.N. Serhan // *Circ Res*. – 2010. – Vol. 107 (10). – P. 1170-1184.
795. Splenic atrophy in experimental stroke is accompanied by increased regulatory T cells and circulating macrophages / H. Offner, S. Subramanian, S.M. Parker et al. // *J Immunol*. – 2006. – Vol. 176 (11). – P. 6523-6531.
796. Squire L.R. The medial temporal lobe memory system / L.R. Squire, S. Zola-Morgan // *Science*. – 1991. – Vol. 253. – P. 1380-1386.
797. Sriram K. Divergent roles for tumor necrosis factor – alpha in the brain / K. Sriram, J.P. O’Callaghan // *J Neuroimmune Pharmacol*. – 2007. – Vol. 2(2). – P. 140-153.
798. Stebbins G.T. Diffusion tensor imaging in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment / G.T. Stebbins, C.M. Murphy // *Behav Neurol*. – 2009. – Vol. 21 (1). – P. 39-49.
799. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease / Y. Stern // *Lancet. Neurol*. – 2012. – Vol. 11. – P. 1006-1012.

800. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept / Y. Stern // J. Int. Neuropsychol Soc. – 2002. – Vol. 8. – P. 448-460.
801. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease / P. Benjamin, A.J. Lawrence, C. Lambert et al. // Neuroimage Clin. – 2014. – Vol. 21. – № 4. – P. 828-837.
802. Strategic white matter tracts for processing speed deficits in age – related small vessel disease / M. Duering, B. Gesierich, S. Seiler et al. // Neurology. – 2014. – Vol. 82 (22). – P. 1946-1950.
803. Streit W.J. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective / W.J. Streit, R.E. Mrak, W.S. Griffin // J Neuroinflammation. – 2004. – Vol. 1. – P. 14.
804. Streit W.J. Microglial activation and neuroinflammation in Alzheimer's disease: a critical examination of recent history / W.J. Streit // Front Aging Neurosci. – 2010. – Vol. 2. – P. 22.
805. Stroke – induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1 – like immunostimulation / K. Prass, C. Meisel, C. Hoflich et al. // J Exp Med. – 2003. – Vol. 198 (5). – P. 725-736.
806. Stroke – induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance / U. Dirnagl, J. Klehmet, J.S. Braun et al. // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 770-773.
807. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome / F. Munsch, S. Sagnier, J. Asselineau et al. // Stroke. – 2016. – Vol. 47 (1). – P. 66-73.
808. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome / F. Munsch, S. Sagnier, J. Asselineau et al. // Stroke. – 2016. – Vol. 47 (1). – P. 66-73.
809. Strong K. Preventing stroke: saving lives around the world / K. Strong, C. Mathers, R. Bonita // Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6. – P. 182-187.
810. Stroop performance in focal lesion patients: Dissociation of processes and frontal lobe lesion location / D.T. Stuss, D. Floden, M.P. Alexander et al. // Neuropsychologia. – 2001. – Vol. 39. – P. 771-786.
811. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel – based morphometry and resting – state fMRI study / L. Yi, J. Wang, L. Jia et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(9). – P. e44758.
812. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke / R. Lindenberg, V. Renga, L.L. Zhu, F. Betzler et al. // Neurology. – 2010. – Vol. 74. – P. 280-287.
813. Structural integrity of the contralesional hemisphere predicts cognitive impairment in ischemic stroke at three months / R. Dacosta – Aguayo, M. Graña, M. Fernández – Andújar et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9(1). – P. 86-119.
814. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small – vessel disease / A.J. Lawrence, A.W. Chung, R.G. Morris et al. // Neurology. – 2014. – Vol. 83 (4). – P. 304-311.
815. Stuss D.T. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view / D.T. Stuss, M.P. Alexander // Psychol. Res. – 2000. – Vol. 63. – P. 289-298.
816. Stuss D.T. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions / D.T. Stuss // J Int Neuropsychol Soc. – 2011. – Vol. 17 (5). – P. 759 – 765.
817. Stuss D.T. The Frontal Lobes / D.T. Stuss, D.F. Benson // New York: Raven Press.– 1986.
818. Stuss D.T. Verbal regulation in the control of motor impersistence: A proposed rehabilitation procedure / D.T. Stuss, M. Delgado, D.A. Guzman // J. Neurol. Rehabil. – 1987. – Vol. 1. – P. 19-24.
819. Sun J.H. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management / J.H. Sun, L. Tan, J.T. Yu // Ann Transl Med. – 2014. – Vol. 2 (8). – P. 80.

820. Superior longitudinal fasciculus and language functioning in healthy aging / K.M. Madhavan, T. McQueeny, S.R. Howe et al. // *Brain Res.* – 2014. – Vol. 8. – P. 11-22.
821. Sustained hippocampal IL-1 β overexpression impairs contextual and spatial memory in transgenic mice / A.M. Hein, M.R. Stasko, S.B. Matousek et al. // *Brain Behav Immun.* – 2010. – Vol. 24 (2). – P. 243-253.
822. Systemic lipopolysaccharide protects the brain from ischemic injury by reprogramming the response of the brain to stroke: a critical role for IRF3 / B. Marsh, S.L. Stevens, A.E. Packard et al. // *J Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – P. 9839-9849.
823. Tau pathogenesis is promoted by A β 1-42 but not A β 1-40 / X. Hu, X. Li, M. Zhao et al. // *Mol Neurodegener.* – 2014. – Vol. 9. – P.52.
824. Tau protein in cerebrospinal fluid: A biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? / K. Blennow, A. Wallin, H. Agren et al. // *Mol Chem Neuropathol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 231-245.
825. Tchistiakova E. Summative effects of vascular risk factors on cortical thickness in mild cognitive impairment / E. Tchistiakova, B.J. MacIntosh // *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neurobiol Aging.* – 2016. – Vol. 45. – P. 98-106.
826. Temporal and sequential changes of glial cells and cytokine expression during neuronal degeneration after transient global ischemia in rats / Y. Yasuda, T. Shimoda, K. Uno et al. // *J Neuroinflammation.* – 2011. – Vol. 8. – P. 70.
827. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke / M. Gelderblom, F. Leypoldt, K. Steinbach et al. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – № 5 – P. 1849-1857.
828. Thalamic diffusion differences related to cognitive function in white matter lesions / M. Fernández-Andújar, J.J. Soriano-Raya, J. Miralbell et al. // *Neurobiol Aging.* – 2014. – Vol. 35 (5). – P. 1103-1110.
829. Thalamic fractional anisotropy predicts accrual of cerebral white matter damage in older subjects with small vessel disease / M. Cavallari, N. Moscufo, D. Meier et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2014. – Vol. 34 (8). – P. 1321-1327.
830. The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life / M.M. Mielke, P.P. Zandi, H. Shao et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75. – P. 1888–1895.
831. The age – related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation / F.J. Sim, C. Zhao, J. Penderis, R.J. Franklin // *J Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 2451-2459.
832. The Association between IGF-1 Polymorphisms, IGF-1 Serum Levels, and Cognitive Functions in Healthy Adults: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / C.M. Licht, L.C. van Turenhout, J.B. Deijen et al. // *Int J Endocrinol.* – 2014. – P. 1813-1827.
833. The association between white matter lesions on magnetic resonance imaging and noncognitive symptoms / J. O'Brien, R. Perry, R. Barber et al. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2000. – Vol. 903. – P. 482 – 489.
834. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study / C.C. van Bunderen, I.C. van Nieuwpoort, N.M. van Schoor et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 4616-4624.
835. The brain in congestive heart failure / D. Acanfora, L. Trojano, G.L. Iannuzzi et al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 1996. – Vol. 23 (3). – P. 247-256.
836. The central nervous system and inflammation in hypertension / P.J. Marvar, H. Lob, A. Vinh et al. // *Current Opinion in Pharmacology.* – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 156–161.

837. The contribution of medialtemporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia / A.J. Bastos-Leite, W.M. van der Flier, E.C. van Straaten et al. // *Shock*. – 2007. – Vol. 38. – P. 3182-3185.
838. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment / P.S. Sachdev, X. Chen, H. Brodaty et al. // *J Int Neuropsychol Soc*. – 2009. – Vol. 15. – P. 915-923.
839. The determinants and longitudinal course of post – stroke mild cognitive impairment / P.S. Sachdev, X. Chen, H. Brodaty et al. // *J Int Neuropsychol Soc*. – 2009. – Vol. 15. – P. 915–923.
840. The Determinants of Dementia After Stroke (DEDEMAS) Study: protocol and pilot data / F.A. Wollenweber, V. Zietemann, A. Rominger et al. // *Int J Stroke*. – 2014. – Vol. 9. – P. 387–392.
841. The effect of cingulate cortex lesions on task switching and working memory / M.F. Rushworth, K.A. Hadland, D. Gaffan, R.E. Passingham // *J Cogn Neurosci*. – 2003. – Vol. 15. – P. 338-353.
842. The effect of lacunar infarcts on white matter tract integrity / Y.D. Reijmer, W.M. Freeze, A. Leemans, G.J. Biessels // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44 (7). – P. 2019-2021.
843. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults / C. De Carli, Murphy D. G. , Trinh M. et al. // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. – № 11. – P. 2077-2084.
844. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke / Y. Wu, M. Wang, M. Ren et al. // *J Clin Neurosci*. – 2013. – Vol. 20. – P. 1406-1410.
845. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis / M. Prince, R. Bryce, E. Albanese, et al. // *Alzheimers Dement*. – 2013. – Vol. 9. – P. 63-75.
846. The importance of brain infarct size and location in predicting outcome after stroke / Y. Beloosesky, J.Y. Streifler, A. Burstin, J. Grinblat // *Age Ageing*. – 1995. – Vol. 24. – P. 515-518.
847. The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome / T.A. Baird, M.W. Parsons, P.A. Barber et al. // *J Clin Neurosci*. – 2002. – Vol. 9. – P. 618-626.
848. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2 – macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease / E. Dursun, D. Gezen-Ak, H. Hanağası et al. // *J Neuroimmunol*. – 2015. – Vol. 283. – P. 50-57.
849. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women / K. Yaffe, A.L. Weston, T. Blackwell, K.A. Krueger // *Arch Neurol*. – 2009. – Vol. 66. – P. 324–328.
850. The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients / Y. Li, P. Wu, F. Liang, W. Huang // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (4). – P. e0122615.
851. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, et al. *J Alzheimers Dis*. – 2009. – Vol. 18. – P. 691-701.
852. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment / J.A. Schneider, Z. Arvanitakis, S.E. Leurgans, D.A. Bennett // *Ann Neurol*. – 2009. – Vol. 66. – P. 200-208.
853. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients / P.S. Sachdev, H. Brodaty, M.J. Valenzuela, et al. // *NEUROLOGY*– 2004. – Vol. 62. – P. 912-919.
854. The origins of age-related proinflammatory state / L. Ferrucci et al. // *Blood*. – 2005. – Vol. 105. – P. 2294-2299.

855. The pattern of neuropsychological impairment associated with left posterior cerebral artery infarcts / E. De Renzi, A. Zambolin et al. // *Brain* – 1987. – Vol. 110. – P. 1099-1116.
856. The prevalence and distribution of white-matter changes on different MRI pulse sequences in a post-stroke cohort / R. Mantyla, H.J. Aronen, O. Salonen et al. // *Neuroradiology*. – 1999. – Vol. 41. – № 9 – P. 657–665.
857. The pro- and anti- inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt – Arras, S. Rose – John / *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2011. – Vol. 1813. - № 5. – P. 878-888.
858. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients / K. Narasimhalu, S. Ang, D.A. De Silva et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42(4). – P. 883-888.
859. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke / G.M.S. Nys, M.J.E. van Zandvoort, P.L.M. de Kort et al. // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64. – P. 821-827.
860. The Relationship between C-Reactive Protein Level and Discharge Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke / H.H. Geng, X.W. Wang, R.L. Fu et al. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2000. – Vol. 13 (7).
861. The Relationship between Serum Insulin – Like Growth Factor I Levels and Ischemic Stroke Risk / X. Dong, G. Chang, X. Ji et al. // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9 (4). – P. e94845
862. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons / M.N. Haan, L. Shemanski, W.J. Jagust et al. // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282. – P. 40-46.
863. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke / H. Johansen – Berg, M.F. Rushworth, M.D. Bogdanovic et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 99. – P. 14518-14523.
864. The spleen contributes to stroke-induced neurodegeneration / C.T. Jr Ajmo, D.O. Vernon, L. Collier et al. // *J Neurosci Res*. – 2008. – Vol. 86. – P. 2227-2234.
865. The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention / I.H. Robertson, T. Ward, V. Ridgeway, I. Nimmo – Smith // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 1996. – Vol. 2. – P. 525-534.
866. The Trail Making Test: A study in focal lesion patients / D.T. Stuss, S.M. Bisschop, M.P. Alexander et al. // *Psychol. Assess.* – 2001. – Vol. 13. – P. 230-239.
867. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy / D. Zekry, C. Duyckaerts, J. Belmin et al. // *Neurobiol Aging*. – 2003. – Vol. 24. – P. 213-219.
868. The window of opportunity for treatment of focal cerebral ischemic damage with noninvasive intranasal insulin-like growth factor-I in rats / X.F. Liu, J.R. Fawcett, L.R. Hanson, W.H. Frey // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2004. – Vol. 13. – P. 16-23.
869. Therapeutically targeting neuroinflammation and microglia after acute ischemic stroke / Y. Lee, S.R. Lee, S.S. Choi et al. // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 241-297.
870. TNF – alpha – induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF – kappaB transactivation: the role of NFkappaB association with p300 adaptor / I. Ginis, R. Jaiswal, D. Klimanis, J. Liu et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2002. – Vol. 22 (2). – P. 142-152.
871. Tomlinson B.E. Observations on the brains of demented old people / B.E. Tomlinson, G. Blessed, M. Roth // *J Neurol Sci*. – 1970. – Vol. 11. – P. 205-242.
872. Torres-Aleman I. Insulin – like growth factors as mediators of functional plasticity in the adult brain / I. Torres-Aleman // *Horm Metab Res*. – 1999. – Vol. 31. – P. 114-119.
873. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia / R.N. Kalaria, R.A. Kenny, C.G. Ballard et al. // *J Neurol Sci*. – 2004. – Vol. 226. – P. 75-80.

874. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway / K.J. Tracey // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117 (2). – P. 289-296.
875. Tracing Superior Longitudinal Fasciculus Connectivity in the Human Brain using High Resolution Diffusion Tensor Tractography / A. Kamali, A.E. Flanders, J. Brody et al. // *Brain Struct Funct.* – 2014. – Vol. 21 (1). – P. s429-498.
876. Tract – Specific Correlates of Neuropsychological Deficits in Patients with Subcortical Vascular Cognitive Impairment / N.Y. Jung, C.E. Han, H.J. Kim et al. // *J Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 50 (4). – P. 1125-1135.
877. Tract – specific fractional anisotropy predicts cognitive outcome in a community sample of middle – aged participants with white matter lesions / J.J. Soriano-Raya, J. Miralbell, E. López-Cancio et al. // *Cereb Blood Flow Metab.* – 2014. – Vol. 34 (5). – P. 861-869.
878. Training induces changes in white – matter architecture / J. Scholz, M.C. Klein, T.E. Behrens, H. Johansen-Berg // *Nature Neuroscience.* – 2009. – Vol. 12. – P. 1370–1371.
879. Transcranial Doppler evaluation of cerebral blood flow in patients with paroxysmal atrial fibrillation / R. Totaro, C. Corridoni, C. Marini et al. // *Ital J Neurol Sci.* – 1993. – Vol. 14. – P. 451–454.
880. Transient Cognitive Impairment in TIA and Minor Stroke / S.T. Pendlebury, S. Wadling, L.E. Silver et al. // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 3116-3121.
881. Transient focal cerebral ischemia induces long – term cognitive function deficit in an experimental ischemic stroke model / W. Li, R. Huang, R.A. Shetty et al. // *Neurobiol Dis.* – 2013. – Vol. 59. – P. 18-25.
882. Transition rates between amyloid and neurodegeneration biomarker states and to dementia: a population – based, longitudinal cohort study / C.R. Jack Jr, T.M. Therneau, H.J. Wiste et al. // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15 (1) – P. 56-64.
883. Trapp B.D. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis / B.D. Trapp, P.K. Stys // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8. – P. 280-291.
884. Tumor necrosis factor – alpha synthesis inhibitor 3,6' – dithiothalidomide attenuates markers of inflammation, Alzheimer pathology and behavioral deficits in animal models of neuroinflammation and Alzheimer's disease / D. Tweedie, R.A. Ferguson, K. Fishman et al. // *J Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 29. – P. 9.
885. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interferon- γ stimulate γ -secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein through a JNK-dependent MAPK pathway / Y.F. Liao, B.J. Wang, H.T. Cheng et al. // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279 (47). – P. 49523-49532.
886. Turin T.C. Is there any circadian variation consequence on acute case fatality of stroke? Takashima Stroke Registry, Japan (1990 – 2003) / T.C. Turin, Y. Kita, N. Rumana // *Acta Neurol Scand.* – 2012. – Vol. 125 (3). – P. 206-212.
887. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study / A. Fellgiebel, P. Wille, M.J. Müller et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2004. – Vol. 18. – P. 101-108.
888. Understanding how we age: insights into inflammaging / D. Baylis, D.B. Bartlett, H.P. Patel, H.C. Roberts // *Longev Healthspan.* – 2013. – Vol. 2. – P. 2-8.
889. Ungvari Z. The emerging role of IGF – 1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances / Z. Ungvari, A. Csiszar // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2012. – Vol. 67. – P. 599-610.
890. Unilateral lenticular infarcts: radiological and clinical syndromes, aetiology, and prognosis / M. Giroud, M. Lemesle, G. Madinier et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1997. – Vol. 63. – P. 611-615.

891. Vakil E. Differential effect of right and left basal ganglionic infarctions on procedural learning / E. Vakil, H. Blachstein, N. Soroker // *Cogn Behav Neurol.* – 2004. – Vol. 17. – P. 62–73.
892. Vann S.D. What does the retrosplenial cortex do? / S.D. Vann, J.P. Aggleton, E.A. Maguire // *Nat Rev Neurosci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 792-802.
893. Vascular and cognitive functions associated with cardiovascular disease in the elderly / R.A. Cohen, A. Poppas, D.E. Forman et al. // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 96-110.
894. Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARterial disease – Magnetic Resonance (SMART – MR) study / M. Kooistra, M.I. Geerlings, Y. van der Graaf et al. // *Neurobiol Aging.* – 2014. – Vol. 35. – P. 35-41.
895. Vascular care in patients with Alzheimer disease with cerebrovascular lesions slows progression of white matter lesions on MRI: the evaluation of vascular care in Alzheimer's disease (EVA) study / E. Richard, A.A. Gouw, P. Scheltens, W.A. van Gool // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 554-556.
896. Vascular characteristics of patients with dementia / S. Morović, M.J. Jursić, I. Martinić Popović et al. // *J Neurol Sci.* – 2009. – Vol. 283. – P. 41-43.
897. Vascular cognitive impairment in small vessel disease: clinical and neuropsychological features of lacunar state and Binswanger's disease / C. Ramos-Estebanez, I. Moral-Arce, A. Gonzalez-Mandly et al. // *Age Ageing.* – 2011. – Vol. 40 (2). – P. 175-180.
898. Vascular cognitive impairment / J.T. O'Brien, T. Erkinjuntti, B. Reisberg et al. // *Lancet Neurol.* – 2003. – Vol. 2. – P. 89-98.
899. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association / american stroke association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black et al. // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42 (9). – P. 2672-2713.
900. Vascular dementia by thalamic strategic infarct / M.E. Lanna, D.M. Madeira, G. Alves et al. // *ArqNeuropsiquiatr.* – 2008. – Vol. 66. – P. 412-414.
901. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDSAIREN International Workshop / G.C. Roman, T.K. Tatamichi, T. Erkinjuntti et al. // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43. – P. 250-260.
902. Vascular risk factors and cognitive decline in a population sample / M. Ganguli, B. Fu, B.E. Snitz et al. // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 9-15.
903. Vascular risk factors, cognition and dementia incidence over 6 years in the Sydney Older Persons Study / O. Piguet, D.A. Grayson, H. Creasey et al. // *Neuroepidemiology.* – 2003. – Vol. 22 (3). – P. 165-171.
904. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis / W.R. Brown, D.M. Moody, V.R. Challa et al. // *J Neurol Sci.* – 2002. – Vol. 203-204. – P. 159-163
905. Ventricular dilation: association with gait and cognition / W.M. Palm, J.S. Saczynski, J. van der Grond et al. // *Ann Neurol.* – 2009. – Vol. 66 (4). – P. 485-493.
906. Verbal memory and learning in unilateral posterior cerebral infarction / D.Y. Von Cramon, N. Hebel et al. // *Brain.* – 1988. – Vol. 111. – P. 106-177.
907. Villardita C. Alzheimer's disease compared with cerebrovascular dementia: neuropsychological similarities and differences / C. Villardita // *Acta Neurol Scand.* – 1997. – Vol. 87. – P. 299-308.
908. Visual neglect and cognitive impairment in elderly patients late after stroke / T. Linden, H. Samuelsson, I. Skoog, C. Blomstrand // *Acta Neurol Scand.* – 2005. – Vol. 111(3). – P. 163-168.
909. Volume reduction of the right anterior limb of the internal capsule in patients with schizotypal disorder. Suzuki M, Zhou SY, Hagino H, et al. *Psychiatry Res.* – 2004. – Vol. 130. – P. 213-225.

910. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease / D. Mungas, B.R. Reed, W.J. Jagust et al. // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – №6. – P. 867-873.
911. Voxel – based analysis of diffusion tensor imaging in patients with subcortical vascular cognitive impairment: correlates with cognitive and motor deficits / S.H. Kim, J.S. Park, H.J. Ahn et al. // *J Neuroimaging*. – 2011. – Vol. 21. – P. 317-324.
912. Wallin A. Cerebrospinal fluid markers of pathogenetic processes in vascular dementia, with special reference to the subcortical subtype / A. Wallin, K. Blennow, L. Rosengren // *Alzheimer Dis Assoc Dis-ord*. – 1999. – Vol. 13. – P. S102-105.
913. Wang Q. The inflammatory response in stroke / Q. Wang, X.N. Tang, M.A. Yenari // *J Neuroimmunol*. – 2007. – Vol. 184. – P. 53-68.
914. Wang X. Investigational anti – inflammatory agents for the treatment of ischaemic brain injury / X. Wang // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2005. – Vol. 14. – P. 393-409.
915. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture / C. Pierpaoli, A. Barnett, S. Pajevic et al. // *NeuroImage*. – 2001. – Vol. 13. – P. 1174-1185.
916. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. Medina DA, deToledo – Morrell L, Urresta F, et al.. *Neurobiol Aging*. – 2006. – Vol. 27. – P. 663–672.
917. White matter changes in stroke patients. Relationship with stroke subtype and outcome / D. Leys, E. Englund, T. Del Ser et al. // *Eur Neurol*. – 1999. – Vol. 42. – P. 67-75.
918. White matter damage in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion – tensor MR imaging and parallel imaging techniques / R. Stahl, O. Dietrich, S.J. Teipel et al. // *Radiology*. – 2007. – Vol. 243. – P. 482-492.
919. White matter hyperintensities as a predictor of neuropsychological deficits post – stroke / H. Jokinen, H. Kalska, R. Mäntylä et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76. – P. 1229-1233.
920. White matter hyperintensity penumbra / P. Maillard, E. Fletcher, D. Harvey et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 1917-1922.
921. White matter integrity as a marker for cognitive plasticity in aging / A.G. de Lange, A.C. Bråthen, H. Grydeland et al. // *Neurobiol Aging*. – 2016. – Vol. 47. – P. 74-82.
922. White matter integrity is a stronger predictor of motor function than BOLD response in patients with stroke / M. Qiu, W.G. Darling, R.J. Morecraft et al. // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2011. – Vol. 25. – P. 275-284.
923. White matter integrity linked to functional impairments in aging and early Alzheimer’s disease / V. Kavcic, H. Ni, T. Zhu et al. // *Alzheimer’s Dement*. – 2008. – Vol. 4. – P. 381-389.
924. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study / R. Schmidt, S. Ropele, C. Enzinger et al. // *Annals of Neurology*. – 2005. – Vol. 58. – № 4. – P. 610-616.
925. White matter lesions are associated with cortical atrophy more than entorhinal and hippocampal atrophy / A.T. Du, N. Schuff, L.L. Chao et al. // *Neurobiology of Aging*. – 2005. – Vol. 26. – № 4. – P. 553-559.
926. White matter lesions are related to impaired instrumental activities of daily living poststroke / T.I. Pohjasvaara, H. Jokinen, R. Ylikoski et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007 Nov – Dec;16(6):251 – 8. – 2007. – Vol. 16 (16). – P. 251-258.
927. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location / M. Tullberg, E. Fletcher, C. DeCarli et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – № 2. – P. 246-253.

928. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses / J.E. Simpson, M.S. Fernando, L. Clark et al. // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 410-419.
929. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population / M.W. Vernooij, M.A. Ikram, H.A. Vrooman et al. // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66. – P. 545-553.
930. White matter structural connectivity underlying semantic processing: evidence from brain damaged patients / Z. Han, Y. Ma, G. Gong et al. // *Brain.* – 2013. – Vol. 136 (10). – P. 2952-2965.
931. Whitehead S.N. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and beta – amyloid toxicity: inflammatory responses / S.N. Whitehead, V.C. Hachinski, D.F. Cechetto // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 107-112.
932. Whitematter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44–48 / W. Wen, P.S. Sachdev, J.J. Li, et al. // *Human Brain Mapping.* – 2009. – Vol. 30. – № 4 – P. 1155-1167.
933. Wright H.H. Conceptualizing and measuring working memory and its relationship to aphasia / H.H. Wright, G. Fergadiotis // *Aphasiology.* – 2012. – Vol. 26. – P. 258-278.
934. Wrona D. Neural – immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems / D. Wrona // *J Neuroimmunol.* – 2006. – Vol. 172. – P. 38-58.
935. Wu Y.H. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease / Y.H. Wu, D.F. Swaab // *J Pineal Res.* – 2005. – Vol. 38. – P. 145-152.
936. Xiong Y.Y. Age – Related White Matter Changes / Y.Y. Xiong, V. Mok // *Journal of Aging Research Volume.* – 2011. – 13 p.
937. Yakovlev P.I. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain / P.I. Yakovlev, A.R. Lecours // A. Minkowski, editor. *Regional Development of the Brain in Early Life*, FA Davis Company, Philadelphia. – 1967. – P. 3-70.
938. Yan J. Prolonged elevation of cytokine levels after human acute ischaemic stroke with evidence of individual variability / J. Yan, J.M. Greer, P.A. McCombe // *J Neuroimmunol.* – 2012. – Vol. 246. – P. 78-84.
939. Yirmiya R. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis / R. Yirmiya, I. Goshen // *Brain Behav Immun.* – 2011. – Vol. 25. – P. 181-213.
940. Young S.E. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middleaged cohort / S.E. Young, A.G. Mainous 3rd, M. Carnemolla // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 2688-2693.
941. Zacchigna S. Neurovascular signalling defects in neurodegeneration / S. Zacchigna, D. Lambrechts, P. Carmeliet // *Nat Rev Neurosci.* – 2008. – Vol. 9. – P. 169-181.
942. Zarow C. Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues / C. Zarow, T.E. Sitzer, H.C. Chui // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2008. – Vol. 8. – P. 363-370.
943. Zhang F. Neuroinflammation in Alzheimer's disease / F. Zhang, L. Jiang // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – Vol. 11. – P. 243-256.
944. Zlokovic B.V. The blood – brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders / B.V. Zlokovic // *Neuron.* – 2008. – Vol. 57. – P. 178-201.
945. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders / B.V. Zlokovic // *Nat Rev Neurosci.* – 2011. – Vol. 12. – P. 723-738.