

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

На правах рукописи

Быкова Алёна Юрьевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ,
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И МИКРОСТРУКТУРНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
БИОМАРКЕРОВ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА В
ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

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

Пермь – 2021

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА..... | 13 |
| 1.1. Современная концепция ранней постинсультной реабилитации..... | 13 |
| 1.1.1. Организация медицинской реабилитации при инсульте..... | 13 |
| 1.1.2. Фундаментальные основы ранней реабилитации..... | 13 |
| 1.1.3. Реабилитационный потенциал и факторы его определяющие..... | 14 |
| 1.1.4. Предикторы, применимые в остром периоде инсульта..... | 18 |
| 1.2. Понятие церебрального резерва и микроструктурные биомаркеры реабилитационного потенциала..... | 19 |
| 1.2.1. Концепция церебрального резерва..... | 19 |
| 1.2.2. Роль микроструктурного церебрального резерва в восстановлении функций после ишемического инсульта..... | 20 |
| 1.2.3. Алгоритмы с использованием дМРТ..... | 21 |
| 1.3. Роль системного воспаления в определении реабилитационного потенциала острого периода инсульта..... | 22 |
| 1.3.1. Инсульт как воспалительное состояние..... | 22 |
| 1.3.2. Механизмы развития постинсультного воспаления..... | 23 |
| 1.3.3. Клиническая значимость воспалительного ответа при ишемическом инсульте..... | 25 |
| 1.3.4. Воспалительные медиаторы как потенциальные диагностические или прогностические биомаркеры..... | 25 |
| 1.3.5. Прогностическая роль цитокинов при ишемическом инсульте..... | 26 |
| Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 31 |
| 2.1. Общая характеристика участников исследования и условий его проведения..... | 31 |
| 2.2. Описание методов исследования..... | 32 |

| | |
|---|----|
| Глава 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ИНДИКАТОРОВ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА И ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЕЕ ФАКТОРЫ..... | 45 |
| 3.1. Клиническая характеристика пациентов..... | 45 |
| 3.2. Характеристика клинической картины инсульта..... | 48 |
| 3.3. Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала... | 49 |
| 3.3.1. Результаты корреляционного анализа клинических и лабораторно- инструментальных данных с индикаторами реабилитационного потенциала..... | 51 |
| 3.3.2. Динамика результатов реабилитационных шкал с 3 по 10 день заболевания..... | 57 |
| 3.3.3. Анализ качественных показателей, влияющих на динамику реабилитационных шкал..... | 58 |
| 3.4. Характеристика пациентов в зависимости от динамики результата NIHSS..... | 68 |
| Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВОСПАЛЕНИЕМ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА..... | 75 |
| 4.1. Характеристика подгруппы..... | 75 |
| 4.2. Сравнение концентрации цитокинов между группами исследования... | 75 |
| 4.2.1. Динамика концентраций цитокинов в исследованной группе..... | 76 |
| 4.2.2. Анализ факторов, ассоциированных с концентрацией цитокинов..... | 76 |
| 4.3. Анамнестические данные и сердечно-сосудистые факторы риска..... | 79 |
| 4.4. Характеристики инсульта и особенности лечения..... | 82 |
| 4.5. Анализ взаимосвязей концентраций цитокинов и индикаторов реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта..... | 86 |
| 4.5.1. Взаимосвязь концентрации цитокинов с качественными показателями реабилитационного потенциала..... | 89 |

| | |
|--|-----|
| Глава 5. ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ИНДИКАТОРОВ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО РЕЗЕРВА..... | 96 |
| 5.1. Характеристика подгруппы..... | 96 |
| 5.1.1. Различия в FA между пациентами, перенесшими инсульт, и группой контроля..... | 96 |
| 5.1.2. Взаимосвязь FA с динамикой концентраций цитокинов..... | 96 |
| 5.1.3. Взаимосвязь FA с уровнем физической активности..... | 97 |
| 5.1.4. Взаимосвязь FA с качественными результатами реабилитационных шкал..... | 98 |
| 5.1.5. Взаимосвязь FA с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала..... | 101 |
| ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 118 |
| ВЫВОДЫ..... | 139 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 141 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 143 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 146 |

Введение.

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

В последние годы в России наблюдается благоприятная тенденция, связанная со снижением смертности и инвалидизации от ишемического инсульта (ИИ). Несомненно, что данный тренд опирается на жесткую систему маршрутизации пациентов в специализированные сосудистые центры, широкое применение методик реперфузионной терапии, а также внедрение этапной системы медицинской реабилитации [15]. В основе медицинской реабилитации лежит биопсихосоциальная модель, а ее основными принципами являются ориентация на потребности пациента, мультидисциплинарность, раннее начало реабилитационных мероприятий, непрерывность и преемственность [12; 16]. В этом контексте перед врачами-неврологами и реабилитационными специалистами актуализируется задача персонификации реабилитационной помощи, что необходимо как для достижения максимально возможного эффекта, так и для оптимизации реабилитационных ресурсов. Индивидуализация медицинской реабилитации основывается на понятии реабилитационного потенциала, который детерминирован множеством факторов, многие из них достаточно изучены, но, к сожалению, не позволяют добиться высокой прогностической точности ввиду того, что они лишь косвенно отражают подлежащие патологические процессы [164]. К таким факторам относятся возраст, пол, социальный статус, тяжесть инсульта, сопутствующие заболевания, размер очага инфаркта и выраженность лейкоареоза, осложнения острого периода инсульта и другие параметры [164; 181]. В большинстве исследований оценивалось влияние предикторов острого или раннего восстановительного периодов инсульта на долгосрочных исход.

Идентификация наиболее информативных сывороточных и нейровизуализационных биомаркеров перспективна для определения реабилитационного потенциала пациента [164]. Воспалительные механизмы занимают важное место в патогенезе повреждения головного мозга при

инсульте и рассматриваются в качестве мишени в терапии заболевания [182]. Острая ишемия головного мозга приводит к активации иммунной системы, сопровождаемой повышением уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF α и ИЛ-10 [177]. Развитие системного воспаления ассоциировано с худшим клиническим прогнозом течения заболевания [50]. Однако предиктивная роль отдельных цитокинов остается не до конца изученной и противоречивой [29; 92; 138; 151]. Данные о периферической концентрации цитокинов при инсульте значительно варьируют и зависят от сроков забора крови, тяжести заболевания, локализации очага, сопутствующих заболеваний и воспалительного статуса при поступлении [48]. С учетом влияния указанных факторов, в качестве наиболее перспективного биомаркера краткосрочного и долгосрочного исхода инсульта рассматривается ИЛ-6, хотя и он демонстрирует низкую прогностическую точность [128; 186].

Все больше отечественных исследований демонстрируют высокий потенциал диффузионно-взвешенной МРТ (дМРТ), как современной методики для неинвазивной количественной оценки микроструктурной целостности белого вещества головного мозга [3; 10; 11]. Известно, что двигательный исход инсульта строго зависит от интегральности моторных волокон, а степень поражения кортикоспинального тракта ограничивает восстановление функции [134]. Инсульт характеризуется снижением интегративности белого вещества, в частности уменьшением показателя фракционной анизотропии (FA) нисходящих пирамидных путей задней ножки внутренней капсулы [100]. В последнее десятилетие была доказана ценность FA и других показателей диффузионного тензора (MD, AxD, RxD) при оценке кортикоспинального тракта, как предикторов восстановления двигательных функций [127; 156]. Асимметрия значений FA лежит в основе алгоритма прогнозирования функции руки PREP [165]. Однако, роль FA в прогнозировании восстановления других реабилитационных доменов на сегодняшний день изучена недостаточно. Таким образом, изучение роли воспаления и микроструктурного церебрального резерва в установлении

реабилитационного потенциала пациентов в остром периоде ИИ является актуальной задачей, что обосновывает необходимость проведения соответствующих исследований.

Цель исследования: изучить прогностическую значимость клинических, воспалительных и микроструктурных церебральных биомаркеров реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта.

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

1. Проанализировать динамику клинических индикаторов реабилитационного потенциала и определяющие ее факторы у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

2. Исследовать взаимосвязь между цитокиновым профилем и реабилитационным потенциалом в остром периоде ишемического инсульта.

3. Охарактеризовать динамику клинических индикаторов реабилитационного потенциала в зависимости от микроструктурных показателей церебрального резерва.

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

Научная новизна и теоретическая значимость исследования.

Впервые описана динамика основных реабилитационных доменов в рамках острого периода ишемического инсульта.

Впервые охарактеризованы наиболее значимые факторы, связанные с состоянием нескольких реабилитационных доменов: возраст пациентов, уровень функциональной независимости и физической активности до поступления в стационар, индекс массы тела, суммарный сердечно-сосудистый риск, концентрация липопротеинов очень низкой плотности, толщина комплекса «интима-медиа», выраженность каротидного атеросклероза и число принимаемых антигипертензивных препаратов.

Впервые установлено, что доинсультный уровень физической активности и сердечно-сосудистого здоровья в целом играют существенную

роль в формировании функциональных нарушений в остром периоде ишемического инсульта.

Впервые доказано, что большая степень неврологического дефицита при выписке ассоциирована с более выраженным провоспалительным ответом на 1-й и 3-й день инсульта, а значимый регресс неврологических нарушений – с меньшим уровнем ИЛ-10 к концу острейшего периода. Сниженная мобильность пациентов при выписке сопряжена с возрастанием концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день, тогда как значительное повышение мобильности за время лечения ассоциировано с высоким уровнем ИЛ-4. Более высокий уровень ИЛ-10 к концу острейшего периода является маркером нарушения постуральных функций и ходьбы при выписке.

Впервые продемонстрировано, что высокая концентрация ИЛ-1 β при поступлении является предиктором низкого глобального когнитивного статуса при выписке, тогда как улучшение когнитивных функций за время лечения связано с более низкой концентрацией ИЛ-10 на 10-й день. Ограничение жизнедеятельности при выписке ассоциировано с более низкой концентрацией ИЛ-4 на 10-й день и возрастанием уровня ИЛ-6 с 3-го по 10-й день.

Впервые установлено, что размер очага инфаркта мозга преимущественно сопряжен с итоговыми результатами реабилитационных шкал, оценивающих более «простые» домены, не оказывая влияния на такие интегративные сферы как ходьба, когнитивный статус и независимость от окружающих в контексте двигательных и интеллектуальных функций.

Впервые доказано, что наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками характерно для фракционной анизотропии ипсилатерального верхнего продольного пучка, относительной фракционной анизотропии данного тракта и фракционной анизотропии контралатерального цингулярного пучка. Фракционной анизотропией ипсилатерального верхнего продольного пучка сопряжена с динамикой функции ходьбы и итоговым ее показателем, а также динамикой функциональной независимости. Уровень

независимости пациентов от окружающих зависит от размера очага, а также фракционной анизотропии контралатерального цингулярного пучка и зоны, расположенной зеркально очагу инфаркта.

Практическая значимость работы.

Обоснованы оптимальные сроки первого этапа лечения и реабилитации, определены реабилитационные домены, в которых восстановление происходит быстрее, и сферы, характеризующиеся более медленным восстановлением.

Определены очаг-зависимые и очаг-независимые реабилитационные домены, отличающиеся разной скоростью восстановления.

Обоснована целесообразность выполнения в остром периоде ишемического инсульта обследования, включающего измерение сывороточной концентрации ИЛ-10 и ИЛ-4, а также проведение диффузионно-тензорной МРТ головного мозга.

Разработаны регрессионные модели, позволяющие прогнозировать реабилитационный потенциал в нескольких реабилитационных доменах на основании анализа рутинных клинико-anamнестических данных.

Определены цитокины, сывороточная концентрация которых наиболее информативна в отношении прогнозирования реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта, а также установлены оптимальные сроки проведения анализа.

Определен рейтинг трактов белого вещества головного мозга в отношении их вклада в реабилитационный потенциал в остром периоде ишемического инсульта.

Установлены пороговые значения фракционной анизотропии ипсилатеральных передней и задней ножек внутренней капсулы, верхнего продольного пучка, а также контралатерального цингулярного пучков, позволяющие прогнозировать состояние основных реабилитационных сфер при завершении первого этапа лечения и реабилитации.

Положения, выносимые на защиту.

1. В остром периоде ишемического инсульта доля пациентов, демонстрирующих положительный реабилитационный потенциал, варьирует от 54 до 98% в зависимости от реабилитационной сферы. Наиболее резистентным к реабилитации является когнитивный домен. Анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных информативен в отношении определения реабилитационного результата острого периода ишемического инсульта.

2. Пациенты в остром периоде ишемического инсульта характеризуются более высокой концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-10 при поступлении, на 3-й и 10-й день, а также более низкой концентрацией ИЛ-4 в сыворотке крови на 3-й и 10-й день заболевания. Сывороточные концентрации ИЛ-10 на 3-й день и ИЛ-4 на 10-й день от развития ишемического инсульта можно рассматриваться в качестве биомаркеров реабилитационного потенциала пациентов.

3. Целостность ассоциативных трактов пораженного полушария обеспечивает благоприятный глобальный исход инсульта, тогда как микроструктура трактов интактного полушария важна для восстановления сложных реабилитационных сфер, в частности когнитивных функций, бытовых и социальных навыков, что необходимо для обеспечения независимости пациента.

Связь диссертационной работы с научными программами.

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №6 от 23.10.2018). Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (номер государственной регистрации темы 115030310058). Результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Личный вклад диссертанта в исследование.

Автором самостоятельно проведен обзор литературных научных данных

по вопросам диссертации, сформулирована гипотеза, определены цель и задачи научного исследования, собраны клинические и лабораторно-инструментальные данные участников исследования. Выражаем благодарность ведущему научному сотруднику лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН д.б.н. Куклиной Елене Михайловне, врачу-рентгенологу ГАУЗ ПК ГКБ№4, Кайлевой Надежде Александровне, а также младшему научному сотруднику НИУ «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ – Пермь) Собянину Кириллу Валентиновичу. Искреннюю благодарность выражаем главному врачу ГАУЗ ПК ГКБ№4 к.м.н. Ронзину Андрею Владимировичу за создание оптимальных условий для реализации научного исследования.

Апробация работы.

Материалы работы доложены и обсуждены на следующих конференциях и конгрессах: Всероссийская научная конференция с международным участием к 100-летию со дня рождения академика Е.А. Вагнера «Актуальные вопросы медицины» (Пермь, 2018); межрегиональная ежегодная научно-практическая конференция «Неврологические чтения в Перми», посвящённая 85-летию со дня рождения А.А. Шутова (Пермь 2018); IV конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019), межрегиональная ежегодная научно-практическая конференция «Неврологические чтения в Перми, посвящённая 150-летию со дня рождения В.П. Первушина» (Пермь, 2019); межрегиональная ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Неврологические чтения в Перми», посвящённая памяти профессора Ю.И. Кравцова (Пермь, 2020).

Публикации.

По материалам диссертации опубликованы 16 печатных работ, включая 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства

образования и науки Российской Федерации, и изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

Внедрение в практику.

Результаты диссертационного исследования внедрены в реабилитационный процесс региональных сосудистых центров ГАУЗ ПК ГKB №4 и ГБУЗ ПК «ГКБ им. С.Н. Гринберга». Полученные результаты используются в лекционном курсе, при проведении практических занятий клинических ординаторов и курсантов кафедр неврологии и медицинской генетики (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Ю.В. Каракулова), медицинской реабилитации, спортивной медицины, физической культуры и здоровья (зав. кафедрой – д.м.н., профессор В.Г. Черкасова) ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, 3 главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 17 работ отечественных авторов и 181 работу зарубежных ученых. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 33 рисунками.

Глава 1. Современные представления о роли системного воспаления и структурного церебрального резерва в восстановлении функций после ишемического инсульта

1.1. Современная концепция ранней постинсультной реабилитации.

1.1.1. Организация медицинской реабилитации при инсульте.

Инсульт – наиболее социально-значимая патология нервной системы. Для снижения смертности от инсульта в Российской Федерации реализуется сосудистая программа, в рамках которой организована этапная система медицинской реабилитации. В результате планомерного внедрения реабилитационных мероприятий за последние 10 лет первичная инвалидность при цереброваскулярной болезни уменьшилась в четыре раза [15]. Главной целью постинсультной реабилитации является помощь пациенту в достижении максимального физического, когнитивного, эмоционального, социального и функционального уровней активности [2]. Основные принципы всех этапов реабилитации включают ориентацию на потребности пациента, раннее начало реабилитационных мероприятий, непрерывность, этапность и преемственность [16]. Важным компонентом ранней постинсультной реабилитации выступает предупреждение «синдрома после интенсивной терапии», включающее мобилизацию, метаболическую профилактику, когнитивную реабилитацию, социализацию и перцептивную стимуляцию [1]. Реабилитационная программа за пределами отделения интенсивной терапии остается менее стандартизированной [12].

1.1.2. Фундаментальные основы ранней реабилитации.

Под ранней реабилитацией понимают совокупность мероприятий, направленных на нивелирование функционального дефицита, которые инициируются в первые 7-14 дней заболевания [26; 41]. Указанный период рассматривается в качестве критического: мозг наиболее восприимчив к реабилитации. Поэтому, раннее начало реабилитационных мероприятий

способствует наибольшему восстановлению функций [27; 102]. Одним из важнейших механизмов, обеспечивающих нейропластичность после инсульта, является корковая реорганизация. Наряду с нейрональной пластичностью и функциональным восстановлением, в головном мозге происходят структурные изменения. Так, ангиогенез с формированием сети коллатеральных сосудов обеспечивает миграцию нейрональных стволовых клеток из субвентрикулярной зоны в область инфаркта. Синаптогенез (начинается на 3-й день и достигает пика к 7-14 дню) в совокупности со спраутингом дендритов и аксонов в перифокальной зоне и отдаленных участках играют ключевую роль в структурной реорганизации головного мозга после инсульта [26]. В обеспечении феномена нейропластичности важное значение принадлежит нейротрофическим механизмам, связанным с фактором роста нервов [12; 146].

Восстановление утраченных в результате инсульта функций является естественным, спонтанным процессом, присущим значительной доле пациентов. Известно, что так называемое пропорциональное восстановление функции составляет около 70% от максимально возможного улучшения. Данный показатель не зависит от возраста, пола и локализации инсульта [32; 131]. В наибольшей степени феномен пропорционального восстановления описан для функции руки, однако, с коррекцией на продолжительность «реабилитационного окна» известно, что данное правило также действительно для пареза ноги, синдрома игнорирования и афазии. Таким образом, справедливо заключить, что главная задача ранней реабилитации состоит в максимальном стимулировании процесса спонтанного восстановления [196]. В этом отношении первоочередным является создание обогащенной среды (с сенсорной, двигательной и когнитивной стимуляцией), а также максимальная мотивация и вовлечение пациента в реабилитационный процесс [12; 118].

1.1.3. Реабилитационный потенциал и факторы его определяющие.

Под реабилитационным потенциалом понимается как вероятность достижения пациентом определенного целевого уровня функционирования за

интервал времени (как правило, ранний восстановительный период равный 6 месяцам) при стандартной интенсивности реабилитации, так и прогнозируемую степень (процент) восстановления той или иной функции [27].

Успешность реабилитации пациента после ИИ выражается в нормализации различных аспектов функционирования, основными из которых в остром периоде заболевания являются: двигательные навыки, в частности функция кисти и ходьба, поструральные и когнитивные способности, определяющие, в свою очередь, сохранность бытовых и инструментальных навыков и степень независимости пациента от окружающих. Указанные сферы можно рассматривать в качестве реабилитационных доменов.

Реабилитационный потенциал детерминирован множеством факторов, многие из которых достаточно изучены, но, к сожалению, не позволяют добиться высокой прогностической точности ввиду того, что они лишь косвенно отражают подлежащие патологические процессы [164]. К таким факторам относятся возраст, пол, социальный статус, тяжесть инсульта, сопутствующие заболевания, размер очага инфаркта и выраженность лейкоареоза, осложнения острого периода инсульта и другие параметры и другие [181]. В большинстве исследований оценивалось влияние предикторов острого или раннего восстановительного периодов инсульта на долгосрочных исход.

Тяжесть инсульта. Важнейшим фактором, определяющим исход инсульта, является его тяжесть при поступлении пациента в стационар. В исследовании Rost N.S. et al. (2016) показано, что базовый результат NIHSS и возраст важны для прогнозирования исхода ИИ через 1 и 3 месяца, в то время как традиционный индекс сопутствующей патологии оказывает меньшее влияние [146]. Примечательно, что роль данного фактора сохраняется даже у пациентов с малым неврологическим дефицитом. Так, Kenmuir C.L. et al. (2015), обследовав 7189 пациентов, пришли к выводам, что у больных с малым инсультом несколько факторов, включая возраст, NIHSS, способность

самостоятельно передвигаться и нормально глотать, являются независимыми предикторами функционального исхода (МШР 0-1) или выписки домой и обладают более высокой предсказательной силой, нежели mRS [84].

Характеристики очага инфаркта. Исследования, посвященные роли объема очага инфаркта мозга в прогнозировании неврологического и функционального дефицита после инсульта имеют противоречивые результаты ввиду методологических недостатков [148]. В недавнем исследовании Hawe R.L. et al. (2018) продемонстрировали, что объем острого инфаркта мозга и гиперинтенсивности белого вещества может влиять на различные аспекты дефицита после инсульта, но их клиническое применение для прогнозирования результатов через 6 месяцев после инсульта ограничено [68]. У пациентов с малым инсультом объем сформировавшегося очага (граница – 20 мл) позволяет прогнозировать функциональный исход заболевания (хороший или плохой) [180]. У пациентов с острым ИИ вследствие проксимальной внутричерепной окклюзии в каротидном бассейне объем инфаркта мозга (оцененного по контрольной компьютерной томографии или МРТ в течение 48 часов) является сильным независимым предиктором функционального исхода через 3 месяца [28].

Возраст. Ряд исследований посвящены влиянию возраста и функционального статуса пациента до инсульта на исход мозговой катастрофы. Так, показано, что у пациентов с ИИ старших возрастных групп (65-99 лет) маркеры двигательной функции (скорость ходьбы и сила кистевого захвата) до инсульта связаны с выживанием и восстановлением (когнитивный статус и активность повседневной жизни) после мозговой катастрофы. Другими факторами, повлиявшими на исход, наличие которых оценивалось до инсульта, явились воспаление (концентрация ИЛ-6), функция почек (концентрация цистатина С) и синдром старческой астении [187]. У пожилых женщин предикторами, оцененными до инсульта и связанными с большей смертностью, явились такие потенциально модифицируемые факторы как курение, сахарный диабет (СД) и недостаточный вес. Избыточный вес или

ожирение и физическая активность до инсульта, напротив, связаны с более низкой смертностью у данной категории пациентов [25].

У пациентов с инсультом молодого возраста (15-49) лет, факторами, ассоциированными с неблагоприятным функциональным исходом через 3 месяца после заболевания, служат увеличение возраста, более высокий балл NIHSS, крупные передние или задние инфаркты, двусторонние поражения, диссекция внутренней сонной артерии. При этом уровень общего холестерина и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) обратно связан с баллом NIHSS и mRS [136]. Примечательно, что биологический возраст, оцениваемый по метилированию ДНК, является независимым и более мощным по сравнению с хронологическим предиктором исхода ИИ [158].

Физическая активность. Важным преморбидным фактором, связанным с течением и исходом инсульта, является физическая активность. Так, Urbanek S. et al. (2018) на основании обследования 1370 пациентов пришли к выводам, что отсутствие физической активности до инсульта, выступающее в качестве индикатора худшего физического состояния и связанное с более выраженным воспалительным ответом при поступлении в стационар, может быть независимым предикторами функционального статуса через год после ИИ [179].

Является ли физическая активность в молодом возрасте независимым защитным фактором при инсульте не известно. Armin J. Grau et al. (2009) проверили гипотезу о том, что непрерывные занятия спортом, а также занятия спортом только в молодом возрасте (20-30 лет) связаны с низкой вероятностью развития инсульта. Исследование подтвердило предыдущие результаты, показывающие, что физическая нагрузка снижает риск возникновения инсульта. Непрерывная спортивная активность в течение жизни или начало ее в более позднем возрасте (после 40 лет) необходимы для снижения риска инсульта, в то время как спортивная активность только в молодом возрасте (20-30 лет) является недостаточной [65].

Известно также, что при последствиях инсульта обнаружено доза-зависимое увеличение циркулирующего нейротрофического фактора головного мозга во время интенсивных физических нагрузок. Pierce Boynes et al. (2020) изучили, как интенсивность физических нагрузок влияет на другие циркулирующие молекулы, связанные с нейропластичностью, включая сосудисто-эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1 и кортизол. В качестве физической нагрузки были использованы тредмил с высокоинтенсивной интервальной тренировкой, сидячий шаговый удар и тредмил с непрерывной тренировкой средней интенсивности. Исследователи пришли к выводу, что нейротрофический фактор головного мозга и сосудисто-эндотелиальный фактор роста являются перспективными биомаркерами при изучении доза-зависимых механизмов физических упражнений в отношении неврологического восстановления [30].

1.1.4. Предикторы, применимые в остром периоде инсульта.

Изучение предикторов функционального статуса пациентов уже в рамках острого периода инсульта проводилось лишь в единичных работах. Hallevi H. et al. (2009), проанализировав данные 1798 пациентов и применив метод логистической регрессии, пришли к заключению, что независимые предикторы хорошего результата зависят от уровней функциональной независимости по mRS. Основными предикторами явились возраст, пол, количество сосудистых факторов риска, сила в руке и ноге, речь, парез лицевого нерва, дизартрия, а также проведение внутривенной тромболитической терапии (ВТЛТ) [66].

Разработан ряд шкал для прогнозирования исхода инсульта, в качестве предикторов в которых используются такие параметры, как сопутствующие заболевания, уровень сознания, возраст и очаговый неврологический дефицит. По мнению Read J.M. et al., шкала с пятью простыми переменными (возраст, функциональный статус до инсульта, результат шкалы комы Глазго, способность поднять обе руки, способность ходить самостоятельно) может использоваться в клинической практике [140].

1.2. Понятие церебрального резерва и микроструктурные биомаркеры реабилитационного потенциала.

Гораздо большие надежды возлагаются на биомаркеры, отражающие ключевые патогенетические процессы, связанные с прогрессированием заболевания или восстановлением функций после инсульта. Данные биомаркеры можно подразделить на клинические, гуморальные, функциональные и структурные (нейровизуализационные). Клинические маркеры относительно изучены и представляют собой наличие в остром периоде инсульта особых клинических синдромов, которые затрудняют восстановление функциональной сферы пациента (синдром игнорирования, анозогнозия, апатия, патологическая утомляемость, регуляторные нарушения и другие) [62].

1.2.1. Концепция церебрального резерва.

Под когнитивным резервом, определение которого впервые дал Y. Stern, понимается способность головного мозга оптимизировать или максимально увеличивать свою производительность за счет дифференцированного набора нейрональных связей. Это, по мнению ученого, приводит к использованию альтернативных когнитивных стратегий [161]. Известно, что в норме усложнение когнитивной задачи инициирует нейрональные реакции в головном мозге. Поэтому, когнитивный резерв характерен и для здоровых лиц, но наибольшее значение он приобретает в условиях патологии мозга. Высокий когнитивный резерв позволяет вырабатывать эффективные когнитивные стратегии при повышенной познавательной нагрузке. Это обеспечивается более эффективной деятельностью нейрональных сетей и образованием альтернативных связей [5].

Схожим понятием является «мозговой резерв», представляющий пассивную форму когнитивного резерва, которая всецело зависит от структурных особенностей головного мозга. Низкий мозговой резерв обуславливает более низкий порог для развития и манифестации функциональных нарушений в условиях патологии, что впервые было

показано при болезни Альцгеймера [112]. Термин «когнитивный резерв» подчеркивает функциональный характер нейрональных связей, тогда как «мозговой резерв» опирается на структурную составляющую [160].

1.2.2. Роль микроструктурного церебрального резерва в восстановлении функций после ишемического инсульта.

Все больше исследований демонстрируют высокий потенциал дМРТ, как неинвазивной магнитно-резонансной техники для количественной оценки микроструктурного повреждения трактов белого вещества головного мозга. Прогностическая роль дМРТ-метрик показана, в первую очередь, для восстановления двигательных функций после инсульта. Нейрофизиологические и структурные нейровизуализационные исследования убедительно демонстрируют, что двигательный исход инсульта строго зависит от интегральности моторных волокон, а степень поражения кортикоспинального тракта ограничивает восстановление функции [134]. Как правило, в основе анализа данных дМРТ лежит тензорная модель диффузии (поэтому дМРТ часто в практике также именуется диффузионно-тензорной МРТ), основным показателем которой служит фракционная анизотропия (FA). FA характеризует выраженность главного направления диффузии по отношению к остальным [159] и отражает интегральность трактов белого вещества. Известно, что инсульт характеризуется снижением интегральности белого вещества в виде уменьшения FA кортикоспинального тракта в задней ножке внутренней капсулы [100].

В последние годы продемонстрирована значимость FA и других дМРТ-метрик нисходящих моторных трактов как предикторов восстановления двигательных функций. В частности, независимым предиктором долгосрочного двигательного исхода выступает соотношение FA на стороне инсульта и с противоположной стороной на 30 день заболевания [133]. С улучшением показателей двигательной функции руки ассоциирована средняя диффузия и FA задней ножки внутренней капсулы на стороне очага. Исходные значения дМРТ-метрик влияют на полноту восстановления моторной функции

через месяц после инсульта [156]. Ограничение двигательной функции через 3 месяца после инсульта сопряжено с относительной FA кортикоспинального тракта на уровне ножки мозга и моста [127; 156; 171].

Недавно был предложен новый комплементарный моторный компонент структурного резерва, так называемые альтернативные моторные волокна, важные для прогнозирования восстановления моторики у пациентов с инсультом [100; 154].

Таким образом, с помощью дМРТ было продемонстрировано, что многие пути, включая кортикоспинальный тракт и мозолистое тело, способствуют формированию структурного церебрального резерва после инсульта, но только некоторые из этих трактов признаны полезными в клинической практике [163].

1.2.3. Алгоритмы с использованием дМРТ.

Наиболее популярным является алгоритм прогнозирования реабилитационного потенциала PREP (Predict Recovery Potential). PREP используется для определения потенциала восстановления функции верхней конечности через 12 недель и в первоначальном варианте включает оценку сохранности отведения плеча и силу разгибания пальцев через 72 часа после начала инсульта (шкала SAFE), транскраниальную магнитную стимуляцию для оценки функциональной целостности нисходящих моторных путей, а также дМРТ для оценки структурной целостности задней ножки внутренней капсулы (ЗНБК) (асимметрия FA). В ходе исследования авторы также пришли к выводам, что исходные клинические или диффузионно-взвешенные методы визуализации в отдельности не могут быть использованы для точного прогнозирования уровня восстановления [165]. Во второй версии алгоритма – PREP 2, дМРТ уступила место моторным вызванным потенциалам [33].

С целью прогнозирования восстановления речи после инсульта определенную ценность имеет оценка интегральности дугообразного пучка [87]. В работе Кулеш А.А. и соавт. (2017) проводилась оценка роли нарушения микроструктуры мультимодальных проводников (мозолистое тело,

внутренняя капсула, цингулярный пучок (ЦП), нижний фронтально-оципитальный пучок (НФОП), верхний продольный пучок (ВПП)) в развитии постинсультных когнитивных нарушений [10; 92]. Роль FA в прогнозировании восстановления других реабилитационных сфер остается практически неизученной. С одной стороны, это представляется закономерным ввиду невозможности структурной детерминации столь сложных функциональных сфер, с другой же, в рутинной практике необходим прагматический инструмент прогнозирования основных компонентов реабилитационного потенциала, применение которого в первые 10 дней инсульта могло бы позволить индивидуально планировать дальнейшую реабилитацию и необходимые ресурсы.

1.3. Роль системного воспаления в определении реабилитационного потенциала острого периода инсульта.

1.3.1. Инсульт как воспалительное состояние.

Несмотря на то, что инсульт трактуется как сосудистое заболевание головного мозга [184], факторы иммунной системы участвуют во всех стадиях острой церебральной ишемии [107].

Воспаление играет ключевую роль, оказывая как благоприятные, так и негативные эффекты. Активация резидентных клеток, таких как микроглия, астроциты и эндотелиальные клетки, является нейропротекторной и способствует регенерации и восстановлению мозга, в то время как рекрутирование иммунных клеток, экспрессирующих медиаторы воспаления, приводит к разрушению гематоэнцефалического барьера, что влечет за собой гибель нейронов, отек мозга и может приводить к геморрагической трансформации [79]. Внезапная приостановка притока крови к мозгу вызывает тканевую гипоксию и запускает воспалительный каскад, приводящий к нарушению ионного гомеостаза, нейрональной эксайтотоксичности, внутриклеточной перегрузке кальцием, образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов, что в конечном итоге определяет повреждение нейронов [130]. Восстановление кровотока, которое является

приоритетом в терапии инсульта, часто ассоциируется с усугублением повреждения тканей и выраженным воспалительным ответом в виде реперфузионного повреждения [195]. Famakin В. М. указывает, что «ишемический мозг» способствует мощному подавляющему действию на лимфоидные органы через вегетативную нервную систему, что повышает риск возникновения инфекций после инсульта, которые являются основной причиной госпитальной летальности [54]. С другой стороны, иммунная система способствует последующему восстановлению поврежденной мозговой ткани [185].

1.3.2. Механизмы развития постинсультного воспаления.

Реакция резидентных иммунных клеток и микроглии, а также инфильтрация мозга периферическими иммунными клетками приводит к острому нейровоспалению [18]. Так, показано, что ишемия сопровождается значительной инфильтрацией мозга всеми основными лейкоцитарными субпопуляциями [60], а лимфоцит-дефицитные мыши устойчивы к ишемическому поражению [88]. По аналогии с моноцитами/макрофагами, активация микроглии может идти по двум путям – классическому (M1) и альтернативному (M2) [56]. Классический путь предполагает реализацию провоспалительной активности. M1-клетки презентуют антигены Т-лимфоцитам, продуцируют провоспалительные цитокины, активные формы кислорода и азота, а также протеазы (матриксные металлопротеиназы), участвующие в повреждении гематоэнцефалического барьера, и, как следствие, в инфильтрации центральной нервной системы лейкоцитами. Альтернативный путь активации микроглии предполагает индукцию противовоспалительной активности и нейрорегенерацию, то есть реализацию процессов, направленных на подавление воспаления, восстановление гомеостаза и репарацию повреждений. Ключевые цитокины, продуцируемые M2: ИЛ-10, TGF β , ИЛ-3 (ростовый фактор), а также рецепторный антагонист ИЛ-1RA (блокирующая действие ИЛ-1 β) и инсулин-подобный ростовый фактор. Как правило, классический (провоспалительный) ответ развивается

непосредственно после инсульта – в течение часов/дней, а альтернативный – в течение недель или даже месяцев. Классическая активация микроглии, как указывалось выше, сопровождается нарушением гематоэнцефалического барьера, главным образом, за счет активных метаболитов кислорода и азота, а также матриксными металлопротеиназами, продуцируемых M1. В результате происходит инфильтрация центральной нервной системы лейкоцитами, - в первую очередь, T- /B-лимфоцитами и моноцитами (последние при выходе в ткани дифференцируются в макрофаги). Инфильтрирующие мозг макрофаги имеют те же пути активации – классический и альтернативный, с той же динамикой. При этом по набору экспрессируемых мембранных молекул и продуцируемых цитокинов M1- и M2-макрофаги аналогичны соответствующим микроглиальным субпопуляциям [79].

Непосредственно после инсульта, в течение нескольких часов, содержание в крови лейкоцитов, а также провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления возрастает [121], однако острая фаза ответа сменяется длительной глубокой иммунодепрессией, которая выражается, в частности, в лимфопении, сниженной активности моноцитов, повышении уровня противовоспалительных цитокинов и атрофии селезенки [120]. Эти изменения в иммунной системе ассоциированы с повышенным уровнем инфекций преимущественно респираторного и мочеполового тракта, которые препятствуют процессам восстановления и повышает частоту смертельных исходов [107].

По отношению к ИИ одним из механизмов, объясняющих экспансию очага повреждения, является так называемая «ишемическая пенумбра», то есть зона мозга, окружающая первоначальную область повреждения, в которой развивается нейровоспаление (основным участником которого являются T-лимфоциты) и гибель нейронов в подострую стадию [59]. Примечательно, что повсеместно применяемые при ИИ и не рекомендованные к использованию при геморрагическом инсульте статины в больших дозах (80 мг аторвастатина) уменьшают зону «воспалительной пенумбры» и частично

предотвращают отсроченный рост очага в эксперименте [55]. Схожий эффект отмечен у ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба, а также тканевого активатора плазминогена, используемого для тромболитической терапии [55].

1.3.3. Клиническая значимость воспалительного ответа при ишемическом инсульте.

Системное воспаления сопряжено с выраженностью клинических проявлений инсульта, а также его исходом. В экспериментальных исследованиях показано, что подавление воспаления приводит к уменьшению величины инфаркта и степени неврологического дефицита [50]. При этом иммунный ответ необходим для устранения некротического детрита и стимуляции выработки нейротрофических факторов, что способствует саногенезу [72]. Недавними исследованиями продемонстрирована роль нейровоспаления в совокупности с повреждением макро- и микроструктуры мозга в развитии и течении когнитивных нарушений после инсульта [7]. Экстраполируя данный подход на модель определения реабилитационного потенциала, можно предположить, что как глобальный функциональный исход инсульта, так и состояние двигательной, сенсорной, когнитивной и эмоциональных сфер через год после начала заболевания будет определяться не столько выраженностью острого поражения головного мозга, сколько направленностью иммунно-репаративных механизмов, влекущих за собой повреждение или реинтеграцию микроструктуры мозга, на фоне сложившегося кардиометаболического, цереброваскулярного и структурного церебрального резерва. Воспалительные механизмы рассматриваются также в качестве перспективной мишени в терапии заболевания [182].

1.3.4. Воспалительные медиаторы как потенциальные диагностические или прогностические биомаркеры.

В соответствии с патофизиологическими процессами, лежащими в основе ИИ, потенциальные воспалительные биомаркеры могут быть классифицированы на характеризующие повреждение астроглии и нейронов, системный воспалительный ответ и дисфункцию эндотелия [45; 188].

Разрушение гематоэнцефалического барьера после инсульта обеспечивает попадание белков, синтезируемых астроцитами и нейронами, в кровотоки [80]. Среди них высвобождение кальций-связывающих белков S100 традиционно относят к дисфункции астроцитов, но недавние исследования скорее указывают на роль маркера в повреждении гематоэнцефалического барьера [88; 160].

Воспалительные молекулы, выделяемые элементами нейроваскулярной единицы, могут высвобождаться в кровотоки, тем самым активируя иммунную систему. Повышенная концентрация С-реактивного протеина (СРП) представляет собой хорошо изученный предиктор первых и повторных цереброваскулярных событий [61; 82], но пока не установлено, является ли он также прогностическим фактором. Пациенты с атеросклерозом крупных артерий с уровнем СРП <3,2 мг/л и пациенты с окклюзией мелких артерий с уровнем СРП <1,7 мг/л при поступлении в стационар характеризуются благоприятными функциональными результатами через 3 месяца после инсульта [70].

Примечательно, что прокальцитонин показал лучшую точность в прогнозировании однолетней смертности после ИИ по сравнению с СРП [97; 183]. Уровень прокальцитонина коррелирует с тяжестью ИИ при поступлении, а также предсказывает худший долгосрочный неврологический исход [47; 183].

1.3.5. Прогностическая роль цитокинов при ишемическом инсульте.

Острая ишемия головного мозга приводит к активации иммунной системы с повышением уровней интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, TGF β и ИЛ-10 [177]. Предиктивная роль отдельных цитокинов остается не до конца изученной и противоречивой [29]. Данные о периферической концентрации цитокинов при инсульте значительно варьируют и зависят от тяжести заболевания, локализации очага, сопутствующих заболеваний и воспалительного статуса при поступлении [48].

ИЛ-1. ИЛ-1 является ключевым фактором нейровоспаления и повреждения головного мозга, однако механизмы, с помощью которых ИЛ-1 запускает повреждение нейронов, остаются неизвестными. Для ИЛ-1 β характерен двухфазный паттерн экспрессии: первый пик в фазу ранней реперфузии, второй – через 6-24 часа [108]. Показано, что цитокин способен индуцировать апоптоз [174]. Подавление активности данного цитокина уменьшает размер инфаркта мозга на 38% [23]. Wong R. et al. (2019) пришли к выводам, что эндотелиальный и нейрональный (холинергический) ИЛ-1R1 мозга опосредуют токсическое действие ИЛ-1 в мозге при ИИ [190]. Smith C. J. et al. (2018) показали, что ИЛ-1 оказывает негативные эффекты при церебральной ишемии, которые ослабляется антагонистом рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra). ИЛ-1 индуцирует экспрессию периферических медиаторов воспаления, в частности ИЛ-6, определяя худший прогноз ИИ. В исследовании SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke) (80 пациентов, 73% из которых получили ВТТ альтеплазой) изучалось, уменьшает ли подкожное введение ИЛ-1Ra периферический воспалительный ответ при остром ИИ. Исследование показало, что ИЛ-1Ra снижает уровни маркеров воспаления в плазме, которые связаны с худшим клиническим исходом [153].

Исследование Kim J. M и соавт. было направлено на изучение роли TGF β ИЛ-1 β в сыворотке крови в отношении риска постинсультной депрессии с учетом полиморфизмов генов данных цитокинов. На основании обследования 286 пациентов авторы пришли к выводу, что уровни TNF- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови играют важную роль в отношении риска развития постинсультной депрессии, особенно во время острой фазы инсульта и у пациентов с генетической предрасположенностью [85]. Также Kim J. W. и др. соавт. показали, что концентрации TGF β и ИЛ-1 в сыворотке связаны с плохими отдаленными исходами после инсульта в присутствии -511T и +3953T аллелей [86].

Naка К.К. и соавт. пришли к выводам, что провоспалительные генотипы ИЛ-1 (+) модулируют риск липопротеина (а) в отношении долгосрочных сердечно-сосудистых событий и ишемической болезни сердца, что особенно актуально для молодых пациентов [114]. Полиморфизм гена ИЛ-1 β может быть связан с риском развития инфаркта миокарда, осложненного ишемическим инсультом [35].

ИЛ-6. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой плейотропный цитокин, обладающий как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. Повышенный уровень сывороточного ИЛ-6 связан с более высоким риском сосудистых заболеваний головного мозга. Секреция ИЛ-6 достигает пика через 6-18 часов после развития инсульта [108]. Сывороточная концентрация цитокина рассматривается в качестве одного из системных биомаркеров инсульта: она связана с неврологическим статусом через 15 дней, функциональным исходом через 3 месяца и развитием инфекционных осложнений [29]. С учетом влияния указанных факторов, в качестве наиболее перспективного биомаркера краткосрочного и долгосрочного исхода инсульта рассматривается ИЛ-6, хотя и он демонстрирует низкую прогностическую точность [128; 186]. Промотор аллеля ИЛ-6 G увеличивает риск рецидива инсульта у молодых пациентов с умеренным стенозом внутренней сонной артерии [124].

ИЛ-6 был предложен как многообещающий биомаркер краткосрочного и долгосрочного неврологического исхода [53; 128; 186]. Однако недавний мета-анализ, объединяющий 24 продольных исследования, показал низкую прогностическую точность ИЛ-6 [31]. ИЛ-6 предсказывает возникновение инфекции у пациентов с ИИ [135; 191].

ИЛ-10. ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, которому свойственно множество иммуномодулирующих функций, особенно в фазу разрешения воспалительного ответа. Экспрессия ИЛ-10 в мозге возрастает при повреждении, способствуя выживанию нейронов и глии, а также подавлению воспалительного ответа, которое достигается ингибированием синтеза

провоспалительных цитокинов и модуляцией их рецепторов [166]. Максимальная концентрация противовоспалительного ИЛ-10 наблюдается в первые 24 часа инсульта [194]. Клинические ассоциации концентрации экспрессии цитокина достаточно противоречивы. Показано, что высокий сывороточный уровень ИЛ-10 через 48 часов от начала инсульта коррелирует с его тяжестью по NIHSS и является предиктором неблагоприятного исхода через 3 месяца [34]. Интересно, что пациенты с клиническим улучшением характеризуются более низким уровнем ИЛ-10 через 24 часа и повышением его концентрации через 72 и 144 часа [116]. Также имеются данные, согласно которым концентрация цитокина в первые 72 часа ишемического инсульта ниже по сравнению с контролем и не связана с тяжестью инсульта [143; 152]. Вероятно, противовоспалительная активность ИЛ-10 во временном аспекте зависит от вида острого поражения головного мозга. В таком случае, отсроченное действие цитокина может привести к длительному воспалению, которое вызывает вторичное повреждение головного мозга [58]. Концентрация ИЛ-10 ассоциирована с развитием инфекционных осложнений и негативно связана с результатом mRS через 3 месяца [29]. Чтобы понять, связаны ли базовые уровни ИЛ-10 с субклиническим атеросклерозом и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий Goldwater D. и соавт. (2019) провели исследование (n=930), которое показало, что у лиц без клинически явной болезни сердца исходный уровень цитокина не связан с риском сердечно-сосудистых событий и является плохим маркером субклинического коронарного атеросклероза [63].

ИЛ-4. Противовоспалительный ИЛ-4 характеризуется иным временным профилем экспрессии с отсроченным повышением концентрации позднее 72 часов от начала инсульта [129]. Уровень рецепторов ИЛ-4 в первые 4,5 часа заболевания рассматривается в качестве предиктора раннего неврологического ухудшения [57]. За счет активации альтернативного фенотипа микроглии цитокин способен стимулировать превращение Т-лимфоцитов в противовоспалительную форму [193]. Это инициирует

эндогенный протекторный механизм, который играет ключевую роль в восстановлении мозга после инсульта [198]. Известно, что трансформация клеток микроглии играет защитную роль при ишемическом инсульте посредством стимуляции ангиогенеза. Tian Y. и соавт. (2019) изучили эффекты цитокина в отношении ангиогенеза и пришли к выводам, что ИЛ-4-поляризованные клетки микроглии могут уменьшать повреждение, вызванное ишемическим инсультом, путем стимулирования ангиогенеза [173].

В целом, взаимосвязь экспрессии рассмотренных цитокинов и динамики их концентраций с клинической картиной ИИ остается малоизученной.

Таким образом, обзор современной научной литературы позволяет заключить, что роль воспаления и микроструктурной целостности головного мозга как биомаркеров реабилитационного потенциала острого периода ИИ остается малоизученной.

Глава 2. Общая характеристика наблюдений и методы исследования

2.1. Общая характеристика участников исследования и условий его проведения.

Базой для проведения исследования явилось неврологическое отделение для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» г. Перми. Набор пациентов выполнялся в период с 2017 по 2019 год.

Критерии соответствия. Критерии включения в исследование:

1. Острый период ИИ;

Критерии невключения в исследование:

1. Геморрагический инсульт;
2. Транзиторная ишемическая атака;
3. Острая церебральная недостаточность, необходимость в искусственной вентиляции легких и реанимационных мероприятиях;
4. Большое нейрокогнитивное расстройство;
5. Неврологический дефицит вследствие других заболеваний нервной системы;
7. Декомпенсация соматических заболеваний;
8. Летальный исход.

В исследование вошли 170 пациентов в остром периоде ИИ. Средний возраст пациентов составил $67 \pm 11,1$ лет (от 21 до 87 лет), из них было 93 мужчины и 80 женщин (54% и 46%). Срок лечения варьировал от 10 до 31 дня и в среднем составил 13 (11-15) дней. 100 пациентов (59%) проходили лечение более 10 дней. Показатели реабилитационных шкал после вычета недостающих данных были оценены в динамике у 140 пациентов (82%). Группа сравнения была представлена 15 пожилыми лицами с сердечно-сосудистыми факторами риска, но не имеющими в анамнезе и по данным

нейровизуализации значимой цереброваскулярной патологии (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст – 67,3±8,4 лет).

2.2. Описание методов исследования.

Исследование включало как стандартные, так и специальные, в том числе клинические и инструментальные методы диагностики.

Сбор анамнеза. Производилась оценка социального и трудового статуса пациентов, учитывались сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания, а также степень функциональной независимости до развития настоящего инсульта.

Общесоматическое обследование и оценка неврологического статуса. У всех пациентов проводилась оценка соматического статуса, включая ИМТ, артериальное давление при поступлении в стационар и другие базовые параметры. Неврологический осмотр проводился по стандартной методике с целью определения ведущих синдромов. Патогенетический тип инсульт устанавливался на основании классификации Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [24].

Стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Проводилось обследование, предусмотренное порядком и стандартом оказания медицинской помощи при инсульте, включая общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, микрореакцию на сифилис, определение антител к вирусному гепатиту В и С, вирусу иммунодефицита человека. Инструментальная часть обследования включала ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, трансторакальную эхокардиографию и компьютерную томографию головного мозга.

Клинические оценочные шкалы. Всем больным выполнялась оценка индикаторов реабилитационного потенциала по доменам на 3 день заболевания и при выписке: выраженность неврологического дефицита (шкала инсульта национального института здоровья – NIHSS), функция кисти (шкала Френчай), постуральные функции (шкала Берга), ходьба

(индекс Хаузера), мобильность (индекс Ривермид), когнитивные функции (монреальская шкала оценки когнитивных функций – МоСА), бытовые навыки (FIM), бытовая независимость (индекс Бартел) и степень ограничения жизнедеятельности (mRS).

Состав мультидисциплинарной бригады включал лечащего врача невролога, реаниматолога, врача по медицинской реабилитации, медицинских сестер, инструктора-методиста лечебной физической культуры, инструктора лечебной физической культуры, логопеда, психолога и эрготерапевта. Мультидисциплинарная бригада обозначенного состава обеспечивала проведение реабилитационных мероприятий всем пациентам, принявшим участие в настоящем исследовании. Для достижения реабилитационных задач пациенту было необходимо выполнять комплекс пассивных упражнений и активные упражнения с инструктором ЛФК (роботизированная механотерапия – МотоМЕД, индивидуальные занятия по лечебной физкультуре, физикальная стабилметрия, тренировка бытовых и гигиенических навыков с эрготерапевтом). Ежедневно два раза в день проводились занятия с логопедом (мимическая гимнастика, стимуляция понимания обращенной речи и создание мотивации к речевому общению, восстановление речевой артикуляции и речедвигательных автоматизмов) и нейрокогнитивная терапия с медицинским психологом.

В исследовании использованы оценочные шкалы, характеризующиеся высокой надежностью, валидностью, чувствительностью и рекомендованные к использованию в том числе на первом этапе реабилитации «Союзом реабилитологов России». Ниже представлена краткая характеристика использованных шкал.

Шкала инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIH Stroke Scale, T. Brott et al, 1989, J. Biller et al, 1990) [17]. Шкала позволяет объективизировать, количественно оценить и проанализировать динамику неврологического статуса пациента в течение лечения и реабилитации. NIHSS состоит из 15 пунктов, каждый из которых

характеризует наиболее часто страдающие при инсульте функции. В процессе диагностики производится оценка уровня сознания, зрительных функций, двигательных и координаторных нарушений, чувствительности, неглекта, а также речевых нарушений. Оценку проводит врач-невролог. Нормальный неврологический статус расценивается как 0 баллов, летальный исход – 42 балла.

Индекс мобильности Ривермид (The Rivermead Mobility Index, F. M. Colten и соавт., 1991) [42]. Позволяет производить клиническую оценку мобильности пациента. Опросник включает 15 пунктов, индекс варьирует от 0 (пациент не может самостоятельно выполнять какие-либо произвольные движения) до 15 (может пробежать 10 метров). Оценка индекса входит в обязанности врача лечебной физкультуры.

Шкала баланса Берга (Berg Balance Scale, K. Berg, 1989) [39]. Шкала баланса Берга позволяет клинически охарактеризовать постуральные функции (баланс) пациента и служит индикатором риска падений. С использованием шкалы последовательно оцениваются 14 постуральных характеристик, представленных в порядке увеличения сложности от вставания со стула до стояния на одной ноге.

Каждая характеристика оценивается по пятибалльной шкале: от 0 (требуется максимальная помощь) до 4 (нормальный уровень баланса и полное решение задачи). Максимальное значение шкалы составляет 56 баллов. Пациентов просят решать каждое задание, которые даются с соблюдением инструкций, детализированных в «Руководстве по применению шкалы баланса Берга». Пациенты, набравшие меньше, чем 45-56 баллов, имеют повышенный риск падения. Разница по шкале баланса Берга в 5-7 баллов позволяет констатировать значительные изменения постуральных функций. Оценка результата шкалы обычно проводится врачом лечебной физкультуры.

Индекс ходьбы Хаузера (Hauser Ambulation Index, S. L. Hauser, 1983) [132]. Используется для оценки локомоторной функции. Учитывается необходимость сторонней помощи, использование вспомогательных

приспособлений для передвижения и времени прохождения тестовой дистанции, равное 8 метрам. Результат шкалы Хаузера варьирует от 0 до 9 баллов, где 0 баллов – ходьба без ограничений, а 9 баллов – перемещение только в инвалидной коляске с внешней помощью или пациент находится без сознания. Оценку результата индекса обычно проводит врач лечебной физкультуры.

Шкала Френчай (Frenchay Arm Test, De Souza и соавт, 1980) [69]. Используется для оценки двигательной функции верхней конечности и включает 5 пунктов, характеризующих определенные виды захвата предметов. Нормальная функция оценивается в 5 баллов, при наличии выраженного нарушения пациент получает 0 баллов. Оценку результата шкалы проводит эрготерапевт.

Шкала «Мера функциональной независимости» (Functional independence measure - FIM, Linacre J.M. и соавт., 1994) [99]. Позволяет оценить степень функциональной зависимости пациента и включает 18 пунктов. Пункты в 1 по 13 характеризуют двигательные функции, тогда как пункты с 14 по 18 – интеллектуальные функции. Каждая функция оценивается по 7-балльной шкале. В результате оценки пациент может набрать от 18 до 126 баллов. Оценку результата шкалы обычно проводят эрготерапевт и реабилитолог.

Индекс активностей повседневной жизни Бартел (Barthel ADL index, D. Barthel, 1955) [150]. Шкала используется для оценки независимости пациента в повседневной жизни. Индекс Бартел включает 10 пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. Максимальный балл – 100, результат от 0 до 20 баллов характеризует полную зависимость, от 21 до 60 баллов – выраженную зависимость, от 61 до 90 баллов – умеренную зависимость, от 91 до 99 баллов – легкую зависимость в повседневной жизни. Оценка обычно выполняется эрготерапевтом и реабилитологом.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA, Z. Nasreddine, 2010) [189]. Позволяет выполнять быструю,

но всестороннюю оценку познавательной сферы, в частности таких доменов, как внимание и концентрация, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация. Максимальный результат составляет 30 баллов, ≥ 26 баллов характеризуют нормальный когнитивный статус. Оценку выполняет клинический психолог.

Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale, J. Rankin, 1957) [137]. mRS представляет собой универсальный инструмент для оценки инвалидизации, независимости и исходов реабилитации. Шкала характеризует функционирование пациента в условиях реальной среды и позволяет определить потребность в посторонней помощи. Результат шкалы варьирует от 0 до 5 баллов. Пациент, имеющий 5 баллов, нуждается в постоянном постороннем уходе специально обученными лицами, тогда как больные с оценкой 0 и 1 балл не имеют ограничения функционирования и жизнедеятельности.

Оценка физической активности до инсульта проводилась с использованием следующих опросников:

Опросник двигательной активности ОДА23+ [6]. Опросник, разработанный ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (патент №248595, 2013 г.), содержит 23 вопроса и позволяет охарактеризовать уровень двигательной активности. На основании оценки выделяют 5 степеней двигательной активности: очень низкая (<38 баллов), низкая (39-61 балл), умеренная (62-84 балла), высокая (85-108 баллов) и очень высокая (≥ 109 баллов) (табл. 1).

Таблица 1. Опросник двигательной активности «ОДА-23+» с подсчетом баллов.

| No п/п | Вопрос | Ответ | Балл |
|-----------|--------|-------|------|
|-----------|--------|-------|------|

| | | | |
|-----|--|--|--|
| 1. | Если вы работаете, то какова Ваша физическая активность на работе? | 1 – Моя работа главным образом сидячая 2 – Я хожу на работе довольно много, но мне не приходится поднимать или носить тяжести 3 – Мне приходится много ходить и носить тяжести | |
| 2. | Испытываете ли вы психоэмоциональные нагрузки на работе, дома? | 1 – Да 2 – Нет | |
| 3. | Насколько вы физически активны в свободное от работы время или в течение дня? | 1 – Обычно я не делаю того, что требует физических усилий 2 – Я совершаю прогулки на свежем воздухе, выполняю работу, требующую небольших усилий 3 – Я стараюсь вести активный образ жизни, занимаюсь физкультурой, выполняю работу, особо не ограничивая себя в нагрузках | |
| 4. | Сколько раз в неделю Вы проводите время так? | Число раз – _____ | |
| 5. | Сколько минут в день Вы ходите пешком? | 1 – Менее 15 мин 2 – 15–30 мин 3 – 30–60 мин 4 – Более 1 ч в день | |
| 6. | В каком темпе Вы обычно ходите пешком? | 1 – Быстро 2 – В среднем темпе 3 – Не торопясь | |
| 7. | Какое максимальное расстояние Вы можете пройти не останавливаясь? | 1 – Более 1 км Укажите число км _____ 2 – 1 км 3 – 900–500 м 4 – 400–200 м 5 – меньше 200 м | |
| 8. | По какой причине Вы останавливаетесь? | 1 – Боль в груди 2 – Дискомфорт в области сердца 3 – Одышка 4 – Сердцебиение, аритмия 5 – Головокружение 6 – Боль в ногах или другое ухудшение самочувствия 7 – Утомление и др. (без ухудшения самочувствия) | |
| 9. | Максимальное расстояние в километрах, которое Вы проходите в течение всего дня | 1 – Менее 1 км 2 – 1 км и более | |
| 10. | Укажите, сколько километров | Число км – _____ | |

| | | | |
|-----|---|---|--|
| 11. | Как часто Вы пользуетесь лифтом? | <p>1 – Я всегда стараюсь подниматься по лестнице пешком</p> <p>2 – Я стараюсь подниматься по лестнице пешком, но не выше 3-го этажа</p> <p>3 – В моем доме (на работе) нет лифта, поэтому несколько раз в день мне приходится подниматься по лестнице пешком (2 этажа и более)</p> <p>4 – Я редко пользуюсь лифтом, потому что живу (работаю) на 1-м (2-м) этаже</p> <p>5 – Изредка, если нужно подняться на 1–2 этажа, я иду пешком</p> <p>6 – Я предпочитаю пользоваться лифтом во всех случаях</p> | |
| 12. | Как часто у Вас бывает такая физическая нагрузка, которая вызывает легкую одышку или потоотделение? | <p>1 – Ежедневно</p> <p>2 – Два-три раза в неделю</p> <p>3 – Один раз в неделю</p> <p>4 – Два-три раза в месяц</p> <p>5 – Один раз в месяц или реже</p> <p>6 – Я не имею такой активности</p> | |
| 13. | Как Вы оцениваете свое физическое состояние (тренированность) в настоящее время? | <p>1 – Очень хорошее</p> <p>2 – Достаточно хорошее</p> <p>3 – Среднее</p> <p>4 – Хуже среднего</p> <p>5 – Плохое</p> | |
| 14. | Изменилась ли Ваша физическая активность за последние полгода? | <p>1 – Заметно уменьшилась</p> <p>2 – Незначительно уменьшилась</p> <p>3 – Осталась прежней</p> <p>4 – Увеличилась</p> | |
| 15. | Занимаетесь ли Вы физическими тренировками в настоящее время? | <p>1 – Да (в том числе в последнее время)</p> <p>2 – Нет</p> | |
| 16. | Где Вы занимаетесь или занимались в последнее время физическими тренировками? | <p>1 – Организованная группа физической реабилитации в медицинском учреждении (санаторий, кардиологический диспансер и т.д.)</p> <p>2 – Индивидуально (дома)</p> | |
| 17. | Укажите, что включают в себя Ваши домашние тренировки | <p>1 – Гимнастические упражнения</p> <p>2 – Тренировочная ходьба</p> <p>3 – Бег трусцой</p> <p>4 – Велосипед</p> <p>5 – Занятия на велотренажере или других тренажерах</p> <p>6 – Упражнения с гантелями</p> <p>7 – Плавание</p> <p>8 – Лыжи</p> | |

| | | | |
|-----|---|--|--|
| | | 9 – Спортивные игры (футбол, волейбол, теннис и др.) | |
| 18. | Сколько раз в неделю Вы занимаетесь физическими тренировками? | 1 – Меньше 1 раза в неделю 2 – 1–2 раза в неделю 3 – 3–4 раза в неделю 4 – 5 раз и чаще | |
| 19. | Укажите продолжительность такой тренировки в минутах | 1 – Меньше 20 мин 2 – 20–30 мин 3 – Больше 30 мин | |
| 20. | Если Вы не занимаетесь физическими тренировками, то укажите, по какой причине | Не считаю это необходимым, так как: 1 – Это вредно для моего здоровья 2 – Это не принесет мне пользы 3 – Веду активный образ жизни 4 – Не знаю Считаю это необходимым, но: 5 – Не могу себя заставить 6 – Желательно, чтобы занятия проводились организованно в медицинском учреждении 7 – Не позволяет мое здоровье 8 – Нет возможности | |
| 21. | Какова ваша сексуальная активность (занятие сексом)? | 1 – Чаще, чем 1 раз в неделю 2 – 2–4 раза в месяц 3 – 1 раз в месяц и реже 4 – Очень редко или не бывает | |
| 22. | Сколько времени вы проводите в автомобиле качестве водителя или пассажира? | 1 – Ежедневно 3 ч и более 2 – Ежедневно 2–3 ч 3 – 1–2 ч в день 4 – Меньше 1 ч в день или не каждый день | |
| 23. | Какова ваша активность дома по ведению домашнего хозяйства (закупка товаров в магазинах, приготовление пищи, уборка в доме, стирка, уход за животными и др.)? | 1 – Я ежедневно более 1 ч занимаюсь ведением домашнего хозяйства 2 – Я занимаюсь домашними делами не более 1 ч в день, но по выходным трачу на это более 1 ч 3 – Я ежедневно или почти ежедневно работаю по дому, но не более 1 ч в день 4 – Я мало занимаюсь домашним хозяйством, но мне приходится выполнять тяжелую работу по дому или что-то в этом роде 5 – Я занимаюсь ведением домашнего хозяйства иногда 6 – У меня нет занятий по дому | |

Короткий международный опросник для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity) [43]. Данный опросник учитывает все виды физических активностей в течение последней недели, в том числе во время работы, во время перемещения (ходьбы или езды на велосипеде), при домашней работе или работе в саду, в свободное время/занятия спортом. При интерпретации результатов опросника используются следующие критерии гиподинамии: в возрасте от 18 до 39 лет менее 21 балла; в возрасте от 40 до 65 лет менее 14 баллов; старше 65 лет – менее 7 баллов (табл. 2).

Таблица 2. Короткий международный опросник для определения физической активности IPAQ.

| № п/п | Вопрос | Ответ | Баллы |
|-------|--|--|--------------------------------------|
| 1. | Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической активностью? | ___ дней | = число дней |
| 2. | Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая активность? | до 10 мин 10-20 мин 20-40 мин 40-60 мин 1 ч и более | 0 1 3 5 7 |
| 3. | Сколько раз в неделю Вы занимаетесь не интенсивной физической активностью? | ___ дней | = число дней |
| 4. | Какова обычная продолжительность Вашей не интенсивной физической активности в течение дня? | до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более | 0 1 3 5 7 |
| 5. | Сколько дней в неделю Вы ходите пешком? | ___ дней | = число дней |
| 6. | Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня? | до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более | 0 1 3 5 7 |
| 7. | Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении? | 8 ч и более 7-8 ч 6-7 ч 5-6 ч 4-5 ч 3-4 ч 3-1 ч менее 1 ч | 0 1 2 3 4 5 6 7 |

Примечание: интенсивная физическая активность включает нагрузку более 10 минут, сопровождающуюся повышением пульса на 20% и выше (плавание, бег и т.д.).

Оценка концентрации интерлейкинов 1 β , 6, 10 и 4 в сыворотке крови.

Выполнялся забор венозной крови при поступлении, на 3 и 10 день от начала инсульта. Определялась сывороточная концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4 (только на 3 и 10 день) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Вектор-Бест).

Общее нейровизуализационное обследование. Всем обследованным на 5-10 сутки заболевания выполнялась МРТ исследование головного мозга на магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Использовались следующие импульсные последовательности: T2-взвешенное изображение в аксиальной и корональной плоскости, T2 FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) в аксиальной проекции, T1-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости, взвешенные по магнитной восприимчивости изображения SWAN (Star Weighted ANgiography) в аксиальной плоскости, а также ДВИ (Diffusion-Weighted Image, DWI) в аксиальной проекции. Определение размера очага острого инфаркта мозга проводилось по его максимальному диаметру.

Диффузионно-тензорная МРТ. Оценка микроструктуры трактов и вычисление значений FA проводились при помощи дМРТ [167]. Использовалась спин-эхо эхо-планарная последовательность с двумя диффузионно-взвешенными значениями ($b=0$ и 1000 с/мм²) для 12 направлений кодирующих диффузионных градиентов; TE/TR 105/18412 мс; матрица 128 x 128 пикселей. Обработка полученных изображений выполнялась на рабочей станции AW VolumShare 5 с применением специализированных (Ready View) опций для построения карт FA, а также для трехмерного построения трактов головного мозга.

FA измерялась в обоих полушариях головного мозга в зоне кортикоспинального тракта (на уровне ЗНК и моста), колена внутренней капсулы (КВК), передней ножки внутренней капсулы (ПНК), ЦП, ВПП,

НФОП; валика мозолистого тела (ВМТ), очага, перифокальной зоне в 3 см от него и симметричных участках интактного полушария.

Дизайн исследования отражен на рис. 1.

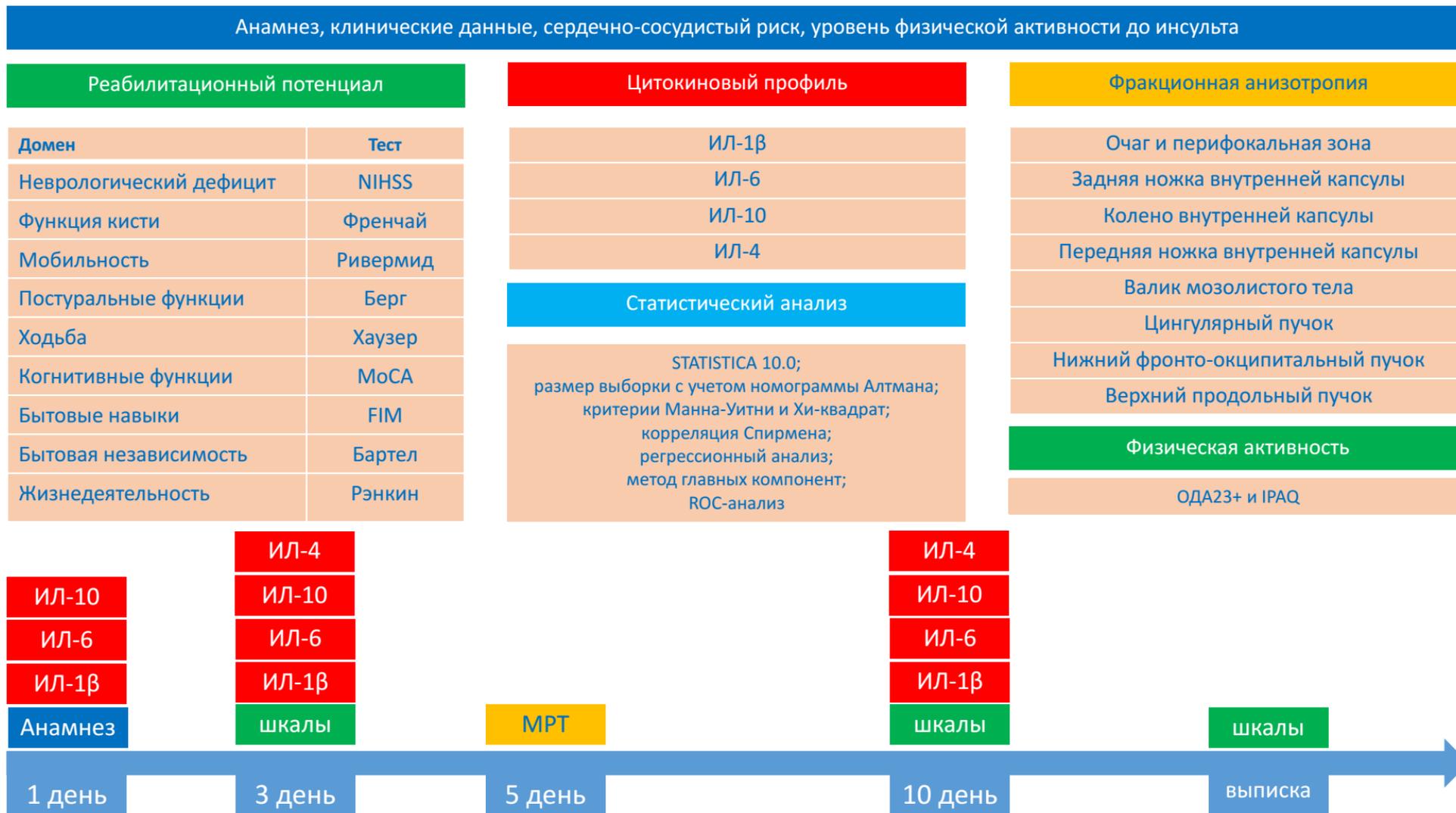


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Методы статистической обработки.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ STATISTICA 8.0, а также библиотек Pandas, Scipy и Statsmodels. Расчет размера выборки производился при помощи номограммы Алтмана. Критерий Манна-Уитни использовался для сравнительного анализа двух независимых групп по количественному признаку, критерий Хи-квадрат – для сравнения групп по качественному признаку. Корреляционный анализ выполнялся при помощи метода Спирмена. Информация о средних величинах представлена в таблицах в виде медианы и межквартильного интервала. Для регрессионного анализа применялся обобщенный метод наименьших квадратов, качество модели оценивалось по F-критерию Фишера и коэффициенту детерминации, значимость коэффициентов модели – по t-критерию Стьюдента. Анализ опосредования выполнялся по Барену и Кенни [24], значимость опосредования оценивалась по z-критерию Фишера. Для каждой из клинической шкал фиксировались пороги, соответствующие квантилям различного уровня. Для каждого из порогов и признаков строилась логистическая регрессия с L2 регуляризацией. Качество пары «признак – порог», оценивалось по кривой ошибок (ROC-curve) и индексу Джини (Gini index). Для моделей с полученным индексом Джини больше 0.1 строилось минимальное дерево решений (decision stump) по соответствующему признаку. Пороговое значение внутри дерева подбиралось по энтропийному критерию. Статистическая значимость пороговых значений оценивалась тестом Уэлча. Результаты анализа представлены в виде тепловой карты, где числом указаны значимые пороги признака, а цветом показана величина индекса Джини.

Глава 3. Общая характеристика пациентов, динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала и определяющие ее факторы

3.1. Клиническая характеристика пациентов.

Распределение включенных в исследование пациентов по возрасту представлено на рис. 2.

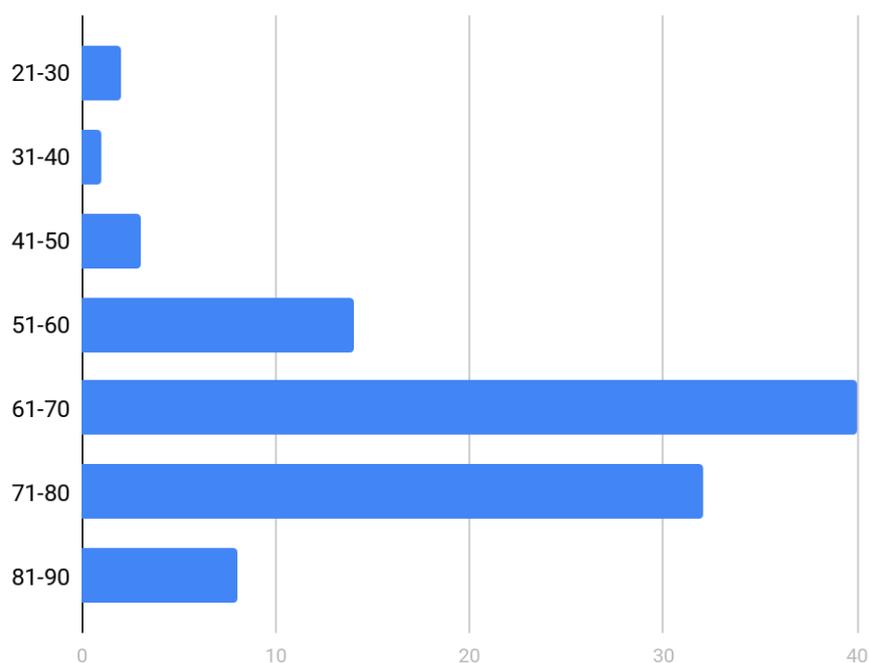


Рисунок 2. Распределение обследованных пациентов по возрасту.

Возраст обследованных пациентов варьировал от 21 до 87 лет, и в среднем составил $67 \pm 11,1$ лет. В исследование включены 93 мужчины и 80 женщин (54% и 46%).

Срок лечения составил от 10 до 31 дня и в среднем равнялся 13 (11-15) дням. 100 пациентов (59%) проходили лечение более 10 дней.

Показатели реабилитационных шкал после вычета недостающих данных были оценены в динамике у 140 пациентов (82%). Результат шкалы NIHSS при поступлении в стационар варьировала от 1 до 26 баллов, составив в среднем 5 (5-7) баллов (рис. 3).

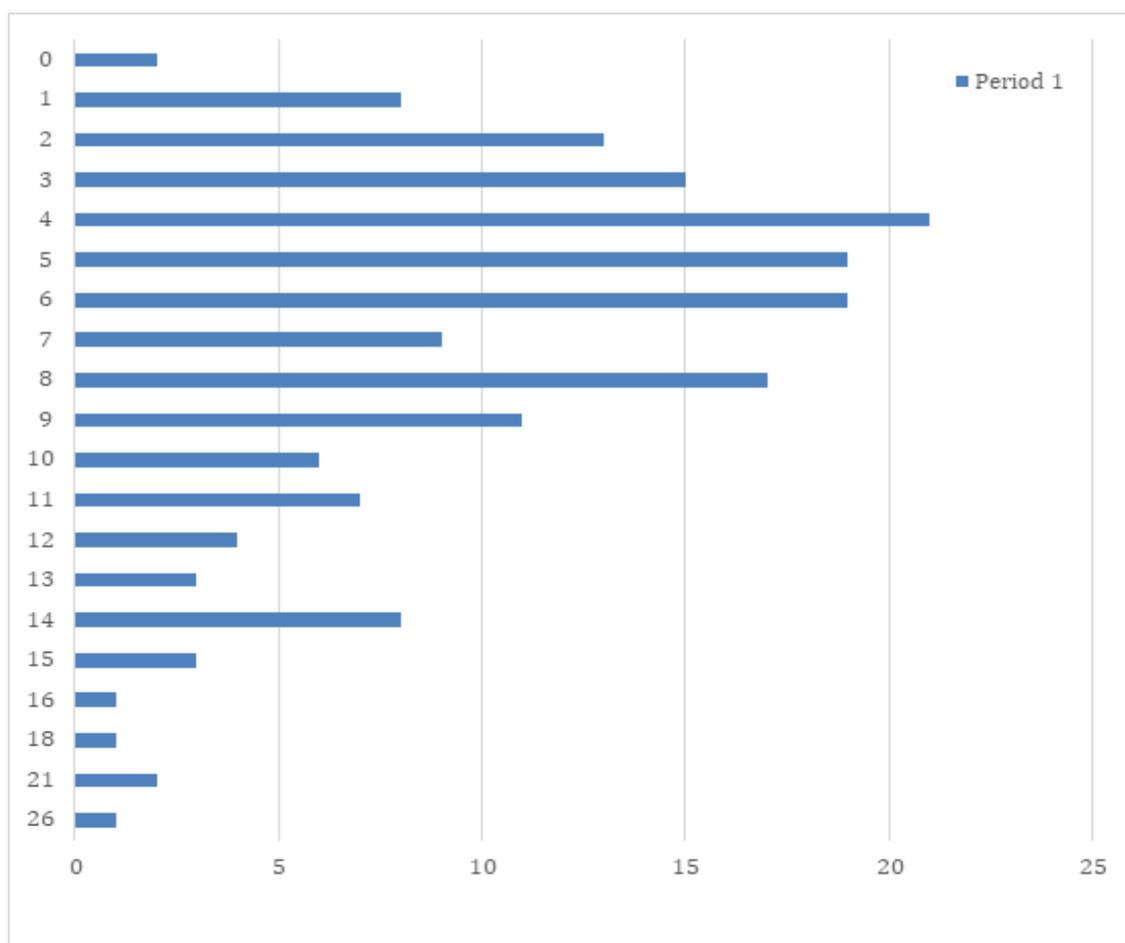


Рисунок 3. Распределение пациентов по выраженности неврологического дефицита (шкала NIHSS) при поступлении в стационар.

58 пациентов (34%) получили ВТЛТ. Факторы риска и этиология ИИ охарактеризованы в табл. 3.

Таблица 3. Общая характеристика включенных в исследование пациентов (n=170).

| Показатель | |
|---|----------|
| <i>Преморбидные характеристики и факторы риска</i> | |
| Наследственность, отягощенная по инсульту; абс, (%) | 39 (23) |
| Курение; абс, (%) | 36 (21) |
| Гипертоническая болезнь; абс, (%) | 161 (95) |
| Ишемическая болезнь сердца; абс, (%) | 63 (37) |
| Фибрилляция предсердий; абс, (%) | 45 (27) |
| Сахарный диабет; абс, (%) | 51 (30) |
| Ожирение; абс, (%) | 117 (69) |
| Прием антигипертензивных препаратов; абс, (%) | 144 (86) |
| Прием антиагрегантов; абс, (%) | 45 (27) |
| Прием оральных антикоагулянтов; абс, (%) | 5 (3) |

| | |
|--|---------------|
| Прием статинов; абс, (%) | 12 (7) |
| МШР >2 баллов; абс, (%) | 13 (8) |
| <i>Сердечно-сосудистый и метаболический статус</i> | |
| Концентрация глюкозы крови >5,6 ммоль/л; абс, (%) | 73 (43) |
| Концентрация общего холестерина >5,2 ммоль/л; абс, (%) | 39 (23) |
| Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности >2,5 ммоль/л; абс, (%) | 74 (45) |
| Толщина комплекса интима-медиа >1 мм; абс, (%) | 107 (66) |
| Степень стеноза внутренней сонной артерии на стороне инфаркта >50%; абс, (%) | 32 (19) |
| Степень стеноза внутренней сонной артерии на стороне инфаркта >70%; абс, (%) | 17 (10) |
| Окклюзия внутренней сонной артерии на стороне инфаркта; абс, (%) | 5 (3) |
| Фракция выброса левого желудочка <55%; абс, (%) | 59 (35) |
| <i>Характеристика инсульта и лечения</i> | |
| Повторный характер инсульта; абс, (%) | 41 (24) |
| NIHSS при поступлении, баллы | 6 (4-9) |
| Величина систолического артериального давления при поступлении, мм рт.ст. | 150 (140-170) |
| Внутривенная тромболитическая терапия; абс, (%) | 58 (34) |
| Атеротромботический подтип инсульта; абс, (%) | 34 (20) |
| Кардиоэмболический подтип инсульта; абс, (%) | 31 (18) |
| Лакунарный подтип инсульта; абс, (%) | 23 (14) |
| Инсульт неизвестной этиологии; абс, (%) | 80 (47) |
| Длительность стационарного лечения, дни | 12 (10-14) |

В обследованной группе отмечена высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий (ФП), СД и ожирения. При этом имела место недостаточная первичная и вторичная профилактика. Большинство пациентов характеризовались отсутствием функциональных ограничений до поступления в стационар. Треть пациентов перенесли повторный инсульт. У 47% пациентов этиология инсульта по классификации TOAST осталась неизвестна (рис. 4). У каждого шестого больного диагностирован кардиоэмболический (КЭИ), у 20% пациентов – атеротромботический инсульт (АТИ). Лакунарный инсульт (ЛИ) выявлен лишь у 14% больных (рис. 4).

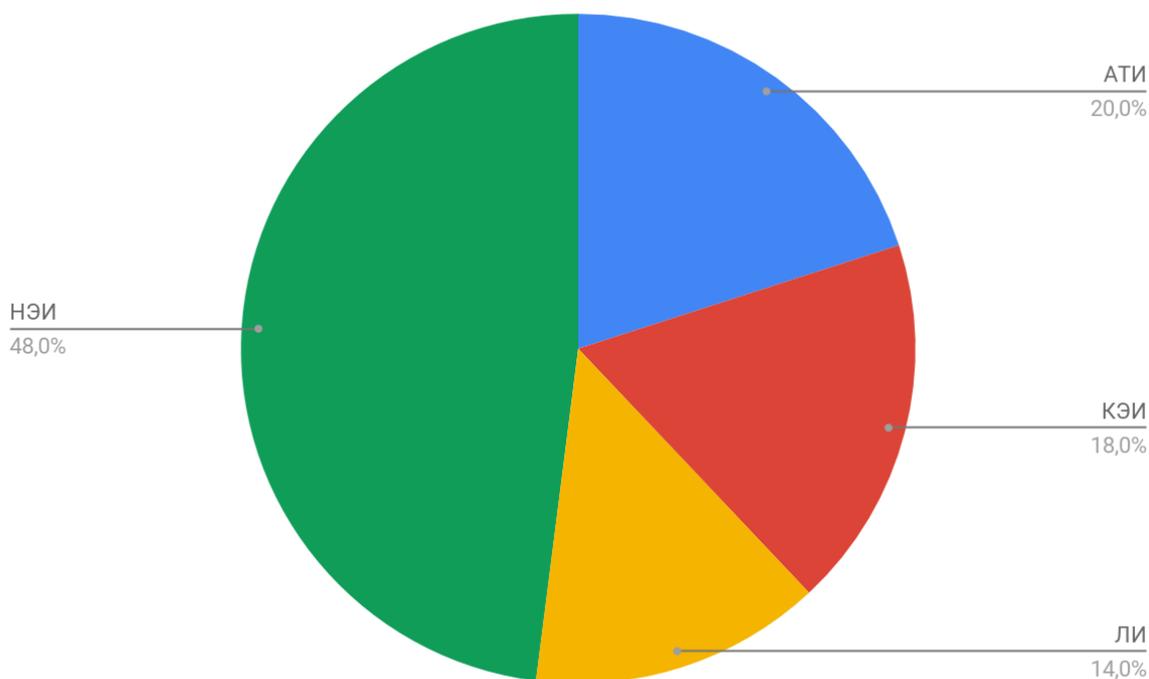


Рисунок 4. Патогенетические подтипы инсульта в обследованной группе.

3.2. Характеристика клинической картины инсульта.

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

Таблица 4. Неврологические синдромы (в соответствии с NIHSS).

| Синдром | n (%) |
|---|----------|
| 1а. Уровень сознания | 2 (1) |
| 1б. Сознание: ответы на вопросы | 39 (23) |
| 1с. Сознание: выполнение инструкций | 25 (15) |
| 2. Движение глаз | 21 (12) |
| 3. Поля зрения | 15 (9) |
| 4. Паралич лицевой мускулатуры | 127 (75) |
| 5а. Движения в руке на стороне пареза | 100 (59) |
| 5б. Движения в противоположной руке | 4 (2) |
| 6а. Движения в ноге на стороне пареза | 92 (54) |
| 6б. Движения в противоположной ноге | 3 (2) |
| 7. Атаксия в конечностях | 82 (48) |
| 8. Чувствительность | 55 (32) |
| 9. Афазия | 72 (42) |
| 10. Дизартрия | 28 (17) |
| 11. Угнетение восприятия или невнимания | 30 (18) |

В клинической картине ИИ у обследованных пациентов доминировали двигательные нарушения (гемипарез и монопарез разной степени тяжести), паралич лицевой мускулатуры, чувствительные расстройства, афазия разной степени выраженности, а также неглект. Развитие данных синдромов имело место при поражении бассейна средней мозговой артерии. Локализация инфаркта мозга в вертебробазилярном бассейне была ассоциирована с атаксией, речевыми нарушениями по типу дизартрии, глазодвигательными расстройствами, а также гемианопсией (табл. 4).

3.3. Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала.

Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала представлена в табл. 5. и на рис. 5.

Таблица 5. Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала.

| Шкала | 3 день* | 10 день** | Выписка*** | Δ 3-10 | Δ 10-в | Δ 3-в | p |
|---------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--|
| NIHSS | 5 (4-8) | 2 (1-5) | 2 (1-4) | 3 (1-4) | 0 (0-0) | 3 (1-4) | *-*** 0,001 *_**** 0,001 **_**** 0,074 |
| Френчай | 4 (4-5) | 5 (5-5) | 5 (5-5) | -1 (-1-0) | -0,1 (0-0) | -0,5 (-1-0) | *-*** <0,001 *_**** <0,001 **_**** 1,000 |
| ИМР | 4 (1-7) | 11 (7-14) | 11 (8-14) | -6 (-10-4) | -0,1 (0-0) | -7 (-10-4) | *-*** <0,001 *_**** <0,001 **_**** 0,181 |
| MoCA | 20 (17-25) | 22 (20-26) | 22 (20-26) | -1 (-3-0) | -0,2 (0-0) | -2 (-3-0) | *-*** <0,001 *_**** <0,001 **_**** 0,480 |
| FIM | 85 (60-123) | 106 (100-126) | 108 (100-126) | -20 (-33-0) | -2 (0-0) | -22 (-33-0) | *-*** <0,001 *_**** <0,001 **_**** 0,046 |
| Хаузер | 5 (1-9) | 2 (0-1) | 1 (0-1) | 4 (1-8) | 0 (0-0) | 4 (1-8) | *-*** <0,001 *_**** <0,001 **_**** 0,134 |
| Берг | 36 (10-52) | 48 (49-56) | 49 (49-56) | -12 (-16-2) | -0,4 (0-0) | -5 (-3-0) | *-*** <0,001 *_**** <0,001 **_**** 0,016 |

Как представлено в табл. 5, за время лечения уже к 10 дню достигнуто улучшение во всех реабилитационных доменах. Дополнительное улучшение

после 10-го дня до выписки наблюдалось в результатах шкалы баланса Берга и FIM.

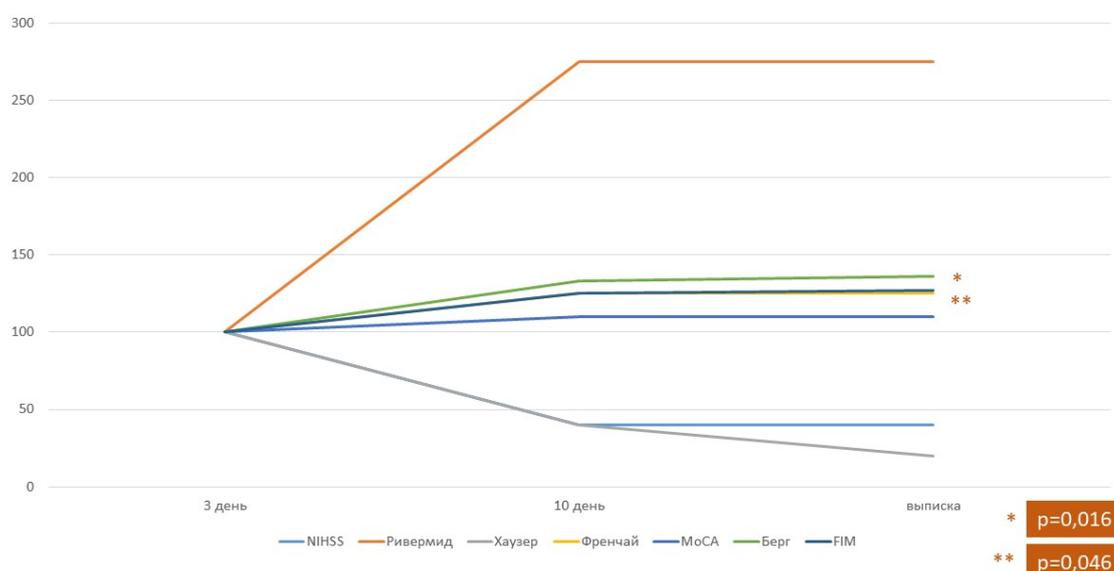


Рисунок 5. Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала. По оси ординат - результат шкалы в %. Для удобства иллюстрации результаты всех шкал на 3-й день приняты за 100%.

У подавляющего большинства пациентов зафиксирована положительная динамика по всем использованным в исследовании реабилитационным метрикам (табл. 6).

Таблица 6. Разделение пациентов на группы в зависимости от динамики клинических индикаторов с 3-го по 10-й день.

| Шкала | “+”, абс. (%) | “-” или “0”, абс. (%) |
|---------|---------------|-----------------------|
| NIHSS | 131 (97,8) | 20 (2,2) |
| Френчай | 101 (94) | 7 (6) |
| ИМР | 129 (95) | 6 (5) |
| Хаузер | 86 (93) | 7 (8) |
| FIM | 84 (92) | 7 (8) |
| МоСА | 60 (54) | 51 (46) |
| Берг | 104 (93) | 8 (7) |

Процент больных, продемонстрировавших позитивную клиническую динамику, варьировал от 54% для когнитивного статуса до 98% для неврологического статуса.

3.3.1. Результаты корреляционного анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных с индикаторами реабилитационного потенциала.

Результаты реабилитационных шкал на 3-й и 10-й день заболевания.

Результаты реабилитационных шкал были корреляционно связаны с клиническими, лабораторными и инструментальными данными (табл. 7).

Таблица 7. Результаты корреляционного анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных с индикаторами реабилитационного потенциала.

| СНА2DS2 -VASC | ФА «Одз23+» | | | ФА IPAQ | | | mRS до инсульта | | | Образов. | | | Возраст | | | день | | | ИБ | mRS | | |
|------------------|-----------------|----|----|---------|----|------|--------------------|----|----|----------|----|----|---------|----|----|------|----|----|----|-----|----|----|
| | 3 | 10 | в | 3 | 10 | в | 3 | 10 | в | 3 | 10 | в | 3 | 10 | в | 3 | 10 | в | | | 3 | 10 |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,047 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | - 0,22; 0,04 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | NsNs | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | 0,20; 0,05 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | 0,28; 0,01 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | 0,23; 0,03 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,21; 0,03 | 0,30; 0,00 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,22; 0,01 | 0,31; 0,00 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| 0,31; 0,00 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| 0,29; 0,00 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,20; 0,03 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,20; 0,04 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,21; 0,01 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,24; 0,01 | 0,28; 0,00 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,29; 0,002 | 0,26; 0,01 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,27; 0,005 | 0,026; 0,01 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | -0,23; 0,03 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |

| Общ. белок | ЛПНП | ЛПОНП | Гемоглоб. | Эритр. | Лейк. | САД пост. | ИМТ |
|-----------------|-------------|----------------|------------|-------------|-------------|----------------|-------------|
| Ns | Ns | -0,22; 0,01 | Ns | -0,18; 0,03 | Ns | Ns | -0,19; 0,03 |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | -0,32; 0,01 |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | -0,19; 0,01 |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | -0,18; 0,04 | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | -0,17; 0,04 | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | -0,18; 0,02 | Ns |
| Ns | Ns | 0,23; 0,02 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | 0,21; 0,03 | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,19; 0,05 |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | -0,21; 0,02 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | 0,19; 0,05 | -0,26; 0,01 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | -0,24; 0,01 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,19; 0,03 |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,17; 0,05 |
| Ns | -0,21; 0,01 | 0,17; 0,04 | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,17; 0,04 |
| Ns | Ns | | 0,22; 0,02 | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Ns | Ns | 0,23; 0,02 | Ns | Ns | -0,20; 0,03 | Ns | Ns |
| Ns | Ns | 0,28; 0,00 | 0,18; 0,02 | 0,25; 0,00 | -0,19; 0,02 | Ns | Ns |
| Ns | Ns | -0,24; 0,01 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| -0,23; 0,019 | Ns | 0,29; 0,003 | Ns | 0,20; 0,04 | Ns | Ns | Ns |
| -0,25; 0,01 | -0,23; 0,02 | 0,33; 0,00 | 0,23; 0,02 | 0,24; 0,01 | -0,26; 0,01 | Ns | Ns |
| Ns | Ns | 0,30; 0,004 | 0,21; 0,04 | 0,22; 0,03 | Ns | Ns | 0,24; 0,02 |
| Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |

Как следует из табл. 7, результат NIHSS на 3 сутки ассоциирован с индексом массы тела, числом эритроцитов, уровнем липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), толщиной комплекса «интима-медиа», выраженностью стеноза внутренней сонной артерии на стороне очага и количеством принимаемых антигипертензивных препаратов (АГП). Результат NIHSS на 10-й день сопряжен с уровнем физической активности пациентов до поступления в стационар, индексом массы тела (ИМТ), степенью стеноза внутренней сонной артерии на стороне очага и количеством принимаемых АГП.

Результат шкалы баланса Берга на 3 сутки коррелирует с mRS до поступления в стационар, уровнем ЛПОНП; на 10-й день – с возрастом пациентов, уровнем физической активности до поступления в стационар, ИМТ, результатом шкалы CHA2DS2–VASc и концентрацией ЛПОНП.

Индекс ходьбы Хаузера на 3-й и 10-й день сопряжен с уровнем ЛПОНП. Результат теста для руки Френчай на 3 и 10 сутки ассоциирован с ИМТ. Результат MoCA на 3-й и 10-й день коррелирует с уровнем образования, результатом шкалы CHA2DS2–VASc, толщиной комплекса «интима-медиа», степенью стеноза внутренней сонной артерии как на стороне очага, так и на контралатеральной стороне и количеством принимаемых АГП.

Результат шкалы FIM на 3 и 10 сутки сопряжен с возрастом пациентов, уровнем физической активности пациентов до поступления в стационар, результатом шкалы CHA2DS2–VASc, концентрацией ЛПОНП, значением АПТВ. Также результат FIM на 10-й день ассоциирован с уровнем эритроцитов крови и степенью стеноза внутренней сонной артерии на стороне очага. Результат mRS на 3-й и 10-й день коррелирует с возрастом пациентов и уровнем физической активности пациентов до поступления в стационар.

Помимо указанных показателей, с некоторыми реабилитационными индикаторами ассоциированы уровень образования пациентов, систолическое артериальное давление (САД) при поступлении в стационар, число лейкоцитов и эритроцитов крови, уровень гемоглобина, ЛПНП, общего

холестерина, общего белка, калия, скорость клубочковой фильтрации и фракция выброса сердца (ФВ).

3.3.2. Динамика результатов реабилитационных шкал с 3-го по 10-й день заболевания.

Динамика NIHSS коррелировала с количеством эритроцитов крови ($r=-0,18$; $p=0,040$) и уровнем гемоглобина ($r=-0,23$; $p=0,010$).

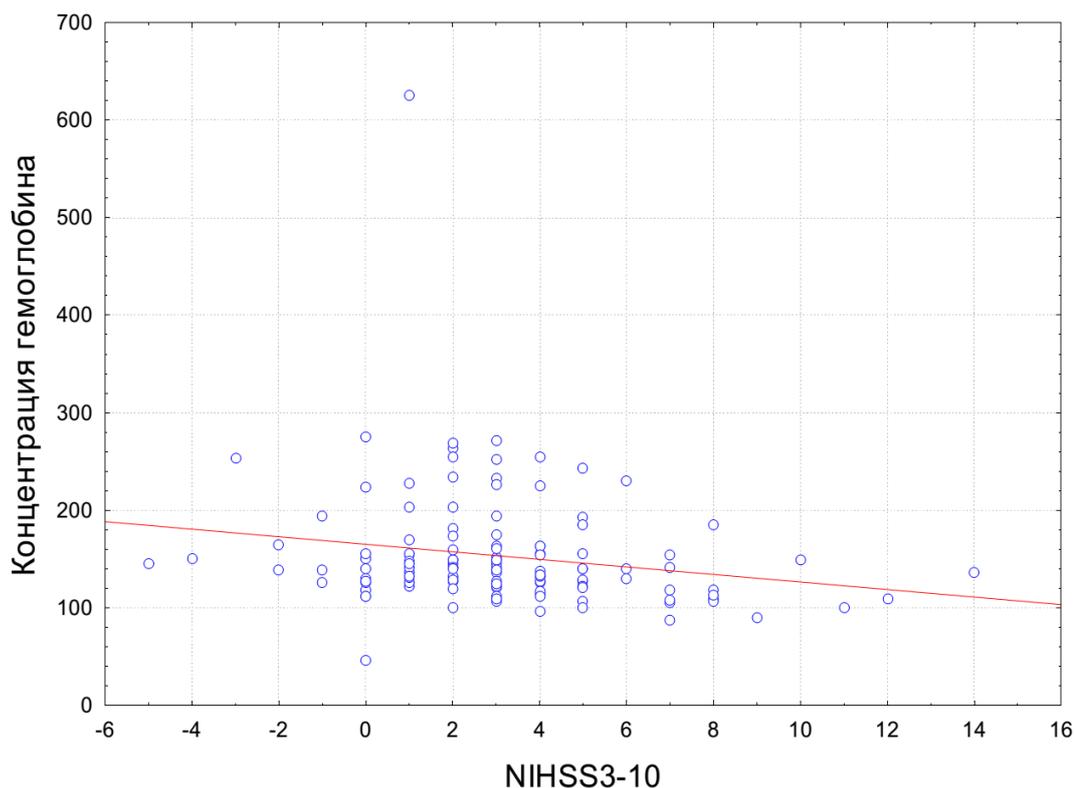


Рисунок 6. Корреляция между динамикой результата NIHSS с 3 по 10 день заболевания и концентрацией гемоглобина.

Изменение ИМР сопряжено с протромбиновым временем ($r=-0,19$; $p=0,02$), уровнем СРП ($r=-0,18$; $p=0,040$), общего холестерина ($r=0,26$; $p<0,001$), ЛПНП ($r=0,19$; $p=0,020$) и гематокритом ($r=0,20$; $p=0,020$) (рис. 7).

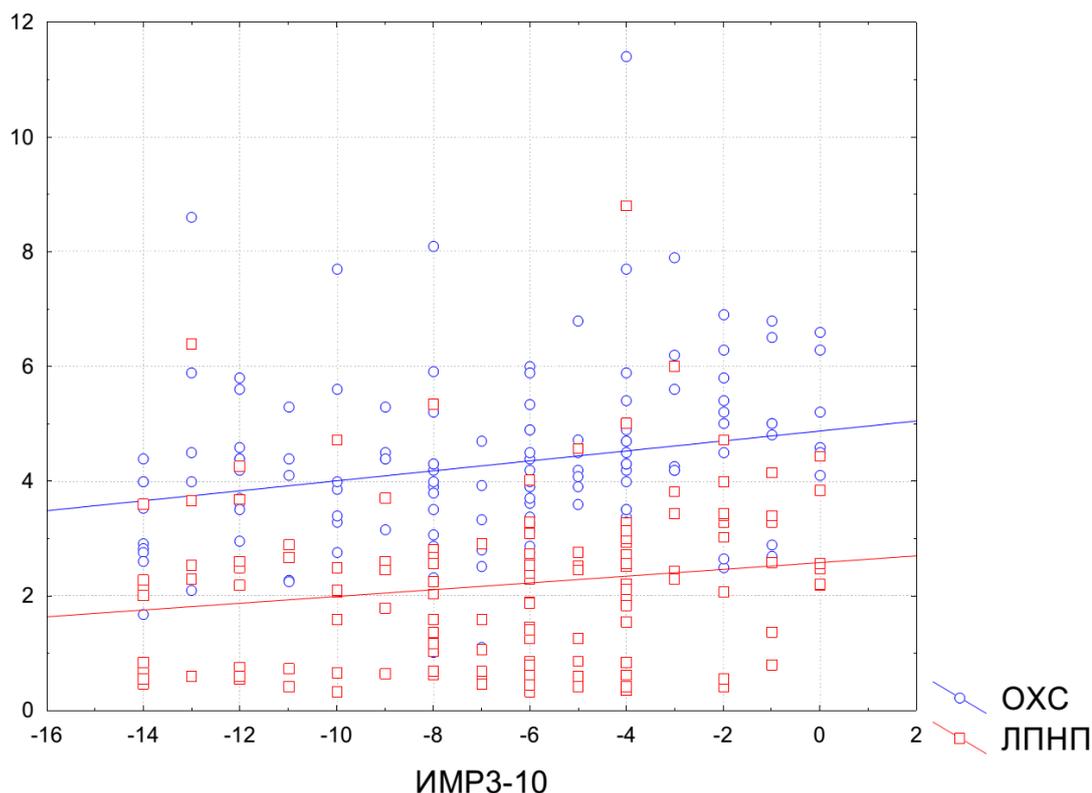


Рисунок 7. Корреляция между динамикой ИМР с 3 по 10 день заболевания, концентрацией общего холестерина и ЛПНП.

Динамика шкалы баланса Берга коррелировала с показателями mRS до поступления в стационар ($r=0,25$; $p<0,001$). Изменение индекса ходьбы Хаузер сопряжено с количеством эозинофилов ($r=0,20$; $p=0,040$). Динамика результата теста для руки Френчай ассоциирована с уровнем альбумина крови ($r=0,24$; $p=0,01$) и количеством лимфоцитов ($r=0,20$; $p=0,020$). Изменение MoCA сопряжено с уровнем калия ($r=0,31$; $p<0,01$). Динамика шкалы FIM коррелировала с mRS до поступления в стационар ($r=0,27$; $p=0,00$), CHA2DS2-VASc ($r=-0,21$; $p=0,040$) и уровнем гемоглобина крови ($r=0,20$; $p=0,040$).

3.3.3. Анализ качественных показателей, влияющих на динамику реабилитационных шкал.

Возраст. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от возраста представлены в табл. 8.

Таблица 8. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от возраста.

| Индикатор | День | <65 | >=65 | р по Манна-Уитни |
|-----------|------|------------|------------|------------------|
| MoSA | в | 25 (21-27) | 21 (17-25) | 0,018 |
| Хаузер | 10 | 1 (0-1) | 2 (1-2) | 0,041 |

Пациенты в возрасте 65 лет и старше отличались от более молодых больных большим когнитивным дефицитом при выписке и более выраженным нарушением функции ходьбы на 10-й день заболевания.

Пол. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от пола представлены в табл. 9.

Таблица 9. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от пола.

| Индикатор | День | Мужчины | Женщины | р по Манна-Уитни |
|-----------|-------|---------------|---------------|------------------|
| ИМР | 10 | 13 (9-15) | 11 (7-13) | 0,006 |
| | в | 11 (7-15) | 11 (8-14) | 0,034 |
| Френчай | 3 | 5 (4-5) | 5 (2-5) | 0,034 |
| | Δ3-10 | 0 (0-0) | 0 (-1 - 0) | 0,036 |
| | Δ3-в | 0 (0-0) | 0 (-1 - 0) | 0,035 |
| Берг | 3 | 50 (40-54) | 36 (0-48) | 0,0002 |
| | 10 | 56 (55-56) | 52 (41-56) | 0,0001 |
| | в | 56 (54-56) | 52 (41-56) | 0,0001 |
| | Δ3-10 | -4 (-9 - -1) | -8 (-30 - -2) | 0,038 |
| Хаузер | 3 | 2 (1-9) | 9 (2-9) | 0,017 |
| | 10 | 1 (0-1) | 1 (1-2) | 0,008 |
| | в | 1 (0-1) | 1 (1-2) | 0,020 |
| FIM | 3 | 100 (69-124) | 87 (45-120) | 0,021 |
| | 10 | 126 (110-126) | 116 (93-126) | 0,045 |

По сравнению с женщинами, мужчины характеризовались более высокими показателями мобильности, функции кисти, постральной устойчивости, ходьбы и бытовых навыков. При этом, для женщин характерна более выраженная положительная динамика функции кисти и баланса за время лечения.

Образование. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от образования пациентов представлены в табл. 10.

Таблица 10. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от уровня образования.

| Индикатор | День | Неполное среднее* | Полное среднее** | Среднее спец.*** | Высшее**** | р по Манна-Уитни |
|-----------|------|-------------------|------------------|------------------|---------------|--|
| NIHSS | 1 | 6 (4-12) | 7 (4-9) | 6 (4-10) | 5 (2-8) | ***-**** 0,048 |
| | 10 | 2 (1-4) | 2 (1-6) | 3 (1-4) | 1 (0-3) | ***-**** 0,046 |
| | в | 3 (2-6) | 2 (1-6) | 2 (1-4) | 1 (0-2) | *-**** 0,043 **-**** 0,026 ***-**** 0,032 |
| MoCA | в | 22 (19-23) | 21 (16-25) | 24 (20-27) | 24 (21-26) | *-**** 0,027 *-**** 0,021 |
| | 10 | 21 (19-24) | 21 (14-26) | 24 (20-27) | 24 (23-27) | *-**** 0,037 **-**** 0,031 |
| ИМР | 3 | 7 (3-7) | 3 (1-7) | 2 (1-7) | 7 (1-7) | ***-**** 0,039 |
| | Δ3-в | -4 (-10- -4) | -4 (-9 - -2) | -6 (-10 - -5) | -6 (-8 - -4) | **-**** 0,043 |
| | в | 11 (8-14) | 10 (7-13) | 12 (7-14) | 14 (11-15) | **-**** 0,011 ***-**** 0,049 |
| FIM | 10 | 126 (126-126) | 100 (58-126) | 126 (100-126) | 126 (109-126) | *-*** 0,047 **-**** 0,047 |
| Берг | Δ3-в | 0 (-3-0) | 0 (-1-0) | -1 (-12-0) | 0 (-2-0) | **-**** 0,048 |
| Френчай | 3 | 9 (5-5) | 5 (3-5) | 5 (4-5) | 5 (5-5) | **-**** 0,029 ***-**** 0,035 |

Пациенты со средним специальным образованием отличались от больных с высшим образованием более выраженным неврологическим дефицитом при поступлении, на 10-й день заболевания и на момент выписки из стационара, а также более низким показателем мобильности как на 3-й день заболевания и при выписке. Пациенты с неполным средним образованием характеризовались более выраженным неврологическим дефицитом на момент выписки, более низким показателем по шкале MoCA на 10-й день и при выписке по сравнению с пациентами с высшим образованием. Пациенты с неполным средним образованием отличались от пациентов со средним специальным образованием более высоким баллом по шкале MoCA на момент выписки. Пациенты с полным средним образованием отличались от пациентов с высшим образованием более выраженным неврологическим дефицитом на момент выписки, более низким показателем по шкале MoCA на 10-й день и худшим восстановлением мобильности. Для пациентов со средним специальным образованием характерна более высокая динамика мобильности и постуральных функций за время лечения. Пациенты с неполным средним

образованием отличались от пациентов с полным средним образованием большим баллом по шкале FIM на 10-й день инсульта.

Функциональный статус до настоящего инсульта. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от результата mRS до поступления представлены в табл. 11.

Таблица 11. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от mRS до поступления в стационар.

| Индикатор | День | 0 | 1 и более | р по Манна-Уитни |
|-----------|-------|----------------|------------|------------------|
| Берга | Δ3-10 | -6 (-18 - -2) | -4 (-14-0) | 0,041 |
| FIM | Δ3-10 | -10 (-34 - -2) | -2 (-31-0) | 0,039 |

У пациентов без функциональных ограничений по mRS до настоящего инсульта зафиксирована более выраженная положительная динамика постуральных функций и бытовых навыков с 3-го по 10-й день инсульта.

Курение. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от статуса курения представлены в табл. 12.

Таблица 12. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от статуса курения.

| Индикатор | День | Курит | Не курит | р по Манна-Уитни |
|-----------|------|------------|-----------|------------------|
| ИМР | 10 | 12 (9-15) | 11 (7-14) | 0,039 |
| Берг | 3 | 43 (40-56) | 33 (8-52) | 0,025 |
| Хаузер | 3 | 4 (1-9) | 5 (2-9) | 0,040 |
| | 10 | 0 (0-1) | 2 (0-2) | 0,021 |
| | в | 0 (0-1) | 2 (0-1) | 0,033 |

Курящим пациентам свойственна более высокая мобильность на 10-й день заболевания, лучшие постуральные функции к концу острейшего периода, а также более полное восстановление функции ходьбы.

ИБС. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от наличия ишемической болезни сердца представлены в табл. 13.

Таблица 13. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от наличия ишемической болезни сердца.

| Индикатор | День | Да | Нет | р по Манна-Уитни |
|-----------|------|----|-----|------------------|
|-----------|------|----|-----|------------------|

| | | | | |
|--------|-------|---------|---------|--------------|
| Хаузер | 3 | 9 (2-9) | 3 (1-9) | 0,042 |
| | Δ3-10 | 5 (1-8) | 1 (1-7) | 0,025 |
| | Δ3-в | 7 (1-8) | 1 (1-7) | 0,037 |

Пациенты с ишемической болезнью сердца отличались от больных без данной патологии более выраженным нарушением ходьбы на 3 день заболевания в сочетании с более выраженной динамикой в данном домене за время лечения.

Фибрилляция предсердий. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от наличия ФП представлены в табл. 14.

Таблица 14. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от наличия ФП.

| Индикатор | День | Да | Нет | р по Манна-Уитни |
|-----------|-------|----------------|--------------|------------------|
| Хаузер | 3 | 9 (3-9) | 3 (1-9) | 0,019 |
| | Δ3-10 | 7 (1-8) | 1 (1-7) | 0,010 |
| | Δ3-в | 8 (1-8) | 1 (1-7) | 0,010 |
| FIM | 3 | 69 (40-98) | 100 (66-124) | 0,007 |
| | Δ3-10 | -30 (-44 - -2) | -6 (-18 - 0) | 0,011 |
| | Δ3-в | -30 (-44 - -4) | -6 (-20 - 0) | 0,007 |

Пациенты с ФП отличались от больных без данной патологии более выраженным нарушением ходьбы и бытовых навыков на 3-й день заболевания в сочетании с более выраженной динамикой в данных доменах за время лечения.

Сахарный диабет. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от наличия СД представлены в табл. 15.

Таблица 15. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от наличия СД.

| Индикатор | День | Да | Нет | р по Манна-Уитни |
|-----------|------|------------|------------|------------------|
| ИМР | 10 | 11 (7-13) | 12 (8-15) | 0,012 |
| Берга | в | 54 (42-56) | 56 (52-56) | 0,043 |
| Хаузера | 10 | 1 (1-2) | 1 (0-1) | 0,033 |

Пациенты с СД отличались более низкой мобильностью и показателем ходьбы на 10-й день заболевания, а также худшим балансом при выписке.

Суммарный сердечно-сосудистый риск. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от результата шкалы ASCVD представлены в табл. 16.

Таблица 16. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от результата ASCVD.

| Индикатор | День | 0-20 | >20 | p по Манна-Уитни |
|-----------|-------|--------------|----------------|------------------|
| Берг | Δ3-10 | -4 (-12-0) | -8 (-16 - -2) | 0,047 |
| FIM | 3 | 116 (67-126) | 84 (60-116) | 0,026 |
| | Δ3-10 | -6 (-18-0) | -10 (-40 - -2) | 0,008 |
| | Δ3-в | -6 (-18-0) | -21 (-40 - -6) | 0,002 |

Для пациентов с результатом шкалы ASCVD свыше 20 баллов характерна более выраженная положительная динамика постуральных функций и бытовых навыков за время наблюдения при большем ограничении бытового функционирования к концу острейшего периода инсульта.

Индекс массы тела. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от ИМТ представлены в табл. 17.

Таблица 17. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от ИМТ.

| Индикатор | День | ≤25 | >25 | p по Манна-Уитни |
|-----------|-------|-------------|-------------|------------------|
| NIHSS | 1 | 7 (5-10) | 6 (3-8) | 0,001 |
| | 3 | 7 (4-9) | 6 (3-8) | 0,013 |
| | 10 | 3 (1-6) | 3 (1-4) | 0,012 |
| | в | 3 (1-5) | 3 (1-4) | 0,024 |
| MoCA | 10 | 20 (15-26) | 23 (21-27) | 0,036 |
| | в | 21 (17-25) | 23 (20-26) | 0,046 |
| Хаузер | Δ3-10 | -15 (-10-0) | -22 (-35-0) | 0,038 |
| | Δ3-в | -16 (-14-0) | -25 (-37-0) | 0,049 |

У пациентов с ИМТ отмечалась меньшая выраженность неврологического дефицита во всех точках оценки, более высокий когнитивный статус и более выраженная положительная динамика функции ходьбы за время лечения.

Прием антиагрегантов до поступления в стационар. Различия результатов реабилитационных шкал и их динамики в зависимости от приема антиагрегантов до поступления в стационар представлены в табл. 18.

Таблица 18. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от приема антиагрегантов по поступления в стационар.

| Индикатор | День | Да | Нет | p по Манна-Уитни |
|-----------|-------|---------------|--------------|------------------|
| NIHSS | 3 | 6 (4-10) | 6 (3-8) | 0,036 |
| | Δ3-в | 3 (2-4) | 3 (1-5) | 0,010 |
| ИМР | 3 | 1 (1-6) | 5 (1-7) | 0,036 |
| | Δ3-10 | -8 (-12 - -4) | -6 (-8 - -4) | 0,032 |
| | Δ3-в | -8 (-12 - -4) | -6 (-8 - -4) | 0,013 |
| MoCA | в | 23 (17-25) | 24 (20-27) | 0,047 |

Для пациентов, принимавших до поступления в стационар антиагреганты, характерна несколько большая выраженность неврологического дефицита и более низкая мобильность к концу острейшего периода в сочетании с большей положительной динамикой в данных доменах за время лечения, а также более низкий когнитивный статус при выписке.

Внутривенный тромболитис. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от проведения ВТЛТ представлены в табл. 19.

Таблица 19. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от проведения ВТЛТ.

| Индикатор | День | ВТЛТ+ | ВТЛТ- | p по Манна-Уитни |
|-----------|-------|----------------|------------|------------------|
| NIHSS | 1 | 8 (5-10) | 5 (3-8) | <0,001 |
| | 3 | 8 (5-10) | 5 (3-8) | 0,005 |
| | Δ3-10 | 4 (3-6) | 2 (1-4) | <0,001 |
| | Δ3-в | 4 (2-7) | 2 (1-4) | <0,001 |
| Берг | Δ3-10 | -8 (-18 - -4) | -4 (-14-0) | 0,044 |
| FIM | Δ3-10 | -10 (-35 - -5) | -6 (-31-0) | 0,027 |
| | Δ3-в | -12 (-35 - -5) | -6 (-31-0) | 0,041 |

Пациенты, которым проводился ВТЛТ, отличались большей выраженностью неврологического дефицита при поступлении, при этом, у них наблюдалась двукратно превосходящая пациентов без данной терапии

динамика NIHSS, что привело к нивелированию различий в тяжести неврологических проявлений при выписке. Кроме того, проведение ВТЛТ ассоциировано с большей динамикой постуральных функций и функциональной независимости.

Число перенесенных инсультов. Различий динамики индикаторов реабилитационного потенциала в зависимости от числа инсультов не выявлено.

Патогенетический тип инсульта. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от патогенетического типа инсульта представлены в табл. 20.

Таблица 20. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от патогенетического варианта инсульта по TOAST.

| Индикатор | День | АТИ* | КЭИ** | ЛИ*** | КИ**** | p по Манна-Уитни |
|-----------|-------|------------|--------------|------------|--------------|---|
| NIHSS | 1 | 8 (6-10) | 5 (3-10) | 4 (3-6) | 6 (4-9) | *-*** 0,002 *-**** 0,034 |
| | 10 | 2 (2-6) | 1 (1-3) | 2 (1-4) | 2 (0-5) | *-*** 0,028 |
| | в | 3 (2-6) | 1 (1-3) | 2 (1-4) | 2 (1-5) | *-*** 0,018 |
| Берг | 3 | 50 (32-56) | 46 (10-50) | 49 (40-54) | 40 (8-50) | *-**** 0,045 |
| | Δ3-10 | -4 (-10-0) | -8 (-17- -2) | -3 (-10-0) | -7 (-18- -2) | *-*** 0,047 *-**** 0,028 |
| Хаузер | 3 | 2 (1-9) | 9 (2-9) | 5 (2-9) | 4 (1-9) | *-*** 0,039 |
| | Δ3-10 | 1 (0-7) | 7 (1-8) | 1 (1-8) | 2 (1-8) | *-*** 0,016 |
| | Δ3-в | 1 (0-7) | 7 (1-8) | 1 (1-8) | 2 (1-8) | *-*** 0,020 |

Пациенты с АТИ характеризовались более выраженным неврологическим дефицитом при поступлении по сравнению с больными с лакунарным и криптогенным инсультом. На 10-й день и при выписке для АТИ также характерна большая выраженность неврологического дефицита по сравнению с кардиоэмболическим. Пациенты с криптогенным инсультом (КИ) отличались от больных с атеротромботическим инсультом более низким результатом шкалы Берга к концу острейшего периода. При этом, для пациентов с кардиоэмболическим и криптогенным инсультом характерна более выраженная динамика постуральных функций в течение наблюдения. Наконец, пациенты с АТИ отличались от больных с КЭИ большей

выраженностью нарушений ходьбы и меньшей динамикой данной функции за время лечения.

Локализация инфаркта мозга. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от локализации инфаркта головного мозга представлены в табл. 21.

Таблица 21. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от локализации инфаркта мозга.

| Индикатор | День | ЛСМА* | ПСМА** | ЗМА*** | Ствол (не ЗМА)**** | p по Манна-Уитни |
|-----------|-------|--------------|---------------|--------------|--------------------|---|
| NIHSS | 1 | 6 (4-10) | 6 (4-9) | 6 (3-8) | 5 (3-6) | ****-** 0,018 |
| ИМР | 3 | 3 (1-7) | 3 (1-7) | 6 (3-8) | 2 (1-7) | ****-** 0,036 |
| | в | 11 (7-14) | 12 (9-14) | 12 (10-13) | 13 (10-15) | ****-* 0,050 |
| | Δ3-10 | -6 (-8 - -3) | -6 (-11 - -4) | -5 (-7 - -4) | -7 (-11- -6) | ****-*** 0,028 |
| | Δ3-в | -6 (-9 - -3) | -6 (-10 - -4) | -5 (-7- -3) | -8 (-12 - -6) | ****-* 0,018 ****-*** 0,003 |
| Берг | Δ3-в | 0 (-2-0) | 0 (-4-0) | 0 (-2-0) | -1 (-15-0) | ****-* 0,034 |
| Бартел | в | 100 (75-100) | 100 (100-100) | 100 (85-100) | 100 (90-100) | ****-** 0,042 *** 0,010 **-*** 0,040 |

Пациенты с локализацией инфаркта в бассейне правой средней мозговой артерии характеризовались более выраженным неврологическим дефицитом при поступлении, более высоким показателем ИМР на 3 день заболевания и сниженным балансом по сравнению с больными с инфарктом в стволе головного мозга. Пациенты с инфарктом в стволе головного мозга отличались от больных с поражением бассейна левой средней мозговой артерии более высоким показателем ИМР, большей динамикой мобильности и постуральных функций за время лечения. Пациенты с поражением бассейна задней мозговой артерии отличались от больных со ствольными очагами меньшей динамикой мобильности. Для пациентов с очагом в бассейне правой средней мозговой артерии характерны лучшие постуральные функции на момент выписки в сравнении с больными с локализацией очага в бассейне левой средней мозговой артерии. Наконец, расположение очага в бассейне задней мозговой артерии сопряжено с худшим балансом при выписке по сравнению с локализацией очага в бассейне правой средней мозговой артерии.

Размер инфаркта мозга. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от размера инфаркта головного мозга представлены в табл. 22.

Таблица 22. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от размера очага инфаркта.

| Индикатор | День | до 20 мм | > 20 мм | p по Манна-Уитни |
|-----------|-------|------------|------------|------------------|
| NIHSS | 1 | 5 (3-8) | 8 (5-12) | 0,002 |
| | 3 | 5 (3-7) | 8 (4-12) | 0,009 |
| | 10 | 2 (0-4) | 3 (1-8) | 0,034 |
| | Δ3-в | 3 (1-4) | 3 (1-5) | 0,007 |
| | в | 2 (0-4) | 3 (1-8) | 0,041 |
| MoCA | 3 | 24 (20-26) | 20 (99-22) | <0,001 |
| | 10 | 24 (21-27) | 21 (19-25) | <0,001 |
| | в | 24 (21-27) | 21 (16-24) | <0,001 |
| | Δ3-10 | 0 (-2-0) | -2 (-7-0) | 0,002 |
| | 3-в | 0 (-2-0) | -2 (-6-0) | 0,001 |
| Берг | 3 | 48 (26-54) | 38 (6-50) | 0,019 |
| | 10 | 56 (52-56) | 54 (36-56) | 0,004 |
| | в | 56 (52-56) | 54 (36-56) | 0,004 |

Как представлено в табл. 22, пациенты с размером очага более 20 мм отличались от больных с меньшим очагом большей выраженностью неврологического дефицита и худшим когнитивным статусом во все временные точки исследования в сочетании с несколько большей положительной динамикой в данных сферах, а также более выраженным нарушением постуральных функций. В отношении других доменов размер очага оказался незначимым фактором.

Уровень физической активности до инсульта. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от уровня физической активности до инсульта у пациентов с результатом mRS до поступления 0 баллов представлены в табл. 23.

Таблица 23. Клинический и функциональный статус в зависимости от уровня физической активности до инсульта по шкале «ОДА23+».

| Показатель | Уровень физической активности | | p по критерию Манна-Уитни |
|-------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------|
| | ниже средней (0-59) | выше средней (>59) | |
| NIHSS Δ3-10 | 2,5 (0-5) | 4 (2,5-5) | 0,044 |

| | | | |
|------------|--------------|---------------|--------------|
| ИМР 3 | 1 (1-5) | 5 (1-7) | 0,047 |
| ИМР 10 | 11 (7-13) | 13 (11-15) | 0,037 |
| Френчай 10 | 5 (4-5) | 5 (5-5) | 0,035 |
| FIM 3 | 66 (23-100) | 99 (78-120) | 0,034 |
| FIM в | 110 (96-126) | 126 (110-126) | 0,043 |

Как представлено в табл. 23, пациенты с уровнем физической активности до мозговой катастрофы выше среднего характеризовались большим регрессом неврологического дефицита с 3 по 10 день инсульта (рис. 8), большей мобильностью в данные сроки, лучшим функционированием кисти на 10-й день, а также более высокой функциональной независимостью к концу острейшего периода и при выписке.

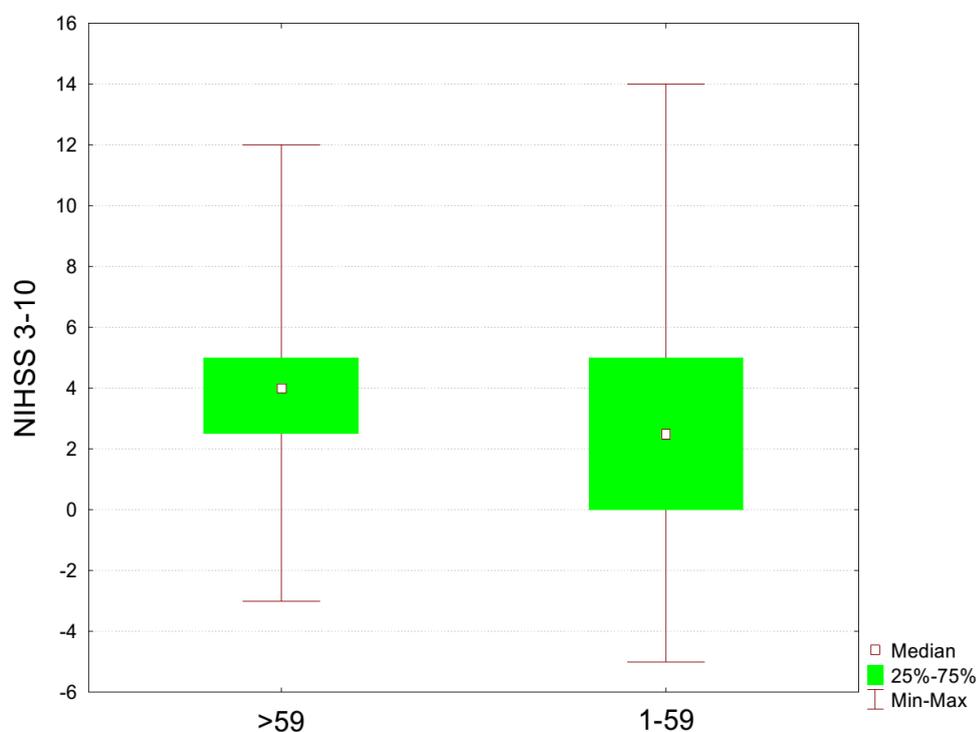


Рисунок 8. Динамика NIHSS с 3-го по 10-й день в зависимости от уровня физической активности до инсульта по шкале «ОДА23+».

3.4. Характеристика пациентов в зависимости от динамики результата NIHSS.

Характеристика пациентов в зависимости от динамики результата NIHSS представлена в табл. 24.

Таблица 24. Сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием положительной динамики NIHSS за время лечения.

| Шкала | Положительная | Без динамики | p |
|---------------------------|---------------|--------------|---------------|
| ФА IPAQ | 28 (22-30) | 15 (9-26) | 0,010 |
| ФА "ОДА23+" | 61 (46-75) | 48 (31-54) | 0,006 |
| Уровень глюкозы (ммоль/л) | 5 (5-6) | 7 (5-9) | 0,010 |
| ИМР Δ3-10 день | 1 (1-1) | 1 (1-1) | 0,0001 |
| Хаузер Δ3-10 день | 3 (1-8) | 1 (0-7) | 0,038 |

Как представлено в табл. 24, пациенты с наличием положительной динамики NIHSS с 3-го по 10-й день инсульта характеризовались более высоким индексом активностей повседневной деятельности и физической активности до поступления в стационар по результатам обеих использованных в исследовании шкал, а также более низким уровнем глюкозы крови. Закономерно, что для пациентов с положительной динамикой неврологического дефицита характерно также возрастание мобильности и улучшение ходьбы.

Регрессионные модели. В результате регрессионного анализа всех имеющихся данных построены интегральные модели прогнозирования отдельных аспектов реабилитационного потенциала (табл. 25-40).

Таблица 25. Регрессионная модель для результата шкалы инсульта национального института здоровья при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,472$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | 7,89 | 2,73 | 0,007 |
| NIHSS при поступлении | 0,50 | 6,83 | <0,001 |
| Сила в руке на стороне пареза, дистально | -0,67 | -2,53 | 0,013 |
| Сила в интактной руке, дистально | -1,14 | -2,65 | 0,009 |
| Наличие очага на КТ при поступлении | 1,19 | 2,03 | 0,044 |

Таблица 26. Регрессионная модель для динамики результата шкалы инсульта национального института здоровья с 3-го по 10-й день заболевания.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,306$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|--|-------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | 2,80 | 3,2 | 0,002 |
| NIHSS при поступлении | 0,36 | 5,05 | <0,001 |
| Сахарный диабет | -1,56 | -2,6 | 0,011 |
| Концентрация липопротеинов низкой плотности в сыворотке, ммоль/л | -0,54 | -2,24 | 0,028 |

Таблица 27. Регрессионная модель для индекса мобильности Ривермид при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,234$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|-------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | -1,40 | -0,39 | 0,007 |
| NIHSS при поступлении | -0,22 | -2,71 | 0,008 |
| Концентрация калия в сыворотке, ммоль/л | 1,54 | 2,38 | 0,019 |
| Неполное среднее образование | 1,43 | 2,12 | 0,037 |
| Сила в интактной руке, дистально | 1,38 | 2,87 | 0,005 |

Таблица 28. Регрессионная модель для динамики индекса мобильности Ривермид с 3-го по 10-й день заболевания.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,171$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | -4,76 | 0,000 | <0,001 |
| Образование среднее специальное | -1,58 | 0,043 | 0,043 |
| Приём антиагрегантов до поступления | -3,20 | 0,000 | <0,001 |

Таблица 29. Регрессионная модель для результата модифицированной шкалы Рэнкин при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,314$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|-------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | 0,98 | 1,21 | 0,229 |

| | | | |
|---|-------|-------|-------|
| Кардиоэмболический инсульт | -0,57 | -2,23 | 0,028 |
| NIHSS при поступлении | 0,09 | 3,58 | 0,001 |
| Сила в руке на стороне пареза, дистально | -0,20 | -2,19 | 0,030 |
| Концентрация креатинина в сыворотке, ммоль/л | -0,01 | -3,13 | 0,002 |
| Количество сегментоядерных нейтрофилов в сыворотке, % | 0,03 | 2,74 | 0,007 |

Таблица 30. Регрессионная модель для результата Монреальской шкалы оценки когнитивных функций при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,195$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|--|-------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | 16,72 | 3,64 | <0,001 |
| NIHSS при поступлении | -0,38 | -2,83 | 0,005 |
| Концентрация гемоглобина в сыворотке, г/л | 0,07 | 2,21 | 0,029 |
| Количество антигипертензивных препаратов, назначенных в стационаре | -1,14 | -3,14 | 0,002 |

Таблица 31. Регрессионная модель для динамики результата Монреальской шкалы оценки когнитивных функций с 3-го по 10-й день заболевания.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,100$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|--------|--------------|-------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | -14,46 | -3,25 | 0,002 |
| Концентрация калия в сыворотке, ммоль/л | 3,20 | 2,78 | 0,007 |

Таблица 32. Регрессионная модель для результата шкалы Френчай при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,309$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | 4,89 | 5,06 | <0,001 |

| | | | |
|---|-------|-------|--------|
| NIHSS при поступлении | -0,18 | -5,46 | <0,001 |
| Наличие гипертонической болезни | 2,06 | 2,51 | 0,014 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин | -0,02 | -2,58 | 0,011 |

Таблица 33. Регрессионная модель для динамики результата шкалы Френчай с 3-го по 10-й день заболевания.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,175$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | -1,73 | -3,98 | <0,001 |
| Сила в интактной руке, проксимально | 0,71 | 3,48 | 0,001 |
| Сила в интактной ноге, дистально | -0,39 | -2,02 | 0,046 |

Таблица 34. Регрессионная модель для результата шкалы баланса Берга при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,430$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|--------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | 96,41 | 7,53 | <0,001 |
| NIHSS при поступлении | -1,64 | -4,75 | <0,001 |
| Наличие группы инвалидности | -29,22 | -3,06 | 0,003 |
| Мужской пол | 6,76 | 2,22 | 0,030 |
| Количество сегментоядерных нейтрофилов в сыворотке, % | -0,66 | -3,29 | 0,002 |

Таблица 35. Регрессионная модель для динамики результата шкалы баланса Берга с 3-го по 10-й день заболевания.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,288$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|--------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | -8,54 | -4,93 | <0,001 |
| Приём антикоагулянтов при фибрилляции предсердий до | -27,28 | -4,03 | <0,001 |

| | | | |
|------------------------------|--------|-------|-------|
| поступления в стационар | | | |
| Объём движений глазных яблок | -10,72 | -2,97 | 0,004 |

Таблица 36. Регрессионная модель для индекса ходьбы Хаузера при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,128$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|-------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | 2,15 | 2,01 | 0,049 |
| Сила в интактной ноге, проксимально | 2,58 | 2,26 | 0,028 |
| Сила в интактной ноге, дистально | -2,75 | -2,61 | 0,011 |

Таблица 37. Регрессионная модель для динамики индекса ходьбы Хаузера с 3-го по 10-й день заболевания.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,138$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|-------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | -3,44 | -1,14 | 0,257 |
| Возраст | 0,09 | 2,09 | 0,041 |
| Профессия, связанная с умственной деятельностью | 1,75 | 2,07 | 0,043 |

Таблица 38. Регрессионная модель для результата шкалы функциональной независимости FIM при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,476$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|---------|--------------|-------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | -170,39 | -1,16 | 0,250 |
| NIHSS при поступлении | -1,93 | -2,27 | 0,027 |
| Сила в интактной ноге, проксимально | -29,42 | -2,35 | 0,022 |
| Концентрация липопротеинов высокой плотности в сыворотке, ммоль/л | -30,58 | -3,10 | 0,003 |
| Концентрация натрия в сыворотке, ммоль/л | 2,17 | 2,15 | 0,036 |
| Сила в интактной ноге, дистально | 34,37 | 2,97 | 0,004 |

Таблица 39. Регрессионная модель для динамики результата шкалы функциональной независимости FIM с 3-го по 10-й день заболевания.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,476$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|---------|--------------|-------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | -170,39 | -1,16 | 0,250 |
| NIHSS при поступлении | -1,93 | -2,26 | 0,027 |
| Сила в интактной ноге, проксимально | -29,42 | -2,35 | 0,022 |
| Концентрация липопротеинов высокой плотности в сыворотке, ммоль/л | -30,58 | -3,10 | 0,003 |
| Концентрация натрия в сыворотке, ммоль/л | 2,17 | 2,15 | 0,036 |
| Сила в интактной ноге, дистально | 34,37 | 2,97 | 0,004 |

Таблица 40. Регрессионная модель для индекса активности повседневной жизни Бартел при выписке.

| Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,388$ $p(F) < 0,001$ | | | |
|---|-------|--------------|--------|
| Предикторы | Коэф. | t (Стьюдент) | p (t) |
| const | 75,51 | 5,01 | <0,001 |
| NIHSS при поступлении | -2,18 | -2,57 | 0,013 |
| Сила в интактной ноге, дистально | 6,48 | 2,55 | 0,014 |

Глава 4. Взаимосвязь между воспалением и реабилитационным потенциалом в остром периоде ишемического инсульта

4.1. Характеристика подгруппы.

В данную часть исследования включены 70 пациентов в возрасте от 30 до 87 ($66,5 \pm 12,0$) лет, из которых 42 мужчины и 28 женщин. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 41.

Таблица 41. Клиническая характеристика группы.

| | |
|---|--------------|
| Показатель | |
| Курение; абс, (%) | 12 (17) |
| Гипертоническая болезнь; абс, (%) | 65 (93) |
| Ишемическая болезнь сердца; абс, (%) | 17 (24) |
| Фибрилляция предсердий; абс, (%) | 15 (21) |
| Сахарный диабет; абс, (%) | 22 (31) |
| Ожирение; абс, (%) | 44 (63) |
| ASCVD более 20% | 17 (24) |
| Шкала Рэнкин более 1 балла до поступления, абс, % | 17 (24) |
| NIHSS при поступлении (Ме (25-75)) | 7 (5-9) |
| Повторный инсульт; абс, (%) | 15 (21) |
| Внутривенный тромболизис; абс, (%) | 29 (41) |
| Атеротромботический инсульт; абс, (%) | 19 (27) |
| Кардиоэмболический инсульт; абс, (%) | 12 (17) |
| Лакунарный инсульт; абс, (%) | 8 (11) |
| Неизвестная этиология инсульта; абс, (%) | 31 (44) |
| Длительность лечения (Ме (25-75)) | 12,5 (10-14) |

4.2. Сравнение концентрации цитокинов между группами исследования.

Различия концентраций цитокинов между группой пациентов, перенесших инсульт, и группой контроля представлены в табл. 42.

Таблица 42. Различия концентраций цитокинов между группой пациентов, перенесших инсульт, и группой контроля.

| Показатель | День | Концентрация вещества (пг/мг) | | | | | | p |
|--------------|------|-------------------------------|------|-----------|--------------------|------|-----------|--------------|
| | | Основная группа | | | Контрольная группа | | | |
| | | n | Ме | 25-75 | n | Ме | 25-75 | |
| ИЛ-1 β | 1 | 25 | 1,91 | 1,33-2,73 | 12 | 3,89 | 1,66-7,47 | 0,12 |
| | 3 | 70 | 2,45 | 1,42-3,76 | | | | 0,24 |
| | 10 | 70 | 2,40 | 1,68-3,63 | | | | 0,24 |
| ИЛ-6 | 1 | 70 | 5,20 | 4,42-7,94 | 10 | 3,23 | 2,26-5,98 | 0,048 |

| | | | | | | | | |
|-------|----|----|------|-----------|----|------|-----------|------------------|
| | 3 | 70 | 7,05 | 5,31-8,14 | | | | 0,005 |
| | 10 | 70 | 7,37 | 6,36-8,30 | | | | 0,003 |
| ИЛ-10 | 1 | 25 | 7,82 | 7,11-9,23 | 15 | 4,27 | 3,54-5,76 | <0,001 |
| | 3 | 70 | 6,35 | 4,41-7,95 | | | | 0,035 |
| | 10 | 70 | 6,55 | 4,44-8,47 | | | | 0,022 |
| ИЛ-4 | 3 | 45 | 1,18 | 0,51-1,82 | 15 | 1,67 | 1,55-2,05 | 0,018 |
| | 10 | 45 | 0,63 | 0,33-1,12 | | | | <0,001 |

Пациенты в остром периоде ишемического инсульта характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-10 при поступлении, на 3-й и 10-й день, а также более низкой концентрацией ИЛ-4 в сыворотке крови на 3-й и 10-й день заболевания.

4.2.1. Динамика концентраций цитокинов в исследованной группе.

Динамика концентраций цитокинов в остром периоде ишемического инсульта представлена в табл. 43.

Таблица 43. Динамика концентраций цитокинов в остром периоде ишемического инсульта.

| Цитокин | День | | | р |
|--------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------|
| | 1* | 3** | 10*** | |
| ИЛ-1 β | 1,91 (1,33-2,73) | 2,45 (1,42-3,76) | 2,40 (1,68-3,63) | *-***0,12 *-***0,36 **-***0,38 |
| ИЛ-6 | 5,20 (4,42-7,94) | 7,05 (5,31-8,14) | 7,37 (6,36-8,30) | *-***0,64 *-***0,66 **-***0,60 |
| ИЛ-10 | 7,82 (7,11-9,23) | 6,35 (4,41-7,95) | 6,55 (4,41-8,47) | *-***0,54 *-***0,64 **-***0,68 |
| ИЛ-4 | - | 1,18 (0,51-1,82) | 0,63 (0,33-1,12) | **_-***0,048 |

Значимого изменений концентраций цитокинов не выявлено, за исключением снижения уровня ИЛ-4 ($p=0,004$).

4.2.2. Анализ факторов, ассоциированных с концентрацией цитокинов.

Корреляционный анализ концентраций цитокинов, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных представлен в табл. 44.

Таблица 44. Корреляционный анализ концентраций цитокинов, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных.

| | ИЛ-1 β | | | | ИЛ-6 | | | | ИЛ-10 | | | | ИЛ-4 | | | |
|--------------------|--------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|------|--|
| | 1 | 3 | 10 | 3-10 | 1 | 3 | 10 | 3-10 | 1 | 3 | 10 | 3-10 | 3 | 10 | 3-10 | |
| МШР до поступления | Ns | 0,037 | 0,002 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| ИМТ | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,014 | Ns | Ns | |
| ASCVD | Ns | 0,023 | Ns | Ns | Ns | | 0,047 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| CHA2DS2-VASc | Ns | 0,024 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Гемоглобин | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,009 | Ns | Ns | Ns | |
| Глюкоза | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,03 | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Общий белок | 0,018 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,010 | 0,007 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| АЛТВ | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,005 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Лейкоциты | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Гематокрит | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,036 | 0,037 | Ns | Ns | Ns | |
| АЛТ | 0,044 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| ЛПОНП | Ns | 0,022 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,043 | 0,040 | Ns | Ns | Ns | |
| АСТ | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,035 | 0,031 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Триглицериды | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,035 | 0,034 | Ns | Ns | Ns | |
| Билирубин общ. | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,019 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| ЛПВП | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,009 | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| ЛПНП | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,021 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,003 | Ns | Ns | |
| СРП | Ns | 0,045 | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,011 | Ns | Ns | 0,044 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| ЛПВП | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Рост | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,045 | Ns | Ns | Ns | |
| Вес | Ns | Ns | 0,045 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| ИМТ | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,013 | Ns | Ns | |
| САД поступ. | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| ШКГ пост. | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| NIHSS пост. | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,021 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Сила рука и/п | Ns | Ns | 0,015 | Ns | Ns | 0,000 | 0,009 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Сила рука и/д | Ns | Ns | 0,019 | Ns | Ns | 0,000 | 0,020 | 0,035 | Ns | Ns | 0,037 | Ns | Ns | Ns | Ns | |
| Сила нога и/п | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,009 | 0,018 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|----|-------|----|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|----|-------|-------|
| Сила нога и/д | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,009 | 0,020 | 0,034 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Сила рука к/п | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,019 | Ns | Ns | - 0,013 | 0,002 | 0,040 | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Сила рука к/д | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,019 | Ns | Ns | 0,011 | 0,001 | 0,024 | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Сила нога к/п | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,001 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Сила нога к/д | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,001 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| GUSS | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,04 | Ns | Ns | Ns | 0,046 | Ns | 0,014 | Ns | Ns | Ns |
| Макс. размер свежего очага | 0,003 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| кОСА-стеноз% | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,050 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| КДР | Ns | Ns | 0,030 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| КСР | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| МЖП | Ns | Ns | 0,024 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| ЗСЛЖ | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| ЛП макс | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| ФВ | 0,009 | Ns | Ns | Ns | 0,026 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Кол-во АГП | Ns | Ns | 0,031 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Время от развития ОНМК до поступления в мин. | 0,003 | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,000 | 0,000 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| Срок лечения в стационаре | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,003 | Ns | 0,046 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns | 0,038 | 0,016 |

4.3. Анамнестические данные и сердечно-сосудистые факторы риска.

Возраст. У пациентов старше 70 лет наблюдалась меньшая динамика концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день по сравнению с более молодыми пациентами ($p=0,023$) (рис. 9).

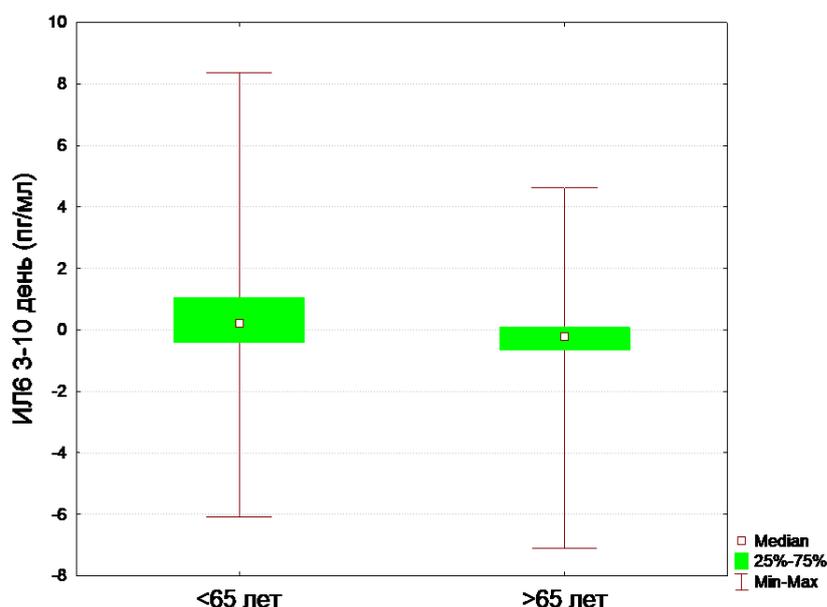


Рисунок 9. Динамика концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день в зависимости от возраста пациентов.

Пол. Пациенты женского пола отличались от мужчин более высокой концентрацией ИЛ-4 на 3-й день ($p=0,026$) и, в отличие от мужчин, у них наблюдалось снижение концентрации цитокина с 3-го по 10-й день ($p=0,044$).

Функциональный статус до настоящего инсульта. Пациенты с результатом mRs до инсульта 1 балл и больше характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-1 β на 3-й и 10-день ($p=0,019$; $p=0,003$) (рис. 10).

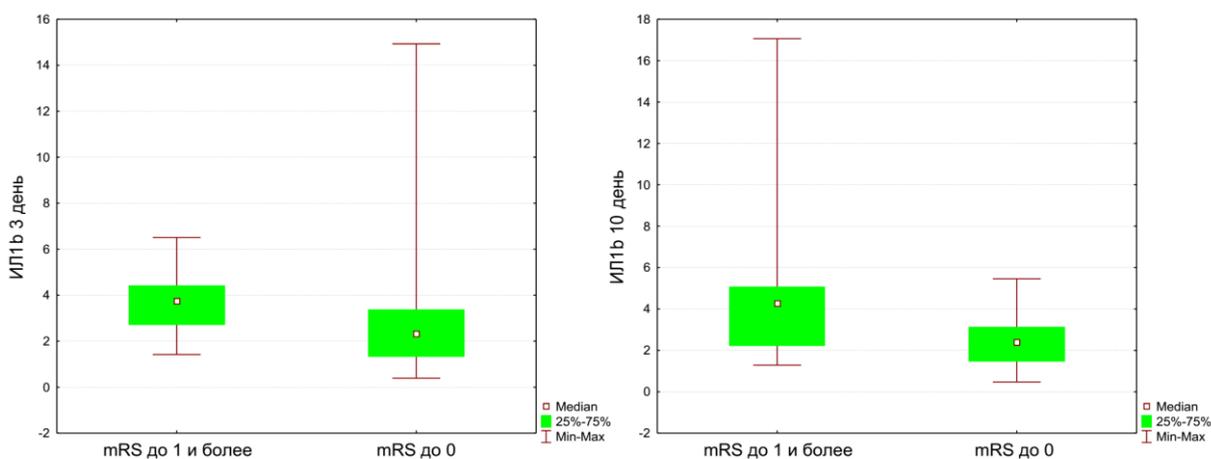


Рисунок 10. Концентрация ИЛ-1b на 3-й и 10-й день в зависимости от функционального статуса до инсульта.

Курение. Концентрации цитокинов не отличались в зависимости от курения пациента на момент исследования.

Сахарный диабет. Пациенты, страдающие СД, отличались более высокой концентрацией ИЛ-10 ($p=0,032$) на 10-й день по сравнению с больными без данного заболевания (рис. X).

Фибрилляция предсердий. Наличие ФП ассоциировано с более высокой концентрацией ИЛ-6 на 3-й день ($p=0,030$) (рис. X).

Ожирение. Пациенты с ИМТ 30 и более отличались более высокой концентрацией ИЛ-4 на 3-й день и большей динамикой его уровня с 3-го по 10-й день ($p=0,039$) по сравнению с пациентами с ИМТ менее 25, а также более высокой концентрацией ИЛ-10 на 3-й день по сравнению с больными с ИМТ от 25 до 30 ($p=0,013$) (рис. X).

Прием антиагрегантов до настоящего инсульта. Прием пациентами антиагрегантов до инсульта ассоциирован с более низкой концентрацией ИЛ-6 на 3-й день ($p=0,027$) (рис. 11).

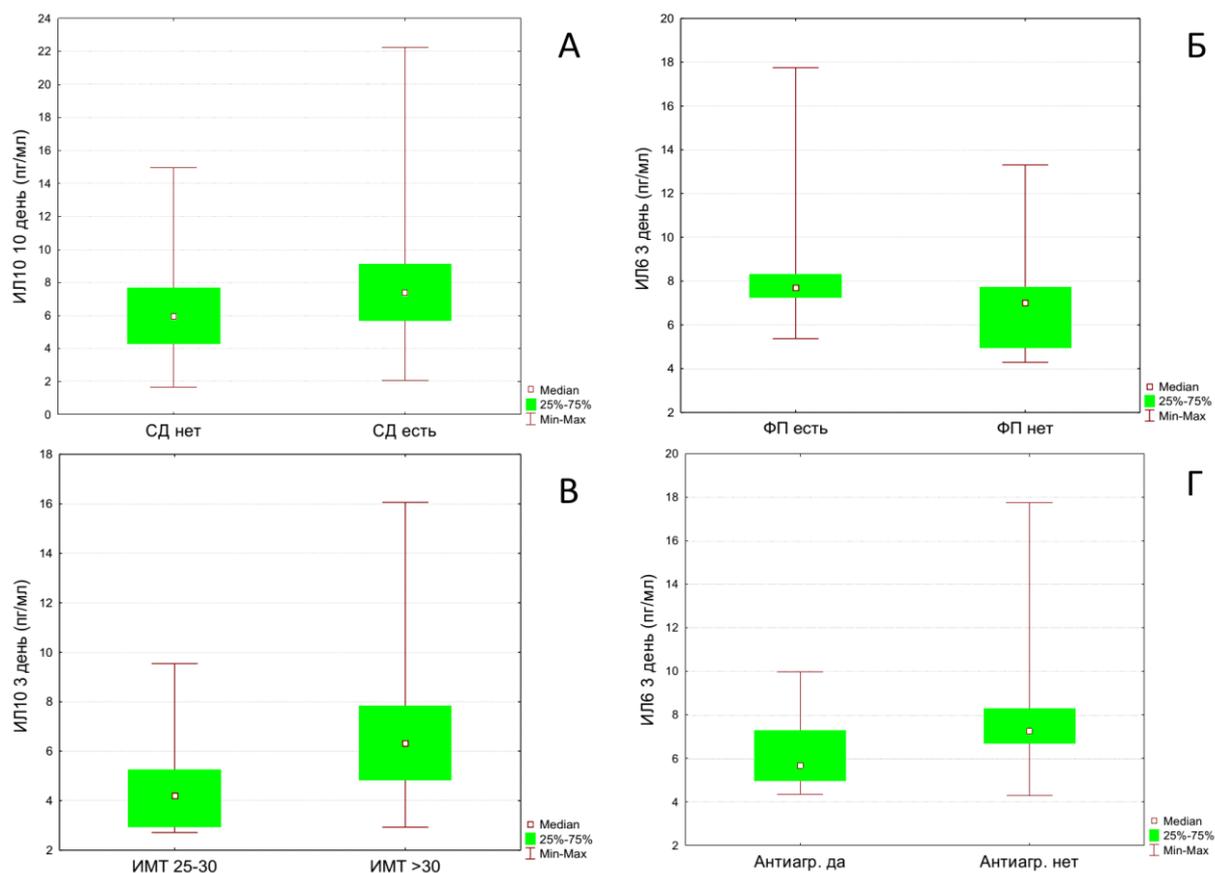


Рисунок 11. Концентрация ИЛ-10 на 10-й день в зависимости от наличия сахарного диабета (А), концентрация ИЛ-6 на 3 день в зависимости от наличия ФП (Б) и приема антиагрегантов до инсульта (Г), концентрация ИЛ-10 на 3-й день в зависимости от ИМТ (В).

Суммарный сердечно-сосудистый риск. Для пациентов с 10-летним риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания по шкале ASCVD более 20% характерна более высокая концентрация ИЛ-1 β на 3-й день ($p=0,026$), ИЛ-6 ($p=0,013$) и ИЛ-10 ($p=0,048$) на 10-й день (рис. 12).

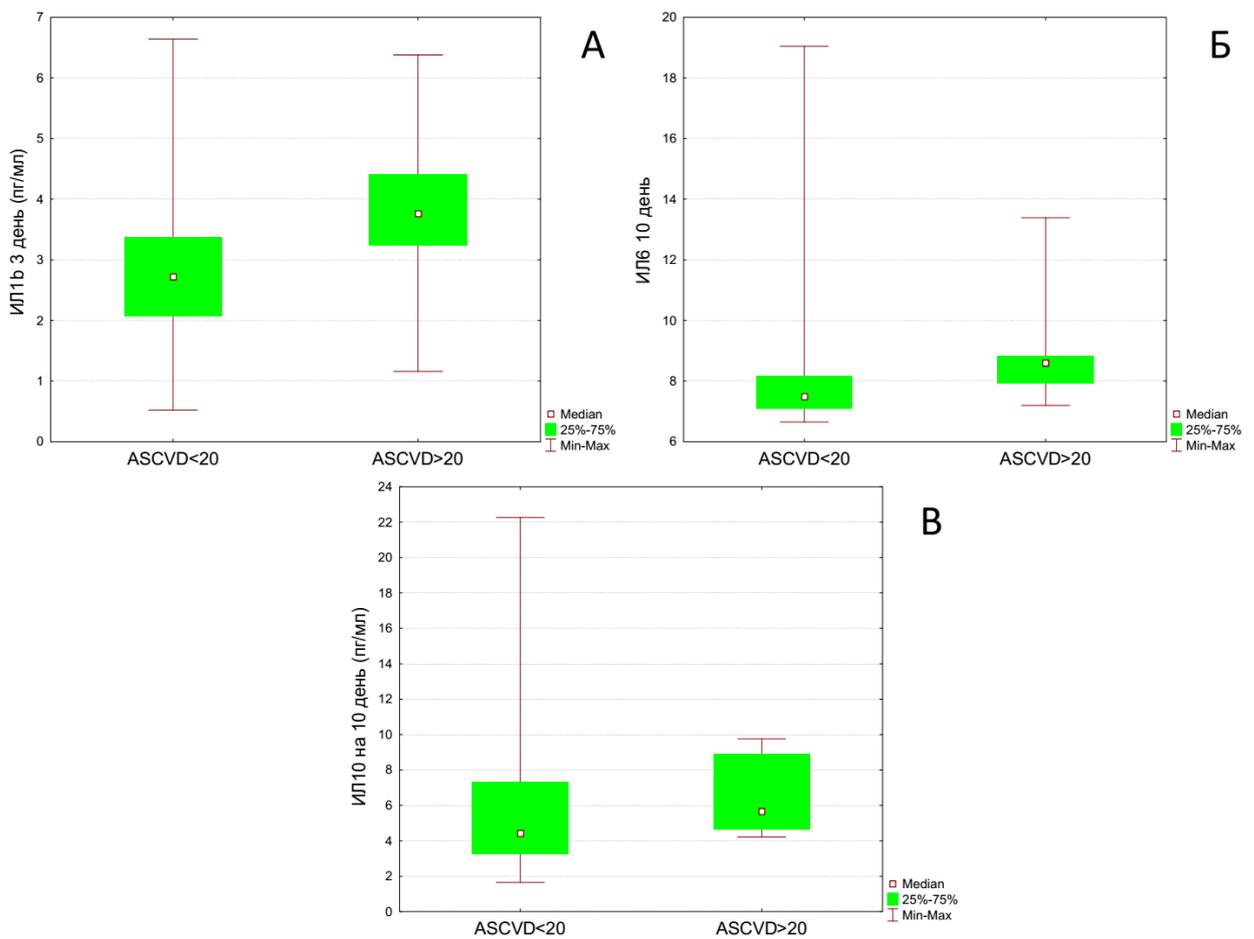


Рисунок 12. Концентрация ИЛ-1b на 3-й день (А), ИЛ-6 на 10-й день (Б) и ИЛ-10 на 10-й день (В) в зависимости от результата шкалы ASCVD.

4.4. Характеристики инсульта и особенности лечения.

Артериальное давление при поступлении в стационар. Пациенты с систолическим артериальным давлением при поступлении более 160 мм рт.ст. отличались большей динамикой концентрации ИЛ-10 с 3-го по 10-й день по сравнению с больными с меньшим уровнем артериального давления ($p=0,034$) (рис. 13).

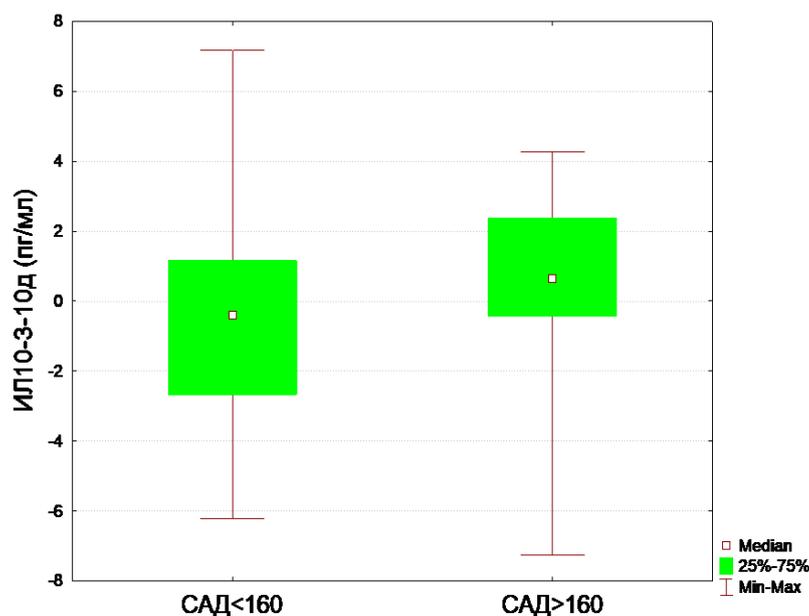


Рисунок 13. Динамика концентрации ИЛ-10 с 3-го по 10-й день в зависимости от уровня систолического артериального давления при поступлении в стационар.

Выраженность неврологического дефицита при поступлении. Пациенты с результатом NIHSS при поступлении 5 и более баллов характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-6 при поступлении ($p=0,044$) и на 10-й день ($p=0,018$) по сравнению с больными с меньшим неврологическим дефицитом.

Наличие очага инфаркта при первой нейровизуализации. Концентрации цитокинов не отличались в зависимости от наличия или отсутствия очага инфаркта на бесконтрастной компьютерной томографии или МРТ при поступлении.

Размер очага инфаркта. При размере очага инфаркта на компьютерной томографии или МРТ в динамике более 25 мм наблюдалась более высокая концентрация ИЛ-1 β при поступлении ($p=0,004$) и на 10-й день ($p=0,029$), более низкая концентрация ИЛ-10 на 10-й день ($p=0,009$) и большая динамика его концентрации с 3-го по 10-й день ($p=0,030$) по сравнению с меньшим размером очага и без такового (рис. 14).

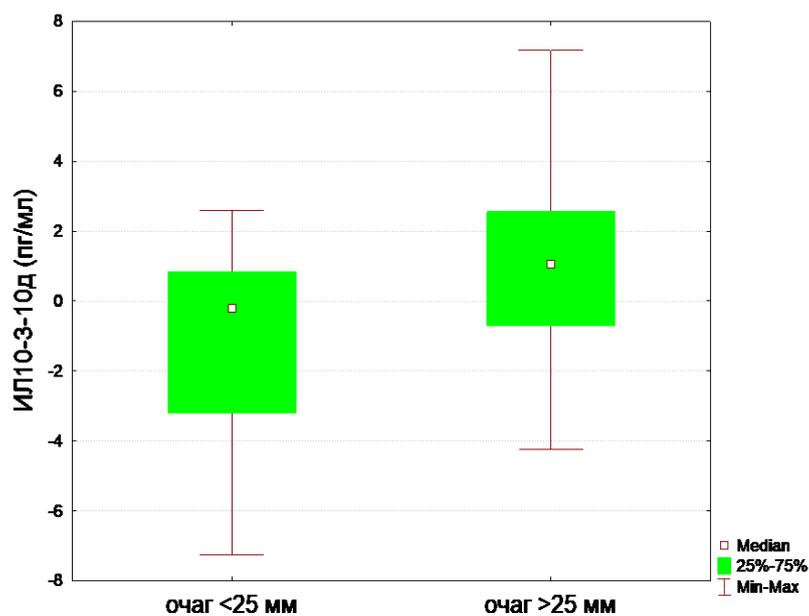


Рисунок 14. Динамика концентрации ИЛ-10 с 3 по 10 день в зависимости от размера очага инфаркта.

Проведение ВТЛТ. Пациенты, которым проведена ВТЛТ, отличались более высокой концентрацией ИЛ-6 ($p=0,028$) и ИЛ-10 ($p=0,049$) на 3-й день, а также ИЛ-6 на 10-й день ($p=0,025$) по сравнению с больными без реперфузионной терапии (рис. 15).

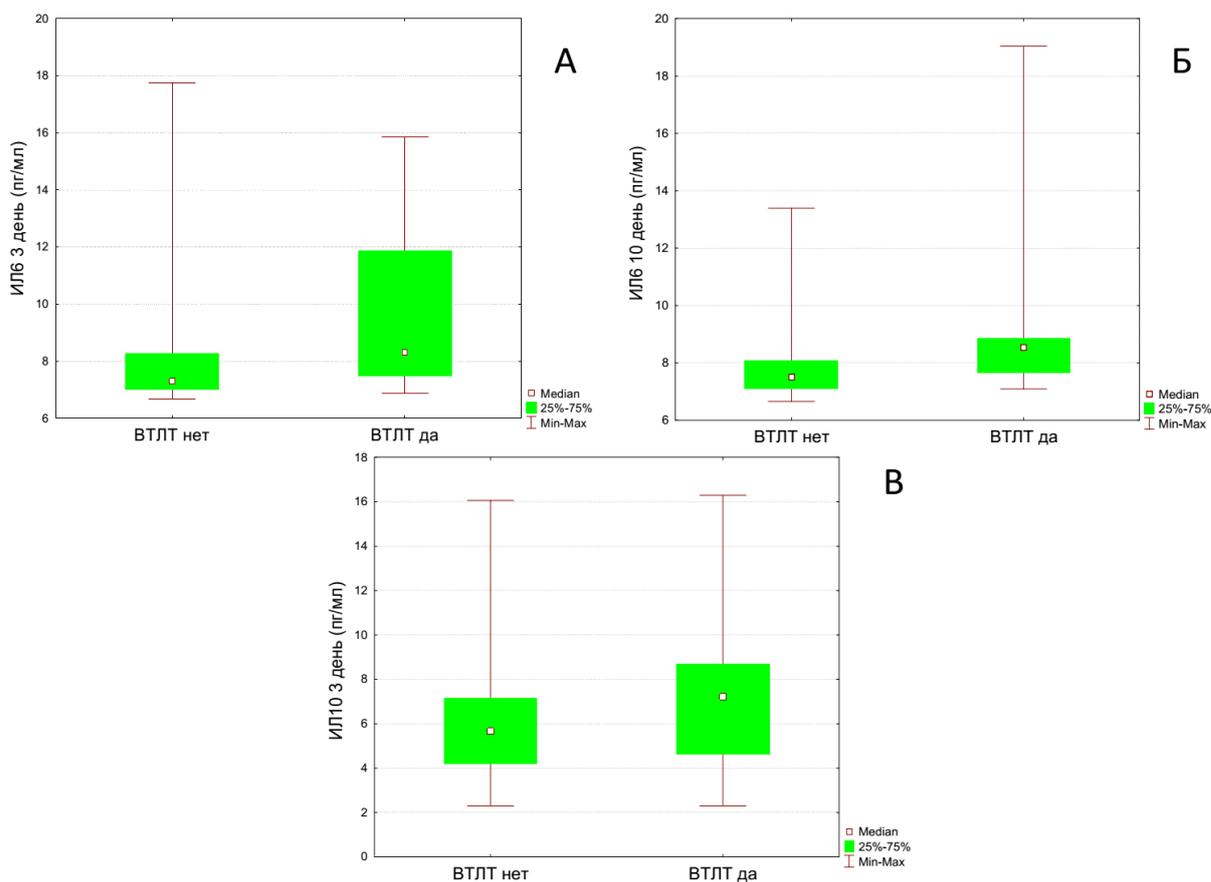


Рисунок 15. Концентрация ИЛ-6 на 3-й (А) и 10-й (Б) день, ИЛ-10 на 3-й день (В) в зависимости от проведения внутривенного тромболиза.

Патогенетический тип инсульта. Пациенты с КЭИ отличались от больных с АТИ более низкой концентрацией ИЛ-10 на 10-й день ($p=0,042$) и большей динамикой концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день ($p=0,040$), от пациентов с ЛИ более высокой концентрацией ИЛ-1 β на 10-й день ($p=0,047$) и от пациентов с КИ – более низкой концентрацией ИЛ-4 на 3-й и 10-й день ($p=0,032$; $p=0,005$). Пациенты с ЛИ отличались от больных с КИ более низкой концентрацией ИЛ-1 β на 10-й день ($p=0,043$) (рис. 16).

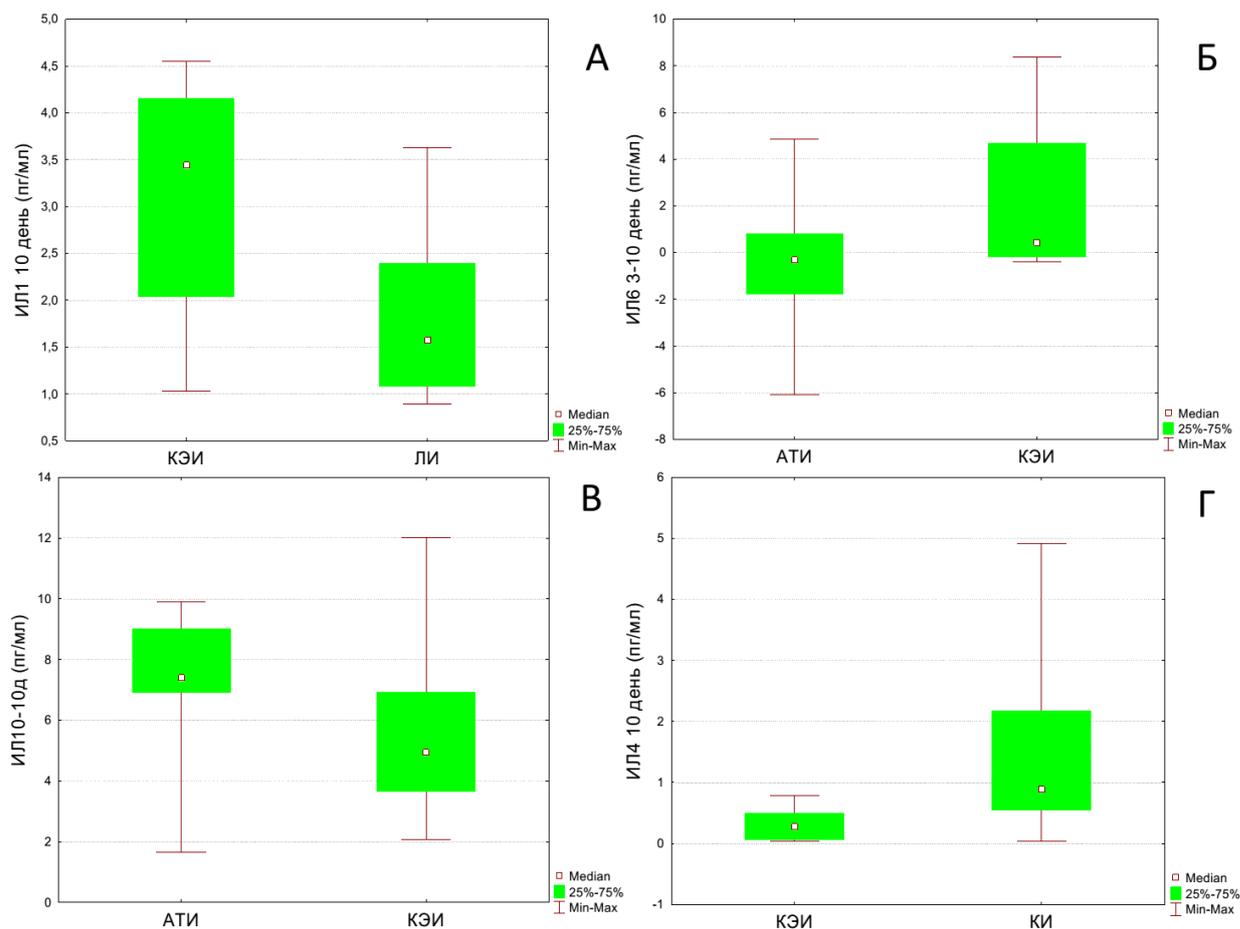


Рисунок 16. Различия в концентрации ИЛ-1b на 10 день (А), динамики концентрации ИЛ-6 (Б), концентрации ИЛ-10 на 10-й день и ИЛ-4 на 10-й день в зависимости от патогенетического типа инсульта.

4.5. Анализ взаимосвязей концентраций цитокинов и индикаторов реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ.

Результаты корреляционного анализа концентраций цитокинов с показателями реабилитационного потенциала представлены в табл. 45.

Таблица 45. Корреляционный анализ концентраций цитокинов с индикаторами реабилитационного потенциала. * - время от развития симптомов до поступления <24 часов -, ** - время от развития симптомов до поступления <6 часов.

| | День | ИЛ-1 β | | | | ИЛ-6 | | | | ИЛ-10 | | | | ИЛ-4 | | |
|---------|---------------------------|-----------------|----|----|------|------|----|----------------------------|----------------|------------------|----|--------------------------------|----------------------------------|------|----|------|
| | | 1 | 3 | 10 | 3-10 | 1 | 3 | 10 | 3-10 | 1 | 3 | 10 | 3-10 | 3 | 10 | 3-10 |
| НИСС | 1 | NS | | NS | NS | NS | NS | 0,28; 0,021 0,28; 0,021 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 3 | NS | | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | вып. | NS | | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | $\Delta 3 \rightarrow B$ | NS | | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | $\Delta 10 \rightarrow B$ | NS | | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| ИМР | 1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 3 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,57; 0,034* | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | вып | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,32; 0,010 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | $\Delta 3 \rightarrow B$ | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | $\Delta 10 \rightarrow B$ | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| МШР | 1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 3 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | вып | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | $\Delta 3 \rightarrow B$ | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | $\Delta 10 \rightarrow B$ | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| МоСА | 1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 3 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,32; 0,039 | -0,34; 0,042* -0,33; 0,036 | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | вып | -0,44; 0,033 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,26; 0,035 | NS | NS | NS |
| | $\Delta 3 \rightarrow B$ | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,40; 0,013* 0,45; 0,002 | NS | NS | NS | NS |
| | $\Delta 10 \rightarrow B$ | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Френчай | 1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------|----|----|-----------------|-----------------|----|----|------------------|----|--------------|------------------|--------------|-------------|----|----|-----------------|
| | 3 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,32; 0,024 | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | NS | 0,31; 0,044* | -0,34; 0,021 | NS | NS | NS | NS | -0,76; 0,045 | -0,28; 0,049 | NS | NS | NS | NS | NS |
| | вып | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,53; 0,041 | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | Δ3→в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | Δ10-в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Берг | 1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 3 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | вып | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,35; 0,021* | -0,37; 0,011 | NS | NS | NS | NS |
| | Δ3→в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | Δ10-в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Хаузер | 1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 3 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | вып | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | Δ3→в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | Δ10-в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| FIM | 1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 3 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,35; 0,022* | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,35; 0,022 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,31; 0,042* |
| | вып | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,34; 0,023* |
| | Δ3→в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,34; 0,023 |
| | Δ10-в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Баргел | 1 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 3 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | 10 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | вып | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | Δ3→в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | Δ10-в | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |

4.5.1. Взаимосвязь концентрации цитокинов с качественными показателями реабилитационного потенциала.

Выраженность неврологического дефицита при выписке. Пациенты с результатом шкалы NIHSS при выписке 3 и более баллов характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-1 β на 1-й (p=0,019) и 3-й день (p=0,008).

Пациенты с результатом шкалы 5 и более баллов характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-1 β на 3-й день (p=0,004) и большей динамикой концентрации цитокина с 3-го по 10-й день (p=0,037). Снижение результата NIHSS за время лечения на 3 и более баллов ассоциировано с меньшей концентрацией ИЛ-10 на 3-й день (p=0,042) (рис. 17).

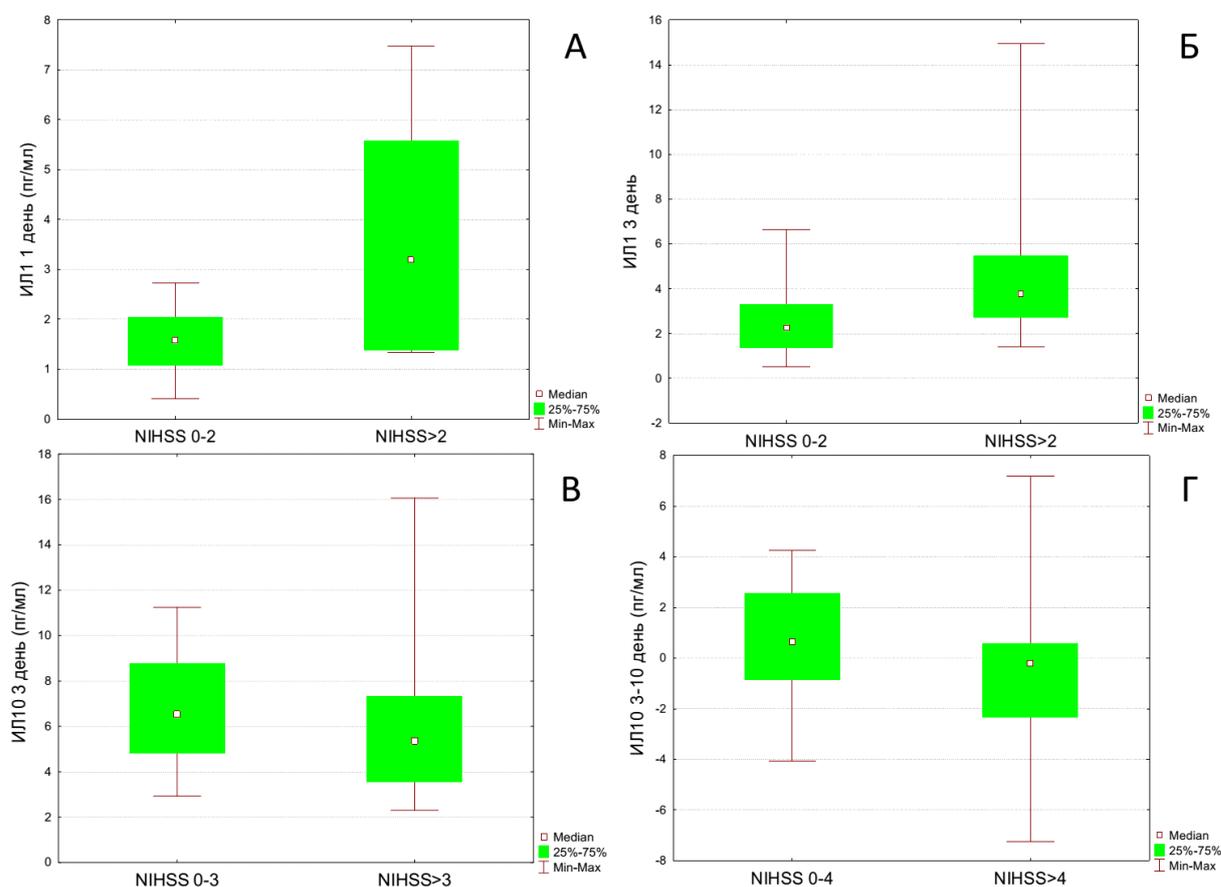


Рисунок 17. Концентрация ИЛ-1 β на 1 (А) и 3 (Б) день, ИЛ-10 на 3-й день (В) и динамика концентрации ИЛ-10 (Г) в зависимости от результата NIHSS при выписке.

Мобильность. У пациентов с индексом мобильности Ривермид более 12 отмечалась более высокая динамика концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день

($p=0,042$). Для пациентов, поступивших в первые 6 часов от момента развития симптомов, с возрастанием индекса мобильности Ривермид более, чем на 7, характерна более высокая концентрация ИЛ-4 на 3-й ($p=0,020$) и 10-й день ($p=0,028$) (рис. 18).

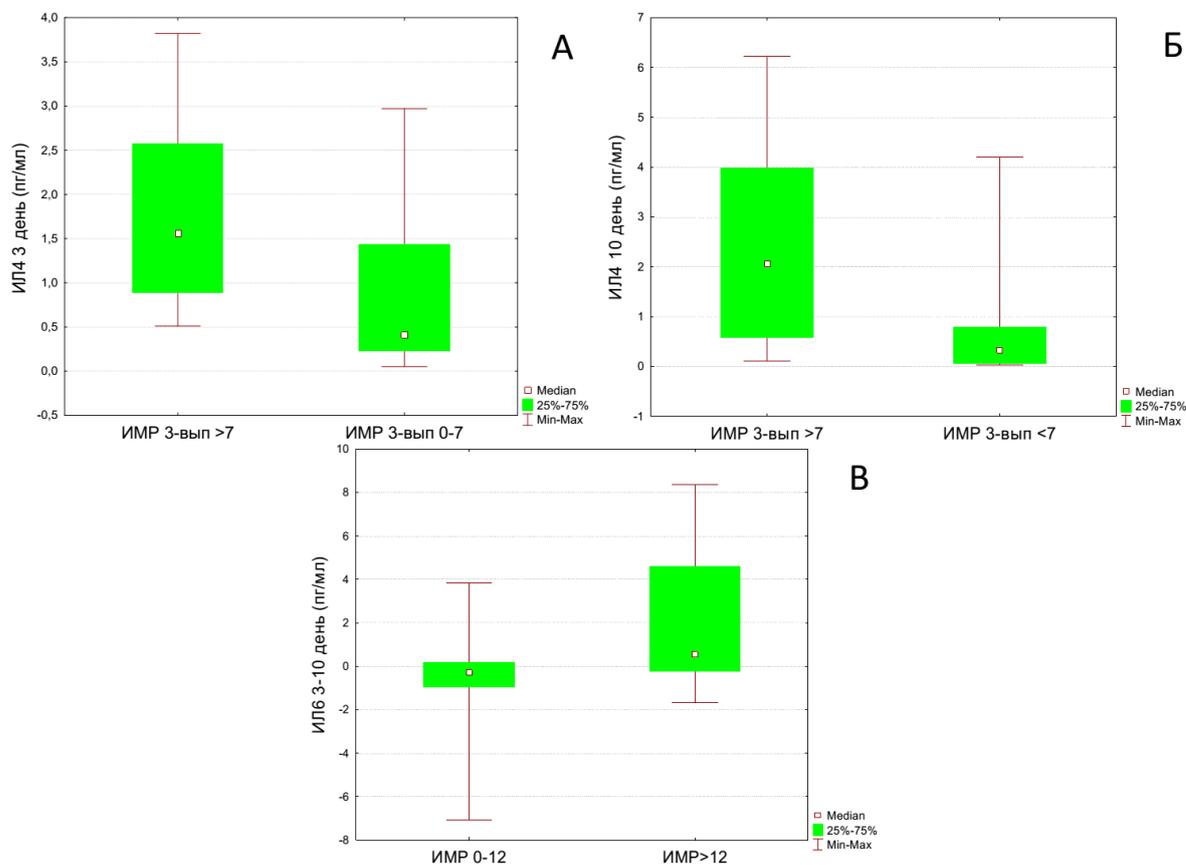


Рисунок 18. Концентрация ИЛ-4 на 3 (А) и 10 (Б) день в зависимости от динамики индекса мобильности Ривермид; динамика концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день (В) в зависимости от индекса мобильности Ривермид при выписке.

Равновесие. Пациенты с результатом шкалы Берга при выписке менее 56 баллов отличались более высоким уровнем ИЛ-10 на 3-й день ($p=0,001$) (рис. 19).

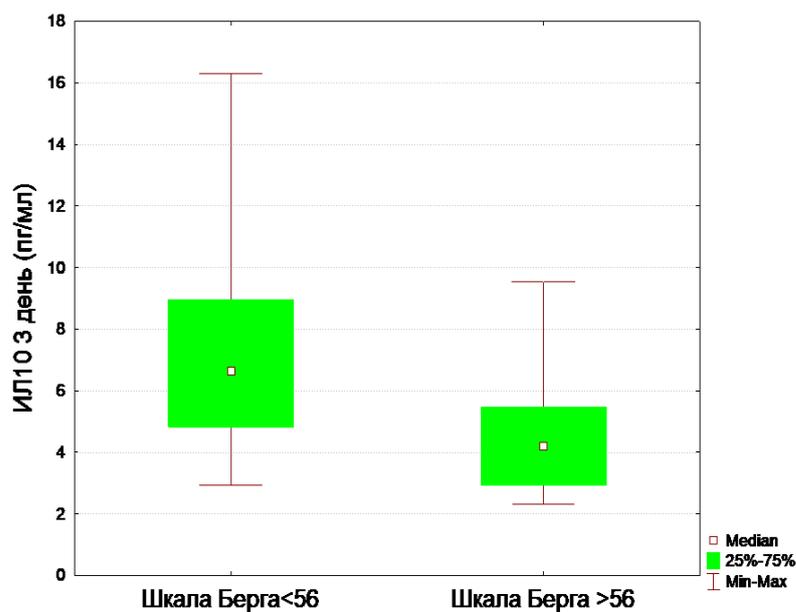


Рисунок 19. Концентрация ИЛ-10 на 3-й день в зависимости от результата шкалы Берга при выписке.

Ходьба. Пациенты с индексом Хаузера при выписке более 1 характеризовались более высоким уровнем ИЛ-10 на 3-й день ($p=0,042$) (рис. 20).

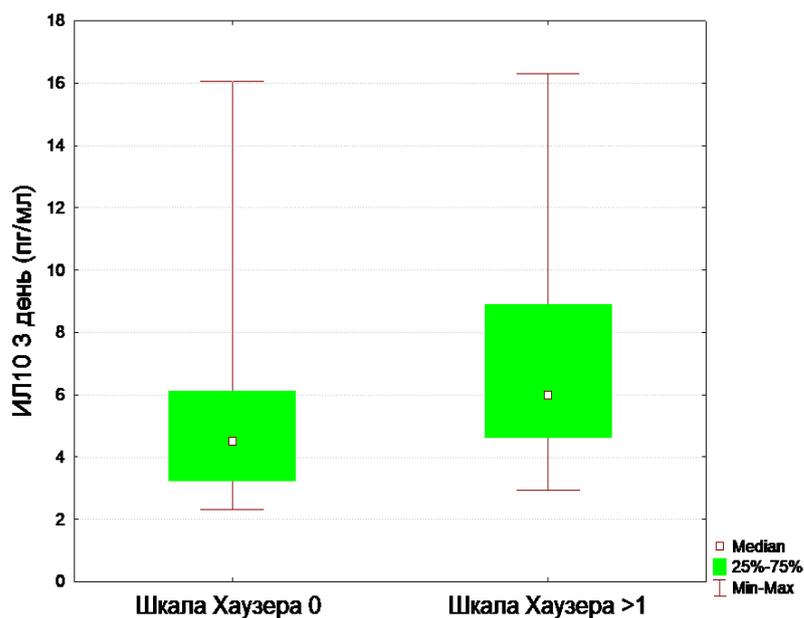


Рисунок 20. Концентрация ИЛ-10 на 3-й день в зависимости от результата шкалы Хаузера при выписке.

Когнитивный статус. Пациенты с результатом MoCA при выписке менее 20 баллов отличались большей динамикой концентрации ИЛ-10 с 3-го

по 10-й день ($p=0,027$) и большей концентрацией ИЛ-1 β при поступлении ($p=0,004$). Положительная динамика МоСА ассоциирована с более низкой концентрацией ИЛ-10 на 10-й день ($p=0,016$) (рис. 21).

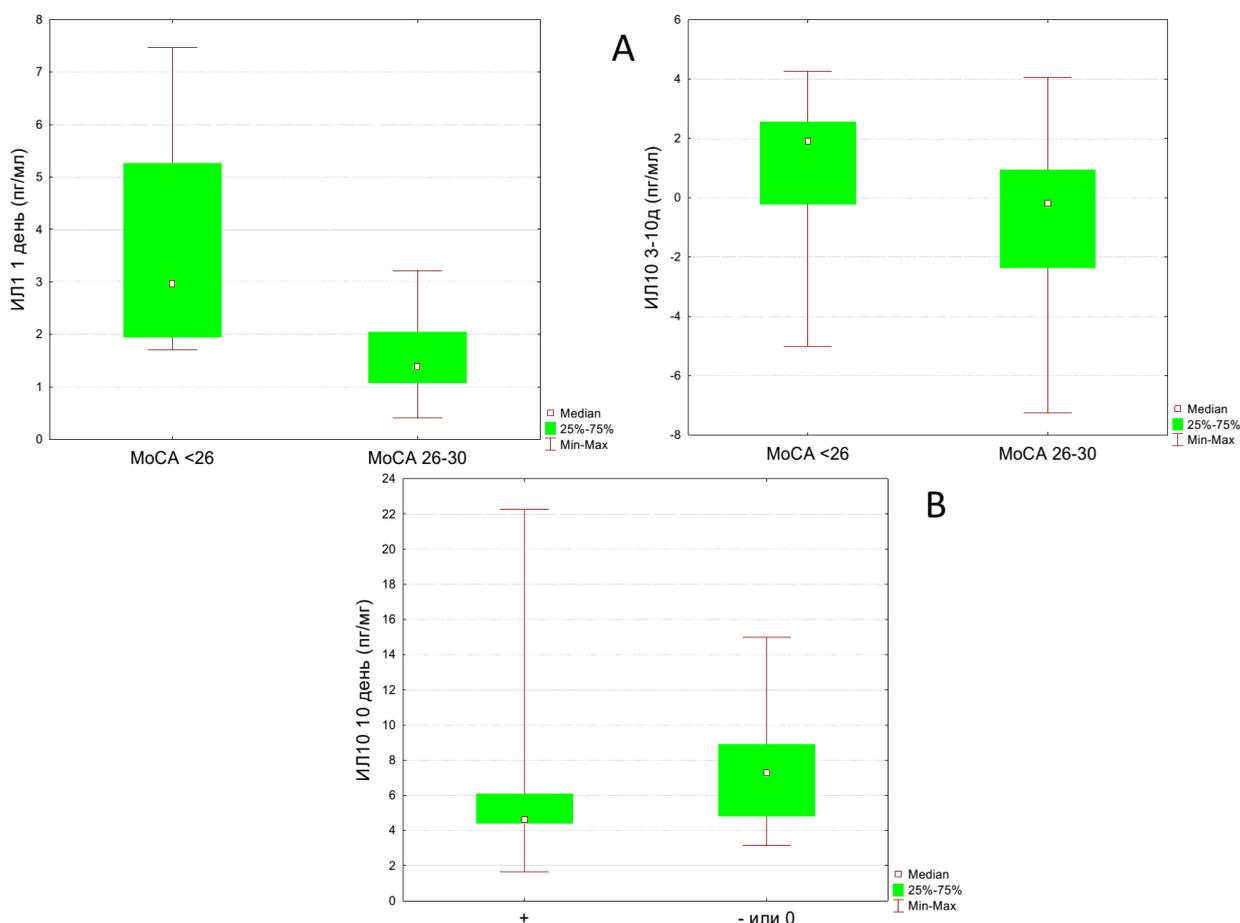


Рисунок 21. Концентрация ИЛ-1 β при поступлении (А), динамика концентрации ИЛ-10 с 3-го по 10-й день (Б) в зависимости от результата МоСА при выписке; концентрация ИЛ-10 на 10-й день в зависимости от динамики МоСА (В).

Функция кисти. Положительная динамика теста Френчай ассоциирована с меньшим изменением концентрации ИЛ-10 с 3-го по 10-й день ($p=0,044$) (рис. 22).

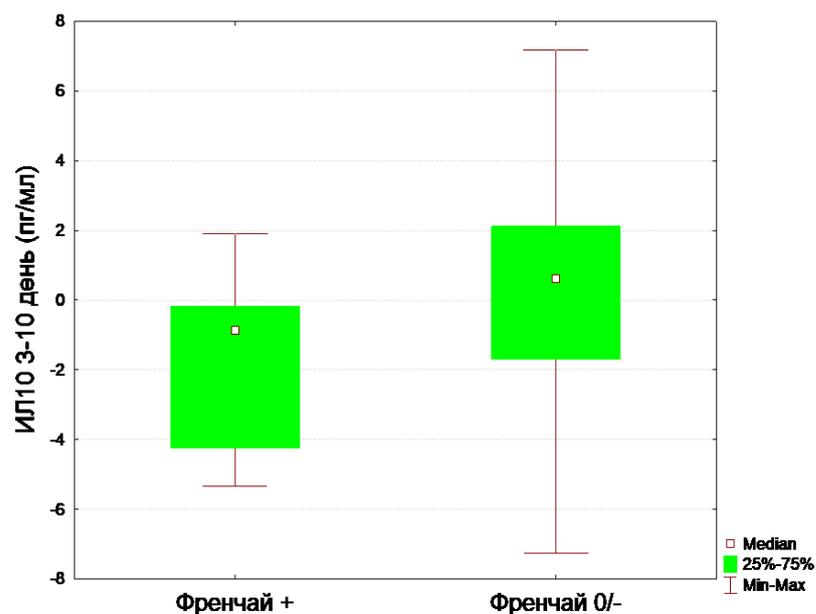


Рисунок 22. Динамика концентрации ИЛ-10 с 3-го по 10-й день в зависимости от динамики теста Френчай.

Функциональная независимость. Пациенты с результатом FIM при выписке менее 120 баллов отличались более высокой концентрацией ИЛ-10 на 3-й день ($p=0,045$) и более низкой концентрацией ИЛ-4 на 10-й день ($p=0,012$) (рис. 23).

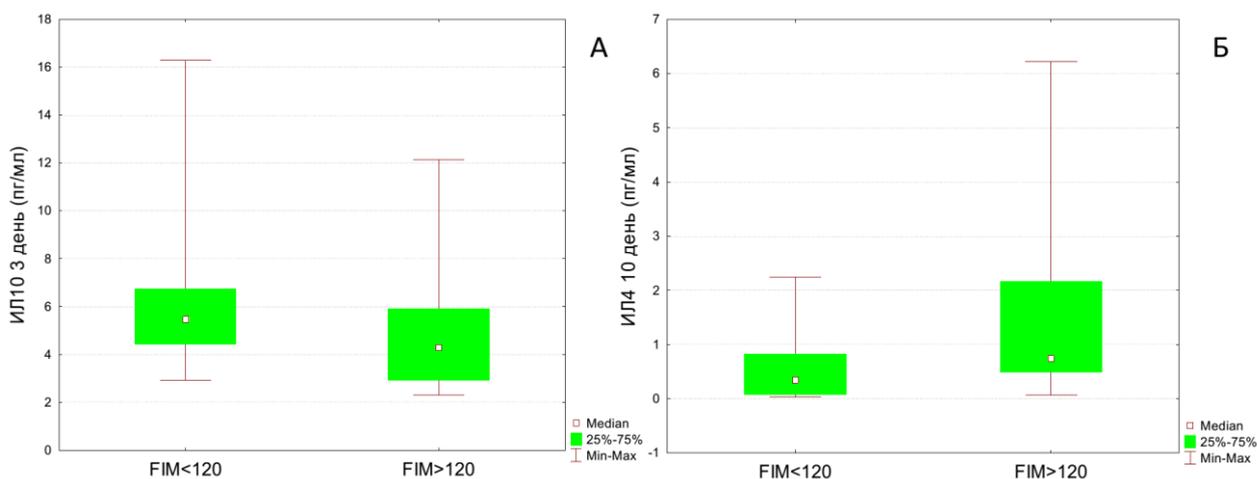


Рисунок 23. Концентрация ИЛ-10 на 3 день (А) и ИЛ-4 на 10 день в зависимости от результата FIM при выписке.

Возрастание FIM на 10 и более баллов связано с меньшей концентрацией ИЛ-6 на 10-й день ($p=0,038$).

Независимость жизнедеятельности. Пациенты, поступившие в первые 6 часов от момента развития симптомов, с результатом модифицированной шкалы Ренкин при выписке более 1 балла отличались меньшей динамикой ИЛ-6 с 3-го по 10-й день ($p=0,040$). Результат модифицированной шкалы Ренкин при выписке более 2 баллов сопряжен с более низкой концентрацией ИЛ-4 на 10-й день ($p=0,042$) (рис. 24).

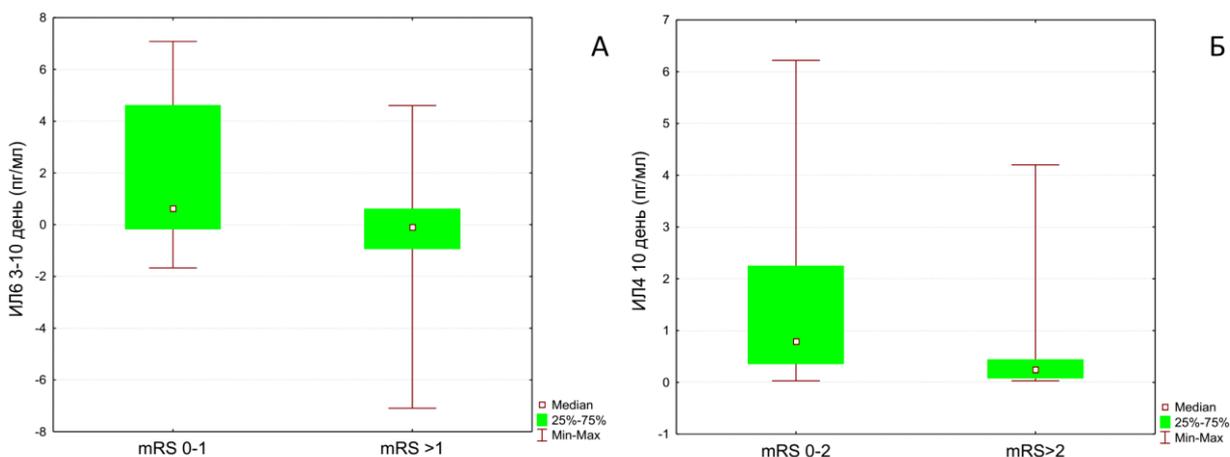


Рисунок 24. Динамика концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день (А) и концентрация ИЛ-4 на 10-й день (Б) в зависимости от результата mRS при выписке.

Также у данной категории пациентов результат модифицированной шкалы Ренкин коррелировал с динамикой концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день ($r=-0,35$; $p=0,039$).

Длительность стационарного лечения. Длительность стационарного лечения 14 дней и более ассоциирована с большей концентрацией ИЛ-6 при поступлении ($p=0,0047$), ИЛ-10 ($p=0,040$) и ИЛ-4 на 10-й день ($p=0,040$) (рис. 25).

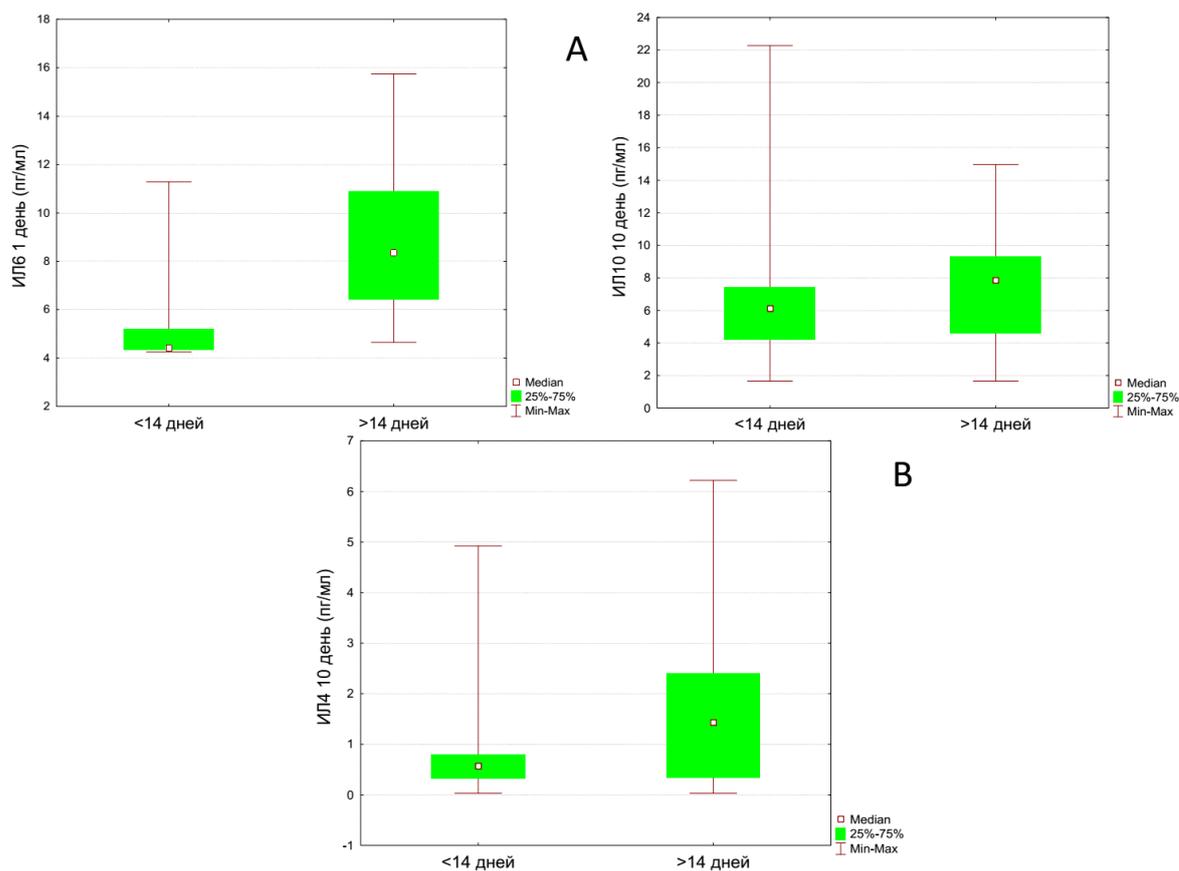


Рисунок 25. Концентрация ИЛ-6 при поступлении, ИЛ-10 на 10-й день и ИЛ-4 на 10-й день в зависимости от длительности стационарного лечения.

Представленные ассоциации обобщенно отражены в табл. 47.

Таблица 46. Особенности цитокинового профиля при положительных результатах реабилитационных шкал при выписке и при их положительной динамике в течение лечения.

| | | NIHSS | | ИМР | | Берг | | Хаузер | | Френчай | | MoCA | | FIM | | МШР | |
|-------|-------|-------|---|-----|---|------|---|--------|---|---------|---|------|---|-----|---|-----|---|
| | | в | Δ | в | Δ | в | Δ | в | Δ | в | Δ | в | Δ | в | Δ | в | Δ |
| ИЛ-1β | 1 | ↓ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ↓ | - | - | - | - | - |
| | 3 | ↓ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Δ3-10 | ↓ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ИЛ-6 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ↓ | - | - | - |
| | Δ3-10 | - | - | ↑ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ↑ | - |
| ИЛ-10 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 3 | - | ↓ | - | - | ↓ | - | ↓ | - | - | - | - | - | ↓ | - | - | - |
| | 10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ↓ | - | - | - | - | - |
| | Δ3-10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ↓ | ↓ | - | - | - | - | - |
| ИЛ-4 | 3 | - | - | - | ↑ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 10 | - | - | - | ↑ | - | - | - | - | - | - | - | ↑ | - | ↑ | - | |
| | Δ3-10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |

Глава 5. Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала в зависимости от показателей церебрального резерва

5.1. Характеристика подгруппы.

В настоящей главе представлены результаты анализа данных 100 пациентов из исследуемой выборки, которым была проведена мультимодальная МРТ головного мозга. В качестве группы контроля включены 10 лиц без цереброваскулярной патологии.

5.1.1. Различия в FA между пациентами, перенесшими инсульт, и группой контроля.

Различия в FA между пациентами, перенесшими инсульт, и группой контроля представлены в табл. 47.

Таблица 47. Фракционная анизотропия в группе инсульта и контроля.

| Зона | Инсульт | | Контроль*** | p |
|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|--|
| | Ипси* | Контр** | | |
| Зсм от очага | 0,37 (0,33-0,42) | 0,41 (0,35-0,45) | - | *-***<0,001 |
| ЗНВК | 0,69 (0,64-0,73) | 0,71 (0,67-0,74) | 0,74 (0,69-0,76) | *-***0,001 |
| КВК | 0,68 (0,62-0,72) | 0,70 (0,67-0,75) | 0,72 (0,69-0,77) | *-***0,001 *-***0,006 |
| ПНВК | 0,64 (0,60-0,70) | 0,68 (0,64-0,71) | 0,71 (0,69-0,72) | *-***0,008 *-***0,004 |
| Мост | 0,61 (0,53-0,66) | 0,65 (0,58-0,70) | 0,59 (0,52-0,62) | *-***<0,001 |
| ПП | 0,65 (0,62-0,70) | 0,70 (0,65-0,73) | 0,71 (0,65-0,72) | *-***<0,001 *-***0,026 |
| НФОП | 0,62 (0,55-0,67) | 0,65 (0,59-0,71) | 0,72 (0,68-0,72) | *-***<0,001 *-***<0,001 *-***0,014 |
| ВПП | 0,61 (0,54-0,67) | 0,66 (0,59-0,70) | 0,69 (0,68-0,72) | *-***0,001 *-***<0,001 |
| Относительная фракционная анизотропия | | | | |
| НФОП | 0,93 (0,85-1,06) | | 1,02 (1,0-1,05) | 0,029 |
| ВПП | 0,92 (0,86-1,07) | | 1,01 (1,0-1,06) | 0,033 |

Как представлено в табл. 48, для пациентов с инсультом, по сравнению с группой контроля, характерна более низкая FA ипсилатеральных КВК и ПП, а также контралатерального НФОП. Во всех зонах интереса FA была ниже на стороне инфаркта в сравнении с симметричными участками. Более низкая в сравнении с контролем rFA зафиксирована в зонах НФОП и ВПП.

5.1.2. Взаимосвязь FA с динамикой концентраций цитокинов.

Результаты корреляционного анализа FA с динамикой концентраций цитокинов представлены в табл. 48.

Таблица 48. Корреляционный анализ FA с динамикой концентраций цитокинов с 3 по 10 день инсульта.

| | ИЛ-1 β | ИЛ-6 | ИЛ-10 | ИЛ-4 |
|----------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| КВК к | 0,56; 0,002 | 0,45; 0,015 | NS | NS |
| rFA КВК | NS | -0,40; 0,033 | NS | NS |
| ПНВК к | NS | 0,38; 0,048 | NS | NS |
| rFA мост | NS | NS | 0,41; 0,04 | NS |
| НФОП к | 0,46; 0,014 | NS | NS | NS |
| rFA ВПП | NS | NS | NS | 0,54; 0,009 |
| иВМТ | NS | NS | -0,38; 0,043 | NS |

Как представлено в табл. 49, динамика концентрации ИЛ-1 β ассоциирована с FA контралатеральных КВК и НФОП; динамика концентрации ИЛ-6 – с FA контралатеральных КВК и ее rFA, а также ПНВК; динамика концентрации ИЛ-10 – с rFA моста и FA валика мозолистого тела на стороне очага; динамика концентрации ИЛ-4 – с rFA ВПП.

5.1.3. Взаимосвязь FA с уровнем физической активности.

У 81 пациента с результатом mRS до инсульта 0-1 балл проанализированы ассоциации между уровнем физической активности до инсульта и FA. Наблюдались корреляции между FA контралатерального ЦП и результатом шкалы IPAQ ($r=-0,36$; $p=0,012$), а также FA контралатеральных ПНВК и НФОП с результатом шкалы ОДА23+ ($r=0,30$; $p=0,036$ и $r=0,28$; $p=0,049$) (рис 26).

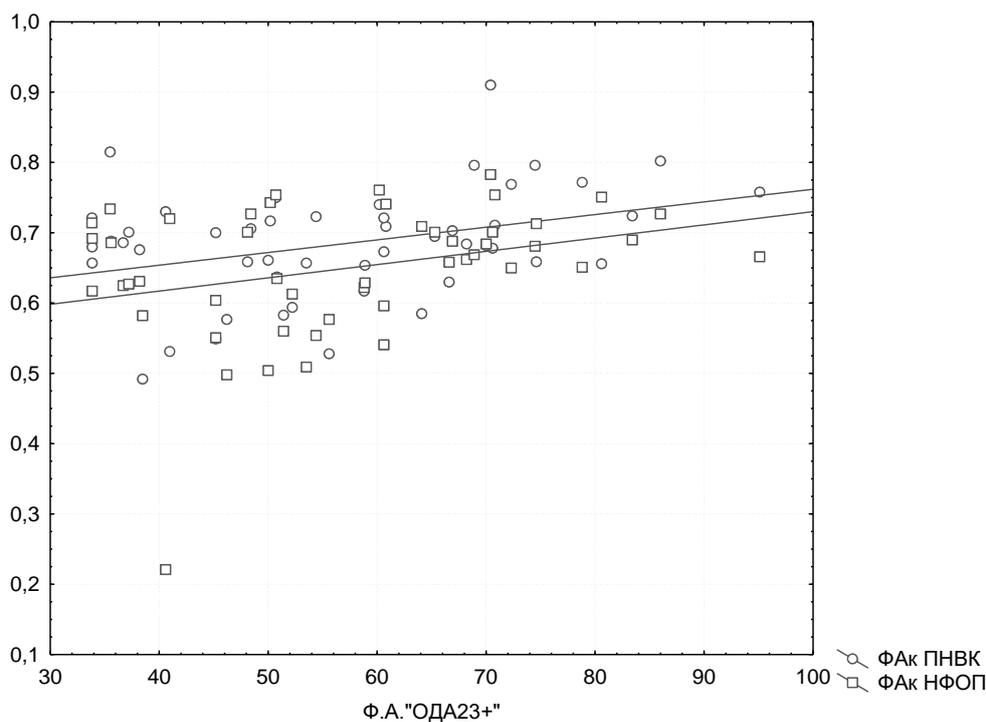


Рисунок 26. Корреляции между ФА контралатеральных ПНВК и НФОП с уровнем физической активности по опроснику «ОДА23+».

5.1.4. Взаимосвязь ФА с качественными результатами реабилитационных шкал.

Для пациентов с выраженностью неврологического дефицита при выписке из стационара более 2 баллов по NIHSS характерна меньшая оФА ЗНВК (0,91 (0,86-1,04 vs 0,96 (0,92-1,07)), ПНВК (0,87 (0,81-0,96) vs 0,99 (0,91-1,08)) и ВПП (0,94 (0,64-0,97) vs 0,99 (0,88-1,12)) ($p=0,020$; $p=0,002$; $p=0,006$). Больные, у которых результат NIHSS с 3-го по 10-й день снизился более, чем на 2 балла отличались большей оФА ПНВК (0,98 (0,9-1,08) vs 0,92 (0,85-0,1)) и ЦП (0,94 (0,88-1,12) vs 0,92 (0,89-0,96)) ($p=0,004$; $p=0,019$).

ИМР при выписке более 11 ассоциирован с большей оФА ЗНВК (0,95 (0,92-1,07) vs 0,92 (0,86-1,05)), ПНВК (0,95 (0,91-1,07) vs 0,92 (0,83-1,04)) и ВПП (0,92 (0,87-1,13) vs 0,89 (0,68-0,99)) ($p=0,027$; $p=0,036$; $p=0,025$). Возрастание ИМР с 3-го по 10-й день инсульта более, чем на 5 сопряжено с большей оФА ЦП (0,94 (0,89-1,12) vs 0,92 (0,90-0,97)) ($p=0,025$).

Пациенты с результатом шкалы баланса Берга менее 56 баллов характеризовались более низкой оФА ЦП (0,90 (0,82-0,95) vs 0,93 (0,89-1,06))

и НФОП (0,91 (0,84-0,97) vs 0,93 (0,86-1,08)) ($p=0,030$; $p=0,028$). Возрастание результата шкалы с 3-го по 10-й день более, чем на 15 баллов, ассоциировано с более высокой FA контралатеральных КВК и ПНВК (0,94 (0,90-1,07) vs 0,91 (0,88-0,97)) ($p=0,042$; $p=0,013$).

Результат mRS при выписке свыше 2 баллов ассоциирован с более низкой oFA ЗНВК (0,92(0,86-1,05) vs 0,95 (0,91-1,07)) и ВПП (0,87 (0,60-0,94) vs 0,93 (0,87-1,12)) ($p=0,028$; $p=0,001$) (рис. 27).

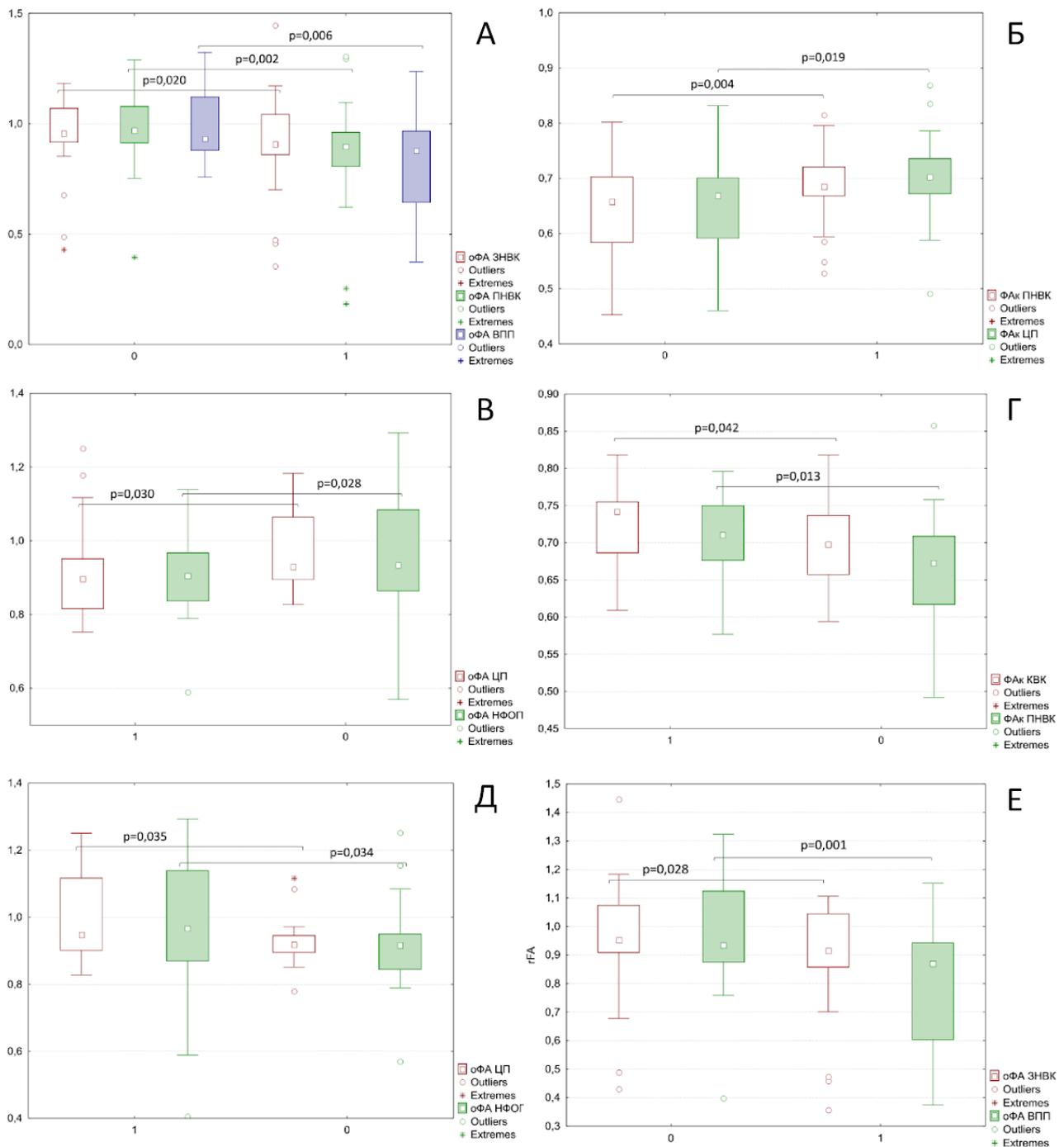


Рисунок 27. Взаимосвязь между некоторыми индикаторами реабилитационного потенциала и FA.

А: Различия оFA ЗНБК, ПНБК и ВПП в зависимости от результата NIHSS. 0 – NIHSS при выписке более 2 баллов, 1 – NIHSS при выписке 0-2 балла;

Б: Различия FA кПНБК и кЦП в зависимости от динамики NIHSS. 1 – динамика NIHSS с 3-го по 10-й день более 2 баллов, 0 – динамика NIHSS с 3-го по 10-й день 0-2 балла;

В: Различия оFA ЦП и НФОП в зависимости от результата шкалы Берга. 1 – шкала Берга при выписке менее 56 баллов, 0 – шкала Берга при выписке 56 баллов и более;

Г: Различия FA кКВК и кПНВК в зависимости от динамики шкалы Берга. 1 – динамика шкалы Берга с 3-го по 10-й день 15 баллов и более, 0 – динамика шкалы Берга с 3-го по 10-й день менее 15 баллов;

Д: Различия оFA ЦП и НФОП в зависимости от результата FIM. 1 – FIM при выписке менее 120 баллов, 0 – FIM при выписке 120 баллов и более;

Е: Различия оFA ЗНВК и ВПП в зависимости от результата шкалы Рэнкин. 1 – шкала Рэнкин при выписке более 2 баллов, 0 – шкала Рэнкин при выписке 0-2 балла.

5.1.5. Взаимосвязь FA с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала.

Проанализированы корреляции FA и rFA с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала (табл. 50, рис. 28).

Таблица 49. Корреляции FA и rFA с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала.

| | | Результаты клинических шкал | | | | | | | |
|------|--------|---|-----------------|-----------------------|--------|-----------------|--------------------------------------|---|-----------------|
| | | NIHSS | ИМР | Берг | Хаузер | Френчай | MoCA | FIM | Рэнкин |
| Очаг | размер | 0,43; <0,001 | -0,32; 0,002 | -0,34; 0,006 | NS | -0,35; 0,002 | -0,39; 0,002 (3-10) -0,45; 0,0003 | NS | 0,33; 0,001 |
| | 3 см | NS | NS | NS | NS | -0,29; 0,039 | NS | NS | NS |
| | З | 0,27; 0,032 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,30; 0,014 |
| | О | NS | NS | NS | NS | -0,29; 0,039 | NS | NS | NS |
| ЗНБК | О | -0,27; 0,007 | 0,26; 0,012 | NS | NS | NS | NS | NS | -0,25; 0,013 |
| ПНБК | И | -0,34; 0,001 | 0,27; 0,009 | NS | NS | NS | 0,25; 0,019 | NS | -0,25; 0,017 |
| | К | 0,26; 0,026 (3-10) 0,24; 0,038 (3-В) | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| | О | -0,22; 0,029 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,21; 0,039 |
| КВК | И | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,25; 0,015 |
| | К | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 0,32; 0,020 | NS |
| | О | NS | NS | 0,34; 0,007 (3-10) | NS | NS | NS | NS | NS |
| ЦП | И | NS | NS | 0,27; 0,035 | NS | NS | NS | NS | NS |
| | К | 0,27; 0,021(3-10) -0,28; 0,007 | 0,28; 0,007 | NS | NS | 0,30; 0,008 | NS | 0,45; 0,001 | -0,22; 0,030 |
| | О | NS | NS | NS | NS | NS | NS | -0,28; 0,037 | NS |
| НФОП | И | NS | NS | NS | NS | 0,30; 0,010 | NS | NS | NS |
| | К | -0,21; 0,044 | NS | NS | NS | NS | NS | 0,34; 0,010 (10-В) 0,36; 0,008 | NS |

| | | | | | | | | | |
|-----|---|--------------|----------------|-----------------------------------|--|-------------|--------------------|-----------------------|-----------------|
| | О | NS | NS | NS | NS | 0,34; 0,002 | NS | NS | NS |
| ВПП | И | -0,35; 0,001 | 0,32; 0,002 | 0,26; 0,046 (3-10) 0,38; 0,002 | -0,46; 0,0004 (3-10) -0,41; 0,002 (3-В) -0,44; 0,001 | 0,33; 0,004 | NS | 0,27; 0,049 (3-В) | -0,32; 0,002 |
| | К | NS | NS | NS | -0,32; 0,016 (3-10) -0,29; 0,031 (3-В) | NS | NS | NS | NS |
| | О | -0,30; 0,004 | 0,24; 0,023 | 0,31; 0,014 | -0,30; 0,024 (3-10) -0,27; 0,044 (3-В) -0,27; 0,047 | 0,38; 0,001 | NS | NS | -0,28; 0,007 |
| ВМТ | И | -0,22; 0,036 | NS | NS | NS | NS | 0,24; 0,025 | 0,36; 0,007 (10-В) | NS |
| | К | NS | NS | NS | NS | 0,25; 0,030 | NS | NS | NS |
| | О | NS | NS | NS | NS | NS | 0,27; 0,033 (3-10) | 0,26; 0,048 (10-В) | NS |

И – ипсилатерально, К – контрлатерально, О – относительная фракционная анизотропия, 3 – 3-й день заболевания, 10 – 10-й день заболевания, В – выписка, NS – корреляции статистически незначимы.

Как следует из табл. 50, наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками характерно для FA ипсилатерального ВПП, rFA данного тракта и FA контралатерального ПП. Согласно рейтингу исследованных зон, основанному на силе корреляционных зависимостей с реабилитационными метриками, наибольшей клинической значимостью обладала FA ВПП на стороне очага (рис. 28 А).

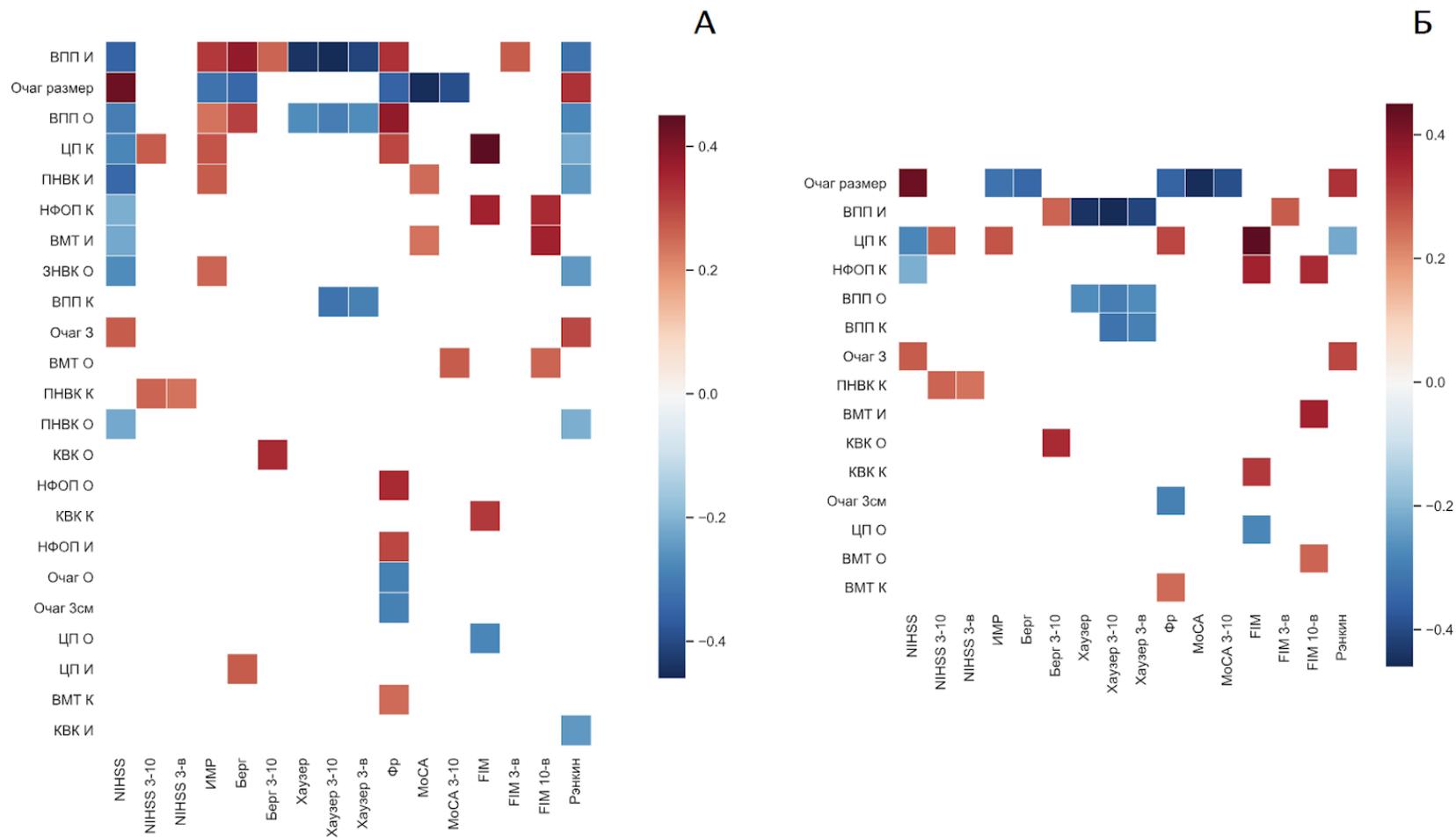


Рисунок 28. А. Матрица корреляционного анализа. Б. Матрица корреляционного анализа без учета трактов интактного полушария, корреляции FA которых с клиническими индикаторами дублировались корреляциями очага. Тракты расположены в порядке убывания рейтинга, который определялся по силе корреляционных связей с клиническими индикаторами.

Схематически взаимосвязи между ФА изученных трактов и индикаторами реабилитационного потенциала могут быть представлены следующим образом (рис. 29):

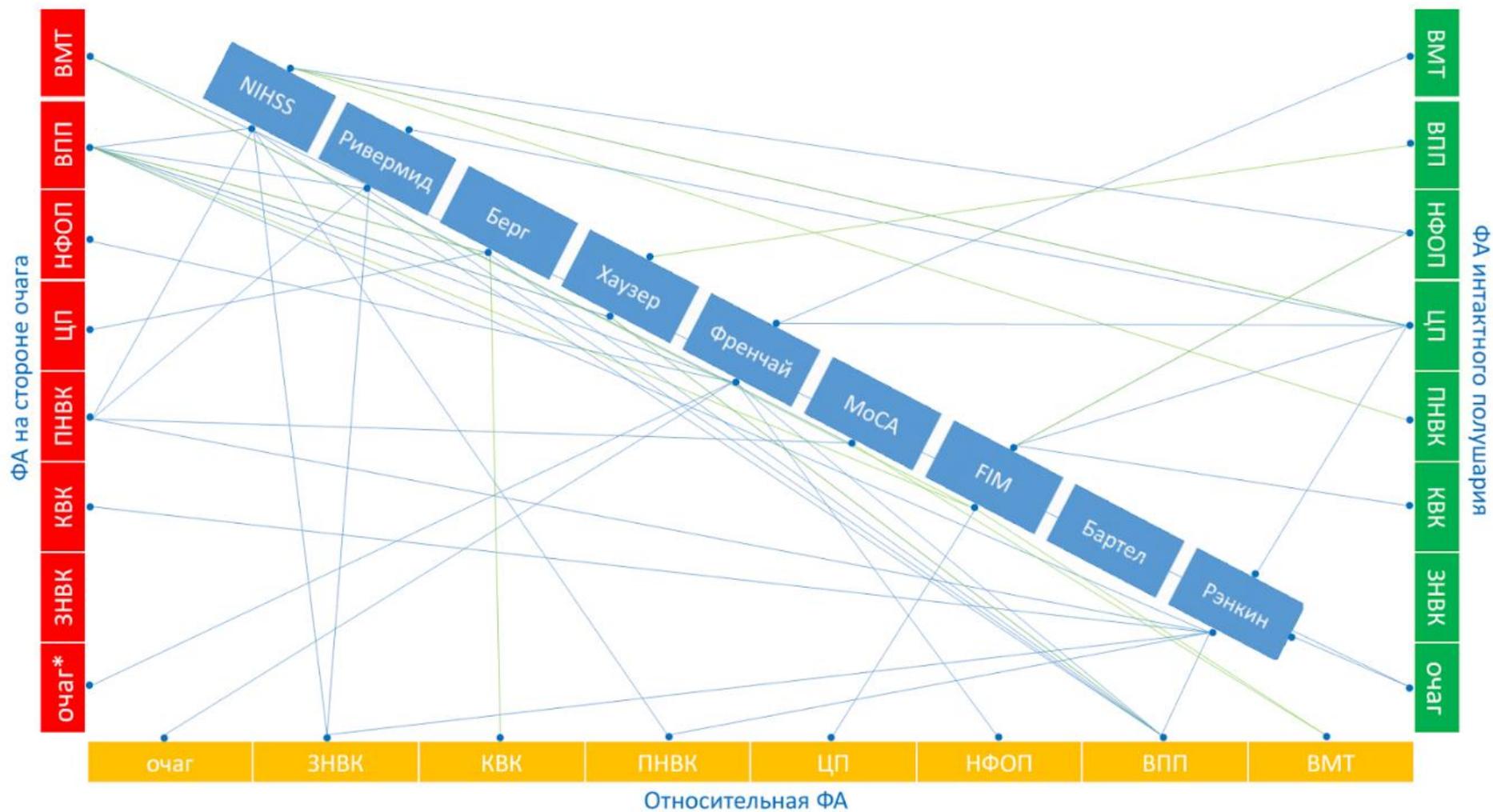


Рисунок 29. Схематическое отображения связи между ФА и индикаторами реабилитационного потенциала без учета влияния очага инфаркта.

Анатомическое расположение ВПП, преимущественно соединяющего кору лобной и теменной долей, а также других исследованных трактов, предрасполагает к их повреждению при инсульте в бассейне средней мозговой артерии (рис. 30).

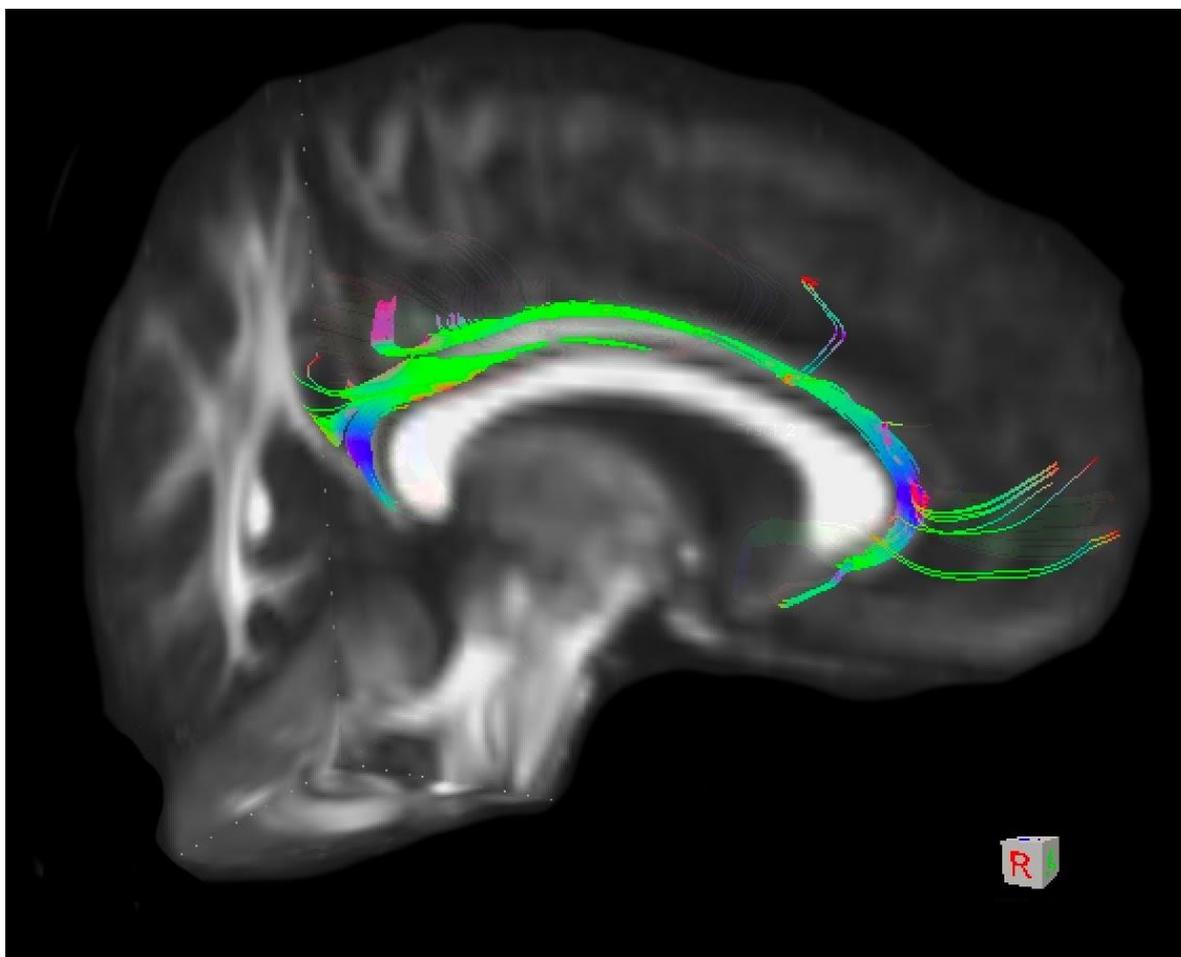


Рисунок 30. Диффузионно-тензорное представление верхнего продольного пучка.

По этой причине из корреляционной матрицы исключены значения FA ипсилатеральных трактов, корреляционные зависимости которых с реабилитационными метриками дублировались размером очага (рис. 28 Б). С той же целью был выполнен анализ опосредования FA трактов интактного полушария размером очага. Однако анализ опосредования не позволил установить статистически значимого опосредования FA трактов интактного полушария размером очага. Далее, чтобы исключить возможную линейную

зависимость метрик, пространство шкал было преобразовано методом главных компонент. Содержимое компонент отражено на рис. 31 А.

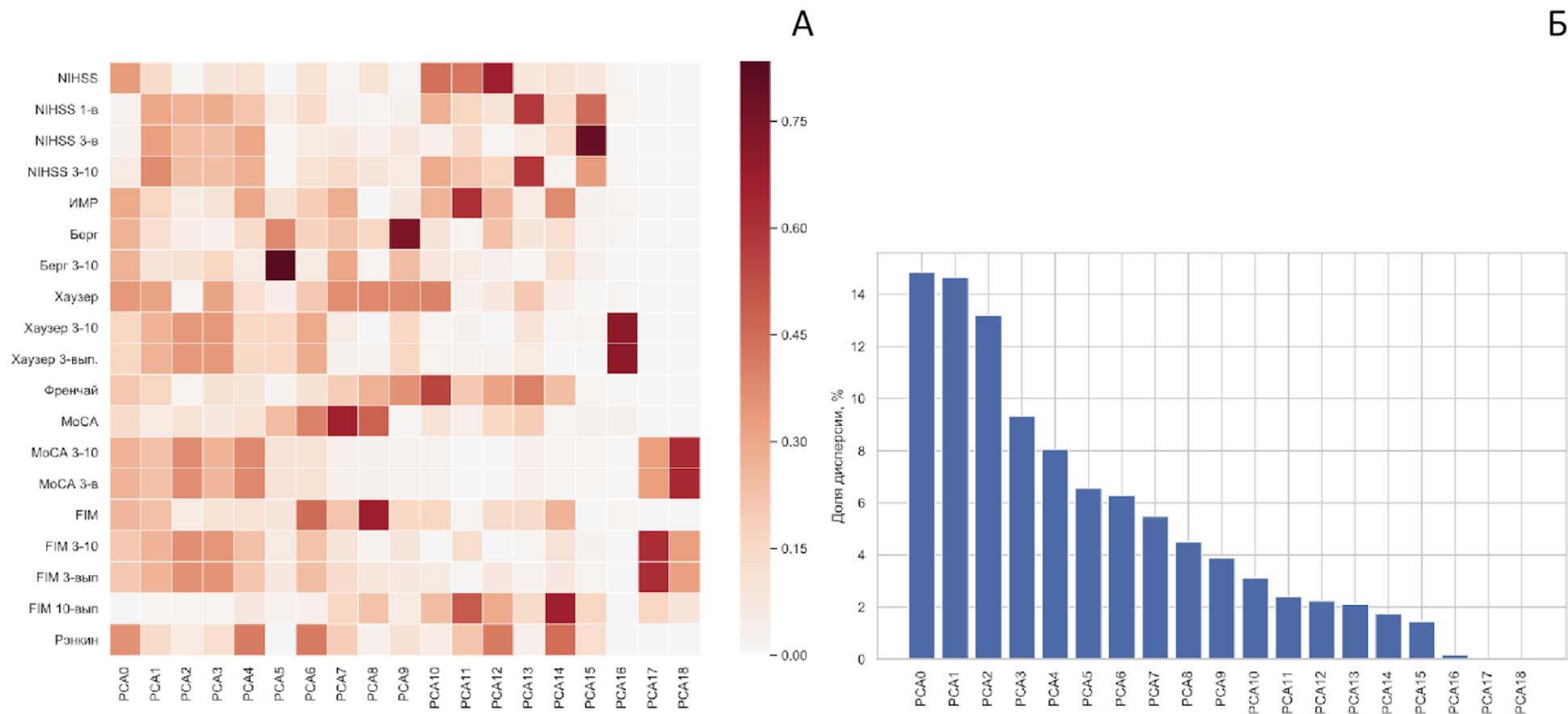


Рисунок 31. А. Матрица, отражающая вклад клинических метрик в главные компоненты. Б. Распределение дисперсии по главным компонентам.

На рис. 31 Б отражена доля дисперсии, приходящаяся на каждый из главных компонент. Видно, что первые пять главных компоненты объясняют 60% дисперсии и, как указано выше, не являются специфичными для отдельных клинических шкал. Компоненты PCA5 и последующие объясняют меньшую долю дисперсии и преимущественно специфичны для определенных клинических шкал (например, PCA5 отражает динамику шкалы Бега, а PCA15 - динамику NIHSS). Последние три компоненты объясняют менее 0,15% дисперсии.

Как следует из рис. 31 А, компонента PCA0 отражает результаты NIHSS, ИМР, шкал Хаузера, FIM и Рэнкина при выписке, а также шкал Берга, MoCA и FIM в динамике. Компоненты PCA1-PCA3 преимущественно отражают динамику NIHSS, MoCA и FIM, а также динамику и итоговый результат шкалы Хаузера. PCA4 отражает динамику NIHSS, MoCA и FIM, а также итоговый результат ИМР и шкалы Рэнкина. В полученном пространстве построен рейтинг трактов по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии (рис. 32).

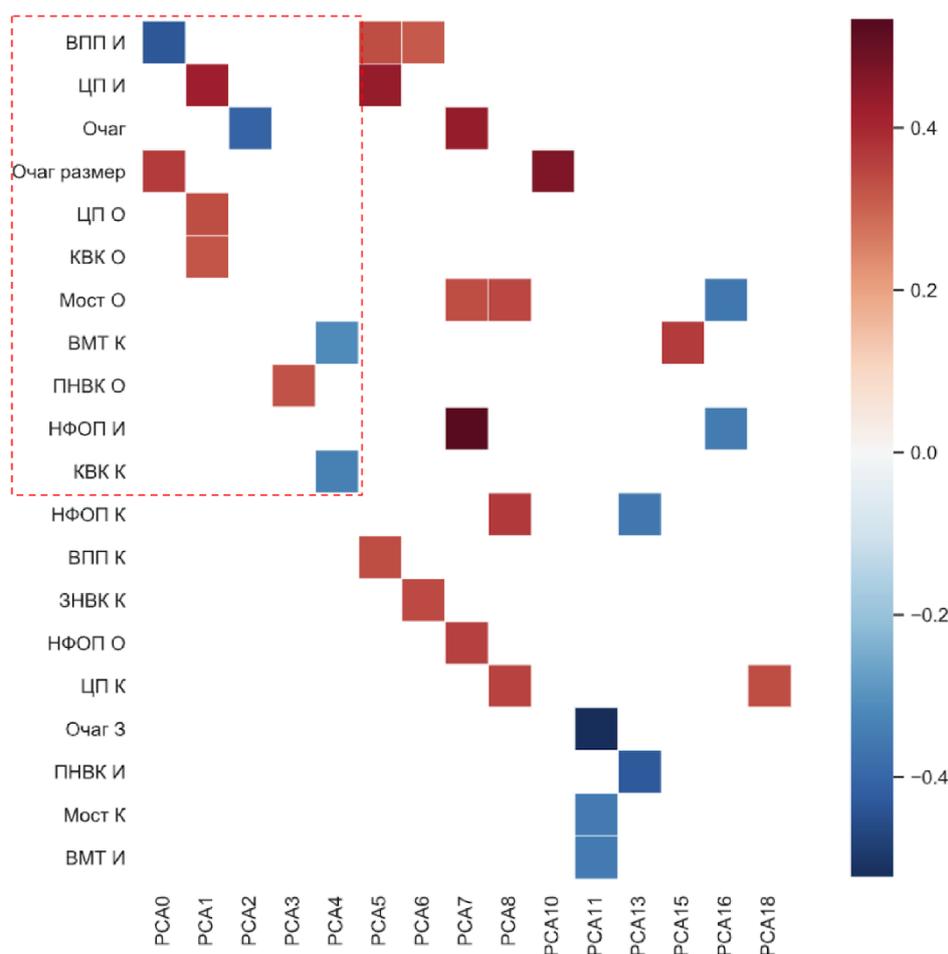


Рисунок 32. Итоговая матрица корреляционного анализа трактов с главными компонентами. Тракты расположены в порядке убывания рейтинга, который определялся по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии.

Как отражено на рис. 32, наибольшая сила корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии характерна (в убывающем порядке) для FA ипсилатеральных ВПП, ЦП и НФОП, FA и размера очага инфаркта, rFA ЦП, КВК и моста, ПНВК, НФОП, а также FA контралатеральных КВК, НФОП, ВПП, ЗНВК и ЦП.

Следующим этапом был выполнен регрессионный анализ клинических шкал. Регрессионный анализ не позволил построить статистически значимой модели, удовлетворительно объясняющей наблюдаемые клинические показатели, что свидетельствует о нелинейном характере зависимости

величины шкал от FA трактов, а также о необходимости учета других предикторов.

Следующим этапом выполнен ROC-анализ. Как отражено на рис. 32, микроструктурная целостность изученных трактов имеют различную клиническую значимость в зависимости от степени снижения функции. Так при прогнозировании результата NIHSS при выписке более 1 балла, лишь размер очага и FA ипсилатеральной ПНБК являются значимыми параметрами, тогда как FA остальных зон в меньшей степени объясняет клинический исход. Однако при прогнозировании результата NIHSS более 7 баллов, модели, характеризующиеся высокой предиктивной способностью, включают FA многих исследованных зон: обе ПНБК, ипсилатеральная ЗНБК, ипсилатеральное КВК, мост, ВПП, ЦП и НФОП с обеих сторон. Можно предположить, что сохранение, несмотря на реабилитационные мероприятия, существенного неврологического дефицита связано не только и не столько с размером очага инфаркта и поражением проводящих трактов этого полушария, но и с грубой диффузной микроструктурной дезорганизацией ассоциативных пучков в пределах обоих полушарий головного мозга. Аналогичная картина характерна для результатов шкалы Рэнкина.

Иной паттерн ассоциаций наблюдается для результатов MoCA – очаг инфаркта не играет такой роли, тогда как FA ипсилатеральной ПНБК, моста и ипсилатерального ВПП позволяет прогнозировать нормальный когнитивный статус после завершения первого этапа реабилитации.

В отношении результата теста Френчай обращает внимание, что функция кисти детерминирована размером очага, микроструктурой ипсилатеральных ВПП и НФОП и интактного ЦА.

Прогнозирование результата шкалы Берга основывается на оценке размера очага и целостности одноименных ВПП и ЦП, тогда как индекс Хаузера зависит от микроструктуры ПНБК, ЗНБК, КВК, ВПП и НФОП. Вклад микроструктурных параметров в обеспечение функциональной независимости пациентов по шкале FIM схож с таковым для mRS. Помимо

прочего, степень независимости повседневной жизни согласно индексу Бартел определяется FA ПНВК и КВК.

Полученные данные подтверждают целесообразность выделения очаг-зависимых и очаг-независимых реабилитационных доменов.

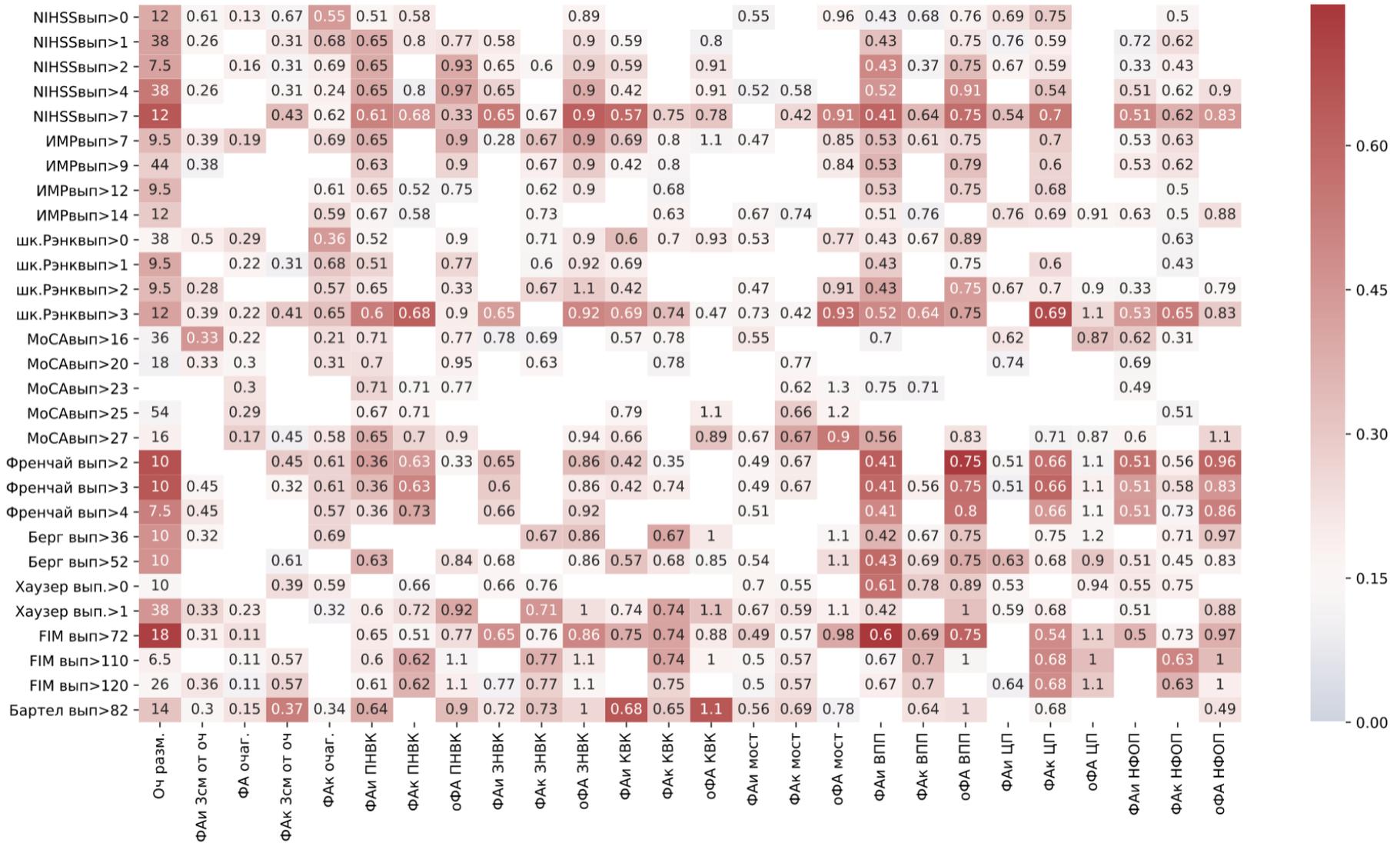


Рисунок 32. Результаты ROC-анализа. Представлены в виде тепловой карты, где числом указаны значимые пороги признака, а цветом показана величина индекса Джини.

Пороговые значение величин ФА, а также чувствительность и специфичность их использования в прогнозировании реабилитационного потенциала представлены в табл. 50 и на рис. 33.

Таблица. 50. Пороговые значение ФА для прогнозирования реабилитационного потенциала.

| | Индекс Джини | Порог | p-value | Чувствительность (%) | Специфичность (%) |
|----------------------------------|--------------|-------|---------|----------------------|-------------------|
| NIHSS при выписке >7 баллов | | | | | |
| ФАи ЗНВК | 0,55 | 0,65 | 0,0051 | 78 | 80 |
| ФАи ВПП | 0,61 | 0,55 | 0,0039 | 76 | 70 |
| ФАи КВК | 0,60 | 0,63 | 0,0351 | 74 | 70 |
| ФАк ЦП | 0,55 | 0,67 | 0,0063 | 65 | 70 |
| ИМР при выписке >7 | | | | | |
| ФАи ПНВК | 0,36 | 0,64 | 0,0010 | 60 | 74 |
| ФАи ВПП | 0,33 | 0,55 | 0,0003 | 78 | 58 |
| ФАк ЦП | 0,28 | 0,70 | 0,0077 | 47 | 79 |
| ФАк НФОП | 0,23 | 0,62 | 0,0261 | 72 | 58 |
| МШР >3 баллов | | | | | |
| ФАи ВПП | 0,49 | 0,55 | 0,0014 | 76 | 70 |
| ФАк ЦП | 0,69 | 0,68 | 0,0197 | 62 | 90 |
| ФАк НФОП | 0,54 | 0,63 | 0,0264 | 69 | 80 |
| ФАи ПНВК | 0,53 | 0,60 | 0,0469 | 74 | 70 |
| MoCA при выписке >27 баллов | | | | | |
| ФАи ПНВК | 0,37 | 0,67 | 0,0035 | 75 | 63 |
| Френчай при выписке >2 баллов | | | | | |
| ФАк ЦП | 0,58 | 0,66 | 0,0156 | 71 | 78 |
| ФАи ВПП | 0,63 | 0,58 | 0,0422 | 57 | 78 |
| ФАи НФОП | 0,57 | 0,55 | 0,0267 | 80 | 67 |
| ФАк ПНВК | 0,45 | 0,66 | 0,0441 | 69 | 67 |
| Берг при выписке >52 баллов | | | | | |
| ФАи ВПП | 0,59 | 0,59 | 0,0247 | 74 | 75 |
| Хаузер при при выписке >0 баллов | | | | | |
| ФАи ВПП | 0,57 | 0,61 | 0,0498 | 83 | 68 |
| ФАк ЗНВК | 0,15 | 0,73 | 0,0254 | 50 | 73 |
| ФАк КВК | 0,07 | 0,75 | 0,0233 | 42 | 81 |
| FIM при выписке >110 | | | | | |
| ФАк ЦП | 0,50 | 0,69 | 0,029 | 72 | 72 |
| ФАк НФОП | 0,51 | 0,63 | 0,034 | 87 | 60 |
| ФАк КВК | 0,41 | 0,73 | 0,089 | 56 | 80 |
| ФАк ПНВК | 0,39 | 0,68 | 0,383 | 70 | 56 |

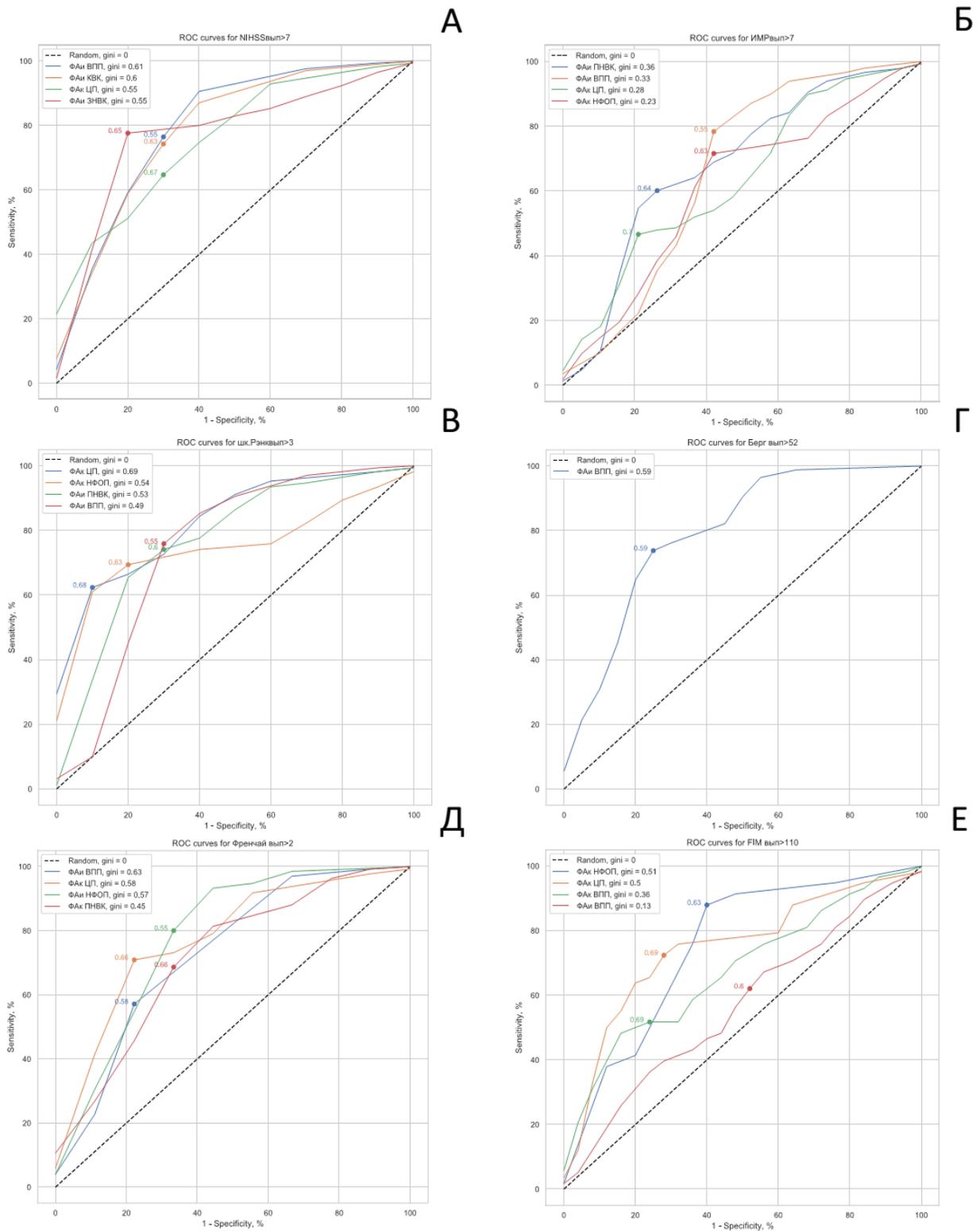


Рисунок 33. ROC-кривые для значений ФА в прогнозировании реабилитационного потенциала. А – NIHSS >7 б; Б – ИМР >7; В – МШР >3 б; Г – Берг >52 б; Д – Френчай >2 б; Е – FIM >110 б. (результаты шкал при выписке).

Обсуждение результатов

В результате исследования показано, что в первой трети острого периода ИИ наблюдается положительная динамика в большинстве реабилитационных сфер. Почти во всех реабилитационных доменах улучшение достигнуто уже к 10 дню лечения и лишь в сферах баланса (шкала Берга) и бытовых навыков (FIM) отмечалось дальнейшее небольшое увеличение показателей с 10-го дня до выписки. У большинства пациентов имелась положительная динамика по всем реабилитационным шкалам. Это свидетельствует об эффективности проводимых в рамках первого этапа реабилитационных мероприятий и нецелесообразности в большинстве случаев продолжать лечение выше указанного срока. Важно отметить, что степень функциональных ограничений по mRS через 1 неделю после ишемического инсульта позволяет точно предсказать окончательный 3-месячный исход заболевания [125].

По данным корреляционного анализа, наиболее значимыми факторами, связанными сразу с несколькими реабилитационными индикаторами, явились: возраст пациентов, уровень функциональной независимости (по mRS) и физической активности до поступления в стационар, ИМТ, суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале CHA2DS2-VASc, концентрация ЛПОНП, толщина комплекса «интима-медиа», выраженность каротидного атеросклероза с обеих сторон и число принимаемых АГП. То есть, без учета первоначальной тяжести инсульта и размера очага инфаркта, главенствующую роль в формировании функциональных нарушений в остром периоде ИИ играют показатели сердечно-сосудистого здоровья. Полученные данные соотносятся с результатами предыдущих исследований [66; 84].

Из оцененных реабилитационных метрик, наибольшее число клинических ассоциаций характерно для FIM и MoCA, что свидетельствует о высокой чувствительности изученных при помощи данных тестов сфер (бытовые навыки и когнитивные функции). Наименьшее число корреляций характерно для сфер баланса, ходьбы и функции кисти, что может быть

связано с наличием других факторов, влияющих на состояние соответствующих доменов.

Примечательно, что возраст и совокупный сердечно-сосудистый риск не связаны с выраженностью неврологических проявлений инсульта, но ассоциированы с балансом, когнитивными и бытовыми навыками. Напротив, выраженность ипсилатерального атеросклероза сопряжена и с неврологическим и с когнитивным статусом, что уже находило отражение в исследованиях [10]. Кроме того, динамика реабилитационных метрик (баланс и функциональная независимость) определялась функциональным статусом пациента до развития настоящего инсульта (mRS), что также вполне закономерно. Примечательно, с динамикой FIM ассоциирован суммарный сердечно-сосудистый риск пациента.

Ряд исследованных лабораторных параметров оказался информативен в отношении взаимосвязи с динамикой некоторых реабилитационных метрик. К наиболее значимым из них относятся: показатели красной крови, липидного спектра (ОХС и ЛПНП), уровень СРП, альбумина, калия и гематокрит. Данные параметры характеризуют, в первую очередь, соматический статус пациента, что, вероятно, и лежит в основе выявленных взаимосвязей.

Интерес представляют множественные ассоциации, свойственные концентрации ЛПОНП. Известно, что у пациентов моложе 50 лет низкий уровень ЛПНП независимо ассоциирован с неблагоприятным клиническим исходом инсульта [136]; уровни ЛПВП и ApoA1 при поступлении связаны с неврологическим исходом у пациентов с остановкой кровообращения [155]; уровень ЛПВП при поступлении связан с благоприятным исходом через 3 месяца после внутривенной терапии rt-PA у пациентов с некардиоэмболическим инсультом [103]; высокое соотношение ОХС и ЛПВП ассоциировано с лучшим функциональным исходом ишемического инсульта [36], а низкое соотношение триглицеридов и ЛПВП связано с плохим функциональным исходом через 3 месяца [46]. Кроме того, прием статинов до развития заболевания у пациентов с ишемическим инсультом связан с более

легкими неврологическими симптомами в течение первых суток [76]. В целом, сложилось понятие «липидный парадокс», которое заключается в том, что низкий уровень липидов в острую фазу инсульта связан с высокой смертностью у пациентов, которые не получают статины [38]. Это может быть связано с тем, что холестерин является важным элементом клеточных мембран, внутриклеточного транспорта и передачи сигналов в клетках, а пониженный уровень холестерина приводит к неспособности нейронов противостоять локальной гиперосмолярности и ацидозу при ишемическом стрессе. Кроме того, холестерин является предшественником гормонов стресса, таких как кортизол, которые помогают справиться с опасным для жизни событием [74]. Показано, что в острейшем периоде ИИ наблюдается заметное изменение уровня сывороточных липидов. Возможно, что низкий уровень липидов в острой фазе может быть токсичен для ишемизированных клеток, тогда как низкий уровень липидов в стационарной фазе способствует замедлению прогрессирования атеросклероза и профилактике сердечно-сосудистых событий [38].

Ряд интересных закономерностей был обнаружен в результате межгруппового анализа. Так, факторами, сопряженными с более высокими показателями реабилитационных шкал, явились: мужской пол, проведение ВТЛТ, возраст менее 65 лет, высокий уровень образования, курение, отсутствие функциональных ограничений по mRS до настоящего инсульта, отсутствие СД, результат шкалы ASCOD менее 20 баллов, ИМТ>25, прием антиагрегантов, неатеротромботический патогенетический типом инсульта; локализация очага инфаркта в стволе головного мозга; размер очага инфаркта мозга менее 20 мм, уровнем физической активности до инсульта выше среднего.

Полученные данные соответствуют сведениям о том, что женский пол связан с риском плохого функционального исхода при выписке после ишемического инсульта [75]. Фактором, ассоциированным с более высоким

реабилитационным потенциалом, явилось наличие высшего образования, что полностью согласуется с теорией мозгового и когнитивного резерва [5].

Выполнение ВТЛТ сопряжено с двукратно превосходящей динамикой NIHSS, что привело к нивелированию различий в тяжести неврологических проявлений при выписке, а также ассоциировано с большей динамикой постуральных функций и функциональной независимости. Таким образом, данный метод реперфузионной терапии, помимо влияния на функциональный исход заболевания через 3 месяца [144], обладает значительной пользой в отношении функционального восстановления пациента уже в первые 2 недели инсульта, и его применение можно рассматривать в рамках позитивного предиктора реабилитационного потенциала.

Более высокие показатели мобильности, постуральных функций и ходьбы в группе курящих пациентов по сравнению с некурящими, показанные в настоящем исследовании, соотносятся с некоторыми литературными данными. Так, известно, что курение связано с лучшим исходом эндоваскулярного лечения инсульта [105] и ВТЛТ [91; 93; 126], а также более легким течением инсульта как такового, что получило обозначение как «smoking paradox». Парадокс заключается в том, что у курящих пациентов инсульт развивается в среднем на 11 лет раньше, чем у некурящих, что объясняет более быстрое восстановление [71]. Согласно другой гипотезе, курение ассоциировано с повышенным гематокритом, активацией и агрегацией тромбоцитов, вазоконстрикцией и циркулирующим фибриногеном, поэтому окклюзия у курильщиков более тромбогенная, нежели атерогенная на фоне поврежденной бляшки, что объясняет более высокую восприимчивость тромба к терапевтическому, а также к спонтанному тромболизису из-за особенностей его состава [19].

Примечательно, что пациенты с ФП отличались от больных без данной патологии более выраженным нарушением ходьбы и бытовых навыков на 3-й день заболевания в сочетании с более выраженной динамикой в данных

доменах за время лечения, что привело к нивелированию различий при выписке.

Отмечена негативная роль СД в прогнозе восстановления ходьбы и баланса, что соотносится с другими данными о негативном вкладе данного заболевания в исход инсульта [37]. Более выраженные постуральные нарушения у пациентов с СД могут быть обусловлены как проявлениями церебральной болезни мелких сосудов, одним из основных факторов риска которой является СД [178], так и диабетической полинейропатией [113].

Для пациентов с сердечно-сосудистым риском более 20 баллов по шкале ASCVD характерна более выраженная положительная динамика постуральных функций и бытовых навыков за время наблюдения при большем ограничении бытового функционирования к концу острейшего периода инсульта, что может свидетельствовать о феномене ишемической толерантности [172].

У пациентов с избыточной массой тела отмечалась меньшая выраженность неврологического дефицита во всех точках оценки, более высокий когнитивный статус и более выраженная положительная динамика функции ходьбы за время лечения, что известно литературе как «obesity paradox» [119]. «Obesity paradox» при инсульте может быть связан с плохим функциональным исходом у пациентов со сниженным весом, обусловленным коморбидностью (опухоли, инфекции и др.), а также катаболическим статусом, связанным с тяжестью инсульта. Пациенты с повышенной массой тела защищены от последнего патогенетического феномена острейшего периода инсульта, проявляющегося стресс-индуцированной нейроэндокринной вегетативной активацией, продукцией провоспалительных цитокинов, повышенной свободно-радикальной нагрузкой и системным гормональным дисбалансом, что способствует лучшему функциональному исходу [147]. Кроме того, с биологической точки зрения парадокс ожирения может быть объяснен потенциально защитными эффектами жировой ткани, которая секретирует растворимые рецепторы TNF- α и может нейтрализовать

биологическое воздействие TNF- α . Кроме того, у индивидов с ожирением повышен уровень липидов в сыворотке, что позволяет блокировать высвобождение воспалительных цитокинов. Оба механизма могут препятствовать провоспалительному ответу после инсульта [122]. Тем не менее, вопрос о существовании парадокса ожирения все еще не разрешен ввиду методологических недочетов исследований и невозможности полностью исключить влияние на исход таких факторов как возраст, изначальная тяжесть инсульта и сопутствующая патология.

Для пациентов, принимавших до поступления в стационар антиагреганты, характерны большая тяжесть инсульта и низкая мобильность к концу острейшего периода в сочетании с большей положительной динамикой в данных доменах за время лечения, приведшей к нивелированию различия при выписке. Данный факт можно объяснить модулирующим влиянием антиагрегантов на индуцированное инсультом нейровоспаление, что находит подтверждение у других авторов [94]. С другой, наличие данной ассоциации может быть опосредовано возрастом: так, показано, что у пациентов 65-99 лет скорость ходьбы и сила сжатия кулака, являющиеся маркерами старческой астении, сопряжены с когнитивными функциями и активностью повседневной жизни [187].

Примечательными представляются полученные данные, согласно которым неблагоприятным с точки зрения реабилитационных индикаторов является атеротромботический инсульт: показатели неврологических функций и ходьбы у данных пациентов хуже, чем при кардиоэмболическом варианте инсульта, что обусловлено большей тяжестью заболевания при поступлении. С другой стороны, для пациентов с кардиоэмболическим и криптогенным инсультом характерна более выраженная динамика постуральных функций в течение наблюдения, что может указывать на эффективную спонтанную и медикаментозную реканализацию и реперфузию при данных типах инсульта. Мы предполагаем, что более низкий реабилитационный потенциал при атеротромботическом инсульте связан с

несколькими факторами, основными из которых являются выраженная коморбидность (сочетанный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, диабет), хроническое поражение головного мозга вследствие гипоперфузии и эмболии и меньшая частота спонтанной и медикаментозной реканализации при развитии инсульта [40].

Наиболее благоприятной с точки зрения реабилитационного потенциала явилась локализация инфаркта в стволе головного мозга, что может быть связано с гораздо меньшим макро- и микроструктурным (сохранность ассоциативных и комиссуральных волокон) влиянием данного варианта инсульта, относительной интактностью когнитивных функций [123]. Неблагоприятной является расположение очага в бассейне левой средней мозговой и задней мозговой артерий, что может быть объяснено поражением стратегических когнитивных зон [197]. Поражение бассейна правой средней мозговой артерии ассоциировано с лучшими постуральными функциями по сравнению с поражением бассейна левой средней мозговой артерии.

Примечательно, что размер очага инфаркта оказался важным фактором в отношении лишь нескольких доменов – выраженности неврологического дефицита и когнитивного статуса, а также, в меньшей степени, постуральных функций, что отчасти соответствует данным Schiemanck S.K. et al. (2006) [148]. Другими авторами показано, что окончательный объем инфаркта 20 мл позволяет прогнозировать вероятность благоприятного функционального исхода при малом инсульте [180], и размер очага является сильным независимым предиктором при атеротромботическом каротидном инсульте [28]. При этом, в отношении общего неврологического и когнитивного статуса, размер очага определял не только результаты соответствующих показателей по всех точках измерения, но и динамику шкал. Данное положение дополнительно доказывает, что с точки зрения реабилитации у пациентов в остром периоде инсульта целесообразно подразделять очаг-зависимые домены, восстановление которых происходит параллельно с

саногенезом, и очаг-независимые домены, обусловленные состоянием церебрального резерва, восстановление которых менее вероятно.

При анализе роли физической активности до инсульта выявлено, что среди больных с отсутствием функциональных нарушений до настоящего инсульта, пациенты с уровнем физической активности выше среднего характеризовались большим регрессом неврологического дефицита с 3-го по 10-й день инсульта, большей мобильностью в данные сроки, лучшим функционированием кисти на 10-й день, а также более высокой функциональной независимостью к концу острейшего периода и при выписке. Полученные данные свидетельствуют о том, что доинсультный уровень физической активности влияет на течение острого периода ишемического инсульта. Пациенты, которые занимались до инсульта обычной физической активностью, находятся в лучшем физическом и психическом состоянии и имеют больше возможностей справиться с последствиями инсульта. До настоящего времени лишь в нескольких исследованиях сообщалось о связи между прогнозом после инсульта и предыдущей физической активностью [21; 90; 141]. Urbanek С. и соавт. (2018), продемонстрировали, что отсутствие регулярной физической активности до инсульта является независимым предиктором неблагоприятного функционального исхода через год [179].

Важно, что ключевой реабилитационный индикатор – результат mRS, ассоциирован лишь с возрастом, уровнем физической активности до инсульта, а также количеством принимаемых пациентов АГП (отражающих тяжесть гипертонической болезни), то есть факторами, не связанными с самим инсультом. Данный факт следует принимать во внимание при оценке качества медицинской помощи и маршрутизации пациентов на последующие этапы реабилитации.

Таким образом, анализ анамнестических (возраст, уровень физической и функциональной активности, выраженность гипертонической болезни до инсульта, суммарный сердечно-сосудистый риск), лабораторных (уровень ЛПОНП) и инструментальных (стеноз внутренней сонной артерии на стороне

очага) информативен в отношении определения реабилитационного результата острого периода ишемического инсульта.

В настоящем исследовании изучена связь концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-4 на 1-й, 3-й и 10-й день ишемического инсульта, а также ее изменений, с функциональным исходом заболевания и динамикой основных индикаторов реабилитационного потенциала. Обследованная группа пациентов характеризовалась неблагоприятным сердечно-сосудистым и метаболическим профилем, наличием у части больных ограничений жизнедеятельности до настоящего инсульта, малым и умеренным неврологическим дефицитом при поступлении, высокой частотой применения ВТЛТ, большой долей пациентов с НЭИ (по классификации TOAST), а также относительно малой длительностью первого этапа лечения и реабилитации.

При оценке концентраций цитокинов выявлено, что пациенты в остром периоде ИИ характеризуются более высокой концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-10 при поступлении, на 3-й и 10-й день, а также более низкой концентрацией ИЛ-4 в сыворотке крови на 3-й и 10-й день заболевания. Повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 начиная с первого дня свидетельствует о наличии системного воспаления, что, с одной стороны, полностью согласуется с известными данными [20], с другой же подчеркивает наличие раннего, стойкого и длительного иммунного ответа в остром периоде нетяжелого ишемического инсульта. ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, которому свойственно множество иммуномодулирующих функций, особенно в фазу разрешения воспалительного ответа. Экспрессия ИЛ-10 в мозге возрастает при повреждении, способствуя выживанию нейронов и глии, а также подавлению воспалительного ответа, которое достигается ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов и модуляцией их рецепторов [166]. Повышение концентрации цитокина при поступлении не вполне объяснимо с точки зрения общепринятых представлений, согласно которым основным продуцентом ИЛ-10 являются регуляторные Т-клетки, появляющиеся при инсульте со значительной задержкой [98].

Клинические ассоциации концентрации экспрессии цитокина достаточно противоречивы. Показано, что высокий сывороточный уровень ИЛ-10 через 48 часов от начала инсульта коррелирует с его тяжестью по NIHSS и является предиктором неблагоприятного исхода через 3 месяца [34]. Интересно, что пациенты с клиническим улучшением характеризуются более низким уровнем ИЛ-10 через 24 часа и повышением его концентрации через 72 и 144 часа [116]. Также имеются данные, согласно которым концентрация цитокина в первые 72 часа ишемического инсульта ниже по сравнению с контролем и не связана с тяжестью инсульта [143; 152]. Вероятно, противовоспалительная активность ИЛ-10 во временном аспекте зависит от вида острого поражения головного мозга. В таком случае, отсроченное действие цитокина может привести к длительному воспалению, которое вызывает вторичное повреждение головного мозга [58]. Единственным возможным объяснением пролонгированного иммунного ответа у пациентов без инфекционно-воспалительных осложнений инсульта может служить провоспалительная активация микроглии [168].

Более низкая концентрация ИЛ-4 на 3-й и 10-й день инсульта и ее двукратное снижение в указанный срок может свидетельствовать о подавлении его продукции на фоне усиленного синтеза провоспалительных цитокинов (Th1), которые подавляют в дифференцирующихся наивных Т-хелперах транскрипционные факторы, задействованные в экспрессии противовоспалительных цитокинов (Th2) [198]. В целом противовоспалительный ИЛ-4 характеризуется иным временным профилем экспрессии с отсроченным повышением концентрации позднее 72 часов от начала инсульта [129]. Цитокин способен стимулировать образование противовоспалительной формы Т-лимфоцитов за счет активации альтернативного фенотипа микроглии [193]. Это инициирует эндогенный защитный механизм, который играет важную роль в восстановлении мозга после инсульта [198].

Ряд интересных закономерностей выявлен при анализе ассоциаций цитокинов с некоторыми анамнестическими и клиническими данными. Так для пожилых пациентов характерна стабильная концентрация провоспалительного ИЛ-6, что является дополнительным подтверждением сформировавшейся в последние годы концепции воспалительного старения «inflammaging» [109]. У мужчин концентрация ИЛ-4 не изменилась, тогда как у женщин отмечено снижение концентрации цитокина. Данный факт соотносится с экспериментальными данными, согласно которым ИЛ-4 стимулирует M2-микроглию и макрофаги, тем самым уменьшая воспалительную инфильтрацию, требуется для нейропротекции у мышиных самок [192]. Наличие ограничения жизнедеятельности до инсульта (но не повторный инсульта) ассоциировано с большей выраженностью воспаления (ИЛ-1 β), что вероятно, обусловлено спектром причин, вызывающих функциональный дефицит, в том числе возрастом и сопутствующими заболеваниями.

Более высокий противовоспалительный ответ наблюдался у пациентов с СД и ожирением (ИЛ-10), а более высокий воспалительный ответ (ИЛ-6) – при ФП, что подтверждает роль воспаления в патогенезе данных заболеваний [67; 73]. Примечательно, что по сравнению с больными с нормальной массой тела, у пациентов с ожирением наблюдалось снижение концентрации ИЛ-4, что согласуется с данными о роли цитокина в жировом обмене (подавление адипогенеза и стимуляция липолиза) [175]. Наконец, более выраженный воспалительный ответ на 3-й и 10-й день инсульта развивается у пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском по шкале ASCVD (возраст, пол, систолическое и диастолическое артериальное давление, концентрация общего холестерина и ЛПНП, курение, СД, прием АГП), подтверждая тот факт, что в остром периоде заболевания иммунный ответ отчасти формируется под воздействием до инсульта совокупности кардиоваскулярных факторов риска и заболеваний. Примечательно, что прием антиагрегантов ассоциирован с меньшим воспалительным ответом к концу острейшего периода инсульта.

Показано, что прием клопидогреля в остром периоде инсульта у пациентов, ранее находившихся на терапии аспирином, сопряжен с тромбоцит-зависимым и тромбоцит-независимым противовоспалительным действием [162].

В исследовании показано, что более выраженный воспалительный ответ, развивающийся с первых суток и сохраняющийся на 10-й день, наблюдается у пациентов со среднетяжелым и тяжелым по выраженности неврологического дефицита инсультом, а также у больных с очагом инфаркта мозга более 25 мм, что свидетельствует о наличии у них инсульт-ассоциированного воспаления, пропорционального величине острого церебрального повреждения. Ассоциации выраженности иммунного ответа (число циркулирующих полиморфоядерных нейтрофилов и их аккумуляции в ткани мозга, число CD14⁺⁺, CD16⁻, CD14⁺ и CD16⁺⁺ моноцитов, концентрация TNF α в ликворе через 6 часов, уровень СРП) с тяжестью инсульта продемонстрированы в предыдущих исследованиях [29]. Особое внимание обращает на себя стойкость повышения концентраций провоспалительных цитокинов, а также более низкий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-10 на 10-й день. В классических исследованиях показано, что нормализация уровня цитокинов в сыворотке крови происходит уже в острейший период инсульта. Согласно же полученным данным, индуцированный инсультом воспалительный ответ является пролонгированным. В данном контексте интересны данные исследований с применением ПЭТ, в которых продемонстрировано, что даже через 6 месяцев после перенесенного лакунарного инсульта имеет место активация микроглии в отдаленных от первичного очага зонах мозга, способствующая его вторичному повреждению [169].

Проведение пациентам системной тромболитической терапии ассоциировано с более выраженным иммунным ответом к концу острейшего периода и на 10-й день, что может быть связано с реперфузионным повреждением мозга. Известно, что ИЛ-1 активирует матричную металлопротеиназу-9, которая участвует в повреждении

гематоэнцефалического барьера, а введение регуляторных Т-лимфоцитов (продуцируют ИЛ-10) защищает ГЭБ [110]. В эксперименте с окклюзией средней мозговой артерии у мышей показано, что применение rtPA индуцирует экспрессию ИЛ-1 β и TNF α через 6 и 72 часа соответственно и значительно снижает уровень ИЛ-6 через 24 часа после реперфузии [96].

При анализе особенностей воспалительного ответа при разных патогенетических типах инсульта показано, что пациенты с КЭИ отличались от больных с АТИ более низкой концентрацией ИЛ-10 на 10-й день, а от пациентов с КИ – более низкой концентрацией ИЛ-4. Выявленные различия могут быть связаны с феноменом ишемического прекондиционирования, характерном для пациентов с некардиоэмболическим инсультом, [106]. Исследование в популяции из Финляндии показало, что сывороточная концентрация ИЛ-10 независимо коррелирует с кардиоэмболическими источниками высокого риска [22]. Не менее важно, что АТИ и КИ не отличаются по концентрациям изученных цитокинов, что свидетельствует об их патогенетической схожести. С практической точки зрения, данный факт указывает на то, что в структуре пациентов с КИ следует идентифицировать больных с латентными источниками артерио-артериальной эмболии (микроэмболодетекция, МР-оценка морфологии бляшек, УЗИ дуги аорты), тогда как поиск скрытой ФП представляется менее перспективным [170].

Анализ взаимосвязей концентраций цитокинов с индикаторами реабилитационного потенциала позволил выявить ряд интересных закономерностей. Так, большая степень неврологического дефицита при выписке ассоциирована с более выраженным провоспалительным ответом на 1-й и 3-й день инсульта, а значимый регресс неврологического дефицита – с меньшим уровнем провоспалительного ИЛ-10 к концу острейшего периода. Сниженная мобильность пациентов при выписке сопряжена с возрастанием концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день. Возможно, данный феномен объясняется противовоспалительным эффектом физической активности, опосредованным, в частности, действием системы ИЛ-6 [117]. Кроме того,

значительное повышение мобильности за время лечения ассоциировано с высоким уровнем ИЛ-4, что доказывает наличие у цитокина нейропротекторного потенциала. Более высокий уровень ИЛ-10 к концу острейшего периода явился маркером нарушения постуральных функций и ходьбы при выписке. Высокая концентрация ИЛ-1 β при поступлении явилась предиктором низкого глобального когнитивного статуса при выписке, тогда как улучшение когнитивных функций за время лечения связано с более низкой концентрацией ИЛ-10 на 10-й день. Полученные данные дополняют результаты исследования Кулеш А.А. и соавт., продемонстрировавшего, что особенности нейровоспаления, связанные с соотношением про- и противовоспалительных механизмов, являются важными детерминантами когнитивного и функционального статуса в остром периоде ишемического инсульта [9]. Функциональная зависимость по FIM при выписке связана с высокой концентрацией ИЛ-10 к концу острого периода и дефицитом нейропротекторной активности, тогда как возрастание индекса сопряжено с меньшим воспалительным ответом на 10-й день. Наконец, наличие ограничений жизнедеятельности по mRS при выписке ассоциировано с более низкой концентрацией ИЛ-4 на 10-й день и возрастанием уровня ИЛ-6 с 3-го по 10-й день, что значительно дополняет полученные ранее данные [8].

Таким образом, цитокином, высокая концентрация которого ассоциирована с худшими результатами большинства доменных шкал, является ИЛ-10, что приближает результаты настоящего исследования к работе Chang L.T. и соавт. [34]. Индикатором функционального статуса, включающего как ограничение жизнедеятельности, так и бытовую активность, может служить ИЛ-4. Проведенное исследование подтверждает, что иммуномодуляцию с участием ИЛ-4 можно рассматривать в качестве перспективной стратегии в восстановлении после инсульта [101].

В целом, проведенное исследование показало, что сывороточные концентрации ИЛ-10 на 3-й день и ИЛ-4 на 10-й день от развития ИИ можно

рассматривать в качестве биомаркеров реабилитационного потенциала пациентов.

Одна из идей, лежащих в основе настоящего исследования, заключалась в том, что оценка показателей FA различных проводящих путей белого вещества головного мозга позволит прогнозировать основные аспекты реабилитационного потенциала даже без определения структурно-функциональной основы данных влияний.

У пациентов с инсультом выявлена более низкая FA кортикоспинального тракта на уровне КВК и ПП на стороне очага, а также более низкая FA НФОП на противоположной стороне по сравнению с контролем. Закономерно, что в пределах пораженного полушария FA исследованных зон оказалась ниже, чем в интактной гемисфере. Кроме того, значение rFA отличалось от контроля лишь для зон НФОП и ВПП. Таким образом, при оценке микроструктуры восьми зон головного мозга значимая асимметрия FA наблюдается в остром периоде ИИ в двух длинных интрацеребральных проводниках – НФОП и ВПП. Отсутствие асимметрии FA ЗНВК, часто выявляемой в восстановительном периоде ИИ, связано с малым числом пациентов, у которых очаг инфаркта вовлекал данную зону (13%).

Корреляционный анализ с реабилитационными метриками позволил выявить множественные корреляции FA как с итоговыми показателями шкал, так и с динамикой их результатов. Наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками выявлено для FA ипсилатерального ВПП, rFA данного тракта и FA контралатерального ЦП. ВПП, состоящий из трех пучков - ВПП I (оценивался в настоящем исследовании), ВПП II и ВПП III, наравне с дугообразным пучком образует верхнюю продольную систему (superior longitudinal system), которая содержит волокна, соединяющие лобную кору с теменной, височной и затылочной [104].

Ввиду высокой вероятности повреждения данного тракта, а также других исследованных пучков, при инсульте в бассейне средней мозговой

артерии, который наблюдался у 65% пациентов из дальнейшего корреляционного анализа исключены ипсилатеральные тракты, корреляционные зависимости которых с реабилитационными метриками дублировались размером очага. Параллельно на полной выборке проведен анализ опосредования влияния FA трактов на клинические индикаторы размером очага. Чтобы исключить возможную линейную зависимость метрик, пространство шкал было преобразовано методом главных компонент. В полученном пространстве построен рейтинг трактов по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии.

Согласно рейтингу, основанному лишь на корреляционном анализе, размер очага инфаркта явился наиболее сильным предиктором, детерминирующим степень независимости и инвалидизации пациента, выраженность неврологического дефицита, мобильность, постуральные возможности и функцию кисти при выписке, а также динамику когнитивного статуса. При этом, размер очага не связан с ходьбой пациентов, итоговым когнитивным статусом и функциональной независимостью. Таким образом, размер очага инфаркта преимущественно сопряжен с итоговыми результатами реабилитационных шкал, оценивающих более «простые» домены, не оказывая влияния на такие интегративные сферы как ходьба, когнитивный статус (итоговый) и независимость от окружающих в контексте двигательных и интеллектуальных функций. Настоящий вывод отчасти соответствует данным Schiemanck S.K. et al. (2006), продемонстрировавшим, что корреляционные зависимости между объемом очага и клиническими результатами сильнее для NIHSS, чем для шкалы Бартел [148].

Вторым после размера очага предиктором явилась FA ипсилатерального ВПП. Данный показатель сопряжен с динамикой функции ходьбы и итоговым ее показателем, а также динамикой функциональной независимости. То есть, микроструктурная целостность ВПП на стороне очага определяет эффективность реобучения в отношении ходьбы и социально-бытовых двигательных и интеллектуальных функций в остром периоде ИИ, что весьма

закономерно, так как тракт принимает участие в таких процессах, как контроль телесной деятельности, инициация двигательной активности, организация пространственного внимания и рабочей памяти [149]. Одностороннее повреждение ВПП может привести к развитию идеомоторной апраксии [78], тогда как повреждение обоих пучков – к возникновению синдрома Балинта [77]. В отношении инсульта продемонстрированы ассоциации rFA ВПП на 14-21 день заболевания с когнитивной частью FIM [89]. Повреждения ВПП сопряжено с недостаточностью внимания в восстановительном периоде инсульта [139], что соответствует нашим данным. При этом, нельзя полностью исключить возможность увеличения FA ВПП в процессе первого этапа реабилитации, так как показано, что изменение микроструктуры пучка наблюдается даже в ответ на 6-дневный тренинг, заключающийся в активном интернет-поиске [49]. rFA ВПП оказалась связанной лишь с восстановлением функции ходьбы. Примечательно, что размер очага и FA ипсилатерального ВПП в совокупности связаны с состоянием всех реабилитационных доменов, что обосновывает необходимость их совместной оценки.

Следующим в рейтинге трактов оказался ЦП, FA которого ассоциирована с неврологическим дефицитом и его динамикой, функцией кисти, мобильностью и степенью независимости от окружающих по mRS и FIM при выписке. Следует отметить, что корреляции тракта во многом схожи с корреляциями очага инфаркта. ЦП – это длинный интрацеребральный тракт, который соединяет лобную, теменную и медиальную височную доли, а также подкорковые ядра и цингулярную извилину. ЦП ассоциирован с регуляторными функциями, когнитивным контролем, эмоциями, болью и эпизодической памятью. Показана важная роль тракта в развитии познавательных и эмоциональных навыков в течение жизни, что позволяет рассматривать ЦП в качестве одного из маркеров церебрального резерва [95]. В острую фазу ИИ пациенты с дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями характеризуются снижением FA ЦП интактного полушария [92]. Santiago C. с соавт. (2014) показали, что FA левого

парагиппокампального ЦП связана с регуляторными функциями у пожилых пациентов с ИБС [145]. FA ЦП и ВПП понижается с возрастом – это позволяет использовать микроструктуру трактов в качестве маркера возраст-ассоциированного синдрома разобщения [44]. В предыдущей работе нашим научным коллективом разработана диффузионно-перфузионная модель, учитывающая независимое влияние на степень неврологического дефицита при выписке четырех факторов, включая изначальную тяжесть инсульта (клинический индикатор), размер очага (макроструктурный индикатор), перфузию зоны M2 (перфузионный индикатор) и микроструктуру ЦП интактного полушария (индикатор церебрального резерва) [4]. Таким образом, схожесть клинических ассоциаций ЦП и очага инфаркта может указывать на важную роль тракта в компенсации негативного функционального влияния последнего, хотя природа некоторых взаимосвязей, в частности с неврологическим дефицитом, функцией кисти и мобильностью, остается неизвестной.

FA контралатеральной ПНВК оказалась ассоциированной с динамикой неврологического дефицита, но не связана с когнитивными функциями, что весьма удивительно, так как данный проекционный тракт, соединяя лобные и подкорковые центры, ассоциирован с познавательной деятельностью, включая внимание, память, эмоции и сенсорную обработку [115]. Важно отметить, что микроструктурная целостность интактного полушария, являющаяся эквивалентом структурного церебрального резерва, во многом зависит от наличия хронического нарушения мозгового кровообращения, в частности, церебральной спорадической микроангиопатии, влияние которой в рамках настоящего исследования не оценивалась [13; 14]

Уровень независимости пациентов от окружающих по mRS зависел от размера очага, а также FA контралатерального ЦП и зоны, расположенной зеркально очагу инфаркта. Причем, снижение FA в зеркальной зоне связано с меньшим неврологическим дефицитом и большей независимостью от окружающих. Схожие результаты показаны в работе Granziera С. и соавт.

(2012): в хроническую стадию инсульта в зеркальной очагу зоне наблюдается снижение FA белого вещества [64], что ассоциировано с лучшим функциональным исходом. По мнению исследователей, причина данного феномена может заключаться как в аксональной дегенерации межполушарных связей, которая может служить одним из механизмов, способствующих восстановлению [111], так и в аксональном ремоделировании контралатеральной гемисферы [176]. Остается неясным, насколько указанные гипотезы применимы в первые 5-10 дней ИИ, когда проводилась МРТ.

После применения метода главных компонент, ипсилатеральные ВПП и ЦП обошли очаг и заняли ведущие позиции в рейтинге трактов. При этом, для ВПП характерны ассоциации с компонентами, отражающими практически все аспекты реабилитационного потенциала за исключением динамики неврологического дефицита, что дополнительно подтверждает мультифункциональность данного ассоциативного тракта. Примечательно, что после нивелирования зависимости результатов клинических шкал друг от друга, на первый план с точки зрения компенсаторной значимости вышел не контра-, а ипсилатеральный ЦП. ЦП также характеризовался корреляциями с компонентами, отражающими итоговое состояние и динамику практически всех реабилитационных сфер с акцентом на динамике неврологического статуса, ходьбы, когнитивных и бытовых функций. Примечательно, что клинические ассоциации двух рассмотренных трактов дополняют друг друга, и складывается впечатление, что ЦП особенно важен для восстановления утраченных функций. Также примечательно, что FA в очаге оказалась более функционально значимой, чем его размер. Размер очага имеет спектр ассоциаций, схожий с таковыми у ВПП, тогда как FA очага связана с динамическими показателями неврологического, когнитивного, функционального статуса и ходьбы. С учетом того, что МРТ проводилась пациентам с 5-го по 10-й день от развития инсульта, нельзя исключить влияние временного фактора на данные ассоциации. Также после применения метода главных компонент, rFA и FA трактов интактного полушария стали вносить

меньший функциональный вклад. Вероятно, микроструктурная целостность контралатерального полушария формирует резервные возможности для восстановления сложных сфер, таких как равновесие, когнитивные функции, бытовые и социальные навыки, необходимых для обеспечения независимости пациента.

Выполненные в исследовании регрессионный анализ не позволил построить статистически значимой модели с удовлетворительной предсказательной силой, что свидетельствует о нелинейном характере зависимости величины шкал от FA трактов, а также о необходимости учета других предикторов. Возможно, одним из таких предикторов является церебральная перфузия сочетанная оценка которой с FA позволила построить приемлемую диффузионно-перфузионную модель для интактного полушария [4].

Таким образом, наибольшей значимостью в отношении функционального исхода острого периода ИИ обладает FA ипсилатеральных ВПП и ЦП, FA и размер очага инфаркта, rFA ЦП, КСТ (на уровне КВК и моста) и ПНВК, а также FA ВМТ и КВК интактной гемисферы. Микроструктура указанных зон детерминирует состояние большинства реабилитационных сфер, соответственно, указанные тракты играют интегральную роль в восстановлении функций после инсульта. Причем, касательно глобального исхода заболевания, сохранность ассоциативных трактов пораженной гемисферы обладает большей значимостью в сравнении с микроструктурой интактного полушария и относительными значениями FA. Тракты интактного полушария особенно важны в процессе восстановления сложных реабилитационных сфер, в частности когнитивного статуса, бытовых и социальных навыков, необходимых для обеспечения независимости пациента.

В целом, проведенное исследование продемонстрировало, что реабилитационный потенциал пациентов в остром периоде ишемического инсульта может быть определен на основании анализа анамнестических (возраст, уровень физической и функциональной активности до инсульта,

тяжесть гипертонической болезни, суммарный сердечно-сосудистый риск), лабораторных (концентрация ЛПОНП и цитокинов) и инструментальных (стеноз внутренней сонной артерии на стороне очага, микроструктурная целостность ассоциативных трактов обоих полушарий) данных.

Выводы

1. Острый период ишемического инсульта характеризуется положительной клинической динамикой в большинстве реабилитационных доменов. Доля пациентов с положительным реабилитационным потенциалом варьирует от 54 до 98% в зависимости от реабилитационной сферы. Наиболее низок реабилитационный потенциал в когнитивной сфере, наиболее высок – в сфере очагового неврологического дефицита.
2. Клиническими факторами, сопряженными с более высоким реабилитационным потенциалом острого периода ишемического инсульта, являются: мужской пол, проведение внутривенной тромболитической терапии, возраст моложе 65 лет, высокий уровень образования, курение, отсутствие функциональных ограничений до настоящего инсульта, отсутствие сахарного диабета, результат шкалы ASCVD менее 20 баллов, индекс массы тела >25 , прием антиагрегантов до инсульта, неатеротромботический патогенетический подтип инсульта, локализация очага инфаркта в стволе головного мозга, размер очага инфаркта мозга менее 20 мм и уровень физической активности до инсульта выше среднего.
3. Пациенты в остром периоде ишемического инсульта характеризуются более высокой концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-10 при поступлении, на 3-й и 10-й день, а также более низкой концентрацией ИЛ-4 в сыворотке крови на 3-й и 10-й день заболевания. Цитокином, высокая концентрация которого ассоциирована с худшими результатами большинства реабилитационных шкал, является ИЛ-10, а биомаркером функционального статуса, включающего как ограничение жизнедеятельности, так и бытовую активность, служит ИЛ-4.
4. Наибольшей значимостью в отношении функционального исхода острого периода ИИ обладает показатель фракционной анизотропии ипсилатеральных верхнего продольного пучка и цингулярного пучка, фракционной анизотропия и размер очага инфаркта, относительная

фракционной анизотропия цингулярного пучка, кортикоспинального тракта (на уровне колена внутренней капсулы и моста) и передней ножки внутренней капсулы, а также фракционной анизотропии валика мозолистого тела и колена внутренней капсулы интактного полушария. Микроструктура данных зон детерминирует состояние большинства реабилитационных доменов, соответственно, указанные тракты играют интегральную роль в восстановлении функций после инсульта.

Практические рекомендации

1. Для большинства пациентов с ишемическим инсультом целесообразно завершение первого этапа лечения и реабилитации к 10 дню от начала заболевания, так как в этом период происходит активное восстановление практически во всех реабилитационных доменах. Более длительной реабилитации могут потребовать пациенты с нарушением баланса и/или бытовых навыков.
2. С точки зрения планирования реабилитации у пациентов в остром периоде ишемического инсульта целесообразно подразделять очаг-зависимые и очаг-независимые домены. В первых восстановление происходит быстрее, что обосновывает необходимость приложения в ранние сроки максимальных реабилитационных ресурсов. Полное восстановление в очаг-независимых доменах менее вероятно, что свидетельствует о целесообразности более раннего применения технологий, основанных на компенсации и социальной поддержке.
3. Для объективной индивидуализированной оценки реабилитационного потенциала у всех пациентов с ишемическим инсультом на 3-й и 10-й день заболевания целесообразно оценивать сывороточную концентрацию ИЛ-10 и ИЛ-4.
4. Более высокий противовоспалительный ответ в остром периоде ишемического инсульта наблюдался у пациентов с сахарным диабетом и ожирением, а более высокий воспалительный ответ – при фибрилляции предсердий, что необходимо учитывать при планировании реабилитационных мероприятий.
5. Более выраженный воспалительный ответ, развивающийся с первых суток и сохраняющийся на 10-й день, наблюдается у пациентов со среднетяжелым и тяжелым по выраженности неврологического дефицита инсультом, а также у больных с очагом инфаркта мозга более 25 мм, что необходимо учитывать при планировании реабилитационных мероприятий.

6. Для объективной индивидуализированной оценки реабилитационного потенциала всем пациентам с ишемическим инсультом на 5-7 сутки от начала заболевания целесообразно проведение диффузионно-тензорной магнито-резонансной томографии головного мозга.
7. Микроструктура ВПП и ЦП ассоциирована практически со всеми аспектами реабилитационного потенциала, что обосновывает необходимость ее оценки в ранние сроки у всех пациентов с ишемическим инсультом. Рассчитанные в работе пороговые значения фракционной анизотропии ипсилатеральных задней и передней ножки внутренней капсулы, верхнего продольного пучка и контралатерального цингулярного пучка позволяют прогнозировать результат основных реабилитационных доменов при выписке с высокой чувствительностью и специфичностью.

Список сокращений

- ASCVD – AtheroSclerotic CardioVascular Disease (шкала оценки суммарного сердечно-сосудистого риска)
- CHA₂DS₂-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category (шкала стратификации риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий)
- FA – Fractional Anisotropy (фракционная анизотропия)
- FIM – Functional Independence Measure (шкала функциональной независимости)
- GUSS – Gugging Swallowing Screen (тест скрининговой оценки глотания)
- M1-M6 – шесть регионов кровоснабжения средней мозговой артерии
- MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций
- mRS – Modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкин)
- NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального Института Здоровья)
- PREP – Predict Recovery Potential (алгоритм определения реабилитационного потенциала)
- Ra – антагонист рецептора
- TGF β – Transforming growth factor beta (трансформирующий ростовой фактор бета)
- TNF- α – Tumor necrosis factor-alpha (фактор некроза опухоли альфа)
- TR – Time Repetition (время повторения)
- АГП – антигипертензивные препараты
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АПТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АТИ – атеротромботический инсульт
- ВМТ – валик мозолистого тела
- ВПП – верхний продольный пучок
- ВСА – внутренняя сонная артерия

ВТЛТ – внутривенная тромболитическая терапия
дМРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
ЗМА – задняя мозговая артерия
ЗНК – задняя ножка внутренней капсулы
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
И – ипсилатеральный
ИИ – ишемический инсульт.
ИЛ – интерлейкин
ИМР – индекс мобильности Ривермид
ИМТ – индекс массы тела
К – контрлатеральный
КВК – колено внутренней капсулы
КДР – конечно-диастолический размер
КИ – криптогенный инсульт
КИМ – комплекс «интима-медиа»
КСР – конечный систолический размер
КЭИ – кардиоэмболический инсульт
ЛИ – лакунарный инфаркт
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛСМА – левая средняя мозговая артерия
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
МШР – модифицированная шкала Рэнкин
НФОП – нижний фронто-окципитальный пучок
НЭИ – инсульт неизвестной этиологии
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА – общая сонная артерия

ОХС – общий холестерин сыворотки
ПНВК – передняя ножка внутренней капсулы
ПП – периваскулярные пространства
ПСМА – правая средняя мозговая артерия
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКВ – скорость клубочковой фильтрации
СРП – С-реактивный протеин
ФА IPAQ – короткий международный опросник для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity)
ФА ОДА 23+ – уровень физической активности по опроснику двигательной активности
ФВ – фракция выброса сердца
ФП – фибрилляция предсердий
ЦП – цингулярный пучок
ШКГ – шкала комы Глазго

Список литературы

1. Белкин, А.А. Реабилитация в интенсивной терапии: клинические рекомендации / А.А. Белкин, А.А. Авдюнина, Н.А. Варако // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – Т. 2, № 78. – С. 139-143.
2. Бушкова, Ю.В. Нейрореабилитация, основанная на принципах доказательной медицины: австрийские рекомендации по реабилитации больных после инсульта / Ю.В. Бушкова // Фарматека. – 2019. - № 26. – С. 3.
3. Дробаха, В.Е. Фракционная анизотропия белого и серого вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта как маркер неврологического, когнитивного и функционального статуса / В.Е. Дробаха, А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Медицинская визуализация. – 2015, № 6. – С. 8–15.
4. Кайлева, Н.А. Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно перфузионная модель / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. – Т. 11, № 1. – С. 28-35.
5. Коберская, Н.Н. Современная концепция когнитивного резерва / Н.Н. Коберская, Г.Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. – Т. 11, № 1. – С. 96-102.
6. Красницкий, В. Б. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного опросника двигательной активности ОДА-23+ / В. Б. Красницкий, Д. М. Аронов, С. О. Джанхотов // Журнал «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – Т. 10, № 8. – С. 90-97.
7. Кулеш, А. А. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные биомаркеры головного мозга основных типов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта / А. А. Кулеш, В. Е. Дробаха, И. Некрасова, Е. М. Куклина, В. В. Шестаков // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2016. – Т. 71, № 4. – С. 304-12.
8. Кулеш, А.А. Взаимосвязь цитокинов в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови с неврологическим, нейропсихологическим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта /

- А.А. Кулеш, Е.М. Куклина, В.В. Шестаков // Клиническая медицина. 2016. – Т. 94, № 9. – С. 657–662.
9. Кулеш, А.А. Взаимосвязь цитокиново-нейротрофического профиля с когнитивным и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта / А.А. Кулеш, Е.М. Куклина, В.В. Шестаков // Вестник уральской медицинской академической науки. 2016. – Т. 1, № 56. – С. 51–55.
 10. Кулеш, А.А. Когнитивная траектория пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта: роль нейровоспаления и структурных церебральных факторов / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, Е.М. Куклина, В.В. Шестаков // Казанский медицинский журнал. 2017. – Т. 98, № 4. – С. 513–518.
 11. Кулеш, А.А. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков, И.В. Некрасова, Е.М. Куклина // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2016. – Т. 71, № 4. – С. 304–312.
 12. Кулеш, А.А. Реабилитация в остром периоде инсульта с точки зрения доказательной медицины: возможности медикаментозного лечения / А.А. Кулеш // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. – Т. 11, № 3. – С. 99-103.
 13. Кулеш, А.А. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта / А.А. Кулеш, Н.А. Кайлева, Н.Х. Горст // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. – Т. 10, № 1. - С. 24-31.
 14. Кулеш, А.А. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. – Т. 10, № 4. - С. 13-22.
 15. Скворцова, В.И. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина, Е.Г. Камкин, Е.Л. Бойко, Б.Г. Алесян, Г.Е. Иванова, Н.А.

- Шамалов, В.Г. Дашьян, В.В. Крылов // Профилактическая медицина. 2018. – Т. 21, № 1. – С. 4-10.
16. Шмонин, А.А. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях мкф и реабилитационный план / А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Е.В. Мельникова, Г.Е. Иванова // Вестник восстановительной медицины. 2017. – Т. 2, № 16. – С. 22.
 17. Adams, H. P. Jr. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) / H. P. Jr. Adams, P. H. Davis, E. C. Leira, K. C. Chang, B. H. Bendixen, W. R. Clarke, R. F. Woolson, M. D. Hansen // Neurology. – 1999. – Vol. 53, №1. – P. 126-31.
 18. Aktas, O. Neuronal damage in brain inflammation / O. Aktas, O. Ullrich, C. Infante-Duarte, R. Nitsch, F. Zipp // Arch Neurol. – 2007. - Vol. 64, №2. – P. 185-9.
 19. Ali, S.F. Paradoxical association of smoking with in-hospital mortality among patients admitted with acute ischemic stroke / S.F. Ali, E.E. Smith, D.L. Bhatt, G.C. Fonarow, L.H. Schwamm // J Am Heart Assoc. – 2013. - Vol. 2, № 3.
 20. Anrather, J. Inflammation and Stroke: An Overview / J. Anrather, C. Iadecola // Neurotherapeutics. – 2016. - Vol. 13, № 4. – P. 661-670.
 21. Armstrong, M.E.G. Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity: large prospective study of women in the United Kingdom / M.E.G. Armstrong, J. Green, G.K. Reeves, V. Beral, B.J. Cairns // Circulation. – 2015. - Vol. 131. – P. 721–729.
 22. Arponen, O. Acute phase IL-10 plasma concentration associates with the high risk sources of cardiogenic stroke / O. Arponen, A. Muuronen, M. Taina, P. Sipola, M. Hedman, P. Jakala et al. // PLoS One. - 2015. - 10, № 4.
 23. Banwell, V. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke / V. Banwell, E.S. Sena, M.R. Macleod // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2009. - Vol. 18, № 4. – P. 269–276.
 24. Baron, R.M. The moderator – mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations / R.M. Baron, D.A. Kenny // J. Pers. Soc. Psychol. – 1986. – Vol. 51, № 6. – P. 1173-82.

25. Bell, C.L. Prestroke factors associated with poststroke mortality and recovery in older women in the Women's Health Initiative. C.L. Bell, A. LaCroix, K. Masaki, E.M. Hade, T. Manini, W.J. Mysiw, J.D. Curb, S. Wassertheil-Smoller // *J Am Geriatr Soc.* – 2013. – Vol. 61, № 8. – P. 1324-30.
26. Bernhardt, J. Early rehabilitation after stroke / J. Bernhardt, E. Godecke, L. Johnson, P. Langhorne // *Curr Opin Neurol.* - 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 48-54.
27. Bernhardt, J. Moving rehabilitation research forward: developing consensus statements for rehabilitation and recovery research / J. Bernhardt, K. Borschmann, L. Boyd et al. // *Int J Stroke.* – 2016. – Vol. 11. – P. 454-458.
28. Boers, A.M.M. Association of follow-up infarct volume with functional outcome in acute ischemic stroke: a pooled analysis of seven randomized trials / A.M.M. Boers, I.G.H. Jansen, L.F.M. Beenen, T.G. Devlin, L. San Roman, J.H. Heo et al. // *J Neurointerv Surg.* – 2018. - Vol. 10, № 12. – P. 1137-1142.
29. Bonaventura, A. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke / A. Bonaventura, L. Liberale, A. Vecchié, M. Casula, F. Carbone, F. Dallegri, F. Movontecuccio // *Int J. Mol Sci.* – 2016. - Vol. 17, № 12. – P. 1967.
30. Boyne, P. Effects of Exercise Intensity on Acute Circulating Molecular Responses Poststroke / P. Boyne, C. Meyrose, J. Westover, D. Whitesel, K. Hatter and all // *First Published.* – 2020. – Vol. 34, № 3. – P. 222-234.
31. Bustamante, A. Prognostic value of blood interleukin-6 in the prediction of functional outcome after stroke: A systematic review and meta-analysis / A. Bustamante, T. Sobrino, D. Giralt, T. Garcia-Berrocso, V. Llombart, I. Ugarriza, M. Espadaler, N. Rodriguez, C. Sudlow, M. Castellanos et al. // *J. Neuroimmunol.* – 2014. – Vol. 274. – P. 215–224.
32. Byblow, W.D. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity / W.D. Byblow, C.M. Stinear, P.A. Barber et al. // *Ann Neurol.* - 2015. – Vol. 78, № 6. – P. 848-59.
33. Cathy, M. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke / Cathy M. Stinear, Winston D. Byblow, Suzanne J. Ackerley, Marie Claire Smith, Victor M. Borges, P. Alan Barber // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2017. – Vol. 4, № 11. – P. 811–820.
34. Chang, L.T. Link between interleukin-10 level and outcome after ischemic stroke / L.T. Chang, C.M. Yuen, C.W. Liou, C.H. Lu, W.N. Chang, A.A.

- Youssef et al. // Neuroimmunomodulation. – 2010. - Vol. 17, № 4. – P. 223–8.
35. Chen, L. Influence of interleukin-1 β gene polymorphism on the risk of myocardial infarction complicated with ischemic stroke / L. Chen, F. Lu, Z. Wang, L. Liu, L. Yin, J. Zhang, Q. Meng // Exp Ther Med. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 5166-5170.
 36. Chen, L. The total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of poor outcomes in a Chinese population with acute ischaemic stroke / L. Chen., J. Xu, H. Sun, H. Wu, J. Zhang // J Clin Lab Anal. – 2017. - Vol. 31, № 6.
 37. Chen, R. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes / R. Chen, B. Ovbiagele, W. Feng // Am J Med Sci. - 2016 Vol. 351, № 4. – P. 380-6.
 38. Cheng, K-H. Lipid Paradox in Statin-Naïve Acute Ischemic Stroke But Not Hemorrhagic Stroke / K-H. Cheng, Jr-R. Lin, C.S. Anderson, W-T. Lai, T-H. Lee // Front Neurol. – 2018. - Vol. 9. – P. 541
 39. Cho, K. Relationship between Postural Sway and Dynamic Balance in Stroke Patients / K. Cho, K. Lee, B. Lee, H. Lee, W. J. Lee // Phys Ther Sci. – 2014. – Vol. 26, № 12. – P. 1989-92.
 40. Cole, J.W. Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease / J.W. Cole // Continuum (Minneapolis Minn). – 2017. - Vol. 23. – P. 133-157.
 41. Coleman, E.R. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review / E.R. Coleman, R. Moudgal, K. Lang et al. // Curr Atheroscler Rep. – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 59.
 42. Collen, F.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment / F. M. Collen, D. T. Wade, G. F. Robb, C. M. Bradshaw // Int Disabil Stud. – 1991. – Vol. 13, № 2. – P. 50-4.
 43. Cora, L. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity / L. Cora Craid, L. Alison Marshall, Michael Sjostrom // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2003. – P. 1381-1395.
 44. Cox, S.R. Ageing and brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants / S.R. Cox, S.J. Ritchie, E.M. Tucker-Drob et al. // Nat Commun. - 2016. - Vol. 15, № 7. - P. 13629.

45. Dassan, P. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: A review of S100B / P. Dassan, G. Keir, M.M. Brown // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. - Vol. 27. – P. 295–302.
46. Deng, Q.W. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts worse outcomes after acute ischaemic stroke / Q.W. Deng, H. Wang, C.Z. Sun, F.L. Xing, H.Q. Zhang, L. Zuo, Z.T. Gu, F.L. Yan // *Eur J Neurol.* – 2017. - Vol. 24, № 2. – P. 283-291.
47. Deng, W.J. Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients / W.J. Deng, R.L. Shen, M. Li, J.F. Teng // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2015. - Vol. 35. – P. 355–361.
48. Doll, D. N. Cytokines: Their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets / D.N. Doll, T.L. Barr, J.W. Simpkins // *Aging Dis.* – 2014. - Vol. 5. – P. 294–306.
49. Dong, G. Short-Term Internet-Search Training Is Associated with Increased Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus in the Parietal Lobe / G. Dong, H. Li, M.N. Potenza // *Front Neurosci.* - 2017. - Vol. 11. - P. 372.
50. Dziedzic, T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke / T. Dziedzic // *Expert Rev Neurother.* – 2015. Vol. 15, № 5. – P. 523-531.
51. Jin, R. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Role of inflammatory cells / R. Jin, G. Yang, G.J. Li // *Leukoc. Biol.* – 2010. - Vol. 87. – P. 779–789.
52. Eltzschig, H.K. Ischemia and reperfusion—From mechanism to translation / H.K. Eltzschig, T. Eckle // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1391–1401.
53. Fahmi, R. Infarction size, interleukin-6, and their interaction are predictors of short-term stroke outcome in young egyptian adults / R. M. Fahmi, A.F. Elsaid // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 25. – P. 2475–2481.
54. Famakin, B.M. The immune response to acute focal cerebral ischemia and associated post-stroke immunodepression: a focused review / B.M. Famakin // *Aging Dis.* – 2014. - Vol. 5. – P. 307–326.
55. Gaberel, T. Immunotherapy blocking the tissue plasminogen activator-dependent activation of N-methyl-D-aspartate glutamate receptors improves hemorrhagic stroke outcome / T. Gaberel, R. Macrez, M. Gauberti, A.

- Montagne, M. Hebert, K.U. Petersen., E. Touze, V. Agin, E. Emery, C. Ali // *Neuropharmacology*. – 2013. - Vol. 67. – P. 267-71.
56. Gan, S.D. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay / S.D. Gan, K.R. Patel // *J Invest Dermatol*. – 2013. - Vol. 133, № 9.
57. García – Berrocoso, T. 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.
58. Garcia, J.M. Role of Interleukin-10 in Acute Brain Injuries / J.M. Garcia, S.A. Stillings, J.L. Leclerc, H. Phillips, N.J. Edwards, S.A. Robicsek, B.L. Hoh, S. Blackburn, S. Doré // *Front Neurol*. - 2017. - Vol. 8. – P. 244.
59. Gauberti, M. The "inflammatory penumbra" in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence / M. Gauberti, S.M. De Lizarrondo, D. Vivien // *Eur Stroke J*. – 2016. - Vol. 1, № 1. – P. 20-27.
60. Gelderblom, M. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke / M. Gelderblom, F. Leypoldt, K. Steinbach, D. Behrens, C.U. Choe, D.A. Siler, T.V. Arumugam, E. Orthey, C. Gerloff, E. Tolosa, T. Magnus // *Stroke*. – 2009. - Vol. 40, № 5. – P. 1849-57.
61. Geng, H.H. 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, M.J. Jing, L.L. Huang, Q. Zhang, X.X. Wang, P.X. Wang // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2016. - Vol. 13. – P. 636.
62. Godefroy, O. GREFEX study group. Validation of an integrated method for determining cognitive ability: Implications for routine assessments and clinical trials / O. Godefroy, L. Gibbons, M. Diouf, D. Nyenhuis, M. Roussel, S. Black, J. M. Bugnicourt // *Cortex*. – 2014. – Vol. 54. – P. 51-62.
63. Goldwater, D. Interleukin-10 as a predictor of major adverse cardiovascular events in a racially and ethnically diverse population: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / D. Goldwater, A. Karlamangla, S.S. Merkin, K. Watson, T. Seeman // *Ann Epidemiol*. – 2019. - Vol. 30, № 9. – P. 14.
64. Granziera, C. Diffusion tensor imaging shows structural remodeling of stroke mirror region: results from a pilot study / C. Granziera, H. Ay, S.P. Koniak et al. // *Eur Neurol*. - 2012. - Vol. 67, № 6. - P. 370-6.
65. Grau, A.J. Association Between Recent Sports Activity, Sports Activity in Young Adulthood, and Stroke / A.J. Grau Armin, C. Barth, B. Geletneky, P.

- Ling, F. Palm, C. Lichy, H. Becher, F. Buggle // 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 426–431.
66. Hallevi, H. Recovery after ischemic stroke: criteria for good outcome by level of disability at day 7 / H. Hallevi, K.C. Albright, S.B. Martin-Schild, A.D. Barreto, M.M. Morales, N. Bornstein, N.L. Ifejika, A. Shuaib, J.C. Grotta, S.I. Savitz // *Cerebrovasc Dis.* – 2009. - Vol. 28, № 4. – P. 341-8.
67. Harada, M. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management / M. Harada, D.R. Van Wagoner, S. Nattel // *Circ J.* – 2015. - Vol. 79, № 3. – P. 495-502.
68. Hawe, R.L. Differential Impact of Acute Lesions Versus White Matter Hyperintensities on Stroke Recovery / R.L. Hawe, S.E. Findlater, J.M. Kenzie, M.D. Hill, S.H. Scott, S.P. Dukelow // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 18.
69. Heller, A. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months / A. Heller, D.T. Wade, V.A. Wood, A. Sunderland, R.L. Hower, E. Ward // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1987. – Vol. 50, № 6. – P. 714-9.
70. Hou, D. The role of high-sensitivity C-reactive protein levels in functional outcomes in patients with large-artery atherosclerosis and small-artery occlusion. D. Hou, J. Liu, R. Feng, Y. Gao, Y. Wang, J. Wu. *Neurol Res.* – 2017. - Vol. 39, № 11. – P. 981-987.
71. Hussein, H.M. Searching for the Smoker's Paradox in Acute Stroke Patients Treated With Intravenous Thrombolysis / H.M. Hussein, N. Niemann, E.D. Parker, A.I. Qureshi // *Nicotine Tob Res.* – 2017. - Vol. 19, № 7. – P. 871-876.
72. Iadecola, C. The immunology of stroke: from mechanisms to translation / C. Iadecola, J. Anrather // *Nat Med.* – 2011. - Vol. 17, № 7. – P. 796-808.
73. Iantorno, M. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction / M. Iantorno, U. Campia, N. Di Daniele, S. Nistico, G.B. Forleo, C. Cardillo, M. Tesauro // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2014. - Vol. 28, № 2. – P. 169-76.
74. Incardona, J.P. Cholesterol in signal transduction / J.P. Incardona, S. Eaton // *Curr Opin Cell Biol.* – 2000. - Vol. 12. – P. 193–203.
75. Irie, F. Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the fukuoka stroke registry / F. Irie, M. Kamouchi, J. Hata, R. Matsuo, Y.

- Wakisaka, J. Kuroda, T. Ago, T. Kitazono // *Stroke*. – 2015. - Vol. 46, № 2. – P. 471-6.
76. Ishikawa, H. Influence of Statin Pretreatment on Initial Neurological Severity and Short-Term Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients: The Fukuoka Stroke Registry / H. Ishikawa, Y. Wakisaka, R. Matsuo, N. Makihara, J. Hata, J. Kuroda, T. Ago, J. Kitayama, H. Nakane, M. Kamouchi, T. Kitazono // *Cerebrovasc Dis*. – 2016. - Vol. 42, № 5. – P. 395-403.
77. Jang, S.H. Bilateral injury of the superior longitudinal fasciculus in a patient with Balint syndrome / S.H. Jang, C.H. Chang, Y.J. Jung et al. // *Neurology*. - 2016. - Vol. 87, № 14. - P. 1519-1520.
78. Jang, S.H. Ideomotor Apraxia Due to Injury of the Superior Longitudinal Fasciculus / S.H. Jang, W.H. Jang // *Am J Phys Med Rehabil*. - 2016. - Vol. 95, № 8. - P. 117-20.
79. Jin, R. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Role of inflammatory cells / R. Jin, G. Yang, G.J. Li // *Leukoc. Biol*. – 2010. - Vol. 87. – P. 779–789.
80. Jin, R. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: Critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator / R. Jin, G. Yang, G. Li // *Neurobiol. Dis*. – 2010. - Vol. 38. – P. 376–385.
81. Kamel, H. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications / H. Kamel, C. Iadecola // *Arch Neurol*. – 2012. - Vol. 69, № 5. – P. 576-81.
82. Kaptoge, S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. di Angelantonio, G. Lowe, M.B. Pepys, S.G. Thompson, R. Collins, J. Danesh // *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. Lancet*. – 2010. - Vol. 375. – P. 132–140.
83. Kapural, M. Serum S-100 β as a possible marker of blood-brain barrier disruption / M. Kapural, L. Krizanac-Bengez, G. Barnett, J. Perl, T. Masaryk, D. Apollo, P. Rasmussen, M.R. Mayberg, D. Janigro // *Brain Res*. – 2002. - Vol. 940. – P. 102–104.
84. Kenmuir, C. Predictors of Outcome in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke and Mild Stroke Scale Scores / C. Kenmuir, M. Hammer, T.

- Jovin, V. Reddy, L. Wechsler, A. Jadhav // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015. – Vol. 24, № 7. – P. 1685-9.
85. Kim, J.M. Associations of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β Levels and Polymorphisms with Post-Stroke Depression / J.M. Kim, H.J. Kang., J.W. Kim, K.Y. Bae, S.W. Kim, J.T. Kim, M.S. Park, K.H. // *Cho Am J Geriatr Psychiatry.* – 2017. – Vol. 25, № 12. – P. 1300-1308.
86. Kim, J.W. The Impact of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β Levels and Polymorphisms on Long-Term Stroke Outcomes / J.W. Kim, M.S. Park, J.T. Kim, H.J. Kang, K.Y. Bae, S.W. Kim, M.G. Shin, K.H. Cho, J.M. Kim // *Eur Neurol.* – 2018. – Vol. 79, № 1. – P. 38-44.
87. Kim, S. Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke / S.H. Kim, S.H. Jang // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2013. – Vol. 34. – P. 785-790.
88. Kleinschnitz, C. Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation / C. Kleinschnitz, N. Schwab, P. Kraft, I. Hagedorn, A. Dreykluft, T. Schwarz, M. Austinat, B. Nieswandt, H. Wiendl, G. Stoll // *Blood.* – 2010. - Vol. 115, № 18. – P. 3835-42.
89. Koyama, T. Diffusion Tensor Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus Correlates with Functional Independence Measure Cognition Scores in Patients with Cerebral Infarction / T. Koyama, K. Domen // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2017. - Vol. 26, № 8. - P. 1704-1711.
90. Krarup, L-H. Prestroke physical activity is associated with severity and long-term outcome from first-ever stroke / L-H. Krarup, T. Truelsén, C. Glud, G. Andersen, X. Zeng, J. Korv et al. // *Neurology.* – 2008. - Vol. 71. – P. 1313–1318.
91. Kufner, A. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* / A. Kufner, C.H. Nolte, I. Galinovic, P. Brunecker, G.M. Kufner, M. Endres et al. // 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 407–13.
92. Kulesh, A. Cytokine Response, Tract-Specific Fractional Anisotropy, and Brain Morphometry in Post-Stroke Cognitive Impairment / A. Kulesh, V. Drobakha, E. Kuklina, I. Nekrasova, V. Shestakov // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2018. - Vol. 27, № 7. – P. 1752-1759.

93. Kvistad, C.E. Is smoking associated with favourable outcome in tPA-treated stroke patients? / Kvistad CE, Oeygarden H, Logallo N, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2014. - Vol. 130, № 5. – P. 299–304.
94. Lambertsen, K.L. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? / K.L. Lambertsen, B. Finsen, B.H. Clausen // *Acta Neuropathol*. – 2019. - Vol. 13, № 5. – P. 693-714.
95. Lebel, C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan / C. Lebel, M. Gee, R. Camicioli et al. // *Neuroimage*. - 2012. - Vol. 60, № 1. - P. 340-52.
96. Lenglet, S. Recombinant tissue plasminogen activator enhances microglial cell recruitment after stroke in mice / S. Lenglet, F. Montecucco, A. Denes, G. Coutts, E. Pinteaux, F. Mach, K. Schaller, Y. Gasche // *J Cereb Blood Flow Metab*. - 2014. - Vol. 34, № 5. - P. 802–812.
97. Li, Y. Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke / Y.M. Li, X.Y. Liu // *J. Neurol. Sci*. – 2015. - Vol. 352. – P. 68–73.
98. Liesz, A. Regulatory T Cells in Post-stroke Immune Homeostasis / A. Liesz, C. Kleinschnitz // *Transl Stroke Res*. – 2016. - Vol. 7, № 4. – P. 313-21.
99. Linacre, J.M. The structure and stability of the Functional Independence Measure / J.M. Linacre, A.W. Heinemann, B.D. Wright, C.V. Granger, B.B. Hamilton // *Arch Phys Med Rehabil*. – 1994. – Vol. 75, № 2. – P. 127-32.
100. Lindenberg, R. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke / R. Lindenberg, V. Renga, L.L. Zhu, F. Betzler, D. Alsop, G. Schlaug // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, № 4. – P. 280-7.
101. Liu, X. 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.
102. Livingston-Thomas, J. Exercise and environmental enrichment as enablers of task-specific neuroplasticity and stroke recovery / J. Livingston-Thomas, P. Nelson, S. Karthikeyan et al. // *Neurotherapeutics*. - 2016. – Vol. 13. – P. 395-402.
103. Makihara, N. Effect of serum lipid levels on stroke outcome after rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA registry / N. Makihara, Y. Okada, M. Koga, Y.

- Shiokawa, J. Nakagawara, E. Furui, K. Kimura, H. Yamagami, Y. Hasegawa, K. Kario, S. Okuda, M. Naganuma, K. Toyoda // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. - Vol. 33, № 3. – P. 240-7.
104. Mandonnet, E. The Nomenclature of Human White Matter Association Pathways: Proposal for a Systematic Taxonomic Anatomical Classification / E. Mandonnet, S. Sarubbo, L. Petit // *Front Neuroanat.* - 2018. - Vol. 6. - P. 12-94.
105. Martial, R. Impact of smoking on stroke outcome after endovascular treatment / R. Martial, J. Gralla, P. Mordasini, M. Koussy, S. Bellwald, B. Volbers, R. Kurmann, S. Jung, U. Fischer, M. Arnold, H. Sarikaya // *Free PMC article.* – 2018. - Vol. 13, № 5.
106. McDonough, A. Neuroimmune Response in Ischemic Preconditioning / A. McDonough, J.R. Weinstein // *Neurotherapeutics.* - 2016. - Vol. 13, № 4. - P. 748-761.
107. Meisel, C. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome / C. Meisel, J.M. Schwab, K. Prass, A. Meisel, U. Dirnagl // *Nat Rev Neurosci.* – 2005. - Vol. 6, № 10. – P. 775-86.
108. 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.
109. Minciullo, P.L. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity / P.L. Minciullo, A. Catalano, G. Mandraffino, M. Casciaro, A. Crucitti, G. Maltese, N. Morabito, A. Lasco, S. Gangemi, G. Basile // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2016. - Vol. 64, № 2. – P. 111-26.
110. Mizuma, A. Anti-Inflammatory Targets for the Treatment of Reperfusion Injury in Stroke / A. Mizuma, M.A. Yenari // *Front Neurol.* - 2017. - Vol. 7, № 8. - P. 467.
111. Murase, N. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke / N. Murase, J. Duque, R. Mazzocchio et al. // *Ann Neurol.* - 2004. - Vol. 55, № 3. - P. 400-9.
112. Murray, A. D. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases / A. D. Murray, R. T. Staff, C. J. McNeil et al. // *Brain.* – 2011. - Vol. 134, № 12. – P. 3687-96.

113. Mustapa, A. Postural Control and Gait Performance in the Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review / A. Mustapa, M. Justine, N. Mohd Mustafah, N. Jamil, H. Manaf // *Biomed Res Int.* – 2016.
114. Naka, K.K. Interleukin-1 genotypes modulate the long-term effect of lipoprotein(a) on cardiovascular events: The Ioannina Study / K.K. Naka, A. Bechlioullis, A. Marini, D. Sionis, K. Vakalis, G. Triantis, L. Wilkins, J. Rogus, K.S. Kornman, J.L. Witztum, L. Doucette-Stamm, L.K. Michalis, S.J. Tsimikas // *Clin Lipidol.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 338-347.
115. Nanda, P. Connectivity-based parcellation of the anterior limb of the internal capsule / P. Nanda, G.P. Banks, Y.J. Pathak et al. // *Hum Brain Mapp.* - 2017. - Vol. 38, № 12. - P. 6107-6117.
116. Nayak, A.R. Evaluation of the inflammatory response in sera from acute ischemic stroke patients by measurement of IL-2 and IL-10 / A.R. Nayak, R.S. Kashyap, H.J. Purohit, D. Kabra, G.M. Taori, H.F. Dagainawala // *Inflamm Res.* – 2009. - Vol. 58, № 10. – P. 687-91.
117. Nimmo, M.A. The effect of physical activity on mediators of inflammation / M.A. Nimmo, M. Leggate, J.L. Viana, J.A. King *Diabetes Obes Metab.* - 2013 Vol. 15, № 3. - P. 51-60.
118. Nithianantharajah, J. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system / J. Nithianantharajah, A.J. Hannan // *Nat Rev Neurosci.* – 2006. - Vol. 7, № 9. – P. 697-709.
119. Oesch, L. Obesity paradox in stroke - Myth or reality? / L. Oesch, T. Tatlisumak, M. Arnold, H. Sarikaya // *PLoS One.* – 2017. - Vol. 12, № 3.
120. Offner, H. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression / H. Offner, A.A. Vandembark, P.D. Hurn // *Neuroscience.* – 2009. - Vol. 158, № 3. – P. 1098-111.
121. Offner, H. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system / H. Offner, S. Subramanian, S.M. Parker, M.E. Afentoulis, A.A. Vandembark, P.D. Hurn // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2006. - Vol. 26, № 5. – P. 654-65.
122. Oreopoulos, A. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh, G.C. Fonarow, C.M. Norris, F.A. McAlister // *Am Heart J.* – 2008. - Vol. 156. – P. 13–22.

123. Ortiz de Mendivil, A. Brainstem stroke: anatomy, clinical and radiological findings / A. Ortiz de Mendivil, A. Alcalá-Galiano, M. Ochoa, E. Salvador, J.M. Millán // *Semin Ultrasound CT MR*. – 2013. - Vol. 34, № 2. – P. 131-41.
124. Ou, M. IL-6 promoter polymorphism increased risks of recurrent stroke in the young patients with moderate internal carotid artery stenosis / M. Ou, S. Liu, X. Ma, X. Xing, W. He, H. J. Gao // *Cell Biochem*. – 2018. – Vol. 119, № 3. – P. 2886-2890.
125. Ovbiagele, B. Day-90 acute ischemic stroke outcomes can be derived from early functional activity level / B. Ovbiagele, J.L. Saver // *Cerebrovasc Dis*. – 2010. - Vol. 29, № 1. – P. 50-6.
126. Ovbiagele, B. The smoking-thrombolysis paradox and acute ischemic stroke / B. Ovbiagele, J.L. Saver // *Neurology*. – 2005. - Vol. 65, № 2. – P. 293–5.
127. Park, C.H. Assessing a standardised approach to measuring corticospinal integrity after stroke with DTI / C.H. Park, N. Kou, M.H. Boudrias et al. // *Neuroimage Clin*. – 2013. - Vol. 11, № 2. – P. 521-33.
128. Park, S.Y. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: Multiple blood markers profiling study / S.Y. Park, J. Kim, O.J. Kim, J.K. Kim, J. Song, D.A. Shin, S.H. Oh // *Crit Care*. – 2013. - Vol. 17, № 2. – P. 45.
129. Perini, F. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients / F. Perini, M. Morra, M. Alecci, E. Galloni, M. Marchi, V. Toso // *Neurol. Sci*. – 2001. - Vol. 22. – P. 289–296.
130. Petrovic-Djergovic, D. Inflammatory disequilibrium in stroke / D. Petrovic-Djergovic, S.N. Goonewardena, D.J. Pinsky // *Circ. Res*. – 2016. – Vol. 119. – P. 142–158.
131. Prabhakaran, S. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke / S. Prabhakaran, E. Zarahn, C. Riley et al. // *Neurorehabil Neural Repair*. – 2008. – Vol. 22, №1. – P. 64-71.
132. Prokopenko, S.V. Assessment of walking function in neurological practice / S.V. Prokopenko, V.S. Ondar, M.V. Abroskina, V.S. Prokopenko, V.P. Zhivaev, S.A. Subocheva // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova*. – 2019. – Vol. 119, № 5. – P. 120-125.

133. Puig, J. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke / J. Puig, G. Blasco, J. Daunis-I-Estadella, G. Thomalla, M. Castellanos, J. Figueras, S. Remollo, C. van Eendenburg, J. Sánchez-González, J. Serena, S. Pedraza // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, №7. – P. 2016-8.
134. Puig, J. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke / J. Puig, G. Blasco, G. Schlaug, C.M. Stinear, P. Daunis-I-Estadella, C. Biarnes, J. Figueras, J. Serena, M. Hernández-Pérez, A. Alberich-Bayarri, M. Castellanos, D.S. Liebeskind, A.M. Demchuk, B.K. Menon, G. Thomalla, K. Nael, M. Wintermark, S. Pedraza // *Neuroradiology*. – 2017. – Vol. 59, № 4. – P. 343-351.
135. Pusch, G. Early dynamics of P-selectin and interleukin 6 predicts outcomes in ischemic stroke / G. Pusch, B. Debrabant, T. Molnar, G. Feher, V. Papp, M. Banati, N. Kovacs, L. Szapary, Z. Illes // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2015. - Vol. 24. – P. 1938–1947.
136. Putaala, J. Functional outcome in young adult ischemic stroke: impact of lipoproteins / J. Putaala, D. Strbian, S. Mustanoja, E. Haapaniemi, M. Kaste, T. Tatlisumak // *Acta Neurol Scand.* – 2013. – Vol. 127, № 1. – P. 61-9.
137. Quinn, T.J. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review / T.J. Quinn, J. Dawson, M.R. Walters, K.R. Lees // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 10. – P. 3393-5.
138. Ramiro, L. Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management / L. Ramiro, A. Simats, T. García-Berrocso, J. Montaner // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2018. - Vol. 11, № 1756286418789340.
139. Ramsey, L.E. Behavioural clusters and predictors of performance during recovery from stroke / L.E. Ramsey, J.S. Siegel, C.E. Lang et al. // *Nat Hum Behav.* - 2017. - Vol. 1.
140. Reid, J.M. Simple prediction scores predict good and devastating outcomes after stroke more accurately than physicians / J.M. Reid, D. Dai, S. Delmonte, C. Counsell, S.J. Phillips, M.J. MacLeod // *Age Ageing*. – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 421-426.
141. Reimers, C.D. Exercise as stroke prophylaxis / C.D. Reimers, G. Knapp, A.K. Reimers // *Dtsch Arztebl Int.* – 2009. - Vol. 106. – P. 715–721.

142. Rost, N.S. Stroke Severity Is a Crucial Predictor of Outcome: An International Prospective Validation Study / N.S. Rost, A. Bottle, J.M. Lee, M. Randall, S. Middleton., L. Shaw, V. Thijs, G.J. Rinkel, T.M. Hemmen // *J Am Heart Assoc.* 2016. – Vol. 5, № 1.
143. Sahan, M. Acute-phase reactants and cytokines in ischemic stroke: do they have any relationship with short-term mortality? / M. Sahan, A. Sebe, A. Acikalin, O. Akpinar, F. Koc, M.O. Ay et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2013. - Vol. 17, № 20. – P. 2773–7.
144. Sandercock, P.A.G. Controversies in Thrombolysis / P.A.G. Sandercock, S. Ricci // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2017. - Vol. 17, № 8. – P. 60.
145. Santiago, C. White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease / C. Santiago, N. Herrmann, W. Swardfager et al. // *Am J Geriatr Psychiatry.* - 2015. - Vol. 23, № 7. - P. 754-63.
146. Schabitz, W.R. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis / W.R. Schabitz, T. Steigleder, C.M. Cooper-Kuhn et al. // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38, № 7. - P. 2165-72.
147. Scherbakov N. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox / N. Scherbakov, U. Dirnagl, W. Doehner // *Stroke.* - 2011. - Vol. 42. – P. 3646–3650.
148. Schiemanck, S.K. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature / G. Kwakkel, M.W. Post, A.J. Prevo // *Neurorehabil Neural Repair.* – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 492-502.
149. Schmahmann, J.D. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography / J.D. Schmahmann, D.N. Pandya, R. Wang et al. // *Brain.* - 2007. - Vol. 130, № 3. - P. 630-53.
150. Shah, S. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation / S. Shah, F. Vanclay, B. Cooper // *Clin Epidemiol.* – 1989. – Vol. 42, № 8. – P. 703-9.

151. Simats, A. Neuroinflammatory biomarkers: From stroke diagnosis and prognosis to therapy / A. Simats, T. García-Berrocso, J. Montaner // *Biochim Biophys Acta.* - 2016. - Vol. 1862, № 3. – P. 411-24.
152. Singh, H.V. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit / H.V. Singh, A. Pandey, A.K. Shrivastava, A. Raizada, S.K. Singh, N. Singh // *Clin Chim Acta.* – 2013. - Vol. 419. – P. 136–8.
153. Smith, C.J. SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial / C.J. Smith, S. Hulme, A. Vail, C. Heal, A.R. Parry-Jones, S. Scarth, K. Hopkins, M. Hoadley, S.M. Allan, N.J. Rothwell, S.J. Hopkins, P.J. Tyrrell // *Stroke.* – 2018. - Vol. 49, № 5. – P. 1210-1216.
154. Sofya, P. Possible Sensory Interpretation of Alternate Motor Fibers Relating to Structural Reserve during Stroke Recovery / Kulikova S.P., Nikulin V.V., Dobrynina L.A., Nazarova M.A. // *Front. Neurol.* - Vol. 25. - 2017.
155. Son, Y.S. Admission levels of high-density lipoprotein and apolipoprotein A-1 are associated with the neurologic outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest / Y.S. Son, K.S. Kim, G.J. Suh, W.Y. Kwon, M.J. Park, J.I. Ko, T. Kim // *Clin Exp Emerg Med.* – 2017. - Vol. 4, № 4. – P. 232-237.
156. Song, J. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology / J. Song, V.A. Nair, B.M. Young, L.M. Walton, Z. Nigogosyan, A. Remsik, M.E. Tyler, D. Farrar-Edwards, K.E. Caldera, J.A. Sattin, J.C. Williams, V. Prabhakaran // *Front Hum Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 195.
157. Song, J. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke / J. Song, V.A. Nair, B.M. Young, L.M. Walton, Z. Nigogosyan, A. Remsik, M.E. Tyler, D. Farrar-Edwards, K.E. Caldera, J.A. Sattin, J.C. Williams, V. Prabhakaran J. Puig, S. Pedraza, G. Blascoet al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2010. – Vol. 31, № 7. – P. 1324-1330.
158. Soriano-Tárraga, C. Biological age is better than chronological as predictor of 3-month outcome in ischemic stroke / C. Soriano-Tárraga, M. Mola-Caminal, E. Giralt-Steinhauer, A. Ois, A. Rodríguez-Campello, E.

- Cuadrado-Godia, A. Gómez-González, R.M. Vivanco-Hidalgo, I. Fernández-Cadenas, N. Cullell, J. Roquer, J. Jiménez-Conde // *Neurology*. – 2017. - Vol. 89, № 8. – P. 830-836.
159. 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.
160. Steiner, J. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain / J. Steiner, H.G. Bernstein, H. Biela, A. Berndt, R. Brisch, C. Mawrin, G. Keilhoff, B. Bogerts // *BMC Neurosci*. – 2007. - Vol. 8. – P. 2.
161. Stern, Y. What is cognitive reserve? Theory and research Application of the reserve concept / Y. Stern // *J Int Neuropsychol Soc*. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 448-60.
162. Sternberg, Z. Relationship between Inflammation and Aspirin and Clopidogrel Antiplatelet Responses in Acute Ischemic Stroke / Z. Sternberg, T. Chichelli, D. Sternberg, R. Sawyer, M. Ching, D. Janicke, J.L. Ambrus, J. Yu, F. Munschauer // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. - 2016. - Vol. 25, № 2. - P. 327-34.
163. Stinear, C. M. An update on predicting motor recovery after stroke / C.M. Stinear, W.D. Byblow, S.H. Ward // *Ann Phys Rehabil Med*. – 2014. – Vol. 57, № 8. – P. 489–98.
164. Stinear, C. M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers / C. M. Stinear // *Lancet Neurol*. – 2017. - Vol. 16, № 10. – P. 826-836.
165. Stinear, C.M. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke / C.M. Stinear, P.A. Barber, M. Petoe et al. // *Brain*. – 2012. - Vol. 135, № 8. – P. 2527-35.
166. Strle, K. Interleukin-10 in the brain / K. Strle, J.H. Zhou, W.H. Shen, S.R. Broussard, R.W. Johnson, G.G. Freund et al. // *Crit Rev Immunol*. – 2001. - Vol. 21, № 5. – P. 427–49.
167. Tae, W.S. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders / W.S. Tae, B.J. Ham, S.B. Pyun, S.H. Kang, B.J. Kim // *J. Clin. Neurol*. – 2018 – Vol. 14, № 2. – P. 129–140.
168. Taylor, R.A. Microglial responses after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage / R.A. Taylor, L.H. Sansing // *Clin Dev Immunol*. - 2013.

169. Thiel, A. Imaging of microglia activation in stroke / A. Thiel, W.D. Heiss // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42, № 2. - P. 507-12.
170. Thijs, V.N. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF / V.N. Thijs, J. Brachmann, C.A. Morillo, R.S. Passman, T. Sanna, R.A. Bernstein, et al. // *Neurology*. - 2016. - Vol. 86. - P. 261–269.
171. Thomalla, G. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke / G. Thomalla, V. Glauche, M.A. Koch et al. // *NeuroImage*. – 2004. – Vol. 22. – P. 1767–1774.
172. Thushara Vijayakumar, N. Cerebral Ischemic Preconditioning: the Road So Far... / N. Thushara Vijayakumar, A. Sangwan, B. Sharma, A. Majid, G.K. Rajanikant // *Mol Neurobiol*. – 2016. - Vol. 53, № 4. – P. 2579-93.
173. Tian, Y. IL-4-polarized BV2 microglia cells promote angiogenesis by secreting exosomes / Y. Tian, P. Zhu, S. Liu, Z. Jin, D. Li, H. Zhao, X. Zhu, C. Shu, D. Yan, Z. Dong // *Adv Clin Exp Med*. – 2019. - Vol. 28, № 4. – P. 421-430.
174. Tobin, M.K. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here / M.K. Tobin, J.A. Bonds, R.D. Minshall, D.A. Pelligrino, F.D. Testai, O. Lazarov // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2014. - Vol. 34, № 10. – P. 1573–1584.
175. Tsao, C.H. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis / C.H. Tsao, M.Y. Shiau, P.H. Chuang, Y.H. Chang, J. Hwang // *J Lipid Res*. – 2014. - Vol. 55, № 3. – P. 385-97.
176. Tuch, D.S. Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention / D.S. Tuch, D.H. Salat, J.J. Wisco et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 2005. - Vol. 102, № 34. - P. 12212-7.
177. Tuttolomondo, A. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke / A. Tuttolomondo, D. Di. Raimondo, R. di Sciacca, A. Pinto, G. Licata // *Curr Pharm Des*. – 2008. – Vol. 14, № 33. – P. 3574-3589.
178. Umemura, T. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities / T. Umemura, T. Kawamura, N. Hotta // *J Diabetes Investig*. – 2017. - Vol. 8, № 2. – P. 134-148.

179. Urbanek, C. Low self-reported sports activity before stroke predicts poor one year functional outcome after first-ever ischemic stroke in a population based stroke register / C. Urbanek, V. Gokel, A. Safer, H. Becher, A.J. Grau, F. Bugge, F. Palm // *BMC Neurol.* – 2018. - Vol. 18, № 1. – P. 181.
180. Vagal, A.S. Final infarct volume discriminates outcome in mild strokes / A.S. Vagal, H. Sucharew, S. Prabhakaran, P. Khatri, T. Jovin, P. Michel, Wintermark M. // *Neuroradiol J.* – 2015. - Vol. 28, № 4. – P. 404-8.
181. Veerbeek, J. M. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review / J. M. Veerbeek, G. Kwakkel, E. E. van Wegen, J. C. Ket, M. W. Heymans // *Stroke.* – 2011. - Vol. 42, № 5. - P. 1482-8.
182. Veltkamp, R. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke / R. Veltkamp, D. Gill // *Neurotherapeutics.* – 2016. - № 4. – P. 791-800.
183. Wang, C. Procalcitonin is a stronger predictor of long-term functional outcome and mortality than high-sensitivity C-reactive protein in patients with ischemic stroke / C. Wang, L. Gao, Z.G. Zhang, Y.Q. Li, Y.L. Yang, T. Chang, L.L. Zheng, X.Y. Zhang, M.H. Man, L.H. Li // *Mol. Neurobiol.* – 2016. - Vol. 53. – P. 1509–1517.
184. Warlow, C. Stroke / C. Warlow, C. Sudlow, M. Dennis, J. Wardlaw, P. Sandercock // *Lancet.* – 2003. - Vol. 362. – P. 1211–1224.
185. Wattananit, S. Monocyte-derived macrophages contribute to spontaneous long-term functional recovery after stroke in mice / Wattananit S., Tornero D., Graubardt N., Memanishvili T., Monni E., Tatarishvili J., et al. // *J Neurosci.* - 2016. - Vol. 36. – P. 4182–4195.
186. Whiteley, W. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: A prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 / W. Whiteley, C. Jackson, S. Lewis, G. Lowe, A. Rumley, P. Sandercock, J. Wardlaw, M. Dennis, C. Sudlow // *PLoS Med.* – 2009. - № 6. - Vol. 6, № 9.
187. Winovich, D.T. Factors Associated With Ischemic Stroke Survival and Recovery in Older Adults / D.T. Winovich, W.T. Jr. Longstreth, A.M. Arnold, R. Varadhan, A. Zeki, A. Hazzouri, M. Cushman, A.B. Newman, M.C. Odden // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48, № 7. – P. 1818-1826.
188. Wiseman, S. 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, D.J. Webb, J. Wardlaw // *Cerebrovasc. Dis.* – 2014. - Vol. 37. – P. 64–75.
189. Wong, A. The validity, reliability and clinical utility of the Hong Kong Montreal Cognitive Assessment (HK-MoCA) in patients with cerebral small vessel disease / A. Wong, Y.Y. Xiong, P.W. Kwan, W.W. Lam, K. Wang, W.C. Chu, D.L. Nyenhuis, Z. Nasreddine, L.K. Wong, V.C. Mok // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 81-7.
190. Wong, R. Interleukin-1 mediates ischaemic brain injury via distinct actions on endothelial cells and cholinergic neurons / R. Wong, N. Lénárt, L. Hill, L. Toms, G. Coutts, B. Martinecz, E. Császár, G. Nyiri, A. Papaemmanouil, A. Waisman, W. Müller, M. Schwaninger, N. Rothwell, S. Francis, E. Pinteaux, A. Denés, S.M. Allan // *Brain Behav Immun.* – 2019. - Vol. 76. – P. 126-138.
191. Worthmann, H. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection / H. Worthmann, A.B. Tryc, M. Dirks, R. Schuppner, K. Brand, F. Klawonn, R. Lichtinghagen, K. J. Weissenborn // *Neuroinflamm.* – 2015. – Vol. 12, № 13.
192. Xiong, X. Differences in Vulnerability to Focal Ischemia in Mice Stroke / X. Xiong, L. Xu, L. Wei, R.E. White, Y.B. Ouyang, R.G. Giffard // *Stroke.* - 2015. - Vol. 46, № 8. – P. 2271-6.
193. Xiong, X. 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.
194. Yasuda, Y. 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, N. Tateishi, S. Furuya, Y. Tsuchihashi, Y. Kawai, S. Naruse, S.J. Fujita. *Neuroinflammation.* – 2011. - Vol. 22, № 8. – P. 70.
195. Yellon, D.M. Myocardial reperfusion injury / D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *N. Engl. J. Med.* – 2007. - Vol. 357. – P. 1121–1135.
196. Zeiler, S.R. Should We Care About Early Post-Stroke Rehabilitation? Not Yet, but Soon / S.R. Zeiler // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2019. – Vol. 19, № 3. – P. 13.

197. Zhao, L. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study / L. Zhao, J.M. Biesbroek, L. Shi, W. Liu, H.J. Kuijf, W.W. Chu, J.M. Abrigo, R.K. Lee, T.W. Leung, A.Y. Lau, G.J. Biessels, V. Mok, A. Wong // J Cereb Blood Flow Metab. – 2018. - Vol. 38, № 8. – P. 1299-1311.
198. Zhao, X. 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.

Приложение №1

Клинический пример

Пациент N, мужчина, 57 лет. Имеет среднее образование, работает крановщиком, курит, периодически злоупотребляет алкоголем. В анамнезе гипертоническая болезнь, антигипертензивные и антитромботические препараты не принимал. Шкала Ренкина до поступления в стационар 0 баллов (не имел ограничений), уровень физической активности по шкале IPAQ 14 баллов, ОДА 23+ 35,5 баллов (ниже среднего).

Поступил в неврологическое отделение ГКБ№4 в экстренном порядке с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Доставлен с рабочего места, где у больного внезапно пропала речь. При поступлении жалоб предъявлял ввиду афазии.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Индекс массы тела 26. Артериальное давление 165/85 мм рт. ст., ЧСС 76 в минуту, пульс ритмичный. В остальном общесоматический статус без особенностей.

Неврологический статус при поступлении был представлен умеренной моторной афазией с сенсорным компонентом, недостаточностью лицевого нерва, умеренной дизартрией и правосторонним центральным гемипарезом с легкими двигательными нарушениями (сила 4 балла). Степень неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS составила 15 баллов.

Пациент поступил через час после появления вышеперечисленных симптомов, по результатам КТ головного мозга очаг инфаркта не сформировался, результат ASPECTS составил 10 баллов. По данным КТ-перфузионного исследования визуализирована пенумбра в бассейне средней мозговой артерии слева. По данным КТ-ангиографии магистральные артерии головы и шеи проходимы. Пациенту проведен внутривенный тромболизис с положительным эффектом.

В результате обследования (электрокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография) был установлен клинический диагноз «ЦВБ. Ишемический атеротромботический инсульт в

бассейне левой средней мозговой артерии. Легкий рефлекторный правосторонний центральный гемипарез. Умеренная моторная афазия с амнестическим компонентом. Выраженные когнитивные нарушения. Окклюзия внутренней сонной артерии слева. Стеноз правой внутренней сонной артерии 40%. Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск 4». Назначена программа вторичной профилактики: антигипертензивная терапия, ацетилсалициловая кислота 100 мг и аторвастатин 80 мг.

Пациент был осмотрен мультидисциплинарной реабилитационной командой (невролог, реабилитолог, врач ЛФК, инструктор ЛФК, эрготерапевт, психолог и логопед). По результатам осмотра выставлены цель и задачи для первого этапа реабилитации: улучшение речи, увеличение силы в правых конечностях (улучшение мелкой моторики, самообслуживания, восстановление устойчивости вертикальной позы и навыков ходьбы), адаптация к условиям микро и макросреды, улучшение когнитивных функций.

Для достижения этих задач пациенту было необходимо выполнять комплекс пассивных упражнений и активные упражнения с инструктором ЛФК (роботизированная механотерапия – МотоМЕД, индивидуальные занятия по лечебной физкультуре, физикальная стабилметрия, тренировка бытовых и гигиенических навыков с эрготерапевтом). Ежедневно два раза в день проводились занятия с логопедом (мимическая гимнастика, стимуляция понимания обращенной речи и создание мотивации к речевому общению, восстановление речевой артикуляции и речедвигательных автоматизмов) и нейрокогнитивная терапия с медицинским психологом.

Для определения *реабилитационного потенциала* детально проанализированы клинические и инструментально-лабораторные данные.

На 3 сутки пациенту выполнена мультимодальная МРТ головного мозга, очаг инфаркта локализовался в бассейне левой средней мозговой артерии, его размер составлял 37 мм (рис. 1).

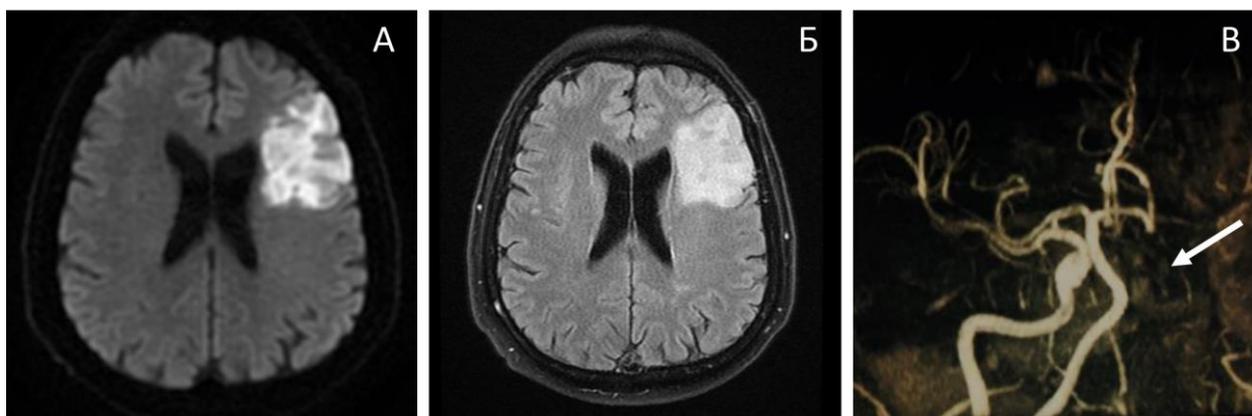


Рисунок 1. МРТ пациента N. А – острый очаг инфаркта, DWI; Б – очаг инфаркта (FLAIR); В – окклюзия левой внутренней сонной артерии (3D-TOF).

У пациента имелись следующие клинические маркеры **высокого** реабилитационного потенциала: мужской пол, проведение внутривенного тромболиза, возраст моложе 65 лет, курение, отсутствие функциональных ограничений до настоящего инсульта, отсутствие сахарного диабета, индекс массы тела >25.

В пользу **низкого** реабилитационного потенциала свидетельствовали: низкий уровень образования, отсутствие приема антиагрегантов до поступления, размер очага инфаркта мозга более 25 мм, атеротромботический инсульт, окклюзия внутренней сонной артерии, поражение полушария головного мозга, уровень физической активности до инсульта ниже среднего.

Так как клиническая оценка не позволила однозначно определить реабилитационный потенциал, были учтены данные **биомаркеров** реабилитационного потенциала (табл. 1а).

Таблица 1а. Оценка воспалительных биомаркеров реабилитационного потенциала у пациента N.

| Показатель | День | Пациент N | Контроль | |
|------------|------|-----------|----------|-----------|
| | | | Me | 25-75 |
| ИЛ-1β | 3 | 2,72 | 3,89 | 1,66-7,47 |
| | 10 | 2,85 | | |
| | 3-10 | ↑ | | |
| ИЛ-6 | 3 | 12,99↑ | 3,23 | 2,26-5,98 |
| | 10 | 8,88↑ | | |
| | 3-10 | ↓ | | |

| | | | | |
|-------|------|-------|------|-----------|
| ИЛ-10 | 3 | 2,36↓ | 4,27 | 3,54-5,76 |
| | 10 | 1,66↓ | | |
| | 3-10 | ↓ | | |
| ИЛ-4 | 3 | 2,31↑ | 1,67 | 1,55-2,05 |
| | 10 | 3,05↑ | | |
| | 3-10 | ↑ | | |

Как следует из табл. 1, у пациента наблюдалась низкая концентрация ИЛ-10 к концу острейшего периода ИИ, что является предиктором значимого регресса неврологических нарушений. Невысокая концентрация цитокина на 3-й день заболевания также не позволяет прогнозировать нарушение постуральных функций и ходьбы при выписке. Низкая концентрация ИЛ-10 на 10-й день позволяет предполагать улучшение когнитивных функций. Высокие уровни ИЛ-4 позволяют прогнозировать возрастание мобильности, о чем свидетельствует так же снижение концентрации ИЛ-6. Наконец, высокая концентрация ИЛ-4 на 10-й день и снижение уровня ИЛ-6 служат предикторами высокого функционального статуса по шкале Рэнкин при выписке.

Далее проанализированы основные микроструктурные маркеры реабилитационного потенциала. ФА ипсилатерального ВПП составила 0,702 (норма); ФА ипсилатерального ЦП 0,678 (норма); ФА контралатерального ЦП 0,754 (норма). Сохранность данных стратегических ассоциативных трактов (относительно пороговых значений – см. табл. 33) позволяет прогнозировать улучшение ходьбы и возрастание уровня независимости.

Результаты динамической оценки доменных реабилитационных шкал пациент представлены в табл. 2а.

Таблица 2а. Результаты динамической оценки доменных реабилитационных шкал пациента N.

| Индикатор | При поступлении | 3-й день заболевания | 10-й день заболевания | На момент выписки ¹ |
|--------------|-----------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| NIHSS | 15 | 15 | 1 | 0 |
| ИМР | 1 | 7 | 15 | 15 |
| Шкала Рэнкин | 5 | 4 | 1 | 1 |

| | | | | |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| MoCA | 8 | 8 | 20 | 20 |
| Шкала Френчай | 4 | 4 | 5 | 5 |
| Шкала Берга | 54 | 54 | 56 | 56 |
| Шкада Хаузера | 4 | 2 | 1 | 1 |
| FIM | 100 | 100 | 126 | 126 |
| Шкала Бартел | 80 | - | - | 100 |
| Динамометрия паретичной руки | 10 | - | - | 29 |

Как следует из табл. 2, за время первого этапа лечения и реабилитации у пациента отмечена положительная динамика в нескольких реабилитационных доменах: регрессировал очаговый неврологический дефицит, возросла мобильность и сила в кисти, улучшились речь и когнитивные функции, улучшилась ходьба и баланс, возрос уровень функциональной независимости. На 11 день от начала заболевания пациент переведен в отделение медицинской реабилитации для продолжения реабилитационных мероприятий.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует, что учет рутинных анамнестических, клинических и инструментальных данных, а также воспалительных (концентрация цитокинов в сыворотке) и микроструктурных (ФА ВПП и ЦП) биомаркеров позволяет точно определять реабилитационный потенциал в остром периоде ишемического инсульта.