

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (вр. и. о. ректора – д.м.н., профессор Н.В. Минаева).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры неврологии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский
университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения России,
(г. Пермь)

Кулеш Алексей Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ,
заведующая многопрофильным клинико-диагностическим
центром ФГБНУ «Научный центр неврологии» Министерства здравоохранения России,
(г. Москва)

Бельская Галина Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ,
профессор кафедры неврологии и нейрохирургии института
непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России, (г. Тюмень)

Рейхерт Людмила Ивановна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический
Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.
Москва).

Защита состоится «19» мая 2021 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д
208.067.01 при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России: (614990, г.
Пермь, ул. Петропавловская, 26.).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь,
ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.pdma.ru, с авторефератом на сайтах www.pdma.ru и
www.vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Шулятникова Оксана Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. В последние годы в России наблюдается благоприятная тенденция, связанная со снижением смертности и инвалидизации от ишемического инсульта (ИИ) (Скворцова В.И. и соавт., 2018). 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. Теперь перед врачом встает ряд новых задач: прогнозирование эффективности терапии, определение реабилитационного потенциала, оптимизация лечебно-реабилитационного процесса и повышение качества жизни больных (Бельская Г.Н. и соавт., 2017; Рейхерт Л.И. и соавт., 2019). Индивидуализация медицинской реабилитации основывается на понятии реабилитационного потенциала, который детерминирован множеством клинических факторов, оценка которых не позволяет добиться высокой прогностической точности, что обуславливает необходимость поиска биомаркеров (Stinear С.М., 2017). Воспалительные механизмы занимают важное место в патогенезе повреждения головного мозга при инсульте и рассматриваются в качестве мишени в терапии заболевания (Veltkamp R., 2016). В качестве наиболее перспективного биомаркера краткосрочного и долгосрочного исхода инсульта предлагается ИЛ-6 (Bonaventura A. et al., 2016). Все больше отечественных исследований демонстрируют высокий потенциал диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (дМРТ), как современной методики для неинвазивной количественной оценки микроструктурной целостности белого вещества головного мозга (Дробаха, В.Е., 2015; Кулеш А.А., 2017, 2019; Куликова С.П., 2017, 2020). В последнее десятилетие была доказана ценность фракционной анизотропии (FA) и других показателей диффузионного тензора при оценке кортикоспинального тракта, как предикторов восстановления двигательных функций (Park С.Н. et al., 2013; Song J. et al., 2015).

Степень разработанности темы исследования. Известно, что возраст, пол, социальный статус, тяжесть инсульта, сопутствующие заболевания, размер очага инфаркта и выраженность лейкоареоза, а также осложнения острого периода инсульта оказывают влияние на реабилитационный потенциал (Veerbeek J. M. et al., 2011; Stinear С.М., 2017). Однако в большинстве исследований оценивалось влияние клинических предикторов острого или раннего восстановительного периодов инсульта на долгосрочных исход.

Развитие системного воспаления ассоциировано с худшим клиническим прогнозом течения заболевания (Dziedzic T., 2015). Однако предиктивная роль отдельных цитокинов остается не до конца изученной и противоречивой (Bonaventura A. et al., 2016; Simats A. et al., 2016; Ramiro L. et al., 2018). 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 (Doll D. N. et al., 2014). Продемонстрировавшего, что особенности нейровоспаления, связанные с соотношением про- и противовоспалительных механизмов, являются важными детерминантами когнитивного и функционального статуса в остром периоде ишемического инсульта (Кулеш А.А. и соавт., 2016).

Известно, что двигательный исход инсульта строго зависит от интегральности моторных волокон, а степень поражения кортикоспинального тракта ограничивает восстановление функции (Puig J. et al., 2016). Установлено, что при инсульте имеет место снижение интегральности белого вещества, проявляющееся уменьшением FA в нисходящих пирамидных путях в задней ножке внутренней капсулы (Lindenberg R. et al., 2010). Асимметрия значений FA лежит в основе алгоритма прогнозирования функции руки PREP (Stinear C.M., 2012). Однако роль FA в прогнозировании восстановления других реабилитационных доменов на сегодняшний день изучена недостаточно. Таким образом, изучение роли воспаления и микроструктурного церебрального резерва в определении реабилитационного потенциала острого периода ИИ представляется актуальной задачей, однако соответствующих исследований не проводилось.

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

Задачи исследования:

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. 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-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. Фракционная анизотропия 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, к которых восстановление происходит быстрее, и сферы, характеризующиеся более медленным восстановлением.

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

Обоснована необходимость проведения в остром периоде ишемического инсульта дополнительного обследования, включающего определение сывороточной концентрации ИЛ-10 и ИЛ-4, а также проведение диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга.

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

Определены цитокины, сывороточная концентрация которых наиболее информативна в отношении прогнозирования реабилитационного потенциала острого периоде 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 результат основных реабилитационных доменов при завершении первого этапа лечения и реабилитации.

Методология и методы исследования: Исследование представлено стандартными (сбор анамнеза, физикальное, неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование, предусмотренной порядком и стандартом оказания медицинской помощи), а также специальными, в том числе клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования.

Клинические оценочные шкалы. Всем больным выполнялась оценка индикаторов реабилитационного потенциала по доменам на 3-й 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 – MoCA), бытовые навыки (FIM), бытовая независимость (индекс Бартел) и степень ограничения жизнедеятельности (модифицированная шкала Рэнкин). Оценка физической активности до инсульта проводилась с использованием опросника двигательной активности ОДА23+ и короткого международного опросника для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity).

Оценка концентрации интерлейкинов 1 β , 6, 10 и 4 в сыворотке крови. Пациентам проводился забор венозной крови при поступлении, на 3-й и 10-й день от начала заболевания. В сыворотке крови определялись концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 (все временные точки) и ИЛ-4 (только на 3-й и 10-й день) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Вектор-Бест).

Общее нейровизуализационное обследование. Всем пациентам на 5-10 сутки проводилось МРТ исследование головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе GEHealthcareBrivoMR 355 со значением напряженности магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал в себя следующие импульсные последовательности: T2 взвешенное изображение в аксиальной и коронарной 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, ДВИ (Diffusion-WeightedImage, DWI) в аксиальной проекции. Размер очага инфаркта определялся на ДВИ по его максимальному диаметру в мм.

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

Дизайн исследования представлен на рис.1.

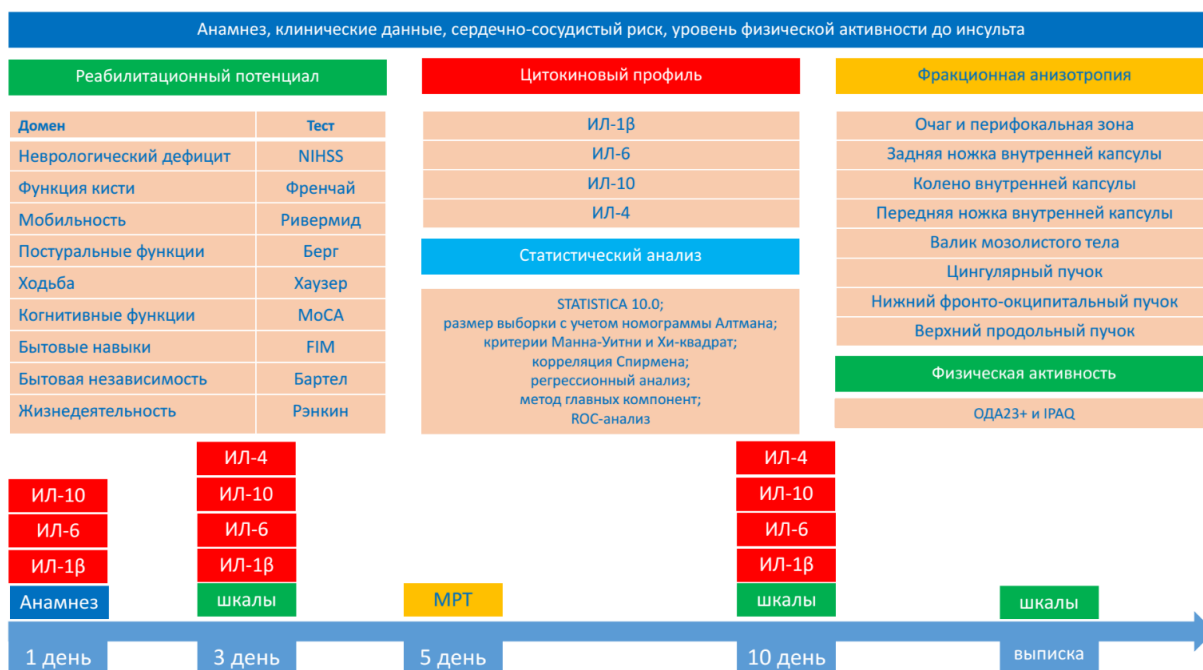


Рисунок 1. Дизайн исследования.

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

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, таких как когнитивный статус, бытовые и социальные навыки, 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 выполнялась в рамках комплексной темы НИРФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (номер государственной регистрации темы 115030310058). Ее результаты вошли в отчеты по НИРФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Специальность, которой соответствует диссертация. Тема диссертации соответствует специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Степень достоверности и апробации результатов. Материалы работы доложены и обсуждены на всероссийской научной конференции с международным участием к 100-летию со дня рождения академика Е.А. Вагнера «Актуальные вопросы медицины» (Пермь, 2018); межрегиональной ежегодной научно-практической конференции «Неврологические чтения в Перми», посвящённой 85-летию со дня рождения А.А. Шутова (Пермь 2018); IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019), межрегиональной ежегодной научно-практической конференции «Неврологические чтения в Перми, посвященные 150-летию со дня рождения В.П. Первушина» (Пермь, 2019), межрегиональной ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Неврологические чтения в Перми», посвященной памяти профессора Ю.И. Кравцова (Пермь, 2020).

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

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

Личный вклад автора. Автором самостоятельно выполнен обзор литературных данных по проблематике диссертации, генерирована гипотеза, сформулированы цель и задачи научного исследования. Самостоятельно собраны клинические, лабораторные и инструментальные данные участников исследования. Приносим искреннюю благодарность д.б.н., ведущему научному сотруднику лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН Куклиной Елене Михайловне, к.м.н., научному сотруднику лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН Некрасовой Ирине Валерьевне, к.м.н., врачу-рентгенологу ГАУЗ ПК ГКБ№4, Кайлевой Надежде Александровне, а также младшему научному сотруднику НИУ «Высшая школа экономики» (НИУВШЭ – Пермь) Собянину Кириллу Валентиновичу. Особую благодарность выражаем главному врачу ГАУЗ ПК ГКБ№4 к.м.н. Ронзину Андрею Владимировичу за создание благоприятных условий для проведения научного исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список содержит 17 работ отечественных и 181 работу зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 33 рисунками.

Содержание диссертационного исследования

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

Критерии соответствия. Критериями включения в исследование явились: ИИ в остром периоде; подписанное информированное согласие на проведение исследования и обработку личных данных. Критериями невключения в исследование явились: геморрагический характер инсульта; транзиторная ишемическая атака; наличие синдрома острой церебральной недостаточности, проведение искусственной вентиляции легких, нестабильная гемодинамика; деменция; тяжелая черепно-мозговая травма и другие заболевания головного мозга в анамнезе; психиатрические заболевания в анамнезе или на момент обследования; наличие соматических или иных заболеваний в стадии декомпенсации и летальный исход.

Обследованы 170 пациентов с острым ИИ. Возраст обследованных пациентов варьировал от 21 до 87 лет и в среднем составил $67 \pm 11,1$ лет. Среди включенных в анализ пациентов 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%). Группу сравнения составили 15 пожилых лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, не имеющих в анамнезе инсульта и когнитивных нарушений: 8 мужчин и 7 женщин, средний возраст – $67,3 \pm 8,4$ лет, без клинических и МРТ-данных сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга.

Результаты исследования и обсуждение

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

Клиническая характеристика пациентов. Характеристика факторов риска и причин

ИИ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов (n=170).

Показатель	
<i>Преморбидный статус и факторы риска</i>	
Отягощенная по инсульту наследственность; 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 до поступления; абс, (%)	144 (86)
Прием антиагрегантов до поступления; абс, (%)	45 (27)
Прием оральных антикоагулянтов до поступления; абс, (%)	5 (3)
Прием статинов до поступления; абс, (%)	12 (7)
МШР>2; абс, (%)	13 (8)
<i>Кардиоваскулярный и метаболический статус</i>	
Гликемия более 5,6 ммоль/л; абс, (%)	73 (43)
Концентрация общего холестерина более 5,2 ммоль/л; абс, (%)	39 (23)
Концентрация холестерина ЛПНП более 2,5 ммоль/л; абс, (%)	74 (45)
Толщина комплекса интима-медиа более 1 мм; абс, (%)	107 (66)
Стеноз внутренней сонной артерии на стороне инфаркта более 50%; абс, (%)	32 (19)
Стеноз внутренней сонной артерии на стороне инфаркта более 70%; абс, (%)	17 (10)
Окклюзия внутренней сонной артерии на стороне инфаркта; абс, (%)	5 (3)
Фракция выброса левого желудочка менее 55%; абс, (%)	59 (35)
<i>Характеристика инсульта и терапии</i>	
Повторный инсульт; абс, (%)	41 (24)
NIHSS при поступлении, баллы	6 (4-9)
Систолическое артериальное давление при поступлении, мм рт.ст	150 (140-170)
Внутривенный тромболитис; абс, (%)	58 (34)
Атеротромботический инсульт; абс, (%)	34 (20)
Кардиоэмболический инсульт; абс, (%)	31 (18)
Лакунарный инсульт; абс, (%)	23 (14)
Неизвестная этиология инсульта; абс, (%)	80 (47)
Длительность лечения, дни	12 (10-14)

Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала

Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала представлена в табл. 2.

Таблица 2. Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала.

Шкала	3 день*	10 день**	Выписка ***	Δ3-10	Δ10-в	Δ3-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
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
ИМП	4 (1-7)	11 (7-14)	11 (8-14)	-6 (-10- -4)	-0,1 (0-0)	-7 (-10- -4)	*.-***< 0,001 *.-***< 0,001
MoCA	20 (17-25)	22 (20-26)	22 (20-26)	-1 (-3-0)	-0,2 (0-0)	-2 (-3-0)	*.-*** < 0,001

							*_*** <0,001
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
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

У подавляющего большинства пациентов зафиксирована положительная динамика по всем использованным в исследовании реабилитационным метрикам (табл. 2).

Таблица 3. 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)
ИМП	129 (95)	6 (5)
Хаузер	86 (93)	7 (8)
FIM	84 (92)	7 (8)
MoCA	60 (54)	51 (46)
Берг	104 (93)	8 (7)

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

Корреляционный анализ. Результат NIHSS на 3 сутки ассоциирован с индексом массы тела (ИМТ) ($r=-0,19$; $p=0,03$), числом эритроцитов ($r=-0,18$; $p=0,003$), уровнем липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) ($r=-0,22$; $p=0,001$), толщиной комплекса «интима-медиа» ($r=0,21$; $p=0,010$), степенью стеноза внутренней сонной артерии на стороне очага ($r=0,24$; $p=0,001$) и количеством принимаемых антигипертензивных препаратов (АГП) ($r=0,22$; $p=0,013$). Результат NIHSS на 10-й день сопряжен с уровнем физической активности пациентов до поступления в стационар ($r=-0,22$; $p=0,041$), ИМТ ($r=-0,32$; $p=0,010$), степенью стеноза внутренней сонной артерии на стороне очага ($r=0,18$; $p=0,03$) и количеством принимаемых АГП ($r=0,19$; $p=0,030$). Результат шкалы баланса Берга на 3 сутки коррелирует с mRs до поступления в стационар ($r=0,20$; $p=0,030$), уровнем ЛПОНП ($r=0,23$; $p=0,021$); на 10-й день – с возрастом пациентов ($r=-0,23$; $p=0,011$), уровнем физической активности до поступления в стационар ($r=0,22$; $p=0,03$), ИМТ ($r=0,19$; $p=0,048$), результатом шкалы CHA2DS2-VASc ($r=-0,21$; $p=0,032$) и концентрацией ЛПОНП ($r=0,21$; $p=0,031$).

Индекс ходьбы Хаузера на 3-й ($r=-0,21$; $p=0,021$) и 10-й ($r=-0,20$; $p=0,010$) день сопряжен с уровнем ЛПОНП. Результат теста для руки Френчай на 3 ($r=0,19$; $p=0,032$) и 10 сутки ($r=0,17$; $p=0,05$) ассоциирован с ИМТ. Результат MoCA на 3-й и 10-й день коррелирует с уровнем образования ($r=-0,20$; $p=0,030$; $r=0,23$; $p=0,021$), результатом шкалы CHA2DS2-VASc ($r=-0,20$; $p=0,030$; $r=-0,20$; $p=0,041$), толщиной комплекса «интима-медиа» ($r=-0,27$; $p=0,001$; $r=-0,22$; $p=0,02$), степенью стеноза внутренней сонной артерии как на стороне очага ($r=-0,3$; $p=0,001$; $r=-0,3$; $p=0,00$), так и на контралатеральной стороне ($r=-0,37$; $p=0,001$; $r=-0,39$; $p=0,001$) и количеством принимаемых АГП ($r=-0,27$; $p=0,001$; $r=-0,22$; $p=0,021$). Результат шкалы FIM на 3 и 10 сутки сопряжен с возрастом пациентов ($r=-0,25$; $p=0,010$; $r=-0,29$; $p=0,002$), уровнем

физической активности пациентов до поступления в стационар ($r=0,28$; $p=0,001$; $r=0,26$; $p=0,011$), результатом шкалы CHA2DS2-VASc ($r=-0,24$; $p=0,011$; $r=-0,29$; $p=0,002$), концентрацией ЛПОНП ($r=-0,24$; $p=0,010$; $r=0,29$; $p=0,003$), значением активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) ($r=0,20$; $p=0,031$; $r=0,23$; $p=0,022$). Также результат FIM на 10-й день ассоциирован с уровнем эритроцитов крови ($r=0,20$; $p=0,041$) и степенью стеноза внутренней сонной артерии на стороне очага ($r=-0,21$; $p=0,030$). Результат mRs на момент выписки коррелирует с возрастом пациентов и уровнем физической активности пациентов до поступления в стационар.

Динамика NIHSS коррелировала с количеством эритроцитов крови ($r=-0,18$; $p=0,040$) и уровнем гемоглобина ($r=-0,23$; $p=0,010$). Изменение ИМР сопряжено с протромбиновым временем ($r=-0,19$; $p=0,020$), уровнем С-реактивного протеина (СРП) ($r=-0,18$; $p=0,040$), общего холестерина ($r=0,26$; $p<0,001$), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($r=0,19$; $p=0,02$) и гематокритом ($r=0,20$; $p=0,020$). 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 ($r=0,24$; $p=0,010$) и количеством лимфоцитов ($r=0,20$; $p=0,020$). Изменение MoCA сопряжено с уровнем калия ($r=0,31$; $p<0,001$). Динамика шкалы FIM коррелировала с mRs до поступления в стационар ($r=0,27$; $p<0,001$), CHA2DS2-VASc ($r=-0,21$; $p=0,040$) и уровнем гемоглобина крови ($r=0,20$; $p=0,040$).

Сравнительный анализ. Выявлены различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от возраста пациентов (MoCA, $p=0,018$; Хаузер, $p=0,041$), mRs до поступления в стационар (Берг $p=0,041$; FIM, $p=0,039$), курения (ИМР, $p=0,039$; Берг $p=0,025$; Хаузер, $p<0,05$), наличия сахарного диабета (СД) (ИМР, $p=0,012$; Берг, $p=0,043$; Хаузер, $p=0,033$) и результата ASCVD (Берг, $p=0,047$; FIM, $p<0,05$). Также выявлены различия, представленные в табл. 3-10.

Таблица 3. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от пола.

Индикатор	День	Мужчины	Женщины	p 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
	$\Delta 3-10$	0 (0-0)	0 (-1 - 0)	0,036
	$\Delta 3-в$	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
	$\Delta 3-10$	-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

Таблица 4. 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

Таблица 5. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от индекса массы тела.

Индикатор	День	<=25	>25	р 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

Таблица 6. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от проведения внутривенного тромболитика.

Индикатор	День	ВТЛТ+	ВТЛТ-	р 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

Таблица 7. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от патогенетического варианта инсульта по TOAST.

Индикатор	День	АТИ*	КЭИ**	ЛИ***	КИ****	р 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

Таблица 8. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от локализации инфаркта мозга.

Индикатор	День	ЛСМА*	ПСМА**	ЗМА***	Ствол (не ЗМА)****	р 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

Таблица 9. Различия индикаторов реабилитационного потенциала и их динамики в зависимости от размера очага инфаркта.

Индикатор	День	до 20 мм	> 20 мм	р 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
	Δ3-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

Таблица 10. Клинический и функциональный статус в зависимости от уровня физической активности до инсульта по шкале «ОДА23+».

Показатель	Уровень физической активности		р по критерию Манна-Уитни
	ниже средней (0-59)	выше средней (>59)	
NIHSS Δ 3-10	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

Характеристика пациентов в зависимости от динамики результата NIHSS.

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

11.

Таблица 11. Сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием положительной динамики NIHSS за время лечения.

Шкала	Положительная	Без динамики	р
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

Регрессионные модели. В результате регрессионного анализа всех имеющихся данных построены интегральные модели прогнозирования отдельных аспектов реабилитационного потенциала (основные представлены в табл. 12).

Таблица 12. Регрессионные модели прогнозирования результатов реабилитационных шкал.

<i>NIHSS при выписке</i>			
Скорр. среднеквадр. ошибка: $R^2 = 0,472$, $p(F) < 0,001$			
Предикторы	Коэф.	t (Стьюдент)	p (t)
const	7,46	2,73	0,007
NIHSS при поступлении	0,46	6,83	<0,001
Сила в кисти на стороне пареза	-1,62	-2,53	0,013
Сила в интактной руке, дистально	-10,83	-2,65	0,009
Наличие очага на КТ при поступлении	0,98	2,03	0,044
<i>ИМР при выписке</i>			
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
Калий 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
<i>Рэнкин при выписке</i>			
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 кисти на стороне пареза	-0,20	-2,19	0,030
Креатинин в сыворотке, ммоль/л	-0,01	-3,13	0,002
Сегментоядерные нейтрофилы, %	0,03	2,74	0,007
<i>Френчай при выписке</i>			
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 клуб. фильтрации, мл/мин	-0,02	-2,58	0,011
<i>Берг при выписке</i>			
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
Сегментоядерные нейтрофилы, %	-0,66	-3,29	0,002
<i>Хаузер при выписке</i>			
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
<i>FIM при выписке</i>			
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
ЛПВП в сыворотке, ммоль/л	-30,58	-3,10	0,003
Натрий в сыворотке, ммоль/л	2,17	2,15	0,036
Сила в интактной ноге, дистально	34,37	2,97	0,004

Взаимосвязь между воспалением и реабилитационным потенциалом в остром периоде ишемического инсульта

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.

Сравнение концентрации цитокинов между группами исследования

Различия концентраций цитокинов между группой пациентов, перенесших инсульт, и группой контроля представлены в табл. 13.

Таблица 13. Различия концентраций цитокинов между группой пациентов, перенесших инсульт, и группой контроля.

Показатель	День	Концентрация вещества (пг/мг)						p
		Основная группа			Контрольная группа			
		n	Me	25-75	n	Me	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

Динамика концентраций цитокинов в исследованной группе

Динамика концентраций цитокинов в остром периоде ИИ представлена в табл. 14.

Таблица 14. Динамика концентраций цитокинов в остром периоде ишемического инсульта.

Цитокин	День			p
	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

Анализ некоторых факторов, ассоциированных с концентрацией цитокинов

Концентрация цитокинов была ассоциирована с возрастом и полом пациентов, функциональным статусом до настоящего инсульта, курением, СД, фибрилляцией предсердий (ФП), ожирением, приемом антиагрегантов, суммарным сердечно-сосудистым риском, артериальным давлением при поступлении, тяжестью инсульта, размером очага инфаркта, проведением внутривенного тромболитика (ВТЛТ) и патогенетическим типом инсульта (рис. 2).

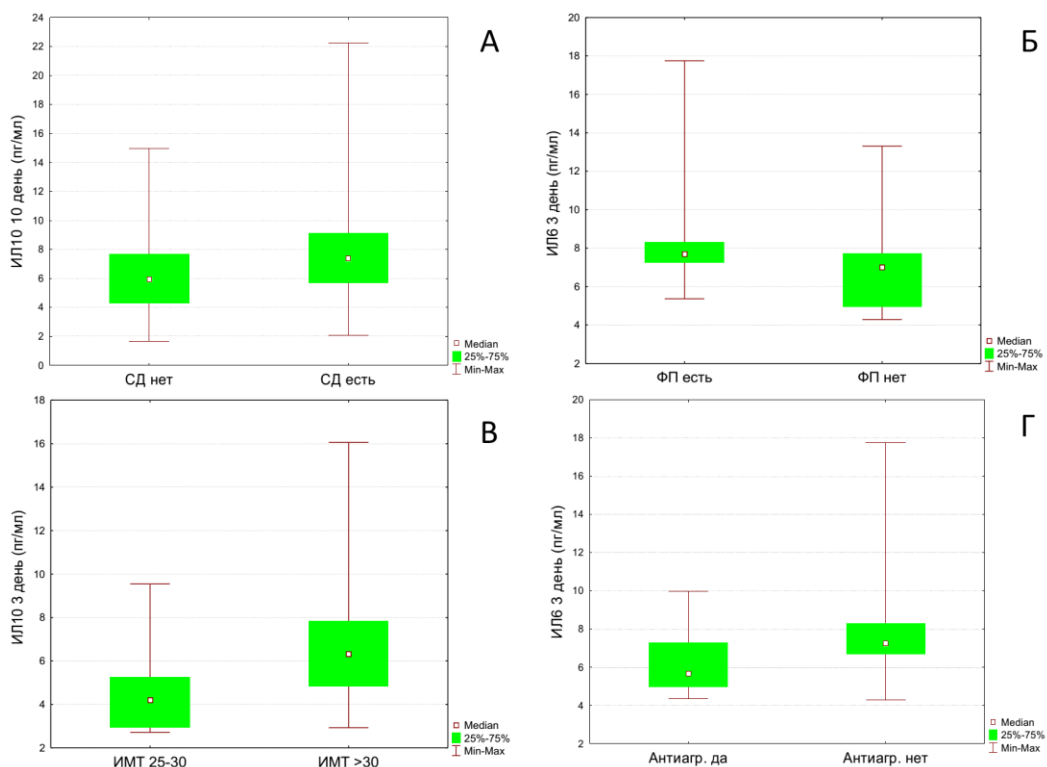


Рисунок 2. Концентрация ИЛ-10 на 10-й день в зависимости от наличия сахарного диабета (А), концентрация ИЛ-6 на 3-й день в зависимости от наличия фибрилляции предсердий (Б) и приема антиагрегантов до инсульта (Г), концентрация ИЛ-10 на 3-й день в зависимости от индекса массы тела (В).

Анализ взаимосвязей концентраций цитокинов и индикаторов реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта

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. 3).

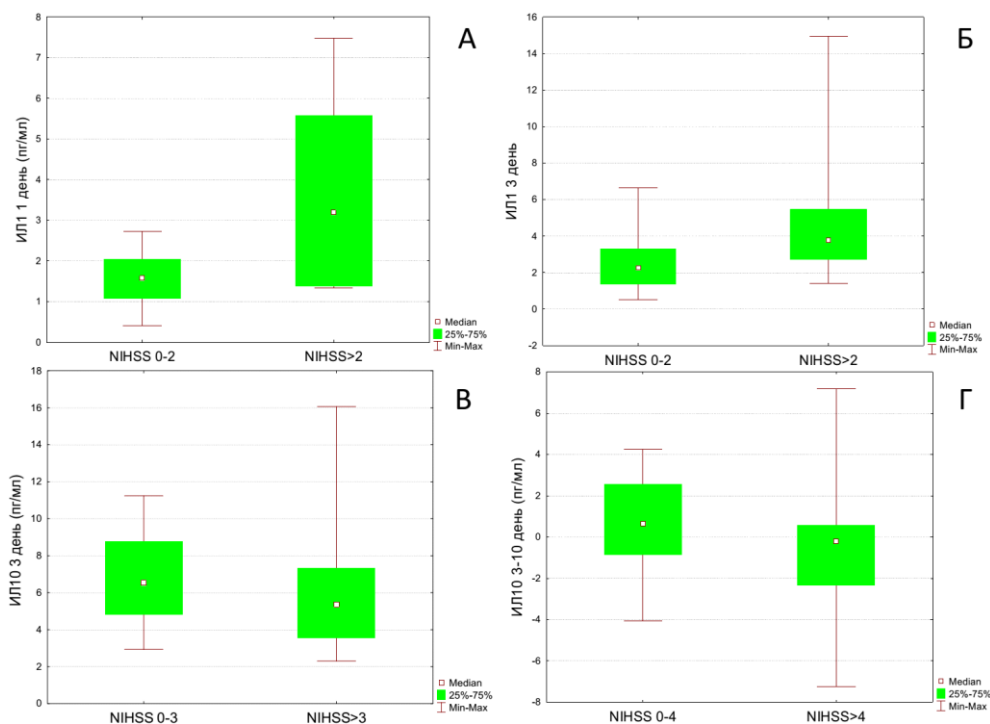


Рисунок 3. Концентрация ИЛ-1b на 1 (А) и 3 (Б) день, ИЛ-10 на 3 день (В) и динамика концентрации ИЛ-10 (Г) в зависимости от результата NIHSS при выписке.

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 ($p=0,028$).

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. 4).

Ходьба. Пациенты с индексом Хаузера при выписке более 1 характеризовались более высоким уровнем ИЛ-10 на 3-й день ($p=0,042$) (рис. 4).

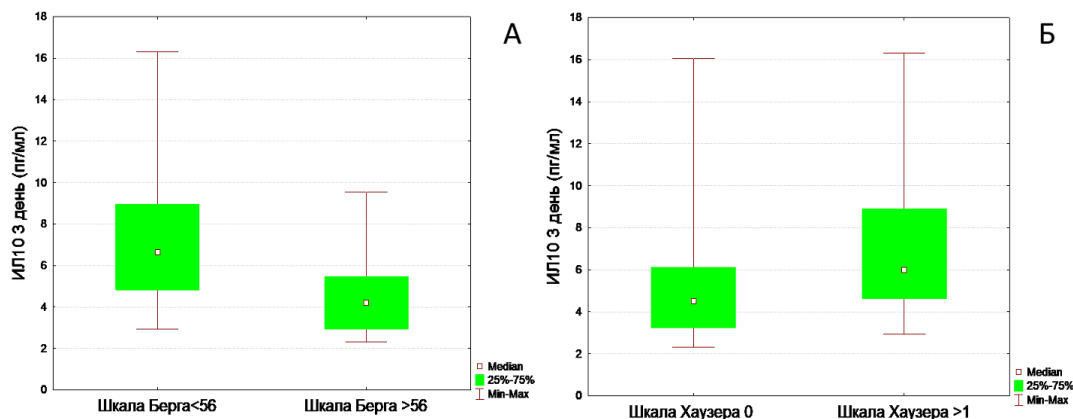


Рисунок 4. А - концентрация ИЛ-10 на 3 день в зависимости от результата шкалы Берга при выписке. Б - концентрация ИЛ-10 на 3 день в зависимости от результата шкалы Хаузера при выписке.

Когнитивный статус. Пациенты с результатом МоСА 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 ($p=0,016$).

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

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 ($p=0,012$). Возрастание FIM на 10 и более баллов связано с меньшей концентрацией ИЛ-6 на 10-й день ($p=0,038$) (рис. 5).

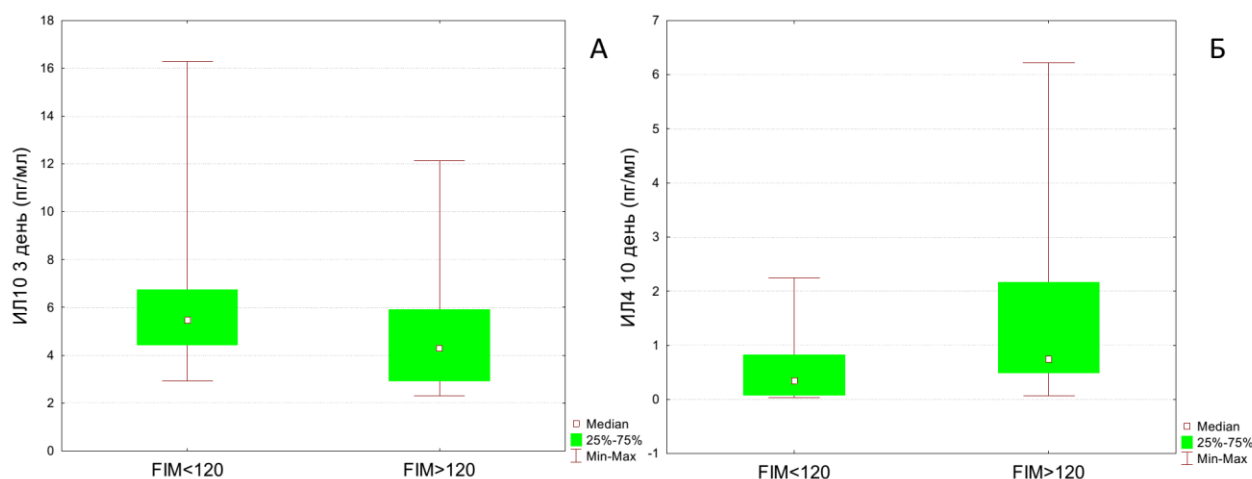


Рисунок 5. Концентрация ИЛ-10 на 3 день (А) и ИЛ-4 на 10 день в зависимости от результата FIM при выписке.

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

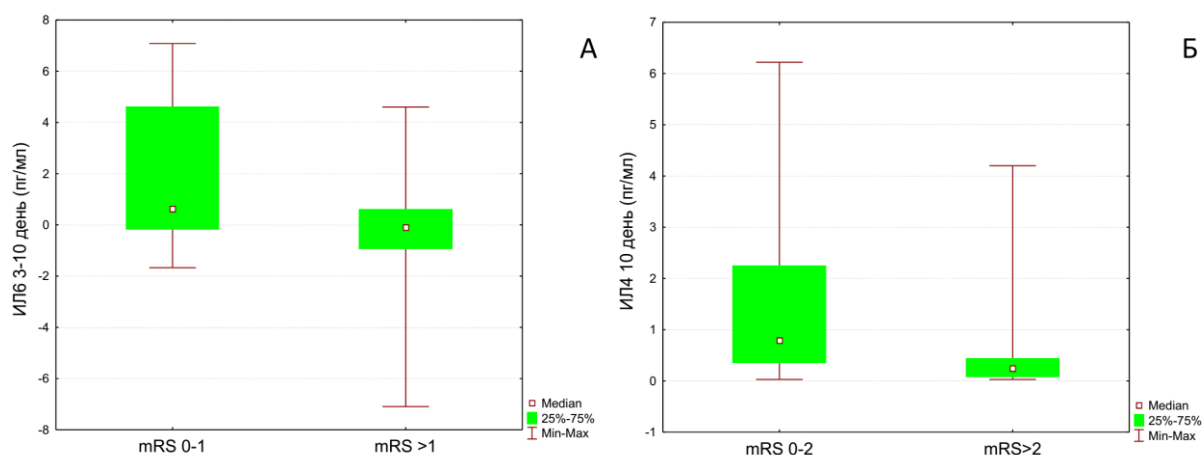


Рисунок 6. Динамика концентрации ИЛ-6 с 3-го по 10-й день (А) и концентрация ИЛ-4 на 10-й день (Б) в зависимости от результата mRS при выписке.

Также у данной категории пациентов результат mRs 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 ($p=0,040$).

Представленные ассоциации обобщенно отражены в табл. 15.

Таблица 15. 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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Динамика клинических индикаторов реабилитационного потенциала в зависимости от показателей церебрального резерва

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

Таблица 16. 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

Взаимосвязь ФА с уровнем физической активности.

У 81 пациента с результатом mRs до инсульта 0-1 балл проанализированы ассоциации между уровнем физической активности до инсульта и ФА. Наблюдались корреляции между ФА контралатерального ЦП и результатом шкалы IPAQ ($r=-0,36$; $p=0,012$), а также ФА контралатеральных ПНВК и НФОП с результатом шкалы ОДА23+ ($r=0,30$; $p=0,036$ и $r=0,28$; $p=0,049$) (рис. 7).

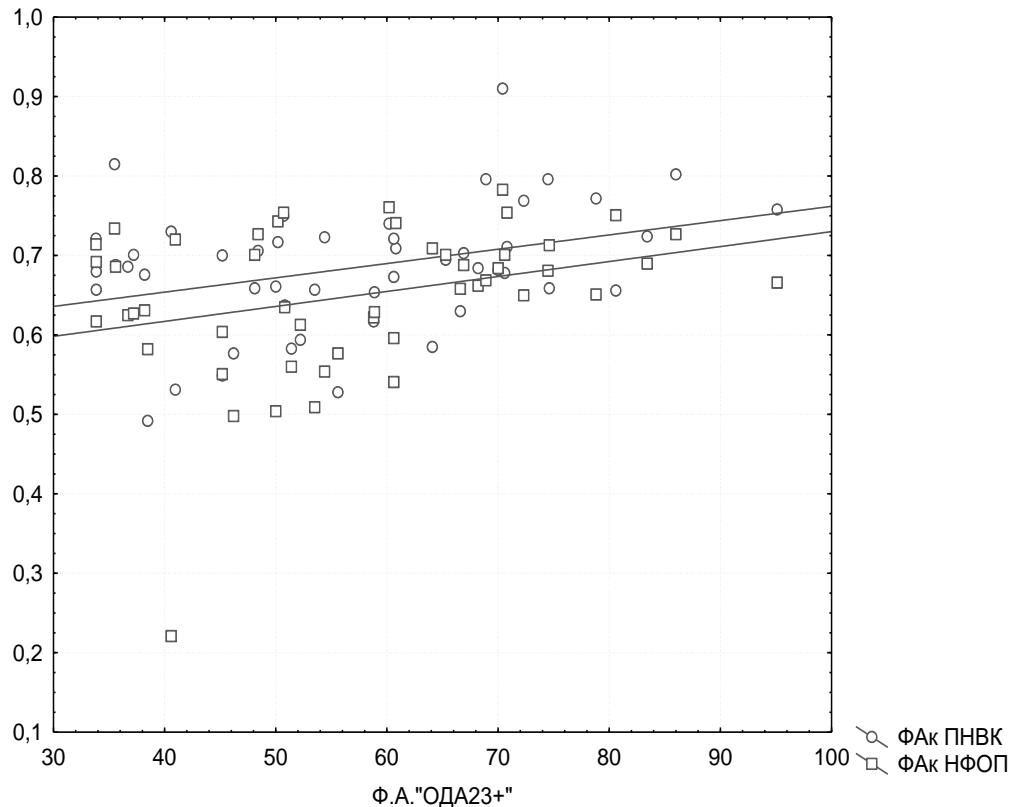


Рисунок 7. Корреляции между ФА контралатеральных ПНВК и НФОП с уровнем физической активности по опроснику «ОДА23+».

Взаимосвязь ФА с качественными результатами реабилитационных шкал.

Наиболее значимые ассоциации представлены на рис 8.

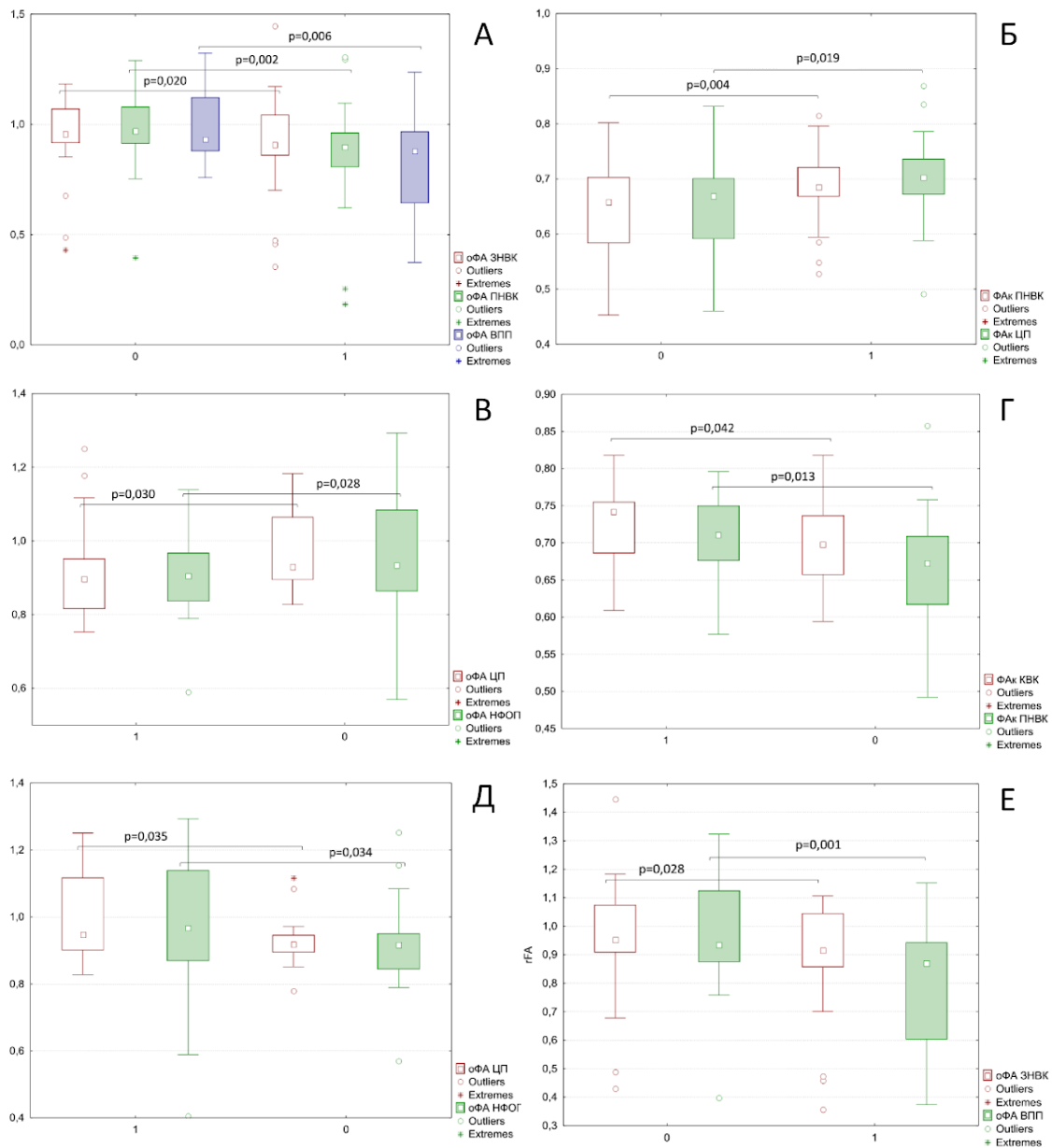


Рисунок 8. Взаимосвязь между некоторыми индикаторами реабилитационного потенциала и фракционной анизотропией. А: Различия оФАЗНБК, ПНБК и ВПП в зависимости от результата NIHSS. 0 – NIHSS при выписке более 2 баллов, 1 – NIHSS при выписке 0-2 балла; Б: Различия ФА кПНБК и кЦП в зависимости от динамики NIHSS. 1 – динамика NIHSS с 3 по 10 день более 2 баллов, 0 – динамика NIHSS с 3 по 10 день 0-2 балла;

Взаимосвязь ФА с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала

Наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками характерно для ФА ипсилатерального ВПП, гФА данного тракта и ФА контралатерального ПП. Согласно рейтингу исследованных зон, основанному на силе корреляционных зависимостей с реабилитационными метриками, наибольшей клинической значимостью обладала ФА ВПП на стороне очага (рис. 9).

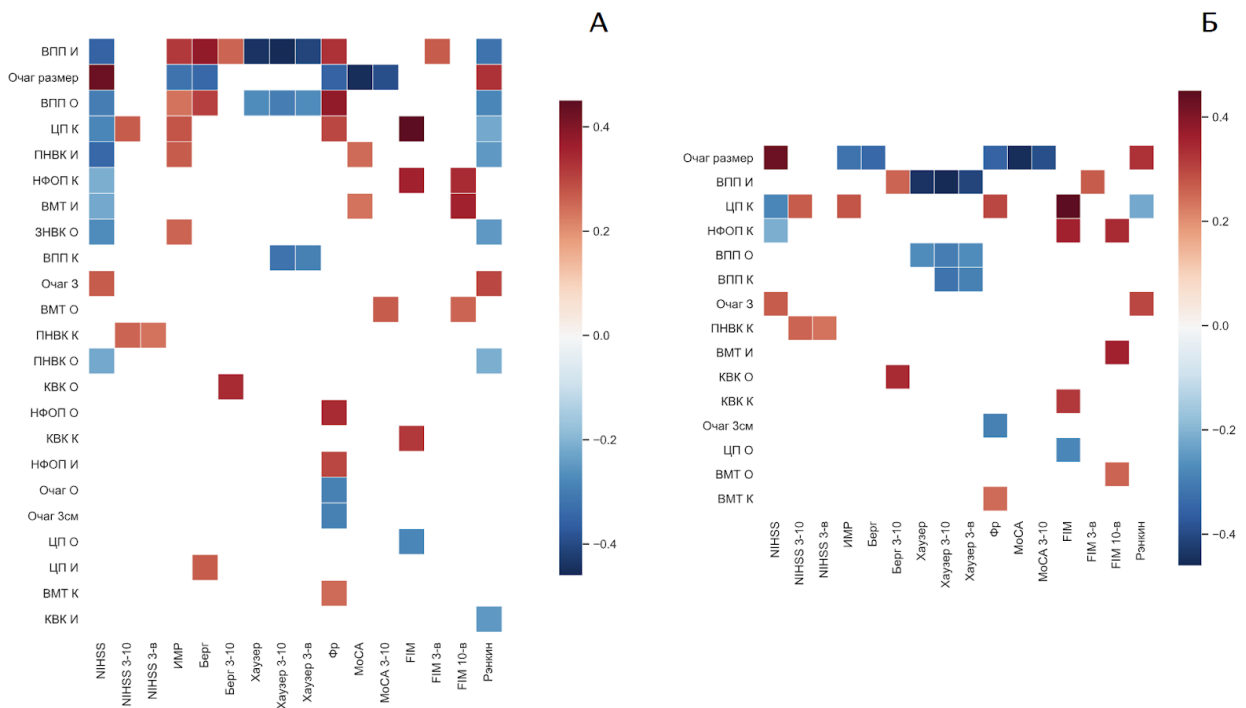


Рисунок 9. А. Матрица корреляционного анализа. Б. Матрица корреляционного анализа без учета трактов интактного полушария, корреляции FA которых с клиническими индикаторами дублировались корреляциями очага. Тракты расположены в порядке убывания рейтинга, который определялся по силе корреляционных связей с клиническими индикаторами.

Из корреляционной матрицы исключены значения FA ипсилатеральных трактов, корреляционные зависимости которых с реабилитационными метриками дублировались размером очага (рис. 9 Б). С той же целью был выполнен анализ 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. 10 А.

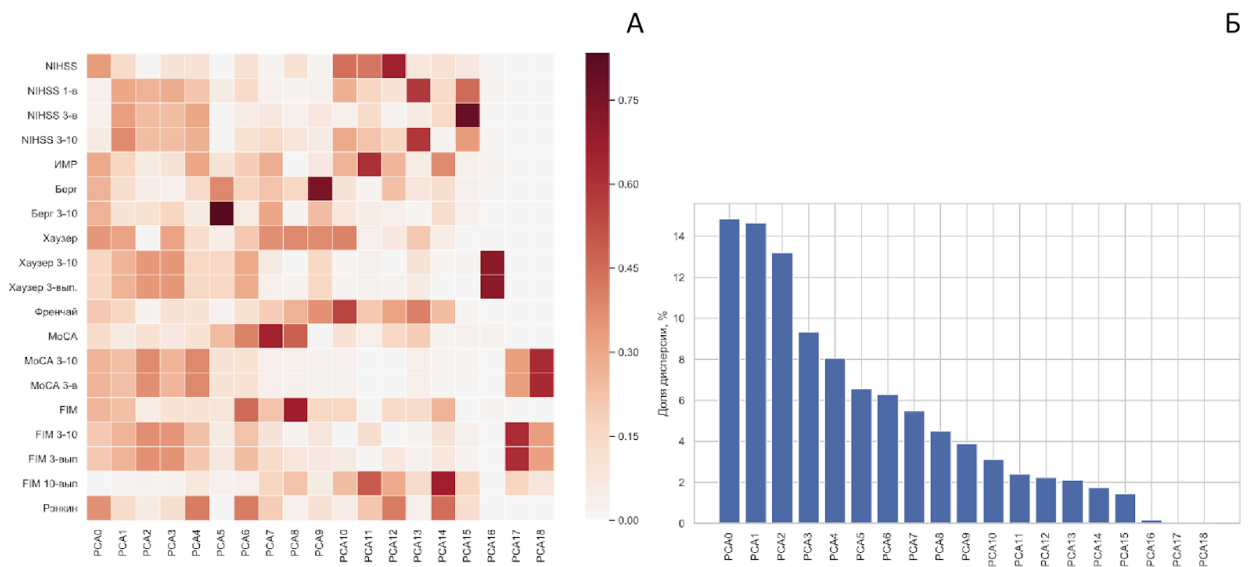


Рисунок 11. А. Матрица, отражающая вклад клинических метрик в главные компоненты. Б. Распределение дисперсии по главным компонентам.

На рис. 10 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 компонента объясняют менее 0,15% дисперсии.

Как следует из рис. 10 А, компонента PCA0 отражает результаты NIHSS, ИМР, шкал Хаузера, FIM и mRs 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 mRs. В полученном пространстве построен рейтинг трактов по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии (рис. 11).

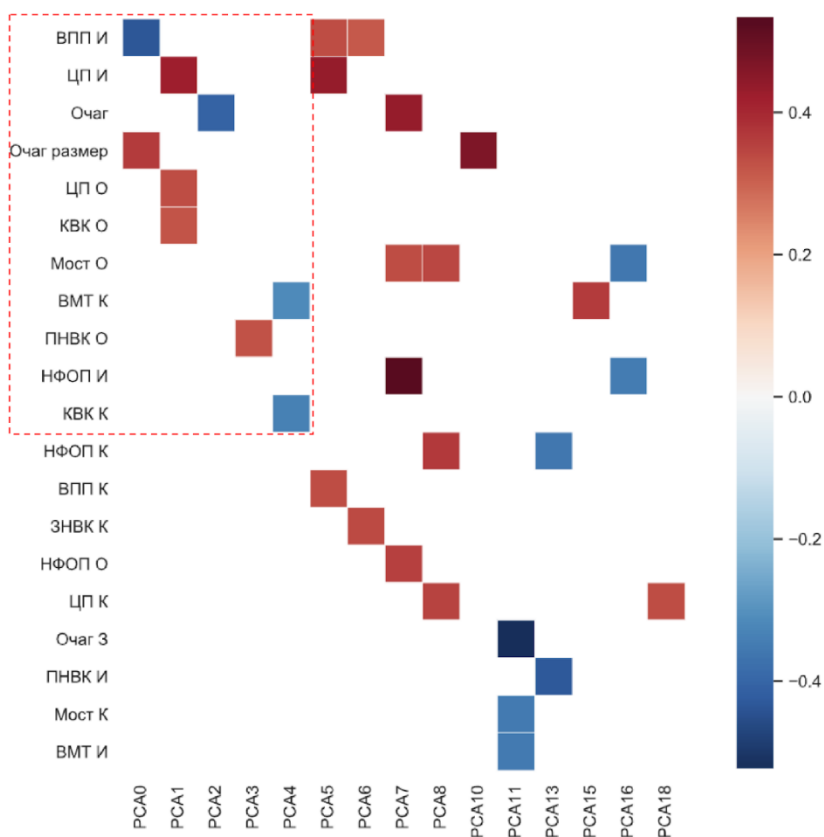


Рисунок 11. Итоговая матрица корреляционного анализа трактов с главными компонентами. Тракты расположены в порядке убывания рейтинга, который определялся по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии.

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, rFAЦП, КВК и моста, ПНВК, НФОП, а также FA контралатеральных

КВК, НФОП, ВПП, ЗНБК 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 ФА трактов, а также о необходимости учета других предикторов.

Следующим этапом выполнен ROC-анализ. 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 (рис. 12).

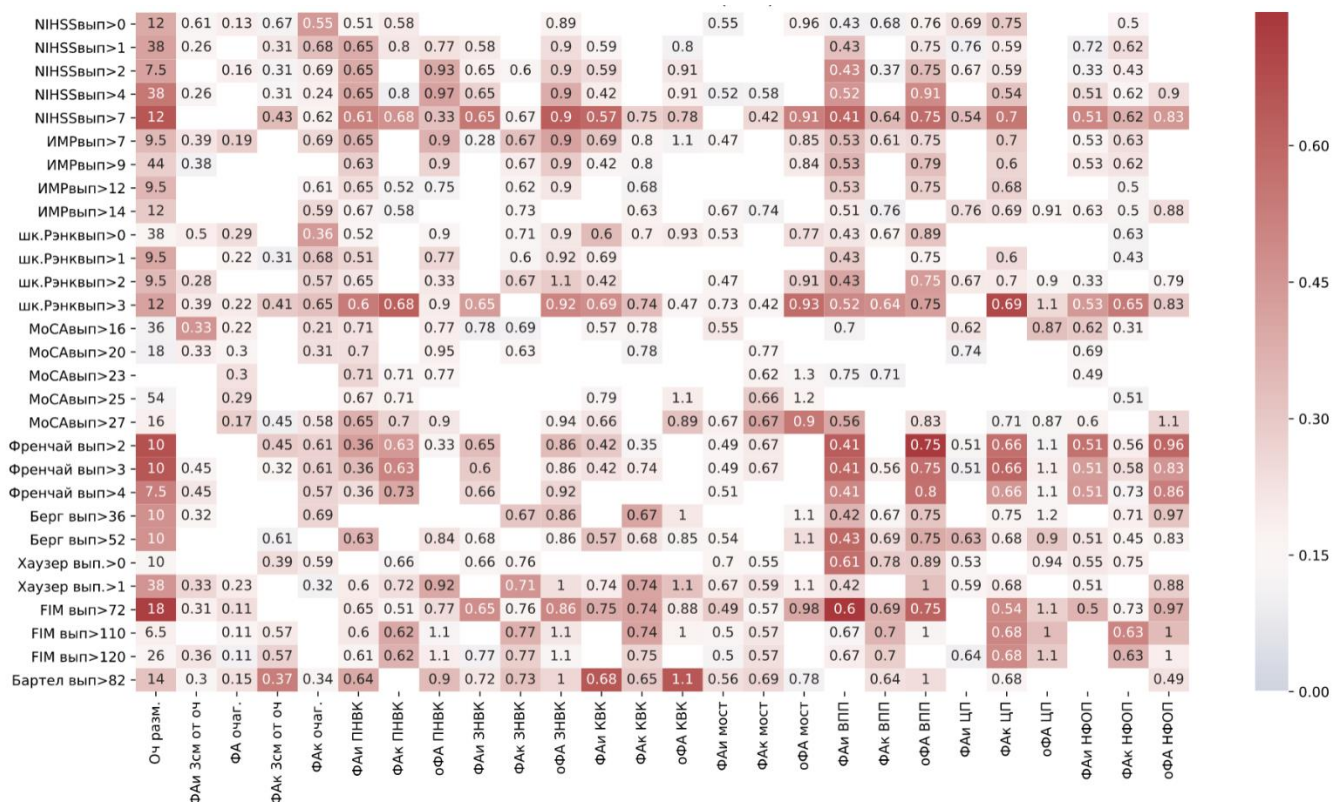


Рисунок 12. Матрица результатов ROC-анализа.

Пороговые значение величин ФА, а также чувствительность и специфичность их использования в прогнозировании реабилитационного потенциала представлены в табл. 17 и на рис. 13.

Таблица. 17. 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 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

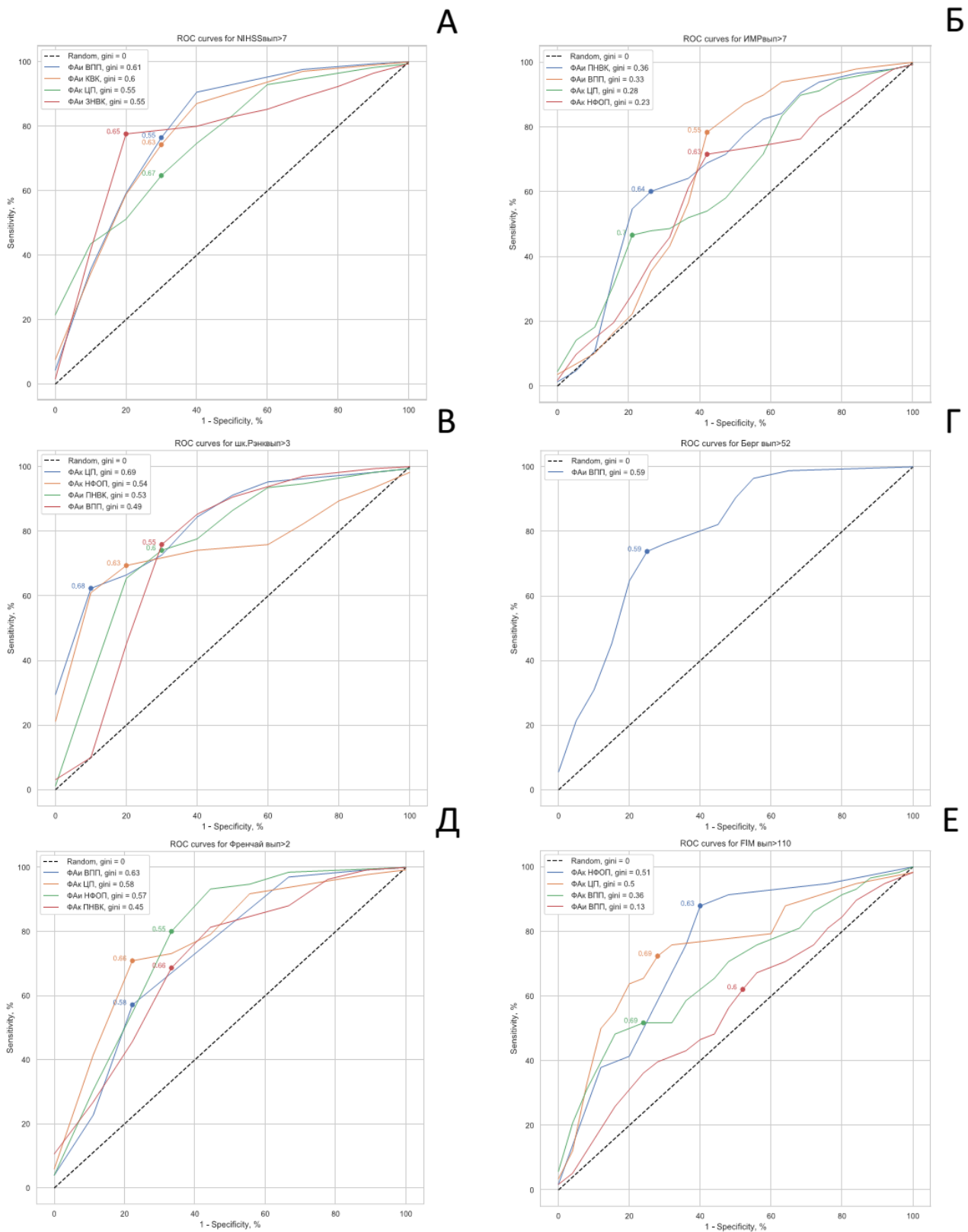


Рисунок 13. ROC-кривые для значений ФА в прогнозировании реабилитационного потенциала. А – NIHSS >7 б; Б – ИМР >7; В – МШР >3 б; Г – Берг >52 б; Д – Френчай >2 б; Е – FIM >110 б.

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 внутривенного тромболизиса, 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 ишемического инсульта обладает показатель фракционной анизотропии ипсилатеральных ВПП и ЦП, фракционная анизотропия и размер очага инфаркта, относительная фракционная анизотропия ЦП, кортикоспинального тракта (на уровне КВК и моста) и ПНВК, а также фракционная анизотропия ВМТ и КВК 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 МРТ 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Быкова, А.Ю. Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, С.П. Куликова, А.А. Монак, К.В. Собянин, И.Н. Шардаков, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11, № 3. – С.26-34 (из перечня ВАК).
2. Быкова, А.Ю. Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, К.В. Собянин, И.Н. Шардаков, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11, № 1. – С. 28-35 (из перечня ВАК).
3. Быкова, А. Ю. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии / А.Ю. Быкова, А.А. Кулеш, Н. А. Кайлева, Е. М. Куклина, В.В. Шестаков // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 16-25 (из перечня ВАК).
4. Быкова, А.Ю. Взаимосвязь между мозговой перфузией и выраженностью проявлений церебральной болезни мелких сосудов по данным магнитно-резонансной томографии в контексте реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.А. Горст, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, К.В. Собянин, И.Н. Шардаков, В.В. Шестаков // Неврологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 299-308 (из перечня ВАК).
5. Быкова, А.Ю. Характеристика и клиническая значимость магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, Н.Х. Горст, А.Ю. Быкова, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 562-568 (из перечня ВАК).
6. Быкова, А.Ю. Динамика цитокинового профиля сыворотки крови в остром периоде ишемического инсульта как индикатор реабилитационного потенциала / А.Ю. Быкова, А.А. Кулеш, И.В. Некрасова, Н.А. Кайлева, Е.М. Куклина, А.М. Кулеш, В.В. Шестаков // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 1080-1087 (из перечня ВАК).
7. Быкова, А.Ю. Роль мозговой перфузии интактного полушария в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Тезисы докладов XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. Т. 119, № 5. С. 516.
8. Быкова, А.Ю. Относительная фракционная анизотропия по данным диффузионно-взвешенной МРТ как биомаркер реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта / А.Ю. Быкова, Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Тезисы докладов XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. Т. 119, № 5. С. 322.
9. Быкова, А.Ю. Ассоциация между выраженностью проявлений церебральной болезни мелких сосудов и микроструктурной целостностью трактов головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова // «Неврологические чтения в Перми»: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2019. – С. 60-68. 11.
10. Быкова, А.Ю. Связь между локализацией магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов и клиническим, функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова // «Неврологические

чтения в Перми»: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2019. – С. 53-60. 10.

11. Быкова, А. Ю. Роль патогенетического типа инсульта, локализации очага и преморбидного уровня физической активности в определении реабилитационного потенциала острого периода заболевания / А.Ю. Быкова, А.А. Кулеш // «Неврологические чтения в Перми»: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2019. – С. 29-35. 10.

12. Быкова, А.Ю. Динамика цитокинового профиля в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии / А.Ю. Быкова, А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // «Актуальные вопросы медицины»: материалы всероссийской научной конференции с международным участием к 100-летию со дня рождения академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2018. – С. 48-50.

13. Быкова, А.Ю. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-10 в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии / А.Ю. Быкова, А.А. Кулеш, Н.А. Кайлева, В.В. Шестаков // Тезисы докладов XXV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2018 – С. 14.

14. Быкова, А.Ю. Динамика сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта / А.Ю. Быкова, А.А. Кулеш, Н.А. Кайлева, В.В. Шестаков // Тезисы докладов XXV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2018 – С. 14.

15. Быкова, А.Ю. Факторы, определяющие реабилитационный результат острого периода ишемического инсульта / А.Ю. Быкова, А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // «Неврологические чтения в Перми»: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Пермь, 2018. – С. 22-28.

16. Быкова, А.Ю. Безконтрастная магнитно-резонансная перфузия, как маркер реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта / Н.А. Кайлева, А.А. Кулеш, А.Ю. Быкова // «Неврологические чтения в Перми»: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Пермь, 2018. – С. 88-95.

Список условных сокращений

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)

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)

АГП – антигипертензивные препараты

АПТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВМТ – валик мозолистого тела

ВПП – верхний продольный пучок

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВТЛТ – внутривенная тромболитическая терапия

дМРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

ЗНВК – задняя ножка внутренней капсулы

ИИ – ишемический инсульт.

ИЛ – интерлейкин

ИМР – индекс мобильности Ривермид

ИМТ – индекс массы тела

КВК – колено внутренней капсулы

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МРТ – магнитно-резонансная томография

НФОП – нижний фронто-окципитальный пучок

ПНВК – передняя ножка внутренней капсулы

СД – сахарный диабет

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

ФП – фибрилляция предсердий

ЦП – цингулярный пучок