

Кайлева Н.А.^{1,3}, Кулеш А.А.^{1,3}, Горст Н.Х.¹, Быкова А.Ю.^{1,3}, Дробаха В.Е.^{1,3}, Собянин К.В.²,
Шардаков И.Н.², Шестаков В.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ²ФГБУН «Институт механики сплошных сред УрО РАН», Пермь, Россия; ³ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия

¹614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1; ³614107, Пермь, ул. Ким, 2

Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель

К числу перспективных подходов к определению реабилитационного потенциала пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), относится оценка микроструктурной целостности вещества мозга методом диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ; Diffusion Tensor Imaging, DTI), основным показателем которой служит фракционная анизотропия (ФА). Роль интактного полушария в процессе реабилитации после ИИ остается предметом споров. Гипотеза исследования заключается в том, что создание диффузионно-перфузионной модели (ДПМ), основанной на оценке ФА в комплексе с данными о скорости мозгового кровотока (СМК) и влиянии очага, позволит прогнозировать неврологический статус пациентов к концу острого периода ИИ. Цель исследования — изучение роли диффузионно-перфузионных характеристик интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ и построение прогностической ДПМ.

Пациенты и методы. В исследование включено 100 пациентов с ИИ и 10 лиц группы контроля. Всем участникам исследования проводили МРТ головного мозга. При помощи перфузионно-взвешенной последовательности без болюсного введения контрастного препарата количественно оценивали СМК в 10 зонах по шкале ASPECTS. По данным DTI вычисляли значения ФА в 10 зонах обоих полушарий. Неврологический и функциональный статус оценивали в динамике по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и модифицированной шкале Рэнкина.

Результаты. Результат NIHSS при выписке ассоциирован с ФА в 4 зонах и СМК в 6 зонах из 10 интактного полушария. В ДПМ прогнозирования реабилитационного потенциала вошли следующие ключевые параметры, коррелирующие с показателем NIHSS при выписке (в порядке уменьшения значимости): показатель NIHSS при поступлении ($r=0,55$; $p<0,001$), размер очага ($r=0,42$; $p<0,001$), ФА контралатерального поясного пучка ($r=-0,28$; $p=0,007$) и СМК в белом веществе M2 ($r=-0,24$; $p=0,025$; $R^2=0,642$; $p(F)<0,001$).

Заключение. Кроме показателя NIHSS при поступлении и размера очага, значения ДПМ (ФА контралатерального поясного пучка, СМК в белом веществе) позволяют прогнозировать реабилитационный потенциал при ИИ.

Ключевые слова: диффузионно-тензорная томография; фракционная анизотропия; ASL-перфузия; скорость мозгового кровотока; ишемический инсульт; реабилитационный потенциал.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кайлева НА, Кулеш АА, Горст НХ и др. Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):28–35.

Role of the intact hemisphere in determining the rehabilitation potential in the acute period of ischemic stroke: a diffusion and perfusion model
Kaileva N.A.^{1,3}, Kulesh A.A.^{1,3}, Gorst N.Kh.¹, Bykova A.Yu.^{1,3}, Drobakha V.E.^{1,3}, Sobyenin K.V.², Shardakov I.N.², Shestakov V.V.¹

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; ²Institute of Continuum Mechanics, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia; ³Perm City Clinical Hospital Four, Perm, Russia

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; ²1, Academician Korolev St., Perm 614013; ³2, Kim St., Perm 614107

The promising approaches to determining the rehabilitation potential of ischemic stroke (IS) patients include an assessment of the microstructural integrity of the brain matter by diffusion tensor imaging (DTI), the main indicator of which is fractional anisotropy (FA). The role of the intact hemisphere in the rehabilitation process after IS remains a controversial subject. The hypothesis for the investigation is that the development of a diffusion and perfusion model (DPM) based on the assessment of FA in combination with data on cerebral blood flow velocity (CBFV) and the impact of the focus will be able to predict the patients' neurological status by the end of the acute period of IS.

Objective: to investigate the role of diffusion and perfusion characteristics of the intact hemisphere in determining the rehabilitation potential in the acute period of IS and to develop a prognostic DPM.

Patients and methods. The investigation enrolled 100 patients with IS and 10 individuals in the control group. All the examinees underwent brain MRI. Perfusion-weighted sequence without bolus injection of a contrast agent was used to quantify CBFV in 10 areas according to the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS). Values for FA in 10 areas of both hemispheres were calculated using DTI findings.

Neurological and functional statuses were evaluated over time with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and the modified Rankin scale.

Results. The NIHSS score at discharge was associated with FA and CBFV in 4 and 6 of the 10 areas of the intact hemisphere, respectively. DPM for predicting the rehabilitation potential included the key parameters correlating with a discharge NIHSS score (in order of decreasing the significance): admission NIHSS value ($r = 0.55$; $p < 0.001$), the size of a focus ($r = 0.42$; $p < 0.001$), FA in the contralateral cingulum bundle FA ($r = -0.28$; $p = 0.007$), and CBFV in M2 white matter [$r = -0.24$; $p = 0.025$; $R^2 = 0.642$; $p(F) < 0.001$].

Conclusion. In addition to the NIHSS score at admission, the size of a focus, DPM values (FA in the contralateral cingulum bundle and CBFV in the white matter) allow prediction of the rehabilitation potential in IS.

Key words: diffusion tensor imaging; fractional anisotropy; arterial spin labeling (ASL) perfusion; cerebral blood flow velocity; ischemic stroke; rehabilitation potential.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kaileva NA, Kulesh AA, Gorst NK, et al. Role of the intact hemisphere in determining the rehabilitation potential in the acute period of ischemic stroke: a diffusion and perfusion model. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):28–35.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-28-35

Реабилитационный потенциал пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), детерминирован множеством факторов, часть из которых (возраст, пол, социальный статус, тяжесть инсульта, сопутствующие заболевания и размер очага) хорошо изучены, однако не имеют высокой прогностической значимости ввиду того, что лишь косвенно отражают подлежащие патологические процессы [1, 2]. Большие надежды возлагаются на клинические, гуморальные, функциональные и структурные биомаркеры, непосредственно связанные с ключевыми моментами патогенеза инсульта. К таким маркерам относится оценка микроструктурной целостности головного мозга методом диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ; Diffusion Tensor Imaging, DTI), основным показателем которой служит фракционная анизотропия (ФА), отражающая интегральность параллельно-устроенных трактов. В целом установлено, что при инсульте имеет место снижение данного показателя в пределах белого вещества (БВ) пораженного полушария [3]. Известно, что ФА в различных зонах вовлеченной в очаг гемисферы, особенно задней ножки внутренней капсулы (ЗНВК), связана как с краткосрочным, так и с долгосрочным моторным прогнозом [4–6]. Восстановление двигательных функций, вероятно, обусловлено ремоделированием кортико-спинального тракта (КСТ) и/или вовлечением альтернативных моторных трактов вследствие спонтанной или стимулированной реабилитации нейропластичности. Поэтому DTI-метрики представляют собой перспективные клинические биомаркеры для прогнозирования двигательного восстановления, в том числе на фоне нейрореабилитации [7].

Мнения относительно роли противоположного полушария в процессе восстановления после инсульта остаются противоречивыми [8–10]. Известно, что в зеркальной очагу зоне в хроническую стадию по сравнению с острым периодом наблюдается снижение ФА БВ [11]. Моторные функции в восстановительном периоде заболевания коррелируют в том числе с ФА контралатерального КСТ, и у пациентов с лучшим восстановлением наблюдается более высокая по сравнению с контролем ФА обоих трактов, что свидетельствует о важности не только процесса дегенерации, но и ремоделирования [12]. Наконец, показано, что DTI-целостность интактного полушария влияет на когнитивный статус пациентов как в остром, так и в восстановительном периодах ИИ [13, 14].

Одним из способов оценки кровоснабжения мозга является бесконтрастная МР-перфузия по методу меченных спинов (Arterial Spin Labelling, ASL), которая позволяет измерить скорость мозгового кровотока (СМК). Ценность метода в острейшем периоде инсульта показана в отношении прогнозирования развития геморрагической трансформации [15], идентификации артериальной окклюзии [16], отбора пациентов для тромболитической терапии при наличии противопоказаний к контрастированию [17]. При этом ASL-перфузия имеет ряд преимуществ и за пределами терапевтического окна, так как позволяет охарактеризовать паренхиматозный, цереброваскулярный резерв и гипоперфузионный синдром [18]. Гипотеза настоящего исследования заключается в том, что создание основанной на указанных выше методиках диффузионно-перфузионной модели (ДПМ) позволит более точно, чем оценка классических предикторов, прогнозировать неврологический статус пациентов к концу острого периода ИИ.

Цель исследования — изучить роль диффузионно-перфузионных характеристик интактного полушария в совокупности с влиянием очага инфаркта в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ и построить прогностическую ДПМ.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов с ИИ и 10 лиц без инсульта и когнитивных нарушений, сопоставимых по основным характеристикам.

Критерии включения в исследование: острый период ИИ, верифицированного при помощи диффузионно-взвешенной последовательности (DWI) МРТ, возможность проведения запланированного объема МРТ-исследования головного мозга и наличие диагностически качественных изображений.

Критерии исключения: в исследование не включали умерших пациентов.

Всем больным выполняли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование согласно действующим порядку и стандарту оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения.

Неврологический статус пациентов оценивали при выписке с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), функционального статуса — с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (МШР).

Всем пациентам на 5–10-е сутки выполняли МРТ головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал в себя следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery); градиентную последовательность T2 SWAN (Star Weighted ANgiography); DWI со значением b-фактора 0 и 1000 с/мм². Полученные при МРТ изображения обрабатывали на рабочей станции AW VolumShare 5 с использованием основных (Viewer, Reformat) и специализированных (Ready View) программных приложений.

Размер очага инфаркта определяли на DWI по его максимальному диаметру (в мм). С помощью перфузионно-взвешенной последовательности без болюсного введения контрастного препарата (ASL) [18] количественно оценивали СМК в бассейне средней мозговой артерии в 10 зонах мозга в соответствии со шкалой ASPECTS. Данная 10-балльная шкала позволяет определить наличие или отсутствие ишемических изменений в 10 зонах мозга, в том числе в 6 регионах кровоснабжения средней мозговой артерии (M₁–M₆), хвостом ядра (С), островке (I), внутренней капсуле (IC) и чечевицеобразном ядре (L). В зонах M₁–M₆ оценка параметров мозгового кровотока проводилась отдельно в корковом и подкорковом веществе [19].

С целью изучения трактов и вычисления значений ФА была проведена последовательность для получения DTI с использованием 12 направлений измерения [20]. Полученные данные были обработаны в программе OsiriX v3.6.1 с помощью приложения DTI_{map} для построения карт ФА, приложения ADC_{map} для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а также программы 3D Sliserv 4.4 для трехмерного построения трактов головного мозга. Оценивали ФА КСТ (на уровне ЗНБК и моста), колена внутренней капсулы (КВК), передней ножки внутренней капсулы (ПНВК), поясного (ПП), верхнего продольного (ВПП) и нижнего фронтоокипитального (НФОП) пучков, валика мозолистого тела (ВМТ), очага и зоны в 3 см от него, а также симметричных участков интактного полушария.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и языка программирования Python 3. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2 . При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмана. В таблицах представлены медиана и межквартильный интервал. Модель множественной регрессии строилась методом пошаговой регрессии, значимость модели оценивали с применением критерия Фишера, значимость коэффици-

Таблица 1. СМК и ФА у пациентов, перенесших инсульт, и в группе контроля

Область исследования	Пациенты, перенесшие инсульт ИП*	КП**	Контроль***	p
3 см от очага	0,37 (0,33–0,42)	0,41 (0,35–0,45)	—	<0,001*–***
ЗНБК	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*–****
М3 кора	43,0 (33,5–55,9)	47,4 (38,5–57,5)	51,9 (46,7–60,0)	0,002*–*** 0,021*–**** 0,022*–****
М3 БВ	17,5 (14,6–22,8)	20,3 (14,8–24,3)	22,1 (19,5–28,5)	0,022*–*** 0,021*–****
М5 кора	48,4 (36,7–55,1)	50,7 (42,9–56,6)	55,2 (49,7–60,5)	0,021*–*** 0,037*–****
М5 БВ	24,0 (18,8–29,0)	27,0 (20,0–33,3)	26,8 (24,8–31,1)	0,036*–***
М6 кора	40,1 (24,5–53,1)	48,8 (36,6–58,0)	55,4 (47,0–66,3)	<0,001*–*** 0,010*–****

Примечание. ИП – ипсилатеральное полушарие; КП – контралатеральное полушарие.

ентов модели — критерия Стьюдента. Анализ опосредования выполняли методом Барена и Кенни.

Результаты. Возраст пациентов составлял от 30 до 86 лет (в среднем $67,3 \pm 11,1$ года). Среди включенных в анализ пациентов было 53 мужчины и 47 женщин. Тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении варьировалась от 1 до 26 баллов, достигая в среднем 5,5 (3–8) балла. 30 (30%) пациентам выполнен внутривенный тромболизис. По итогам обследования у 18 (18%) пациентов диагностирован атеротромботический, у 19 (19%) — кардиоэмболический, у 14 (14%) — лакунарный и у 49 (49%) — неуточненной этиологии ИИ. Минимальный размер острого инфаркта мозга составил 5 мм, максимальный — 80 мм, средний размер — 11 (5–24) мм.

Различия в СМК и ФА у пациентов, перенесших инсульт, и в группе контроля представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, пациенты с ИИ отличались от группы контроля более низкой ФА КВК и ПП на стороне очага, а также НФОП на противоположной стороне; более низкой СМК корковой части М₂ и М₆ на стороне очага, а также корковой и подкорковой частей М₃ интактного полушария. Во всех исследованных зонах ФА оказалась ниже на стороне пораженного полушария по сравнению с симметричными структурами. Более низкая перфузия пораженного полушария при сопоставлении с интактным наблюдалась в корковых частях М₃ и М₆, а также во всей зоне М₅. Взаимосвязь ФА и СМК в пределах интактного полушария, а также размера очага инфаркта отражена на рис. 1.

Как показано на рис. 1, ФА интактного полушария, в отличие от СМК, не связана с размером очага настоящего инсульта. При этом диффузия и перфузия оказались тесно взаимосвязаны. Траектами, микроструктура которых не ассоциирована с перфузией, явились КСТ на уровне ЗНВК и ПП.

Прежде чем перейти к оценке влияния ФА и СМК на реабилитационный потенциал, мы проанализировали роль наиболее сильных классических предикторов. Обнаружено, что возраст пациентов не связан с результатами NIHSS и МШР при выписке. При этом отмечена сильная корреляция итоговых показателей шкал с первоначальным уровнем неврологического дефицита ($r=0,55$; $p<0,001$; $r=0,36$; $p<0,001$), что абсолютно закономерно. Размер очага инфаркта также коррелировал с показателями NIHSS ($r=0,42$; $p<0,001$) и МШР ($r=0,41$; $p<0,001$) при выписке.

Далее были проанализированы отдельные корреляции показателей NIHSS и МШР при выписке с диффузионными и перфузионными метриками. Результат NIHSS при вы-

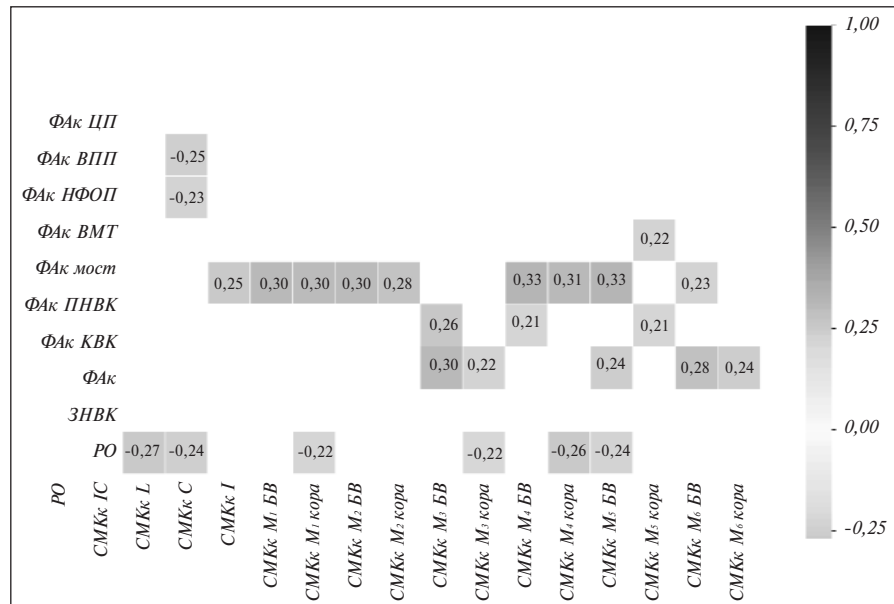


Рис. 1. Корреляционная матрица перфузионных и диффузионно-тензорных показателей. ФА_к — фракционная анизотропия в контралатеральном полушарии; РО — размер очага; СМК_к — скорость мозгового кровотока в контралатеральном полушарии. ЦП — цингулярный пучок. Цветовая шкала соответствует коэффициенту Спирмана при $p<0,05$

Таблица 2. Регрессионная модель, позволяющая прогнозировать результат NIHSS при выписке

Предикторы	Коэффициент	t-критерий Стьюдента	p (t)
Const	0,1808	4,039	0,000
NIHSS при поступлении	0,4881	6,491	0,000
ФА ПП	-0,3079	-4,774	0,000
Размер очага	0,2989	5,189	0,000
СМК М ₂ БВ	-0,1427	-2,118	0,037

Примечание. Скорректированная среднеквадратическая ошибка: $R^2=0,642$; $p(F)<0,001$.

писке был ассоциирован с ФА зоны интактного полушария, симметричной очагу инфаркта ($r=0,28$; $p=0,026$), ПНВК ($r=-0,21$; $p=0,049$), ЦП ($r=-0,28$; $p=0,007$) и НФОП ($r=-0,21$; $p=0,047$), а также СМК БВ М₂ ($r=-0,24$; $p=0,025$), коркового вещества и БВ М₃ ($r=-0,27$; $p=0,010$ и $r=-0,23$; $p=0,029$), М₄ ($r=-0,23$; $p=0,031$ и $r=-0,26$; $p=0,014$), коркового вещества М₅ ($r=-0,21$; $p=0,048$) и М₆ ($r=-0,26$; $p=0,013$), а также перфузией островка ($r=-0,30$; $p=0,007$). Результат МШР при выписке был связан с ФА зоны интактного полушария, симметричной очагу инфаркта ($r=0,32$; $p=0,010$), ФА ПП ($r=-0,25$; $p=0,015$) и СМК БВ М₂ ($r=-0,22$; $p=0,036$).

При помощи регрессионного анализа идентифицированы наиболее значимые предикторы результата NIHSS при выписке, влияние которых описано моделью множественной регрессии (табл. 2).

Таким образом, для прогнозирования результата NIHSS при выписке значимыми параметрами являются (в порядке уменьшения значимости): показатели NIHSS при поступлении, размер очага инфаркта, ФА контралатерального ПП и СМК в БВ М₂. Результаты сравнения полученной

Таблица 3. Сравнение классической модели и ДПМ

Параметр	Классическая модель	ДПМ
R ²	0,456	0,642
p(F)	<0,001	<0,001
max p(t)	0,068	0,037

ДПМ с классической моделью, описывающей влияние значения NIHSS при поступлении и размера инфаркта, представлены в табл. 3.

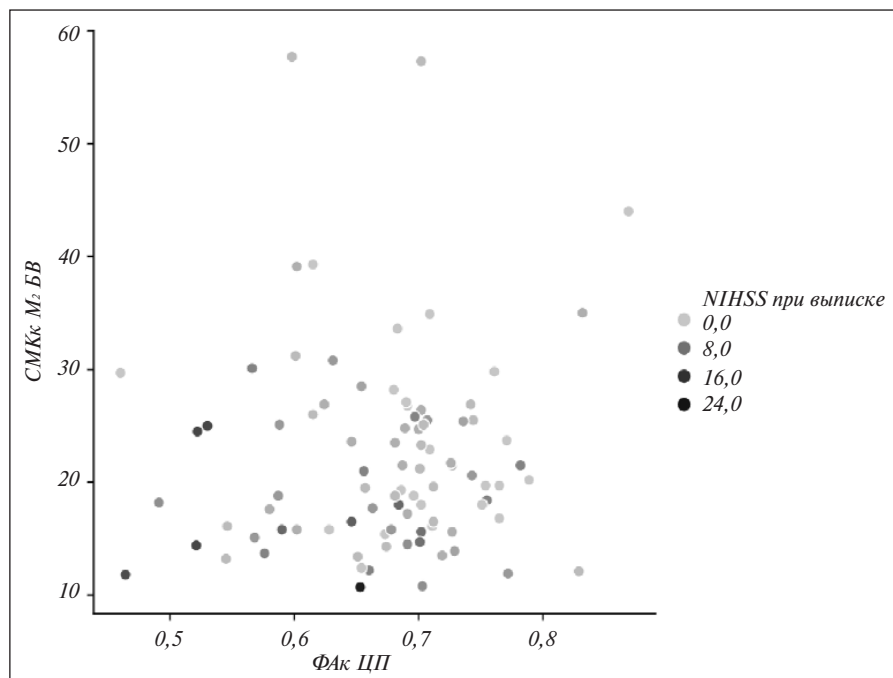


Рис. 2. Распределение значений NIHSS при выписке в зависимости от диффузионно-перфузионных признаков

Как показано в табл. 3, разработанная ДПМ обладает меньшей погрешностью, все коэффициенты модели значимы [$p(t) < 0,05$] и она может быть использована для предсказания результата NIHSS при выписке.

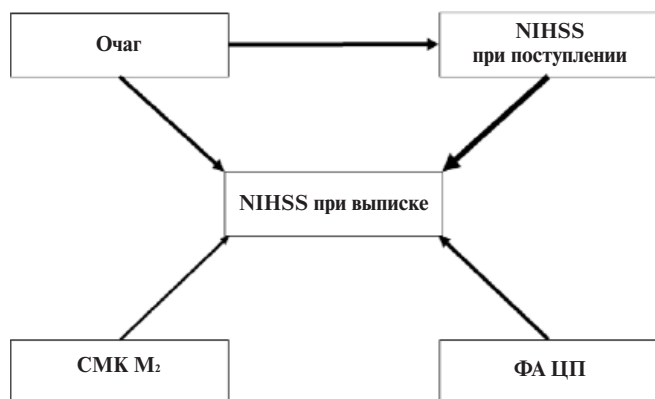


Рис. 3. Итоговая ДПМ после проведения анализа опосредования. Толщина стрелки условно отражает силу влияния фактора

Следующим этапом исследования стала оценка распределения значений NIHSS при выписке в зависимости от диффузионно-перфузионных признаков (рис. 2). На рис. 2 видно, что в области высоких значений ФА ЦП и СМК М₂ отсутствуют высокие значения NIHSS, соответствующие выраженному неврологическому дефициту.

На заключительном этапе работы выполнен анализ опосредования признаков, который показал, что значения NIHSS при поступлении примерно наполовину опосредует влияние размера очага на результат NIHSS при выписке (рис. 3).

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что учет диффузионно-тензорных и перфузионных характеристик интактного полушария в дополнение к оценке размера очага инфаркта и выраженности неврологического дефицита при поступлении позволяет прогнозировать степень неврологического дефицита при завершении первого этапа лечения и реабилитации.

Пациенты в остром периоде ИИ отличались сниженной по сравнению с контрольной группой ФА (КВК, ПП и НФОП) и СМК (М₂, М₃ и М₆), причем в пределах интактного полушария наблюдались дезинтеграция НФОП и гипоперфузия в зоне М₂. По сравнению с контралатеральной очагу гемисферой в пределах пораженного полушария зафиксированы снижение ФА всех изученных трактов, а также относительная гипоперфузия в зонах М₂, М₃ и М₆, что, безусловно, отражает влияние очага инфаркта. Именно по этой причине при построении ДПМ ФА и СМК ипсилатерального полушария были исключены как заведомо зависимые величины.

Напротив, диффузионно-тензорные характеристики интактного полушария не зависели от влияния очага инфаркта. Примечательно, что, несмотря на проведение МРТ за пределами острейшего периода (5–7-е сутки инсульта), выявлены множественные обратные корреляции между перфузией интактного полушария и размером очага. Данный факт может свидетельствовать как о влиянии инсульта на глобальный перфузионный статус (компенсаторное изменение мозгового кровотока), так и о развитии инсульта на фоне уже сниженной перфузии (чем больше ее выраженность, тем крупнее очаг). Для решения данного вопроса необходимо проведение дальнейших исследований с детальным анализом продемонстрированных ассоциаций у пациентов с разными механизмами развития инсульта (кардиоэмболическим, на фоне одно- и двустороннего стеноза сонных артерий, лакунарного).

Исследование показало, что ФА и СМК в пределах контралатерального полушария тесно взаимосвязаны, хотя судить о направленности данной ассоциации не представляется возможным: снижение перфузии может служить как причиной дезинтеграции белого вещества, так и следствием атрофических изменений (уменьшение потребности в перфузии меньшего объема мозговой ткани) [21]. Наибольшее

число диффузионно-перфузионных ассоциаций характерно для КСТ на уровне моста, ПНБК и КВК. Целостность КСТ на уровне КВК и ПНБК, как ни парадоксально, сопряжена не с ганглионарной перфузией, а со СМК зон М₁–М₃ и даже М₄–М₆. ФА КСТ на уровне моста в значительной степени соотносится с полушарной перфузией на всех уровнях, что, вероятно, свидетельствует о вторичном поражении пучка (нейровоспаление, валлерова дегенерация) [22, 23]. Можно предположить, что микроструктура КСТ на уровне моста является интегральным маркером влияния повреждающих факторов (в данном случае гипоперфузии) на выше лежащие отделы пирамидного пути. Не менее интригующим является отсутствие диффузионно-перфузионных коррелятов для ЗНБК. Возможно, что чрезвычайно высокая функциональная значимость данной интегральной проводниковой структуры определяет ее перфузионную привилегированность. Так, кровоснабжение ЗНБК осуществляется сразу двумя мощными системами перфорантов — от средней мозговой и передней ворсинчатой артерий [24].

Также важно, что перфузионно независимой явилась микроструктура ПП, который представляет собой длинный сложно устроенный интрацеребральный пучок, соединяющий лобную, теменную и медиальную височную доли, а также подкорковые ядра и поясную извилину. Тракт участвует в реализации исполнительных функций, в частности когнитивного контроля, эмоций, боли и эпизодической памяти, а нарушение его структуры наблюдается при таких заболеваниях, как шизофрения, депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, аутизм, умеренные когнитивные нарушения и болезнь Альцгеймера [25]. Примечательно, что ФА ПП достигает пика лишь к 42 годам, что объясняет его важность в формировании когнитивных и эмоциональных навыков в течение жизни и участие в развитии соответствующих заболеваний [26]. По этой же причине ПП можно рассматривать как один из маркеров церебрального резерва [27–29].

При построении ДПМ сначала было учтено влияние размера очага и выраженности неврологического дефицита при поступлении в стационар на неврологический и функциональный исход, которое оказалось предсказуемо значимым. При оценке отдельных ассоциаций итогового результата NIHSS с диффузионными и перфузионными показателями также получен ряд интересных фактов. Так, более высокая степень неврологического дефицита после завершения первого этапа лечения сопряжена с большей ФА зоны, расположенной зеркально по отношению к очагу инфаркта, меньшей ФА ПНБК, ПП и НФОП и большей СМК в ганглионарных и супраганглионарных зонах. Известно, что повышение ФА трактов белого вещества, наблюдаемое вслед за ее снижением в острую фазу инсульта, может отражать такие саногенетические процессы, как реорганизация, ангиогенез и усиление нейрональных связей [12, 9, 30]. Наблюдаемые в контралатеральном полушарии изменения могут носить компенсаторный [8, 10, 31] или же дезадаптивный [32, 33] характер. Значительная асимметрия ФА КСТ, возможно, отражает нарушение баланса между ипси- и контралатеральными частями моторной системы [34].

Положительная ассоциация неврологического исхода с высокой ФА зеркальной очагу зоны может отражать компенсаторное вовлечение контралатеральной гемисферы у пациентов с более выраженным поражением ипсилатерального КСТ [35]. Данная гипотеза подтверждается результата-

ми исследования с использованием функциональной МРТ, в котором продемонстрировано, что моторное восстановление через 4–26 мес после ИИ ассоциировано с лучшей межполушарной связанностью первичной моторной коры с сохранением ингибиторных влияний ипсилатерального отдела на контралатеральный [32]. Полученные данные согласуются также с результатами исследования, показавшего, что в течение контрольного периода у пациентов, у которых реабилитацию проводили с использованием интерфейса «мозг — компьютер», повышение ФА контралатерального КСТ коррелирует с большим ограничением жизнедеятельности вследствие инсульта (Stroke Impact Scale), тогда как в течение периода тренинга повышение данного показателя связано с увеличением ФА волокон мозолистого тела, что указывает на компенсаторный характер данных изменений. Авторы исследования заключили, что при отсутствии тренинга смещение структурного баланса в сторону контралатерального КСТ ассоциировано с худшими показателями моторных функций [36]. Возможность функциональной перестройки проводящих путей контралатерального полушария подтверждается также данными, согласно которым у пациентов со снижением ДТИ-целостности ипсилатерального КСТ наблюдается большая «производительность» противоположного тракта по результатам транскраниальной магнитной стимуляции [37].

Показатели МШР связаны с микроструктурой зеркальной очагу зоны, ПП и перфузией М₃. Дальнейшая ДПМ разрабатывалась только для значений NIHSS при выписке. В процессе регрессионного анализа показано, что для прогнозирования результата шкалы значимыми являются: результат NIHSS при поступлении, размер очага инфаркта, ФА контралатерального ПП и СМК в БВ М₂ (часть височной доли, расположенная латерально от островковой ленты). Изменения перфузионного статуса БВ височной доли объясняют когнитивными и эмоциональными нарушениями. Гипоперфузия этого региона наблюдается уже на доклинических стадиях шизофрении, а также при болезни Альцгеймера и связанных с ней речевых нарушениях [38, 39], кроме того, показано, что степень снижения перфузии в БВ височной доли является значимым предиктором тяжести синдрома игнорирования [40]. Следует отметить, что снижение диффузионно-перфузионного церебрального резерва отчасти обусловлено развивающейся параллельно инсульту церебральной болезнью мелких сосудов, а также воздействием сердечно-сосудистых факторов риска, в частности артериальной гипертензии, начинающих действовать задолго до мозговой катастрофы [41–43].

Полученная модель оказалась точнее «классической», учитывающей лишь влияние тяжести инсульта и размера очага. Согласно разработанной ДПМ, у пациентов с высокими диффузионно-перфузионными показателями не наблюдалось высоких значений NIHSS при выписке. Заключительным этапом разработки модели явился анализ опосредования признаков, который показал, что значения NIHSS при поступлении примерно наполовину опосредуют влияние размера очага по данным NIHSS при выписке, что абсолютно закономерно. Тем не менее исключение из модели единственного клинического фактора ухудшало ее качество, подчеркивая, что тяжесть инсульта при поступлении в стационар является интегральным показателем, обусловленным влиянием множества причин, не учтенных в ДПМ.

Заключение. Таким образом, в результате исследования создана ДПМ, учитывающая независимое влияние на степень неврологического дефицита при выписке четырех факторов: изначальной тяжести инсульта (клинический ин-

дикатор), размера очага (макроструктурный индикатор), перфузии зоны M_2 (перфузионный индикатор) и микро-структуры ПП интактного полушария (индикатор церебрального резерва).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, et al. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke*. 2011 May;42(5):1482-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604090.
2. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):1011-1019. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015790
3. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2176-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e318202013a
4. Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2016-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000382.
5. Song J, Nair VA, Young BM, et al. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology. *Front Hum Neurosci*. 2015 Apr 27; 9:195. doi: 10.3389/fnhum.2015.00195. eCollection 2015.
6. Koyama T, Marumoto K, Miyake H, Domen K. Relationship between diffusion tensor fractional anisotropy and motor outcome in patients with hemiparesis after corona radiata infarct. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov; 22(8):1355-60. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.017
7. Puig J, Blasco G, Schlaug G, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*. 2017 Apr;59(4):343-351. doi: 10.1007/s00234-017-1816-0. Epub 2017 Mar 14.
8. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, et al. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain*. 2002 Dec;125(Pt 12):2731-42.
9. Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*. 2012 May;33(5):1040-51. doi: 10.1002/hbm.21266. Epub 2011 Apr 29.
10. Young BM, Nigogosyan Z, Walton LM, et al. Changes in functional brain organization and behavioral correlations after rehabilitative therapy using a brain-computer interface. *Front Neuroeng*. 2014 Jul 15;7:26. doi: 10.3389/fneng.2014.00026. eCollection 2014.
11. Granziera C, Ay H, Koniak SP, et al. Diffusion tensor imaging shows structural remodeling of stroke mirror region: results from a pilot study. *Eur Neurol*. 2012;67(6):370-6. doi: 10.1159/000336062. Epub 2012 May 17
12. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp*. 2009 Nov;30(11):3461-74. doi: 10.1002/hbm.20770.
13. Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. Cytokine Response, Tract-Specific Fractional Anisotropy, and Brain Morphometry in Post-Stroke Cognitive Impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):1752-1759. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.004. Epub 2018 Mar 30.
14. Dacosta-Aguayo R, Grana M, Fernandez-Andujar M, et al. Structural integrity of the contralesional hemisphere predicts cognitive impairment in ischemic stroke at three months. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1):e86119. doi: 10.1371/journal.pone.0086119.
15. Yu S, Liebeskind DS, Dua S, et al; UCLA Stroke Investigators. Posts ischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Mar 31;35(4): 630-7. doi: 10.1038/jcbfm.2014.238.
16. Majer M, Mejdoubi M, Schertz M, et al. Raw arterial spin labeling data can help identify arterial occlusion in acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2015;46(6):e141-e144. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008496
17. Bokkers RP, Hernandez DA, Merino JG, et al; National Institutes of Health Stroke Natural History Investigators. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke*. 2012 May;43(5): 1290-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589234. Epub 2012 Mar 15.
18. Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, et al. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*. 2015 Dec;57(12):1181-202. doi: 10.1007/s00234-015-1571-z. Epub 2015 Sep 9.
19. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000 May 13;355(9216): 1670-4.
20. Woo-Suk T, Byung-Joo H, Sung-Bom P, et al. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. *J Clin Neurol*. 2018 Apr;14(2): 129-140. doi: 10.3988/jcn.2018.14.2.129.
21. Wardlaw JM, Doubal FN, Eadie E, et al. Little association between intracranial arterial stenosis and lacunar stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(1):12-8. doi: 10.1159/000319773. Epub 2010 Oct 28.
22. Reijmer YD, Freeze WM, Leemans A, Biessels GJ; Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group. The effect of lacunar infarcts on white matter tract integrity. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2019-21. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001321.
23. Werring DJ, Toosy AT, Clark CA, et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2): 269-72.
24. Tatu L, Moulin T, Vuillier F, Bogousslavsky J. Arterial territories of the human brain. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:99-110. doi: 10.1159/000333602. Epub 2012 Feb 14.
25. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep; 92:104-127. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008. Epub 2018 May 16.
26. Lebel C, Gee M, Camicioli R, et al. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*. 2012 Mar;60(1):340-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094. Epub 2011 Dec 8.
27. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov; 11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
28. Ray NJ, Metzler-Baddeley C, Khondoker MR, et al. Cholinergic basal forebrain structure influences the reconfiguration of white matter connections to support residual memory in mild cognitive impairment. *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):739-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3617-14.2015.
29. Reil JC. Untersuchungen über den Bau des grossen Gehirns im Menschen. *Arch Physiol*. 1809;9:136-208.
30. Fan YT, Lin KC, Liu HL, et al. Changes in structural integrity are correlated with motor and functional recovery after post-stroke rehabilitation. *Restor Neurol Neurosci*. 2015;33(6): 835-44. doi: 10.3233/RNN-150523.
31. Liu Z, Li Y, Zhang X, et al. Contralesional axonal remodeling of the corticospinal system in adult rats after stroke and bone marrow stromal cell treatment. *Stroke*. 2008 Sep;39(9): 2571-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.511659. Epub 2008 Jul 10.
32. Fregni F, Pascual-Leone A. Hand motor recovery after stroke: tuning the orchestra to improve hand motor function. *Cogn Behav Neurol*. 2006 Mar;19(1):21-33.
33. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Dec;10(12):861-72. doi: 10.1038/nrn2735. Epub 2009 Nov 4.
34. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, et al. Functional potential in chronic stroke patients

depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007 Jan;130(Pt 1):170–80.

35. Young BM, Stamm JM, Song J, et al. Brain-Computer Interface Training after Stroke Affects Patterns of Brain Behavior Relationships in Corticospinal Motor Fibers. *Front Hum Neurosci*. 2016 Sep 16;10:457. eCollection 2016.
36. Chen JL, Schlaug G. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke. *Front Neurol*. 2013 Nov 7;4:178. doi: 10.3389/fneur.2013.00178. eCollection 2013.
37. Cunningham DA, Machado A, Janini D, et al. Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Apr;96(4 Suppl):S94–103. doi: 10.1016/j.apmr.2014.07.419. Epub 2014 Sep 3
38. Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, et al. Characteristic brain hypoperfusion by 99mTc-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with the first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2010 Oct; 25(6):361–5. doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.12.005. Epub 2010 Jul 7
39. Huang CW, Hsu SW, Chang YT, et al. Cerebral Perfusion Insufficiency and Relationships with Cognitive Deficits in

Alzheimer's Disease: A Multiparametric Neuroimaging Study. *Sci Rep*. 2018 Jan 24;8(1): 1541. doi: 10.1038/s41598-018-19387-x

40. Shirani P, Thorn J, Davis C, et al. Severity of Hypoperfusion in Distinct Brain Regions Predicts Severity of Hemispatial Neglect in Different Reference Frames. *Stroke*. 2009 Nov; 40(11):3563–3566. doi: 10.1161/STROKEAHA. 109.561969
41. Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ и др. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(1):24–31. [Kulesh AA, Kaileva NA, Gorst NK, et al. Svyaz' A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1): 24–31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-24-31
42. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диаг-

ностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):20–6. [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):20–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26

43. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17–23. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17–23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23

Поступила 12.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.