

Кулеш А.А.<sup>1,2</sup>, Дробаха В.Е.<sup>1,2</sup>, Собянин К.В.<sup>3</sup>, Куликова С.П.<sup>4</sup>, Быкова А.Ю.<sup>1,2</sup>, Кайлева Н.А.<sup>1,2</sup>,  
 Монак А.А.<sup>1</sup>, Шардаков И.Н.<sup>3</sup>, Шестаков В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; <sup>2</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия; <sup>3</sup>ФГБУН «Институт механики сплошных сред» Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия;

<sup>4</sup>НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

<sup>1</sup>614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; <sup>2</sup>614107, Пермь, ул. Ким, 2; <sup>3</sup>614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1; <sup>4</sup>101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

## Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта

Фракционная анизотропия (FA), оцененная с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (дМРТ), рассматривается в качестве перспективного биомаркера при ишемическом инсульте (ИИ). В основе настоящего исследования лежит предположение, что оценка показателей FA различных трактов белого вещества головного мозга позволит прогнозировать основные аспекты реабилитационного потенциала даже без определения структурно-функциональной основы данных влияний.

**Цель исследования** – изучить диагностическую значимость изменения показателей FA для оценки различных аспектов реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ.

**Пациенты и методы.** Обследовано 100 пациентов с ИИ и 10 лиц без инсульта и когнитивных нарушений. Всем больным выполняли дМРТ, оценивали индикаторы реабилитационного потенциала на 3-й, 10-й день заболевания и при выписке.

**Результаты и обсуждение.** Наибольшей ценностью в отношении функционального исхода острого периода ИИ обладают показатели FA ипсилатеральных верхнего продольного и цингулярного пучков, FA и размер очага инфаркта, асимметрия FA (rFA) цингулярного пучка, кортико-спинального тракта (на уровне колена внутренней капсулы и моста) и передней ножки внутренней капсулы, а также FA валика мозолистого тела и колена внутренней капсулы интактного полушария. Микроструктура данных зон детерминирует состояние большинства реабилитационных доменов. В отношении глобального исхода целостность ассоциативных трактов пораженного полушария обладает большей ценностью по сравнению с микроструктурой интактного полушария и rFA. Тракты интактного полушария имеют особое значение для восстановления сложных реабилитационных сфер, таких как когнитивный статус, бытовые и социальные навыки, что необходимо для обеспечения независимости пациента.

**Заключение.** Показатели FA исследованных трактов представляются приемлемым для клинической практики биомаркером различных аспектов реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; фракционная анизотропия; реабилитационный потенциал.

**Контакты:** Алексей Александрович Кулеш; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Для ссылки:** Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Собянин КВ и др. Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):26–34.

### Role of cerebral reserve assessed using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in determining the rehabilitation potential of acute ischemic stroke

Kulesh A.A.<sup>1,2</sup>, Drobakha V.E.<sup>1,2</sup>, Sobyenin K.V.<sup>3</sup>, Kulikova S.P.<sup>4</sup>, Bykova A.Yu.<sup>1,2</sup>, Kaileva N.A.<sup>1,2</sup>, Monak A.A.<sup>1</sup>,  
 Shardakov I.N.<sup>3</sup>, Shestakov V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; <sup>2</sup>City Clinical Hospital Four, Perm, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Continuum Mechanics, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia; <sup>4</sup>Higher School of Economics, Moscow, Russia

<sup>1</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; <sup>2</sup>2, Kim St., Perm 614107; <sup>3</sup>1, Academician Korolev St., Perm 614013;

<sup>4</sup>20, Myasnitskaya St., Moscow 101000

Fractional anisotropy (FA) estimated using diffusion tensor magnetic resonance imaging (dMRI) is considered as a promising biomarker in ischemic stroke (IS). The basis of this study is the assumption that the assessment of FA indices for different white matter tracts will be able to predict the main aspects of the rehabilitation potential even without determining the structural and functional bases of these influences.

**Objective:** to study the diagnostic significance of changes in FA indices to assess various aspects of the rehabilitation potential in acute IS.

**Patients and methods.** Examinations were made in 100 patients with IS and in 10 individuals without stroke and cognitive impairment. All the patients underwent dMRI and assessments of rehabilitation potential indicators on days 3 and 10 of the disease and at discharge.

**Results and discussion.** The indices of FA of the ipsilateral upper longitudinal and cingulum bundles, FA and the size of an infarct focus, asymmetry of FA of the cingulum bundle (rFA), corticospinal tract (at the level of the knee of the internal capsule and bridge) and the anterior limb of the internal capsule, as well as the FA of the splenium and knee of the internal capsule of the intact hemisphere are of the most value for the functional outcome of acute IS. The microstructure of these zones determines the state of most rehabilitation domains. With respect to global outcome, the integrity of the associative tracts of the affected hemisphere is more valuable than the microstructure of the intact hemisphere and rFA. The tracts of the intact hemisphere are of particular importance for the restoration of complex rehabilitation spheres, such as cognitive status and daily living and social skills, which is necessary to ensure patient independence.

**Conclusion.** The FA indices of the tracts under study seem to be a clinically acceptable biomarker of various aspects of the rehabilitation potential in acute IS.

**Keywords:** ischemic stroke; diffusion-weighted magnetic resonance imaging; fractional anisotropy; rehabilitation potential.

**Contact:** Aleksey Aleksandrovich Kulesh; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**For reference:** Kulesh AA, Drobakha VE, Sobyenin KV, et al. Role of cerebral reserve assessed using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in determining the rehabilitation potential of acute ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3):26–34.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-3-26-34

Успешность реабилитации пациента после ишемического инсульта (ИИ) выражается в нормализации различных аспектов функционирования, основными из которых в остром периоде заболевания являются: двигательные навыки, в частности функция кисти и ходьба, постуральные и когнитивные способности, определяющие, в свою очередь, сохранность бытовых и инструментальных навыков и степень независимости пациента от окружающих. Все больше исследований демонстрируют высокий потенциал диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (дМРТ) как современной методики для неинвазивной количественной оценки микроструктурной целостности белого вещества головного мозга.

Одной из основных областей применения диффузионно-тензорной визуализации с расчетом показателей диффузионного тензора (в частности, фракционной анизотропии – Fractional anisotropy, FA) является прогностическая оценка восстановления двигательных функций после перенесенного ИИ. Нейрофизиологические и структурные нейровизуализационные исследования убедительно показывают, что двигательный исход инсульта строго зависит от интегральности моторных волокон, а степень поражения кортико-спинального тракта (КСТ) ограничивает восстановление функций [1]. FA – наиболее распространенный показатель дМРТ, отражающий степень пространственной ограниченности диффузии молекул воды в зависимости от направления. Если более высокие значения FA наблюдаются при сохранности аксонов и миелиновой оболочки проводящих путей, то снижение данных показателей свидетельствует о нарушении их целостности [2]. Установлено, что при инсульте имеет место снижение интегральности белого вещества, проявляющееся уменьшением FA в нисходящих КСТ в задней ножке внутренней капсулы (ЗНВК) [3].

В последнее десятилетие была доказана ценность FA и других показателей диффузионного тензора, таких как средняя (MD), аксиальная (AxD) и радиальная (RxD) диффузионность, при оценке КСТ как предикторов восстановления двигательных функций [4, 5]. Так, отношение значений FA КСТ на уровне ножки мозга или моста на стороне очага к FA интактного КСТ (rFA), оцененное в подострую или хроническую фазу инсульта, ассоциировано с выраженностью двигательного дефицита через 3 мес [6, 7]. Более низкими были показатели отношения значений FA КСТ на уровне ножки мозга или моста на стороне очага в сравнении

с отношением значений FA интактного КСТ. Асимметрия значений FA лежит в основе алгоритма прогнозирования функции руки PREP [8], хотя в его второй версии (PREP2) она уступила место моторным вызванным потенциалам [9]. Для прогнозирования восстановления речи после инсульта определенную ценность имеет изучение интегральности дугообразного пучка [10]. В предыдущих исследованиях мы определяли роль нарушения микроструктуры различных проводников в развитии постинсультных когнитивных нарушений (КН) [11, 12].

Роль FA в прогнозировании восстановления других реабилитационных доменов на сегодняшний день исследована недостаточно. С одной стороны, это представляется закономерным ввиду невозможности структурной детерминации столь сложных функциональных сфер, с другой же – в рутинной практике необходим прагматический инструмент прогнозирования основных компонентов реабилитационного потенциала, применение которого в первые 10 дней инсульта позволяло бы индивидуально планировать дальнейшую реабилитацию и необходимые ресурсы. В основе настоящего исследования лежит идея, что оценка показателей FA различных проводящих путей белого вещества головного мозга позволит прогнозировать основные аспекты реабилитационного потенциала даже без определения структурно-функциональной основы данных влияний.

**Цель исследования** – изучить значимость показателей FA по данным дМРТ как индикатора различных аспектов реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ.

**Пациенты и методы.** Обследовано 100 пациентов с ИИ и 10 лиц без ИИ и КН, сопоставимых по основным характеристикам. *Критериями включения* в исследование служили: возможность проведения пациенту полноценного МРТ-исследования с полным комплексом рассматриваемых нейровизуализационных методик; острый период ИИ.

Всем больным выполняли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с действующими порядком и стандартом оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения. У всех больных оценивали индикаторы реабилитационного потенциала по доменам на 3-й, 10-й день заболевания и при выписке: выраженность неврологического дефицита (шкала инсульта Национального института здоровья США – National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), функцию кисти (шкала Френчай), постуральные функции

(шкала Берга), ходьбу (индекс Хаузера), мобильность (индекс мобильности Ривермид, ИМП), когнитивные функции (Монреальская шкала оценки когнитивных функций – Montreal Cognitive Assessment, MoCA), двигательные и интеллектуальные навыки (Functional Independence Measure, FIM) и степень ограничения жизнедеятельности (модифицированная шкала Рэнкина).

Всем пациентам на 5–10-е сутки проводили МРТ головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR355 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); для оценки трактов и вычисления значений FA – диффузионно-тензорную последовательность (DTI) со значением b-фактора 0 и 1000 с/мм<sup>2</sup>, с измерением диффузионной способности молекул воды по 12 направлениям и изотропным вокселем 5 мм. 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 вручную на диффузионно-взвешенных изображениях по максимальному диаметру (в мм). Полученные данные были обработаны в программе OsiriX v 5.8.2 с использованием приложения DTImap для построения карт FA, приложения ADCmap для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а также программы 3D Sliser v 4.10 для трехмерного построения трактов головного мозга. Оценивали FA КСТ (на уровне ЗНВК и моста), колена внутренней капсулы (КВК), передней ножки внутренней капсулы (ПНВК), поясного (цингулярного, ЦП), верхнего продольного (ВПП) и нижнего фронтально-окципитального (НФОП) пучков, валика мозолистого тела (ВМТ), очага и зоны в 3 см от него, а также симметричных участков интактного полушария. Путем деления показателей FA пораженного полушария

на показатели FA интактного в каждой зоне рассчитана асимметрия FA (rFA).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0, библиотек Pandas, Scipy и Statsmodels. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия  $\chi^2$ . Для проведения корреляционного анализа применяли корреляцию Спирмена. Для исключения возможной линейной зависимости между клиническими шкалами использовали метод главных компонент. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Регрессионный анализ клинических шкал проводили обобщенным методом наименьших квадратов, качество модели оценивали по F-критерию Фишера и коэффициенту детерминации, значимость коэффициентов модели – по t-критерию Стьюдента. Анализ опосредования выполняли по Барену и Кенни [13], значимость опосредования оценивали по z-критерию Фишера.

**Результаты.** Возраст обследованных пациентов варьировался от 30 до 86 лет (среднем 68,3±11,1 года). Среди включенных в анализ пациентов было 53 мужчины и 47 женщин. Тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении составляла от 1 до 26 баллов, достигая в среднем 5,5 (3–8) балла. 30 (30%) пациентам выполнен внутривенный тромболизис. 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 – 11 (5–24) мм. У 65 (65%) пациентов очаг инфаркта мозга располагался в бассейне средней мозговой артерии, у 13 (13%) – в бассейне задней мозговой артерии и у 22 (22%) – в стволе головного мозга или мозжечке.

Различия показателей FA у пациентов, перенесших ИИ, и группы контроля представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели FA в группах ИИ и контроля

Зона	Группа ИИ		Группа контроля	p(И-К)/p(И-контроль)/p(К-контроль)
	И	К		
3 см 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/NS/NS
КВК	0,68 (0,62–0,72)	0,70 (0,67–0,75)	0,72 (0,69–0,77)	0,001/0,006/NS
ПНВК	0,64 (0,60–0,70)	0,68 (0,64–0,71)	0,71 (0,69–0,72)	0,008/0,004/NS
Мост	0,61 (0,53–0,66)	0,65 (0,58–0,70)	0,59 (0,52–0,62)	<0,001/NS/NS
ЦП	0,65 (0,62–0,70)	0,70 (0,65–0,73)	0,71 (0,65–0,72)	<0,001/0,026/NS
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/NS

rFA

НФОП	0,93 (0,85–1,06)	1,02 (1,0–1,05)	0,029/NS/NS
ВПП	0,92 (0,86–1,07)	1,01 (1,0–1,06)	0,033/NS/NS

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: И – ипсилатеральное, К – контралатеральное полушарие; NS – корреляции статистически незначимы.

Таблица 2. Корреляции значений FA и rFA с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала

Показатель	NIHSS	ИМР	Берга	Результаты клинических шкал		МоСА	FIM	Ранкина
				Хаузера	Френчай			
Очаг. размер	0,43; <0,001	-0,32; 0,002	-0,34; 0,006	NS	-0,35; 0,002	-0,39; 0,002 <sup>3-10</sup> -0,45; 0,0003	NS	0,33; 0,001
3 см от очага	NS	NS	NS	NS	-0,29; 0,039	NS	NS	NS
3	0,27; 0,032	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,30; 0,014
rFA	NS	NS	NS	NS	-0,29; 0,039	NS	NS	NS
ЗНВК:								
rFA	-0,27; 0,007	0,26; 0,012	NS	NS	NS	NS	NS	-0,25; 0,013
ПНВК:								
И	-0,34; 0,001	0,27; 0,009	NS	NS	NS	0,25; 0,019	NS	-0,25; 0,017
К	0,26; 0,026 <sup>3-10</sup> 0,24; 0,038 <sup>3-9</sup>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
rFA	-0,22; 0,029	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,21; 0,039
КВК:								
И	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,25; 0,015
К	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,32; 0,020	NS
rFA	NS	0,34; 0,007 <sup>3-10</sup>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ЦП:								
И	NS	NS	0,27; 0,035	NS	NS	NS	NS	NS
К	0,27; 0,021 <sup>3-10</sup> -0,28; 0,007	0,28; 0,007	NS	NS	0,30; 0,008	NS	0,45; 0,001	-0,22; 0,030
rFA	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,28; 0,037	NS
НФФП:								
И	NS	NS	NS	NS	0,30; 0,010	NS	NS	NS
К	-0,21; 0,044	NS	NS	NS	NS	NS	0,34; 0,010 <sup>0-9</sup> 0,36; 0,008	NS
rFA	NS	NS	NS	NS	0,34; 0,002	NS	NS	NS
ВПП:								
И	-0,35; 0,001	0,32; 0,002	0,26; 0,046 <sup>3-10</sup> 0,38; 0,002	-0,46; 0,0004 <sup>3-10</sup> -0,41; 0,002 <sup>3-8</sup> -0,44; 0,001 -0,32; 0,016 <sup>3-10</sup> -0,29; 0,031 <sup>3-8</sup>	0,33; 0,004	NS	0,27; 0,049 <sup>3-8</sup>	-0,32; 0,002
К	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
rFA	-0,30; 0,004	0,24; 0,023	0,31; 0,014	-0,30; 0,024 <sup>3-10</sup> -0,27; 0,044 <sup>3-8</sup> -0,27; 0,047	0,38; 0,001	NS	NS	-0,28; 0,007
ВМТ:								
И	-0,22; 0,036	NS	NS	NS	NS	0,24; 0,025	0,36; 0,007 <sup>0-8</sup>	NS
К	NS	NS	NS	NS	0,25; 0,030	NS	NS	NS
rFA	NS	NS	NS	NS	NS	0,27; 0,033 <sup>3-10</sup>	0,26; 0,048 <sup>0-8</sup>	NS

Примечание. 3 – зеркально очагу. Надстрочными цифрами показана динамика результатов шкалы: <sup>3</sup> – на 3-й день, <sup>10</sup> – на 10-й день, <sup>9</sup> – при выписке.

Как показано в табл. 1, пациенты с ИИ отличались от пациентов группы контроля более низкими значениями FA КВК и ЦП на стороне очага, а также НФОП на противоположной стороне. Во всех исследованных зонах показатели FA были ниже на стороне пораженного полушария по сравнению с симметричными структурами. Более низкая по сравнению с контролем gFA зафиксирована в зонах НФОП и ВПП.

Проанализированы корреляции значений FA и gFA с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала (табл. 2, рис. 1).

Как следует из табл. 2, наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками характерно для показателей FA ипсилатерального ВПП, gFA данного тракта и FA контралатерального ЦП. Согласно рейтингу исследованных зон, основанному на силе корреляционных зависимостей с реабилитационными метриками, наибольшей клинической значимостью обладали показатели FA ВПП на стороне очага (рис. 1, а).

Анатомическое расположение ВПП, преимущественно соединяющего кору лобной и теменной долей, а также других исследованных трактов, предрасполагает к их повреждению при ИИ в бассейне средней мозговой артерии (рис. 2). По этой причине из корреляционной матрицы исключены значения FA ипсилатеральных трактов, корреляционные зависимости которых с реабилитационными метриками дублировались размером очага (рис. 1, б). С той же целью был выполнен анализ опосредования показателей FA трактов интактного полушария размером очага, продемонстрировавший отрицательный результат. Далее для исключения возможной линейной зависимости метрик пространство шкал было преобразовано методом главных компонент. Характеристика компонент отражена на рис. 3, а.

На рис. 3, б показана доля дисперсии, приходящаяся на каждую из главных компонент. Видно, что первые пять главных компонент 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 Берга, а PCA15 – динамику NIHSS). Последние три ком-

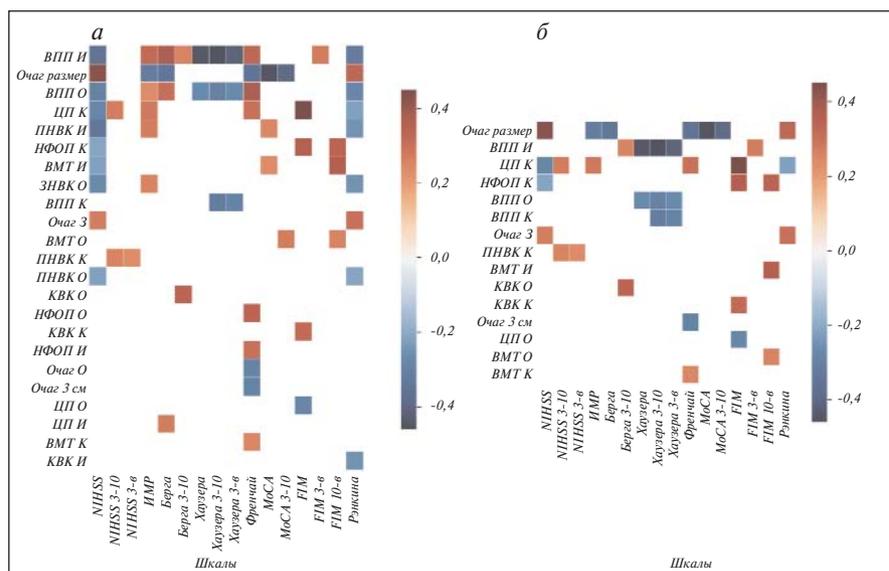


Рис. 1. Матрицы корреляционного анализа (а) и корреляционного анализа без учета трактов интактного полушария, корреляции значений FA которых с клиническими индикаторами дублировались корреляциями очага (б). Тракты расположены в порядке убывания рейтинга, который определяется по силе корреляционных связей с клиническими индикаторами

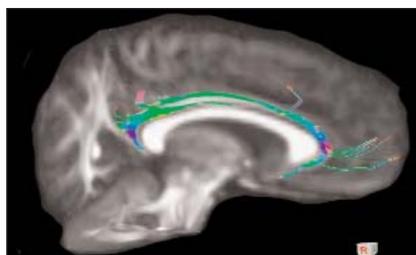


Рис. 2. Диффузионно-тензорное представление ВПП

поненты объясняют менее 0,15% дисперсии. На рис. 3, а видно, что компонента PCA0 отражает результаты NIHSS, ИМР, шкал Хаузера, FIM и Рэнкина при выписке, а также шкал Берга, МоСА и FIM в динамике. Компоненты PCA1–PCA3 характеризуют преимущественно динамику NIHSS, МоСА и FIM, а также динамику и итоговый результат шкалы Хаузера. PCA4 дает представление о динамике NIHSS, МоСА и FIM, а также итоговом результате ИМР и шкалы Рэнкина. В полученном пространстве построен рейтинг трактов по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии (рис. 4).

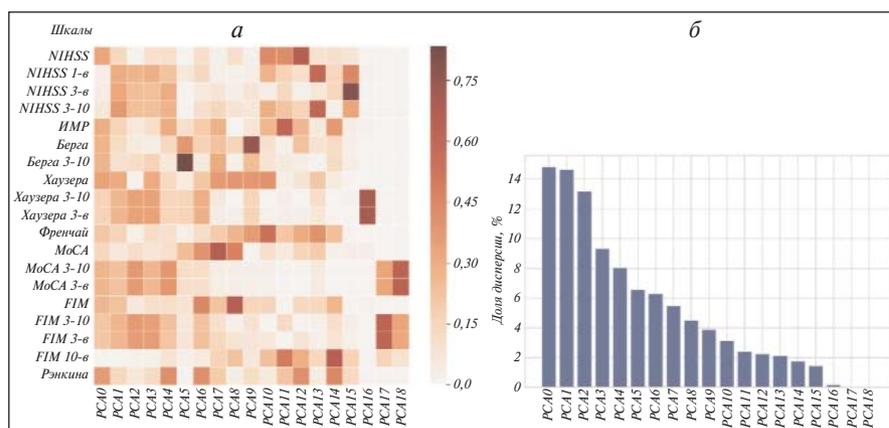
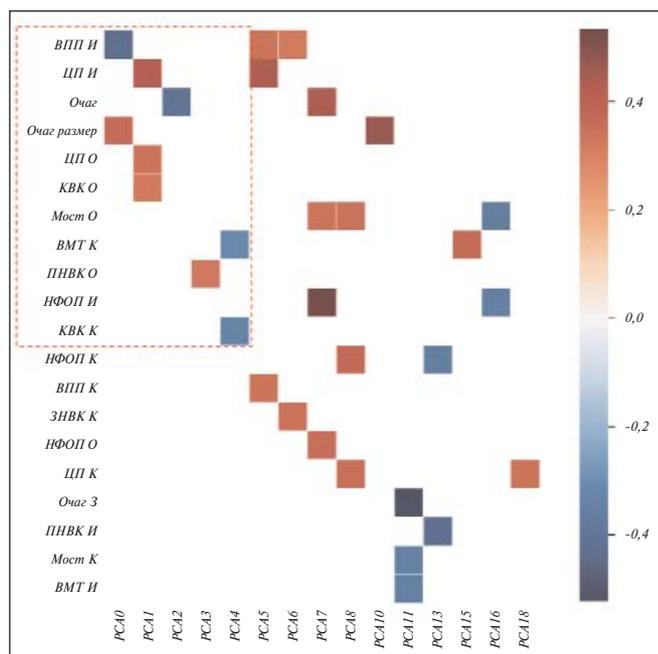


Рис. 3. Матрица, отражающая вклад клинических метрик в главные компоненты (а), и распределение дисперсии по главным компонентам (б)



**Рис. 4.** 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

На рис. 4 показано, что наибольшая сила корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии характерна (в убывающем порядке) для значений FA ипсилатеральных ВПП, ЦП и НФОП, FA и размера очага инфаркта, гFA ЦП, КВК и моста, ПНВК, НФОП, а также FA контралатеральных КВК, НФОП, ВПП, ЗНВК и ЦП.

Следующим этапом работы стал регрессионный анализ клинических шкал. Регрессионный анализ не позволил построить статистически значимой модели, удовлетворительно объясняющей наблюдаемые клинические показатели, что свидетельствует о нелинейном характере зависимости величины шкал от FA трактов, а также о необходимости учета других предикторов.

**Обсуждение.** У пациентов с ИИ выявлены более низкие показатели FA КСТ на уровне КВК и ЦП на стороне очага, а также более низкая FA НФОП на противоположной стороне по сравнению с контролем. Закономерно, что в пределах пораженного полушария показатели FA исследованных зон были ниже, чем в интактной гемисфере. Кроме того, значение гFA отличалось от такового в контрольной группе лишь для зон НФОП и ВПП. Таким образом, при оценке микроструктуры восьми зон головного мозга значимая гFA наблюдается в остром периоде ИИ в двух длинных интрацеребральных проводниках – НФОП и ВПП. Отсутствие гFA ЗНВК, часто выявляемой в восстановительном периоде ИИ, связано с малым числом пациентов, у которых данная зона была вовлечена в очаг инфаркта (13%).

Корреляционный анализ с реабилитационными метриками позволил выявить множественные корреляции значений FA как с итоговыми показателями шкал, так и с динамикой их результатов. Наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками выявлено для значений FA ипсилатерального ВПП, гFA данного тракта и FA контралате-

рального ЦП. ВПП, состоящий из трех пучков – ВПП I (оценивался в настоящем исследовании), ВПП II и ВПП III, – наравне с дугообразным пучком образует верхнюю продольную систему (superior longitudinal system), которая содержит волокна, соединяющие лобную кору с теменной, височной и затылочной [14]. Ввиду высокой вероятности повреждения данного тракта, а также других исследованных пучков при ИИ в бассейне средней мозговой артерии, который наблюдался у 65% пациентов, из дальнейшего корреляционного анализа исключены ипсилатеральные тракты, корреляционные зависимости которых с реабилитационными метриками дублировались размером очага. Параллельно на полной выборке проведен анализ опосредования влияния показателей FA трактов на клинические индикаторы размером очага. Чтобы исключить возможную линейную зависимость метрик, пространство шкал было преобразовано методом главных компонент. В полученном пространстве построен рейтинг трактов по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии.

Согласно рейтингу, основанному лишь на корреляционном анализе, размер очага инфаркта явился наиболее сильным предиктором, детерминирующим степень независимости и инвалидизации пациента, выраженность неврологического дефицита, мобильность, постратуральные возможности и функцию кисти при выписке, а также динамику когнитивного статуса. При этом размер очага не связан с ходьбой, итоговым когнитивным статусом и функциональной независимостью пациента. Таким образом, размер очага инфаркта преимущественно сопряжен с итоговыми результатами реабилитационных шкал, оценивающих более «простые» домены, не оказывая влияния на такие интегративные сферы, как ходьба, когнитивный статус (итоговый) и независимость от окружающих в контексте двигательных и интеллектуальных функций. Настоящий вывод отчасти соответствует данным S.K. Schiemanoff и соавт. [15], продемонстрировавшим, что корреляционные зависимости между объемом очага и клиническими результатами сильнее для NIHSS, чем для шкалы Бартел.

Вторым после размера очага предиктором явились показатели FA ипсилатерального ВПП. Данный параметр сопряжен с динамикой функции ходьбы и итоговым ее показателем, а также с динамикой функциональной независимости. Иначе говоря, микроструктурная целостность ВПП на стороне очага определяет эффективность переобучения в отношении ходьбы и социально-бытовых двигательных и интеллектуальных функций в остром периоде ИИ, что весьма закономерно, так как тракт участвует в высшем контроле телесной деятельности, инициации двигательной активности, организации пространственного внимания и пространственной рабочей памяти [16]. Известно, что одностороннее повреждение ВПП связано с развитием идеомоторной апраксии [17], а двустороннее – с развитием синдрома Балинта [18]. Применительно к инсульту показаны корреляции значений гFA ВПП на 14–21-й день ИИ с когнитивной частью FIM [19] и связь повреждения ВПП с дефицитом внимания в восстановительном периоде заболевания [20], что соответствует полученным нами результатам. При этом нельзя полностью исключить возможность увеличения показателей FA ВПП в процессе первого этапа реабилитации, так как показано, что изменение микроструктуры пучка наблюдается даже в ответ на 6-дневный тренинг, за-

ключающийся в активном интернет-поиске [21]. Значения гФА ВПП оказались связаны лишь с восстановлением функции ходьбы. Примечательно, что размер очага и ФА ипсилатерального ВПП в совокупности связаны с состоянием всех реабилитационных доменов, что обосновывает необходимость их совместной оценки.

Следующим в рейтинге трактов оказался ЦП, значения ФА которого ассоциированы с неврологическим дефицитом и его динамикой, функцией кисти, мобильностью и степенью независимости от окружающих по шкале Рэнкина и тесту FIM при выписке. Следует отметить, что корреляции тракта во многом схожи с корреляциями очага инфаркта. ЦП 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 [22]. Показатели ФА ЦП достигают пика лишь к 42 годам, что объясняет его важность для формирования когнитивных и эмоциональных навыков в течение жизни и позволяет рассматривать в качестве одного из маркеров церебрального резерва [23, 22]. В нашей предыдущей работе показано, что в остром периоде ИИ пациенты с дисрегуляторными и смешанными КН отличаются от больных с нормальным когнитивным статусом, в том числе со снижением показателей ФА контралатерального ЦП [11]. Ранее С. Santiago и соавт. [24] продемонстрировали связь показателей ФА левого парагиппокампаля ЦП с исполнительными функциями у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. Значения ФА ЦП и ВПП снижаются с возрастом, что также позволяет рассматривать микроструктуру трактов в качестве маркера возраст-ассоциированного разобщения (disconnection) [25]. Разработана диффузионно-перфузионная модель, учитывающая независимое влияние на степень неврологического дефицита при выписке четырех факторов: изначальной тяжести инсульта (клинический индикатор), размера очага (макроструктурный индикатор), перфузии зоны М2 по данным ASL-MPT (перфузионный индикатор) и ФА контралатерального ЦП (диффузионный индикатор) [26]. Таким образом, схожесть клинических ассоциаций ЦП и очага инфаркта может указывать на важную роль тракта в компенсации негативного функционального влияния последнего, хотя природа некоторых взаимосвязей, в частности с неврологическим дефицитом, функцией кисти и мобильностью, остается неизвестной. Значения ФА контралатеральной ПНВК оказались ассоциированными с динамикой неврологического дефицита, но не были связаны с когнитивными функциями, что весьма удивительно, так как данный проекционный тракт, осуществляя лобно-подкорковую коммуникацию, участвует в организации когнитивных функций, включая внимание, память, эмоции и сенсорную обработку [27]. Важно отметить, что микроструктурная целостность интактного полушария, являющаяся эквивалентом структурного церебрального резерва, во многом зависит от наличия хронического нарушения мозгового кровообращения, в частности церебральной спорадической микроангиопатии, влияние которой в рамках настоящего исследования не оценивалось [28–30].

Уровень независимости пациентов от окружающих по шкале Рэнкина был связан с размером очага, а также пока-

зателями ФА контралатерального ЦП и зоны, расположенной зеркально очагу инфаркта. Причем снижение показателей ФА в зеркальной зоне сопряжено с меньшим неврологическим дефицитом и большей независимостью от окружающих. Схожие результаты получены С. Granziera и соавт. [31], которые показали, что в зеркальной очагу зоне в хроническую стадию по сравнению с острейшим периодом наблюдается снижение показателей ФА белого вещества, и это ассоциировано с лучшим функциональным исходом. По мнению исследователей, причина данного феномена может заключаться как в аксональной дегенерации межполушарных связей, которая может служить одним из механизмов, способствующих восстановлению [32], так и в аксональном ремоделировании контралатеральной гемисферы [33]. Остается неясным, насколько указанные гипотезы применимы в первые 5–10 дней ИИ, когда проводилась МРТ.

По данным метода главных компонент, ипсилатеральные ВПП и ЦП опередили очаг и заняли ведущие позиции в рейтинге трактов. При этом для ВПП характерны ассоциации с компонентами, отражающими практически все аспекты реабилитационного потенциала за исключением динамики неврологического дефицита, что дополнительно подтверждает мультифункциональность данного ассоциативного тракта. Примечательно, что после нивелирования зависимости результатов клинических шкал друг от друга на первый план, с точки зрения компенсаторной значимости, вышел не контра-, а ипсилатеральный ЦП. Последний также характеризовался корреляциями с компонентами, отражающими итоговое состояние и динамику практически всех реабилитационных сфер с акцентом на динамике неврологического статуса, ходьбы, когнитивных и бытовых функций. Примечательно, что клинические ассоциации двух рассмотренных трактов дополняют друг друга, и складывается впечатление, что ЦП особенно важен для восстановления утраченных функций. Интересно также, что значения ФА в очаге оказались более функционально значимыми, чем его размер. Размер очага имеет спектр ассоциаций, схожий с таковыми у ВПП, тогда как значения ФА очага связаны с динамическими показателями неврологического, когнитивного, функционального статуса и ходьбы. С учетом того, что МРТ проводилась пациентам с 5-го по 10-й день после развития ИИ, нельзя исключить влияния временного фактора на данные ассоциации. Также с помощью метода главных компонент установлен меньший функциональный вклад показателей гФА и ФА трактов интактного полушария. Вероятно, микроструктурная целостность контралатерального полушария формирует резервные возможности для восстановления сложных сфер, таких как равновесие, когнитивные функции, бытовые и социальные навыки, что необходимо для обеспечения независимости пациента.

Выполненный в исследовании регрессионный анализ не позволил построить статистически значимой модели с удовлетворительной предсказательной силой, что свидетельствует о нелинейном характере зависимости величины шкал от значений ФА трактов, а также о необходимости учета других предикторов. Возможно, одним из таких предикторов является церебральная перфузия, сочетанная оценка которой с ФА позволила построить приемлемую диффузионно-перфузионную модель для интактного полушария [26].

Ограничения настоящего исследования заключаются в том, что не учитывались локализация очага инфаркта и его анатомическое взаимоотношение с изученными трактами. Так как последнее особенно актуально для ВПП, нельзя полностью исключить некоторое преувеличение клинической значимости ВПП, что тем не менее не влияет принципиально на выводы исследования. Для уточнения данного вопроса в будущем исследовании целесообразно учесть анатомические взаимоотношения очага инфаркта и тракта. Кроме того, voxel 5 мм является достаточно большим, и использование более высокого разрешения позволило бы увеличить точность результатов. Наконец, в исследовании не изучались другие диффузионные параметры, в частности MD, AxD и RxD.

**Заключение.** Исследование показало, что наибольшей значимостью в отношении функционального исхода остро-

го периода ИИ обладают показатели FA ипсилатеральных ВПП и ЦП, FA и размер очага инфаркта, гFA ЦП, КСТ (на уровне КВК и моста) и ПНВК, а также показатели FA ВМТ и КВК интактного полушария. Микроструктура данных зон детерминирует состояние большинства реабилитационных доменов, соответственно, указанные тракты играют интегральную роль в восстановлении функций после инсульта. Причем в отношении глобального исхода целостность ассоциативных трактов пораженного полушария обладает большей ценностью по сравнению с микроструктурой интактного полушария и относительными значениями FA. Тракты интактного полушария играют особую роль в восстановлении сложных реабилитационных сфер, таких как когнитивный статус, бытовые и социальные навыки, что необходимо для обеспечения независимости пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Stebbins GT, Murphy CM. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav Neurol*. 2009;21(1):39-49. doi: 10.3233/BEN-2009-0234.
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*. 2010 Jan 26;74(4):280-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c66d9.
- Park CH, Kou N, Boudrias MH, et al. Assessing a standardised approach to measuring corticospinal integrity after stroke with DTI. *Neuroimage Clin*. 2013 Apr 11;2:521-33. doi: 10.1016/j.nicl.2013.04.002. eCollection 2013.
- 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.
- Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Aug;31(7):1324-30. doi: 10.3174/ajnr.A2038. Epub 2010 Mar 18.
- Thomalla G, Glauche V, Koch MA, et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*. 2004 Aug;22(4):1767-74.
- Stinear CM, Barber PA, Petoe M, et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2527-35. doi: 10.1093/brain/aww146. Epub 2012 Jun 10.
- Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 Oct 24;4(11):811-820. doi: 10.1002/acn3.488. eCollection 2017 Nov.
- Kim SH, Jang SH. Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Apr;34(4):785-90. doi: 10.3174/ajnr.A3259. Epub 2012 Oct 4.
- Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. 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.
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Куклина ЕМ и др. Когнитивная траектория пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта: роль нейровоспаления и структурных церебральных факторов. *Казанский медицинский журнал*. 2017;(4):513-8. [Kulesh AA, Drobakha VE, Kuklina EM, et al. Cognitive trajectory of patients in the recovery period of ischemic stroke: the role of neuroinflammation and structural cerebral factors. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2017;(4):513-8. (In Russ.)]. doi: 10.17750/KMJ2017-513.
- Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986 Dec;51(6):1173-82.
- Mandonnet E, Sarubbo S, Petit L. The Nomenclature of Human White Matter Association Pathways: Proposal for a Systematic Taxonomic Anatomical Classification. *Front Neuroanat*. 2018 Nov 6;12:94. doi: 10.3389/fnana.2018.00094. eCollection 2018.
- Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MW, et al. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006 Dec;20(4):492-502. doi: 10.1177/1545968306289298.
- Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, et al. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):630-53. Epub 2007 Feb 9. doi: 10.1093/brain/awl359.
- Jang SH, Jang WH. Ideomotor Apraxia Due to Injury of the Superior Longitudinal Fasciculus. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016 Aug;95(8):e117-20. doi: 10.1097/PHM.0000000000000483.
- Jang SH, Chang CH, Jung YJ, et al. Bilateral injury of the superior longitudinal fasciculus in a patient with Balint syndrome. *Neurology*. 2016 Oct 4;87(14):1519-1520.
- Koyama T, Domen K. Diffusion Tensor Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus Correlates with Functional Independence Measure Cognition Scores in Patients with Cerebral Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1704-1711. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.034. Epub 2017 May 3.
- Ramsey LE, Siegel JS, Lang CE, et al. Behavioural clusters and predictors of performance during recovery from stroke. *Nat Hum Behav*. 2017;1. pii: 0038. doi: 10.1038/s41562-016-0038. Epub 2017 Feb 17.
- Dong G, Li H, Potenza MN. Short-Term Internet-Search Training Is Associated with Increased Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus in the Parietal Lobe. *Front Neurosci*. 2017 Jun 29;11:372. doi: 10.3389/fnins.2017.00372. eCollection 2017.
- 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.
- 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.
- Santiago C, Herrmann N, Swardfager W, et al. White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jul;23(7):754-63. doi: 10.1016/j.jagp.2014.09.008. Epub 2014 Sep 28.

25. Cox SR, Ritchie SJ, Tucker-Drob EM, et al. Ageing and brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants. *Nat Commun*. 2016 Dec 15;7:13629. doi: 10.1038/ncomms13629.
26. 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-28-35.
27. Nanda P, Banks GP, Pathak YJ, et al. Connectivity-based parcellation of the anterior limb of the internal capsule. *Hum Brain Mapp*. 2017 Dec;38(12):6107-6117. doi: 10.1002/hbm.23815. Epub 2017 Sep 14.
28. 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. 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
29. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(4):13-22. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4): 13-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22.
30. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике 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, Psychosomat*. 2018;10(2):20-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26
31. 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.
32. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):400-9. doi: 10.1002/ana.10848.
33. Tuch DS, Salat DH, Wisco JJ, et al. Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Aug 23;102(34):12212-7. Epub 2005 Aug 15. doi: 10.1073/pnas.0407259102.

Поступила 1.04.2019

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.