

Кулеш А.А.<sup>1,2</sup>, Кайлева Н.А.<sup>2</sup>, Горст Н.Х.<sup>1</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 Пермского края «Городская клиническая больница № 4», Пермь, Россия  
<sup>1</sup>614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; <sup>2</sup>614107, Пермь, ул. Ким, 2

## Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта

Церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) является наиболее часто встречающимся патологическим процессом в неврологии и вносит вклад в процесс старения, развития деменции и инсульта. При этом роль ЦБМС как фактора, влияющего на течение острого периода ишемического инсульта (ИИ), изучена мало. Общепринятой магнитно-резонансной (МР) шкалы для интегральной оценки маркеров ЦБМС не существует.

**Цель исследования** — интегральная оценка МР-проявлений ЦБМС в остром периоде ИИ и анализ взаимосвязи как отдельных маркеров, так и итогового показателя с клиническим и функциональным статусом пациентов.

**Пациенты и методы.** Обследовано 100 пациентов в остром периоде ИИ. Всем больным выполняли стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, а также магнитно-резонансную томографию головного мозга с оценкой числа лакун, видимых периваскулярных пространств (ПВП) и лейкоареоза. У 57 пациентов дополнительно оценивали число церебральных микрокровоизлияний (ЦМК). Путем градации и суммирования четырех МР-маркеров ЦБМС рассчитан результат интегральной шкалы.

**Результаты.** Для пациентов в остром периоде ИИ характерна высокая представленность отдельных маркеров ЦБМС. Показатели МР-маркеров ЦБМС коррелируют с возрастом, уровнем образования и параметрами сердечно-сосудистого статуса пациентов. Разработана интегральная шкала оценки выраженности ЦБМС. Суммарные проявления ЦБМС, оцененные с помощью этой шкалы, связаны с выраженностью стенотического процесса в брахиоцефальных артериях, уровнем артериального давления при поступлении, фракцией выброса сердца, гипергликемией, индексом атерогенности липидов крови. Высокий балл по шкале ЦБМС соотносится также с низкой мобильностью пациентов и более грубым ограничением жизнедеятельности при выписке из стационара. Высокая степень выраженности ЦБМС ассоциирована с меньшим регрессом неврологического дефицита за время стационарного лечения. Подгрупповой анализ показал наибольшее негативное влияние ЦБМС на тяжесть инсульта у пациентов женского пола, молодого и среднего возраста, больных сахарным диабетом, а также у пациентов с некардиоэмболическим инсультом, малым размером очага и утолщением комплекса интима-медиа.

**Заключение.** Суммарные проявления ЦБМС, рассчитанные по оригинальной шкале на основе анализа выраженности лакун, ПВП, лейкоареоза и ЦМК, связаны с параметрами преморбидного сердечно-сосудистого статуса пациента и являются значимыми индикаторами неврологического, когнитивного и функционального исхода острого периода ИИ.

**Ключевые слова:** инсульт; церебральная болезнь мелких сосудов; микрокровоизлияния; исход.

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

**Для ссылки:** Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ, Шестаков ВВ. 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.

*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*

**Kulesh A.A.<sup>1,2</sup>, Kaileva N.A.<sup>2</sup>, Gorst N.Kh.<sup>1</sup>, Shestakov V.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital Four, Perm, Russia

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

Cerebral small vessel disease (CSVD) is the most common neurological pathological process and contributes to the process of aging and to the development of dementia and stroke. At the same time, the role of CSVD as a factor influencing the course of acute ischemic stroke (IS) has been little studied. There is no generally accepted magnetic resonance imaging (MRI) scale for the integrated assessment of CSVD markers.

**Objective:** to carry out an integrated assessment of the MRI manifestations of CSVD in acute ischemic stroke and to analyze a correlation of both individual markers and the final indicator with the clinical and functional status of patients.

**Patients and methods.** 100 patients with acute IS were examined. All patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental examinations, as well as brain MRI estimating the number of lacunae, visible perivascular spaces (PVSs) and leukoaraiosis. The number of cerebral microbleeds (CMBs) was additionally calculated in 57 patients. Integral scale scores were calculated by gradation and summation of four MRI markers of CSVD.

**Results.** The patients with acute IS showed the high representativeness of individual markers for CSVD. The values of MRI markers for CSVD correlated with age, education level, and cardiovascular parameters in patients. An integrated CSVD severity assessment scale was developed. The overall manifestations of CSVD, which were assessed using this scale, were associated with the severity of a stenotic process in the brachycephalic arteries, with BP levels at admission, ejection fraction, hyperglycemia, and atherogenic index of blood lipids. The high CSVD score was also correlated with low mobility and more severe disability in patients being discharged from hospital. The high severity of CSVD was associated with lower neurological deficit regression during inpatient treatment. Subgroup analysis showed the greatest negative impact of CSVD on the severity of stroke in female patients, young and middle-aged ones, diabetics, as well as in patients with noncardioembolic stroke, a small-sized focus, and intima-media thickening.

**Conclusion.** The overall manifestations of CSVD calculated using the original scale based on the analysis of the degree of lacunae, PVSs, leukoaraiosis, and CMBs are associated with premorbid cardiovascular parameters in a patient and are important indicators for the neurological, cognitive, and functional outcomes of acute IS.

**Keywords:** stroke; cerebral small vessel disease; cerebral microbleeds; outcome.

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

**For reference:** Kulesh AA, Kaileva NA, Gorst NK, Shestakov VV. 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.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-24-31>

Термин «церебральная болезнь мелких сосудов» (ЦБМС) характеризует различные патологические состояния и механизмы, которые приводят к поражению мелких сосудов (артерии, артериолы, капилляры и венулы) белого и серого вещества головного мозга, и используется для описания клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных синдромов. ЦБМС является наиболее часто встречающимся патологическим процессом в неврологии и принимает участие в процессе старения, развитии инсульта и деменции [1]. Основные проявления ЦБМС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – острые лакунарные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз), расширение периваскулярных пространств (ПВП), микроинфаркты и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [2].

С точки зрения патогенеза наиболее частым вариантом является ЦБМС 1-го типа (гипертензионная), по L. Pantoni [1], которая имеет возраст-ассоциированный характер и развивается под влиянием атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета (СД), а также других сердечно-сосудистых факторов риска. Клиническое значение ЦБМС заключается в том, что она служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений, связана с постуральными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости [1, 3]. ЦБМС является непосредственной причиной каждого 5-го инсульта, в 2 раза повышает риск развития церебральной катастрофы, служит одной из причин геморрагических осложнений антитромботической терапии и системного тромбоза [2]. В литературе мы не обнаружили унифицированной и валидизированной шкалы нейровизуализационной оценки проявлений ЦБМС, хотя существует ряд подходов к ее созданию [4]. Роль ЦБМС как фактора, влияющего на течение острого периода ишемического инсульта (ИИ), изучена мало.

**Цель** исследования – интегральная оценка МР<sup>1</sup>-проявлений ЦБМС в остром периоде ИИ и анализ взаимосвязи как отдельных маркеров, так и итогового показателя с клиническим и функциональным статусом пациентов.

**Пациенты и методы.** Обследовано 100 пациентов с ИИ и 10 лиц без инсульта и когнитивных нарушений, сопоставимых по основным характеристикам (контрольная группа). Возраст пациентов с ИИ варьировал от 32 лет до 91 года (в среднем – 66,6±11,0 лет), среди них было 57 мужчин и 43 женщины.

**Критериями включения** в исследование служили: острый период верифицированного при помощи DWI-режима МРТ ИИ, возможность проведения стандартной МРТ головного мозга и наличие качественных изображений.

**Критерии исключения:** в исследование не включали данные умерших пациентов.

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

Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), функциональный статус при выписке – при помощи индекса мобильности Ривермид (ИМР) и модифицированной шкалы Рэнкина (МШР), когнитивный статус – с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС).

Всем пациентам на 5–10-е сутки выполняли МРТ на магнитном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 (1,5 T). Алгоритм сканирования включал в себя импульсные последовательности T1, T2, FLAIR и диффузионно-взвешенные изображения. Лакуны сосудистого происхождения определялись как круглые или овальные подкорково расположенные зоны размером от 3 до 15 мм, по сигнальным характе-

<sup>1</sup>МР – магнитно-резонансные.

ристикам идентичные ликвору. Лейкоареоз идентифицировался как зоны гиперинтенсивности белого вещества головного мозга на T2-взвешенных изображениях без образования полостей. Под ПВП понимали пространства, следующие типичному ходу сосудов через серое или белое вещество головного мозга, по сигнальным характеристикам идентичные ликвору, диаметром не более 3 мм. ЦМК идентифицировали как маленькие (2–3 мм, максимально до 10 мм) области выпадения сигнала с «эффектом цветения» в T2\*-взвешенном режиме МРТ с применением последовательности T2 Star Weighted ANgiography (SWAN) [5].

Градациию нейровизуализационных проявлений ЦБМС проводили следующим образом. За основу был взят принцип, использованный в работах J. Staals и соавт. [4]. Эти авторы предложили 4-балльную шкалу, в соответствии с которой присваивается по 1 баллу за наличие каждого из четырех маркеров:  $\geq 1$  лакуна;  $\geq 1$  ЦМК; лейкоареоз 2-й или 3-й степени; умеренные и выраженные ПВП в базальных ганглиях. Данный принцип положен в основу дальнейшего ранжирования отдельных МР-маркеров.

Количество лакун оценивали в абсолютных числах, а также по шкале оценки лакунарных инфарктов [6]: 1 балл – до 2 лакун; 2 балла – 3–5 лакун; 3 балла –  $> 5$  лакун. Для количественной оценки степени выраженности лейкоареоза использована визуальная шкала Fazekas. Для градации количества ПВП использовали шкалу MacLulich [7], согласно которой: 0 баллов – отсутствие ПВП; 1 балл –  $< 10$  ПВП; 2 балла – от 10 до 20 ПВП; 3 балла – от 21 до 40 ПВП; 4 балла –  $> 40$  ПВП. Количество ЦМК оценивали у 57 пациентов в абсолютных числах.

На основании анализа нейровизуализационных данных 57 пациентов, у которых были оценены все четыре маркера ЦБМС (лакуны, ПВП, лейкоареоз и ЦМК), разработана интегральная шкала ЦБМС. Расчет по данной шкале проводили следующим образом. Выраженность ПВП считали равной 0 или 1 баллу при оценке по шкале MacLulich 0–1 или 2–4 балла соответственно. 1 балл добавляли дополнительно при наличии ПВП в области лучистого венца. Выраженность лейкоареоза принимали равной 0 или 1 баллу при оценке по шкале Fazekas 0–1 или 2–3 балла соответственно независимо от локализации лейкоареоза. Для учета количества лакун добавляли балл по шкале A. Nassan и соавт. [6]. Рейтинговый балл для оценки количества ЦМК определяли аналогичным образом: 0 баллов – отсутствие ЦМК; 1 балл – до 2 ЦМК; 2 балла – 3–5 ЦМК; 3 балла –  $> 5$  ЦМК независимо от их локализации.

Таким образом, суммарная оценка выраженности ЦБМС по предложенной шкале составляла от 0 до 9 баллов. Условно степень выраженности ЦБМС интерпретировали как низкую при сумме баллов 0–3, как умеренную – при сумме баллов 4–5 и как высокую – при сумме баллов 6–9.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия  $\chi^2$ . При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. В таблицах представлены медиана и межквартильный интервал.

**Результаты.** Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ( $n = 100$ )

Характеристика	Значение
<b>Преморбидный статус</b>	
Наследственная отягощенность по инсульту	35 (35)
Курение	32 (32)
АГ	86 (86)
ИБС	27 (27)
Фибрилляция предсердий	29 (29)
СД	28 (28)
Ожирение	32 (32)
Прием до поступления:	
антигипертензивных препаратов	59 (59)
антиагрегантов	26 (26)
оральных антикоагулянтов	5 (5)
статинов	9 (9)
<b>Характеристики инсульта и терапии</b>	
Повторный инсульт	33 (33)
NIHSS при поступлении, баллы	5 (3–8)
САД при поступлении, мм рт. ст.	150 (140–170)
Внутривенный тромболитический	18 (18)
Атеротромботический инсульт	41 (41)
Кардиоэмболический инсульт	29 (29)
Лакунарный инсульт	13 (13)
Инсульт неизвестной этиологии	17 (17)
<b>Показатели исхода острого периода инсульта</b>	
МШР 0–1 балл	40 (40)
NIHSS, баллы	2 (1–5)
ИМР	13 (7–14)

**Примечание.** Там, где не указано иначе, показатели представлены как  $n$  (%). АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление.

Как следует из табл. 1, повторный инсульт наблюдался почти у каждого 3-го пациента. Преобладала легкая выраженность неврологического дефицита (по NIHSS). В проанализированной когорте имела место достаточно высокая частота (18%) проведения внутривенной тромболитической терапии. У большинства пациентов (41%) инсульт развился по атеротромботическому механизму. При этом у значимой доли больных (29%) имелся кардиоэмболический инсульт. 40% больных завершили первый этап лечения и реабилитации с «отличным» функциональным исходом по МШР.

Характеристика МР-маркеров ЦБМС представлена в табл. 2.

Пациенты с ИИ отличались от обследованных контрольной группы большим количеством ПВП в области базальных ядер обоих полушарий головного мозга, превосхо-

Таблица 2. Характеристика МР-маркеров ЦБМС

Основная группа	Контрольная группа***		р
<b>ПВП, баллы</b>			
	<b>ИП*</b>	<b>КП**</b>	
Базальные ганглии	2 (1–2)	2 (1–2)	<0,001*–****
Лучистый венец	0 (0–1)	0 (0–1)	<0,001*–****
			Н/д
<b>Лакуны, абс.</b>			
	<b>ИП</b>	<b>КП</b>	
	1 (0–2)	0 (0–2)	0,006*–****
			0,022**–****
<b>Лейкоареоз, баллы</b>			
	<b>ИП</b>	<b>КП</b>	
Передние рога	2 (1–2)	2 (1–2)	<0,001*–****
			<0,001*–****
Задние рога	2 (1–2)	1 (1–2,5)	<0,001*–****
			<0,001*–****
<b>ЦМК, абс.</b>			
	<b>ИП</b>	<b>КП</b>	
	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–0,5)
			Н/д

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: ИП – ипсилатеральное полушарие; КП – контралатеральное полушарие; Н/д – различия недостоверны.

дующим числом лакун, особенно на стороне настоящего инсульта, и выраженным передним и задним перивентрикулярным лейкоареозом. Различий в количестве ЦМК между пациентами в остром периоде инсульта и лицами группы контроля не выявлено. Также не обнаружено различий в представленности рассмотренных МР-маркеров ЦБМС между ипси- и контралатеральным очагу полушариями.

У 12 (12%) пациентов наблюдалось >5 лакун. Максимальное количество лакун составило 14, при этом у 39 (39%) пациентов лакун не обнаружено. Лейкоареоз отсутствовал вовсе лишь в 1 (1%) наблюдении, у 27 обследованных (27%) наблюдалась 1-я степень лейкоареоза по Fazekas, у 43 (43%) – 2-я степень и у 29 (29%) – 3-я степень. Распределение количества ЦМК в основной группе представлено на рис. 1.

Как показано на рис. 1, у большинства пациентов (56%) ЦМК не обнаружено, при этом у 11% обследованных зафиксировано >10 ЦМК.

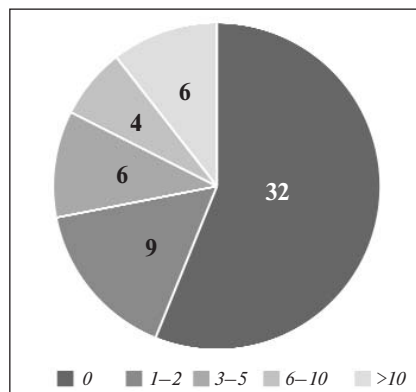
Результат шкалы ЦБМС варьировал от 0 до 9 баллов (в среднем – 4 балла; табл. 3). У 21 (37%) пациента результат шкалы ЦБМС составил от 0 до 3 баллов (1-я степень), у 23 (40%) – от 4 до 6 баллов (2-я степень) и у 13 (23%) – от 7 до 9 баллов (3-я степень).

Результаты анализа корреляции МР-маркеров ЦБМС с лабораторно-инструментальными данными представлены в табл. 4. Как видно из данных табл. 4, возраст пациентов ассоциирован с большей выраженностью переднего перивентрикулярного лейкоарео-

за. Более высокий уровень образования пациентов связан с меньшим количеством ЦМК на стороне очага инфаркта. Повышенное артериальное давление (АД) при поступлении в стационар сопряжено с большей выраженностью заднего лейкоареоза на стороне очага и высоким результатом шкалы ЦБМС. Утолщение КИМ коррелировало с числом базальных ПВП и лейкоареозом на стороне очага. Выраженность стенотического процесса в сонных артериях прямо связана с результатом шкалы ЦБМС. Снижение фракции выброса сердца сопровождалось большим количеством как базальных, так и подкорковых ПВП, а также высоким баллом по шкале ЦБМС. Гипергликемия ассоциирована с увеличением количества ЦМК в обоих полушариях и высоким баллом шкалы ЦБМС. Высокий индекс атерогенности соотносится с увеличением числа ПВП и результата разработанной шкалы. Различий в представленности МР-маркеров ЦБМС в зависимости от пола, статуса курения, наличия мерцательной аритмии, СД и повышенной массы тела не выявлено.

При анализе взаимосвязей результата шкалы ЦБМС с клиническим и функциональным статусом обнаружено, что высокий балл данной шкалы ассоциирован с низким показателем по ИМР ( $r=0,54$ ;  $p=0,024$ ) и ограничением жизнедеятельности по МШР ( $r=0,54$ ;  $p=0,024$ ).

Были проанализированы корреляции между суммарными показателями МР-маркеров, итоговой шкалой ЦБМС и клиничко-функциональ-



**Рис. 1.** Распределение количества ЦМК у пациентов с ИИ (n=57)

ными данными в отдельных подгруппах пациентов. Так, у женщин наблюдались взаимосвязи ИМР с выраженностью лейкоареоза ( $r=-0,37$ ;  $p=0,017$ ) и общим результатом шкалы ЦБМС ( $r=-0,48$ ;  $p=0,029$ ), а также КШОПС и количеством ЦМК ( $r=-0,50$ ;  $p=0,021$ ). У мужчин МР-маркеры ЦБМС не были ассоциированы с результатами клинических шкал. В группе пациентов до 65 лет включительно наблюдались ассоциации между результатом шкалы ЦБМС, NIHSS при выписке ( $r=0,44$ ;  $p=0,040$ ), КШОПС ( $r=-0,48$ ;  $p=0,044$ ) и МШР ( $r=0,52$ ;  $p=0,013$ ), тогда как в группе больных старше

Таблица 3. Составляющие интегральной шкалы ЦБМС (в баллах)

Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=10)	p
<b>ПВП</b>		
1 (1–1)	0 (0–1)	0,019
<b>Лакуны</b>		
1 (1–2)	0 (0–0)	0,002
<b>Лейкоареоз</b>		
1 (0–1)	0 (0–0)	<0,001
<b>ЦМК</b>		
1 (0–2)	0 (0–0,5)	0,19
<b>Итоговая шкала</b>		
4 (3–5)	0,5 (0–1)	<0,001

Таблица 4. Результаты анализа корреляции МР-маркеров ЦБМС с лабораторно-инструментальными данными

Показатель	ПВП		Лакуны		Лейкоареоз		ЦМК		Шкала ЦБМС					
	БГ		ЛВ		ПР		ЗР							
	ИП	КП	ИП	КП	ИП	КП	ИП	КП						
Возраст	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	
Образование	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	0	0
АД при поступлении	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+
Размер очага	–	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
КИМ	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
Каротидный стеноз максимальный	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Фракция выброса	0	–	–	–	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–
Глюкоза	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	+	+
Индекс атерогенности	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+

**Примечание.** БГ – базальные ганглии; ЛВ – лучистый венец; ПР – передние рога; ЗР – задние рога; КИМ – комплекс интима-медиа; 0 – зависимость статистически незначима; «+» – значимая положительная корреляционная зависимость; «–» – значимая отрицательная корреляционная зависимость.

65 лет результат шкалы ЦБМС был связан только с динамикой показателей NIHSS ( $r=-0,36$ ;  $p=0,044$ ), а также наблюдалась корреляция между динамикой неврологического дефицита и числом ЦМК ( $r=-0,36$ ;  $p=0,038$ ).

У пациентов без фибрилляции предсердий результат ЦБМС ассоциирован с ИМР ( $r=-0,33$ ;  $p=0,043$ ) и МШР ( $r=0,32$ ;  $p=0,047$ ). В подгруппе пациентов с фибрилляцией предсердий связи между МР-маркерами ЦБМС и клиническими данными не обнаружено. В подгруппе пациентов с СД наблюдались корреляции между результатом МРШ, числом ПВП ( $r=0,38$ ;  $p=0,048$ ) и баллом шкалы ЦБМС ( $r=0,54$ ;  $p=0,024$ ), тогда как в подгруппе пациентов без СД – только ассоциация между динамикой баллов по NIHSS и числом ЦМК ( $r=-0,32$ ;  $p=0,044$ ). Взаимосвязь МШР со шкалой ЦБМС сохранялась лишь у пациентов с размером острого ишемического очага до 20 мм включительно ( $r=0,39$ ;  $p=0,027$ ), тогда как у больных с более крупными очагами имели место ассоциации между ИМР и выраженностью лейкоареоза ( $r=-0,30$ ;  $p=0,034$ ), а также

динамикой показателей NIHSS и числом ЦМК ( $r=-0,42$ ;  $p=0,048$ ).

В группе пациентов с толщиной КИМ до 1 мм наблюдалась ассоциация между количеством ЦМК и параметрами КШОПС ( $r=-0,48$ ;  $p=0,039$ ), тогда как у больных с КИМ >1мм число ЦМК было связано с динамикой показателей NIHSS ( $r=-0,35$ ;  $p=0,037$ ) и наблюдались ассоциации между шкалой ЦБМС, динамикой неврологического статуса ( $r=-0,40$ ;  $p=0,023$ ), мобильностью ( $r=-0,39$ ;  $p=0,029$ ) и уровнем зависимости от окружающих ( $r=0,47$ ;  $p=0,007$ ). Связь между результатом ЦБМС и МШР прослеживалась только у пациентов с содержанием липопротеинов низкой плотности <3 ммоль/л ( $r=0,53$ ;  $p=0,006$ ) и уровнем общего холестерина <5,2 ммоль/л ( $r=0,49$ ;  $p=0,028$ ). Также ассоциации между маркерами ЦБМС и клиническими данными терялись у пациентов с уровнем гликемии <5,6 ммоль/л. Примечательно, что у пациентов с содержанием глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л количество ЦМК четко ассоциировано с показателями КШОПС ( $r=-0,57$ ;  $p=0,001$ ).

Таблица 5. Клинический и функциональный статус пациентов в зависимости от результата итоговой шкалы

Показатель	Выраженность ЦБМС по результатам шкалы			p
	1-я степень*	2-я степень**	3-я степень***	
NIHSS <sub>пост.</sub>	4 (2,5–8)	6 (4–8)	4 (3–6)	0,036**-***
NIHSS <sub>разн.</sub>	2 (1,5–5)	2 (1–4)	1 (0–2)	0,042*-*** 0,016**-***
ИМП	14 (11–15)	12,5 (7–14)	11 (3–14)	0,046*-***
МШР	1 (0–3)	3 (1–3)	3 (2–4)	0,032*-*** 0,036*-***

Примечание. NIHSS<sub>пост.</sub> – результат шкалы при поступлении в стационар; NIHSS<sub>разн.</sub> – разность результатов шкалы при поступлении в стационар и выписке из стационара.

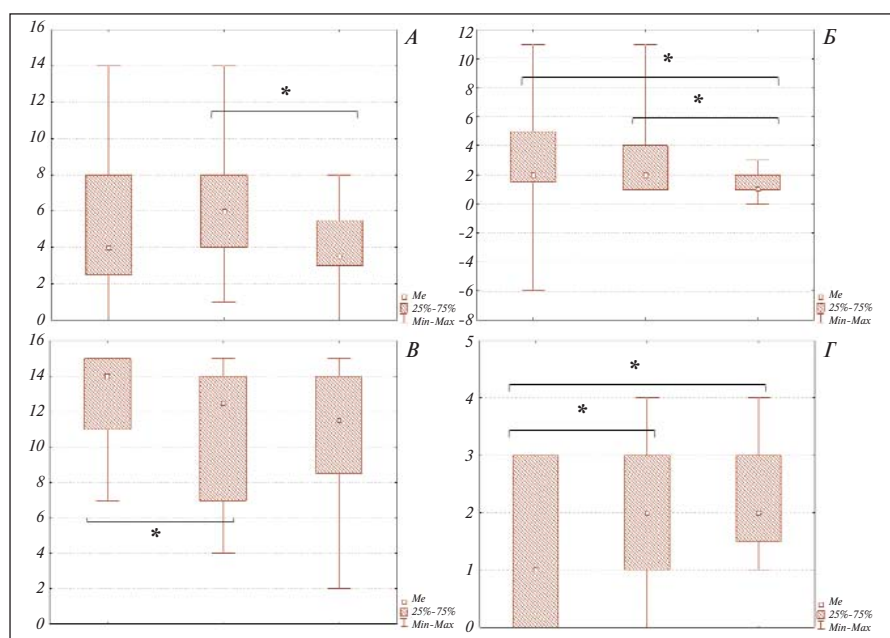


Рис. 2. Различия в результатах NIHSS при поступлении (А); между показателями NIHSS при поступлении и выписке (Б); ИМП (В) и значением МШР (Г) при выписке из стационара в зависимости от выраженности ЦБМС по разработанной шкале

Пациенты с 3-й степенью ЦБМС по разработанной шкале характеризовались меньшей выраженностью неврологического дефицита при поступлении в стационар по сравнению с пациентами со 2-й степенью ЦБМС, а также меньшим регрессом неврологического дефицита за время лечения в стационаре по сравнению с больными с 1-й и 2-й степенью ЦБМС. Пациенты с 1-й степенью ЦБМС отличались большей мобильностью по сравнению с больными со 2-й степенью заболевания и лучшим функциональным исходом по МШР, чем больные со 2-й и 3-й степенью, при завершении первого этапа лечения и реабилитации (табл. 5, рис. 2).

**Обсуждение.** В исследовании проанализирована связь между отдельными маркерами ЦБМС, результатом разработанной интегральной шкалы, лабораторными, инструментальными и клиническими данными в остром периоде ИИ.

У пациентов с ИИ наблюдается большая выраженность трех из четырех основных МР-маркеров ЦБМС (лакуны, ПВП и лейкоареоз) по сравнению с сопоставимой по

возрасту контрольной группы. Не зафиксировано различий лишь в количестве ЦМК. Важно отметить, что основным патогенетическим фактором развития ЦБМС является АГ и острым проявлением ишемического фенотипа заболевания служит лакунарный инфаркт [3]. Но в обследованной когорте доля пациентов с лакунарным инсультом составила лишь 13%, что указывает на универсальное значение ЦБМС в развитии ИИ. При этом не обнаружено различий в представленности рассмотренных МР-маркеров в зависимости от латерализации очага инфаркта мозга. Данные факты свидетельствуют о том, что ввиду интерференции патогенетических механизмов основных патогенетических типов ИИ, базирующейся на общности факторов риска, ЦБМС служит негативной церебральной predisпозицией для острого ишемического повреждения мозга как такового.

Наиболее распространенным МР-маркером ЦБМС служит лейкоареоз, выраженность которого достигает 2-й степени по шкале Fazekas у 43% пациентов. При этом сливные области гиперинтенсивности белого вещества головного мозга выявляются практически у трети больных. ЦМК обнаружены у 44% пациентов, что соответствует данным литературы, согласно которым маркер обнаруживается у 35–71% пациентов с ИИ [8]. Указанная частота выявления ЦМК значительно выше, чем в популяции, – 5% по данным обследования когорты The Northern Manhattan Study (NOMAS) [9].

У каждого 10-го пациента в остром периоде ИИ обнаружено >10 ЦМК. Данный факт чрезвычайно важен ввиду того, что наличие ≥5 ЦМК в 2,7 раза повышает риск развития ИИ и в 14 раз увеличивает риск возникновения внутримозгового кровоизлияния [10]. Также следует отметить, что значительная доля пациентов в остром периоде ИИ получает двойную антиагрегантную терапию, хотя показания к данному режиму антитромботической терапии четко не установлены и являются результатом клинического решения

лечащего врача. Учет числа ЦМК может служить одним из факторов, способствующих патогенетически обоснованному выбору режима антиагрегантной терапии.

Несмотря на высокую актуальность проблемы, в литературе не существует унифицированной валидизированной шкалы нейровизуализационной оценки проявлений ЦБМС, ввиду этого нами предпринята попытка создания данного диагностического инструмента на основе принципа, предложенного J. Staals и соавт. [4]. Итоговая шкала представляет собой сумму четырех субшкал, оценивающих выраженность лакунов, ПВП, лейкоареоза и ЦМК. Результат разработанной шкалы в группе пациентов с инсультом в 8 раз превосходил таковой в группе контроля. При этом у большинства пациентов отмечалась 2-я степень ЦБМС по указанной шкале.

Корреляционный анализ показал, что как результат итоговой шкалы ЦБМС, так и лежащие в ее основе МР-маркеры связаны с широким спектром факторов, характеризующих сердечно-сосудистый статус пациента. Наиболее значимыми факторами являлись: степень АГ при поступлении в стационар, выраженность каротидного стеноза, насосная функция сердца, гликемический статус и атерогенность липидного спектра. Таким образом, проявления ЦБМС у пациентов с ИИ ассоциированы с АГ, атеросклерозом, дислипидемией и гипергликемией, что в целом соответствует результатам, полученным J. Staals и соавт. [4]. В то же время часть выявленных взаимосвязей (с фракцией выброса и степенью стеноза) указывает на важную роль гипоперфузии в патогенезе ЦБМС, что соотносится с недавно предложенной I. Masafumi и Y. Yamamoto концепцией, согласно которой важным звеном в патогенезе ЦБМС является дисфункция гематоэнцефалического барьера, которая вызывается, в частности, гипоперфузией на фоне атеросклероза крупных церебральных артерий [11]. Тем не менее существует противоположная точка зрения, в соответствии с которой старение и лейкоареоз сопровождаются потерей вещества мозга, что приводит к уменьшению потребности в его перфузии [12].

Примечательно, что выявлена четкая связь между уровнем гликемии и количеством ЦМК, что указывает на роль гипергликемии в развитии геморрагического фенотипа ЦБМС. В литературе приводятся противоречивые данные о взаимосвязи СД 2-го типа с ЦМК [13]. Размер очага инфаркта практически не влияет на проявления ЦБМС, что позволяет рассматривать его лишь как индикатор результирующего механизма развития мозговой катастрофы.

В нашем исследовании не выявлено большей представленности ЦМК у пациентов с фибрилляцией предсердий, на которую указывают некоторые авторы [14], что может быть связано с малым размером обследованной подгруппы пациентов с мерцательной аритмией, а также с тем, что подавляющее большинство из них не принимали антикоагулянты до поступления в стационар.

Исследование показало, что чем более выражена ЦБМС по разработанной шкале, тем ниже мобильность пациентов и выше степень зависимости от окружающих по МШР. Схожих работ, в которых бы проводилась оценка взаимосвязи суммы четырех МР-маркеров ЦБМС с функциональным исходом острого периода ИИ нами не обнаружено. При сравнении клинических параметров пациентов с разной выраженностью ЦБМС установлено,

что пациенты с 1-й степенью ЦБМС отличались большей мобильностью по сравнению с больными со 2-й степенью заболевания и лучшим функциональным исходом по МШР в сравнении с больными со 2-й и 3-й степенью при завершении первого этапа лечения и реабилитации. В целом полученные данные соответствуют результатам исследований, продемонстрировавших негативную роль отдельных маркеров ЦБМС, в первую очередь лейкоареоза, в отношении функционального исхода восстановительного периода инсульта [15].

Интересны также результаты подгруппового анализа. Так, связь между маркерами ЦБМС и клиническими показателями была характерна для женщин и отсутствовала у мужчин. Значимые ассоциации проявлений ЦБМС с неврологическим, когнитивным и функциональным статусом отмечались у пациентов моложе 65 лет, тогда как в старшей возрастной группе обращала на себя внимание роль ЦМК как фактора, связанного с динамикой неврологического дефицита. При этом результат шкалы ЦБМС и ее субшкал не отличался у пациентов указанных возрастных групп. Данный факт позволяет предположить, что если у пациентов пожилого и старческого возраста ЦБМС является возраст-ассоциированным состоянием и не имеет столь важного клинического значения, то у больных более молодого возраста ЦБМС служит индикатором тяжелого течения цереброваскулярной болезни, низкого церебрального резерва и усугубляет течение ИИ.

Наличие СД опосредовало значительное количество клиничко-радиологических ассоциаций. У пациентов с гипергликемией количество ЦМК связано с когнитивными функциями. Хотя в гетерогенных популяциях наличие ЦМК сопряжено с некоторым снижением когнитивных функций, данный вопрос остается во многом нерешенным. Так, с одной стороны, значительная часть пациентов с долевыми ЦМК страдает церебральной амилоидной ангиопатией, которая сама по себе связана с развитием когнитивных нарушений; с другой стороны, взаимосвязь может быть опосредована влиянием сосудистых факторов риска, связанных с МР-маркером. Кроме того, непосредственный механизм влияния ЦМК на когнитивные функции остается неясным, так как они не вызывают значимого повреждения вещества мозга и проводящих путей [16].

Взаимосвязь результата разработанной шкалы с клиническими данными наблюдалась в подгруппе пациентов без фибрилляции предсердий, что согласуется с результатами исследований, показавших меньшую частоту ЦМК при кардиоэмболическом инсульте по сравнению с атеротромботическим [17]. Размер исследованной нами выборки не позволил оценить данные различия. Тем не менее можно предположить, что ввиду более высокой хрупкости сосудистой стенки ЦБМС служит важным звеном патогенеза некардиоэмболического ИИ и утяжеляет его клинические проявления [8].

Существенное значение результат интегральной шкалы имеет у пациентов с размером очага инфаркта до 2 см, тогда как у пациентов с более крупными очагами важными параметрами являются лейкоареоз и количество ЦМК. Таким образом, чем больше очаг, тем менее значимо влияние проявлений ЦБМС на исход, что может быть связано как с особенностями взаимодействия церебральной предрасположенности и очага инфаркта, так и с тем, что данный размер очага

(если он располагается в зонах кровоснабжения перфорирующих артерий) характерен для лакунарного инсульта.

Большое клиническое значение маркеры ЦБМС имеют для пациентов с утолщением КИМ, тогда как у больных с нормальным показателем КИМ число ЦМК зависит от когнитивного статуса. Полученные данные, с одной стороны, подтверждают ведущую роль сосудистых факторов риска в патогенезе ЦБМС [11], а с другой – указывают на то, что ЦБМС имеет клинические последствия при наличии других маркеров неблагоприятного сердечно-сосудистого статуса. Полученные данные согласуются с результатами исследований, выявивших корреляции между повышением жесткости артерий, в том числе сонных, и маркерами ЦБМС [18].

Примечательно, что ассоциации проявлений ЦБМС с клиническими параметрами терялись у пациентов с гиперхолестеринемией, что согласуется с позицией ряда авторов, согласно которой ЦБМС имеет преимущественно неатеросклеротическую природу [3]. Данная точка зрения косвенно

подтверждается результатами исследований, показавших неэффективность статинов для замедления прогрессирования ЦБМС [19], а также работ, продемонстрировавших отсутствие дополнительной пользы и повышение числа геморрагических осложнений при назначении двойной антиагрегантной терапии при лакунарном инсульте [20].

Таким образом, для пациентов в остром периоде ИИ характерна большая представленность маркеров ЦБМС и их суммы по сравнению с пожилыми лицами без инсульта. Суммарные проявления ЦБМС, рассчитанные по оригинальной шкале на основе анализа выраженности лакун, ПВП, лейкоареоза и ЦМК, ассоциированы с параметрами сердечно-сосудистого статуса пациента и являются значимым индикатором неврологического, когнитивного и функционального статуса на момент завершения первого этапа лечения. Наибольший негативный вклад ЦБМС в тяжесть инсульта отмечается у женщин, пациентов молодого и среднего возраста, больных СД, пациентов с некардиоэмболическим инсультом, малым размером очага и утолщением КИМ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- The LADIS Study Group, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, et al. 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(6):577-588. Epub 2011 Dec 1.
- Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology.* 2014 Sep 30;83(14):1228-34. doi: 10.1212/WNL.0000000000000837. Epub 2014 Aug 27.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S14744422(13)70124-8.
- Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain.* 2003 Feb;126(Pt 2):424-32.
- MacLulich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Nov;75(11):1519-23.
- Kim BJ, Lee SH. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications. *J Stroke.* 2013 Sep;15(3):153-63. doi: 10.5853/jos.2013.15.3.153. Epub 2013 Sep 27.
- Caunca MR, Del Brutto V, Gardener H, et al. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep 16;5(9). pii: e003477. doi: 10.1161/JAHA.116.003477.
- Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2016 Oct 4;87(14):1501-1510. Epub 2016 Sep 2.
- Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke.* 2016 Feb;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627. Epub 2016 Jan 7.
- 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.
- Brundel M, Kappelle LJ, Biessels GJ. Brain imaging in type 2 diabetes. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Dec;24(12):1967-81. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.01.023. Epub 2014 Mar 15.
- Selim M, Diener HC. Atrial Fibrillation and Microbleeds. *Stroke.* 2017 Oct;48(10):2660-2664. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017085. Epub 2017 Sep 15.
- Kim BJ, Lee SH. Prognostic Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Stroke Outcome. *J Stroke.* 2015 May;17(2):101-10. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.101. Epub 2015 May 29.
- Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):50-5. doi: 10.1016/j.jns.2012.05.052. Epub 2012 Jun 18.
- Kato H, Izumiya M, Izumiya K, et al. Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke.* 2002 Jun;33(6):1536-40.
- Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Jun;53:121-30. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.011. Epub 2015 Mar 28.
- Ten Dam VH, van den Heuvel DM, van Buchem MA, et al. Effect of pravastatin on cerebral infarcts and white matter lesions. *Neurology.* 2005 May 24;64(10):1807-9.
- The SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012 Aug 30;367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.

Поступила 10.01.2018

### 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.