

На правах рукописи

ПОПОВА ТАИСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ ИНФАРКТЫ: КЛИНИКО-
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ОЦЕНКА
ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ**

Специальность 14.01.11 – нервные болезни

14.01.13 – лучевая диагностика,
лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Максимова Марина Юрьевна
Коновалов Родион Николаевич

Официальные оппоненты:

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, кафедра нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор;

Фокин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно -исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2012 года в ___ __ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г.Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Автореферат разослан

« ___ » _____ 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Нарушения мозгового кровообращения являются одной из важнейших медико-социальных проблем во всем мире, что обусловлено их лидирующим положением среди причин смертности и инвалидизации населения (*Гусев Е.И. с соавт., 2003; Суслина З.А. с соавт., 2006*). Заболеваемость инсультом в России среди лиц старше 25 лет составляет 3,48 на 1000 населения в год. При этом ишемический инсульт (2,18 на 1000 жителей в год) преобладает над геморрагическим (0,57 на 1000 жителей в год) в соотношении 4:1 (*Скворцова В.И. с соавт., 2005*).

На качество жизни и трудоспособность многих больных влияют двигательные нарушения, которые приводят к временной или стойкой утрате трудоспособности, ограничивают самообслуживание, социальную и бытовую адаптацию. Только 23-37% больных способны к самостоятельному передвижению в первую неделю инсульта. Двигательные нарушения в остром периоде инсульта развиваются у $\frac{3}{4}$ больных, а через полгода стойкий двигательный дефицит сохраняется у 53% больных, перенесших инсульт. По данным «НЦН» РАМН к концу первого года ходить без дополнительной опоры в пределах помещения могут 83% больных, с опорой на палку – 10%, с посторонней помощью 4%, не могут ходить – 3% больных. По улице самостоятельно без опоры ходят 66% больных, с опорой на палку – 8%, с посторонней помощью – 3%, не выходят на улицу – 22% больных [9,10]. Высокая стоимость прямых (диагностика, лечение, реабилитация) и непрямых (выпадение больных из процесса материального производства) затрат, обуславливает чрезвычайную медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ишемического инсульта. В связи с этим проблемой особой важности является совершенствование системы реабилитационных мероприятий.

Современный этап развития медицины характеризуется разработкой национальных приоритетных программ, внедрением новых биомедицинских технологий диагностики, профилактики и восстановительного лечения наиболее социально значимых и распространенных заболеваний.

Последние МРТ исследования мозгового кровотока и метаболизма мозга, основанные на анализе диффузионно- и перфузионно-взвешенных изображений мозга, были сфокусированы в основном на изучении острой стадии развития ишемического инсульта: от момента возникновения ишемии до дифференцировки вещества мозга на необратимо поврежденное и способное к восстановлению. Однако при ишемическом

инсульте изменения в ткани мозга ограничиваются не только областью инфаркта, но распространяются на проводящие пути. Эти вторичные изменения становятся доступными для нейровизуализации (без использования специальных методик) не ранее, чем через 3 мес после перенесенного острого НМК. Однако, при применении нового метода диффузионно-тензорной МРТ (ДТ МРТ) возможна более детальная оценка микроструктурных изменений белого вещества. ДТ МРТ в отличие от диффузионно-взвешенной МРТ, позволяет оценить не только скорость движения молекул воды, но также определить зависимость диффузионной способности молекул воды от ориентации направления их движения. Вторичные дегенеративные или атрофические процессы развиваются у каждого больного, перенесшего ишемический инсульт (Kraemer M., Schormann T., Hagemann G. et al. 2004). С этой позиции, обсуждая проблему двигательных нарушений у постинсультных больных, важно решить вопрос о вовлечении в патологический процесс корково-спинномозгового пути. Использование ДТ МРТ в программе обследования пациента в остром периоде ишемического инсульта в бассейнах артерий каротидной системы даст более полное понимание эволюции патологического процесса, и, возможно, послужит для прогнозирования течения восстановительного периода у каждого конкретного пациента (Christopher H.Sotak, 2001), что в свою очередь будет оптимизировать разработку индивидуальных реабилитационных программ.

Метод ДТ МРТ в настоящее время вызывает повышенный интерес во всем мире как метод оценки состояния проводящих путей при целом ряде заболеваний центральной нервной системы, в частности, при черепно-мозговой травме, объемных процессах головного и спинного мозга, а также у пациентов, перенесших инсульт. Однако клинических работ с применением метода ДТ МРТ в остром периоде ишемического инсульта пока еще очень мало в медицинской литературе.

Исходя из вышеизложенного, была поставлена **цель исследования:** на основе сопоставительного анализа клинических данных и результатов диффузионной тензорной МРТ (ДТ МРТ) оценить состояние кортикоспинальных трактов (КСТ) в различные сроки ишемического инсульта и уточнить патогенетические факторы, определяющие течение и функциональный исход инфаркта мозга.

Задачи исследования:

1. Изучить течение острого периода ишемического инсульта у больных с инфарктами мозга в бассейне артерий каротидной системе.
2. Определить значения показателей фракционной анизотропии (fractional anisotropy – FA) и измеряемого коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient ADC) в корково-спинномозговых путях в норме.
3. Определить значения показателей фракционной анизотропии (fractional anisotropy – FA) и измеряемого коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient ADC) в корково-спинномозговых путях при инфарктах в бассейнах артерий каротидной системы в динамике острого периода инсульта (первые 48 ч, 7-8-е сут, 14-15-е сут, 20-21-е сут).
4. Проанализировать взаимосвязь объема и локализации инфарктов мозга с состоянием корково-спинномозговых путей.
5. Провести сопоставительный анализ тяжести неврологических нарушений с диффузионными характеристиками и степенью изменений корково-спинномозговых путей по результатам ДТ МРТ при инфарктах головного мозга в бассейне артерий каротидной системы.
6. Провести анализ целесообразности внедрения метода ДТ МРТ в клиническую практику для прогноза функционального исхода у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Научная новизна.

Впервые проведено исследование течения острого периода ишемического инсульта с оценкой степени неврологических нарушений, объема, локализации инфарктов мозга и определением значений FA и ADC в корково-спинномозговых путях.

Определено отрицательное влияние rFA ниже 0,7 на восстановление двигательной функции.

Уточнены прогностические критерии восстановления двигательных функций в остром периоде инсульта.

Установлено, что при организации реабилитационного процесса должны учитываться все аспекты постинсультных нарушений (тяжесть неврологических нарушений, объем и локализация инфаркта мозга) и состояние корково-спинномозговых путей.

Практическая значимость.

Разработана программа оценки функционального статуса больных в остром периоде ишемического инсульта с применением клинических критериев, нейровизуализационной оценки и определением FA.

Предложенная программа позволяет оптимизировать и повысить эффективность реабилитации, особенно у пациентов с инфарктами головного мозга средней и малой величины.

Определение FA при ДТ МРТ может быть предложено в качестве дополнительного критерия оценки тяжести ишемического инсульта и распространенности инфаркта мозга на пирамидный путь.

Метод ДТ МРТ может быть использован для нейровизуализационного мониторинга течения ишемического инсульта.

ДТ МРТ может применяться как один из методов объективизации состояния корково-спинномозгового пути и тяжести неврологических нарушений при ишемическом инсульте.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Метод ДТ МРТ позволяет оценивать состояние корково-спинномозговых путей как в норме, так и при НМК в остром периоде их развития.
2. Локализация инфаркта головного мозга у пациентов с двигательными нарушениями не влияет на возникновение валлеровской дегенерации корково-спинномозгового пути, но определяет ее степень.
3. Снижение показателя FA коррелирует со степенью выраженности двигательных нарушений у пациентов с острым НМК.
4. Выраженное изменение проводящих путей вне области инфаркта, является прогностически неблагоприятным фактором для восстановления двигательной функции.

Диссертационное исследование «Супратенториальные инфаркты: клиничко-нейровизуализационная оценка восстановления двигательных функций» одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН (Протокол №6/11 от 27.04.11 г.).

Апробация работы состоялась на совместном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, научно-консультативного, нейрохирургического отделений, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и

физиотерапии, отделения нейрореанимации и интенсивной терапии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, научно-координационного отдела, лаборатории экспериментальной патологии нервной системы, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии, отдела исследований мозга ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН 25 сентября 2012 года.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены: на Российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: клиника, диагностика, лечение» (Пятигорск, 2010 г.), на IV Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2010» (Москва, 2010 г.), на Невском радиологическом форуме – 2011 (Санкт-Петербург, 2011 г.), на VI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2012» (Москва, 2012 г.), на конференции молодых ученых ФГБУ «НЦН» РАМН (Москва, 2012 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 в журналах, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, включает 23 таблицы и 27 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, главы, отражающей собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 124 источника (в том числе 22 отечественных и 102 иностранных работ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных лиц. Настоящее исследование проведено в ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН в период с 2009 по 2011 гг. Обследуемые были разделены на 2 группы: группа здоровых добровольцев и группа пациентов с ишемическим инсультом.

1. Группу здоровых добровольцев составили 20 человек без патологии со стороны ЦНС, ССС и других систем органов; из них 10 мужчин и 10 женщин, в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст – 42 года).

2. Группа пациентов. Было обследовано 47 пациентов с ишемическим инсультом по ишемическому типу (ИИ) в бассейне артерий каротидной системы. В группу вошло 28 мужчин и 19 женщин, в возрасте от 23 до 82 лет (средний возраст 61 год).

Отбор пациентов для настоящего исследования осуществлялся по следующим критериям:

- инфаркт головного мозга в бассейне артерий каротидной системы с развитием двигательных нарушений;
- время поступления в ФГБУ «НЦН» РАМН – острый период ишемического инсульта;
- первый ишемический инсульт;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании больным или его родственниками.

Основным сосудистым заболеванием у всех больных была АГ.

У 38% (n=18) пациентов инфаркт локализовался в правом полушарии головного мозга, у 62% (n=29) – в левом.

Все пациенты в зависимости от локализации области инфаркта были разделены на 3 подгруппы: с корково-подкорковой (КПК) локализацией инфаркта было 40,5% (n=19) пациентов; подкорковой (ПК) локализацией инфаркта – 40,5% (n=19) пациентов; с корковой (К) локализацией инфаркта – 17% (n=9) пациентов.

При этом область инфаркта распространялась на заднее бедро внутренней капсулы у 47% (n=22) пациентов, у 53% (n=25) в области заднего бедра внутренней капсулы изменений интенсивности МР-сигнала выявлено не было.

Методы. Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести состояния больного нами применялись следующие международные шкалы: шкала инсульта Национального института здоровья [National institute health stroke scale – NIHSS] (при поступлении, на 7-е и 21-е сутки), индекс активности повседневной жизни по шкале Бартель [Modified Barthel Index (BI)](на 21 сутки), модифицированная шкала Рэнкина [Modified Rankin Scale, mRS](на 21 сутки).

Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. МРТ-исследование здоровым добровольцам проводили однократно. МРТ-сканирование при первом исследовании пациента включало в себя: стандартный режим T2-ВИ для локализации инфаркта и исключения другой патологии, исследование в режиме бесконтрастной времяпролетной ангиографии 3D-TOF для оценки состояния интракраниальных артерий, и ДТ МРТ для оценки изменений проводящих путей

(корково-спинномозгового пути) вне области инфаркта. Аналогичный МРТ-протокол применялся при однократном исследовании добровольцев группы контроля. В последующие сроки всем пациентам проводилась ДТ МРТ в динамике: на 7-8-е сут, 14-15-е сут, 20-21-е сутки инсульта.

Для обработки данных ДТ-МРТ на рабочей станции Syngo Siemens на сгенерированных картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и фракционной анизотропии (ФА) - у каждого больного вручную было выделено 3 симметричные области интереса, соответствующие расположению корково-спинномозгового пути (КСП) на трех уровнях: 1) заднее бедро внутренней капсулы; 2) основание ножки мозга; 3) мост мозга (рис.1.). В выделенных областях исследования были определены значения ADC, отражающего скорость движения молекул воды *in vivo*, и FA, отражающей приоритетную направленность диффузионных движений молекул воды внутри вокселя.

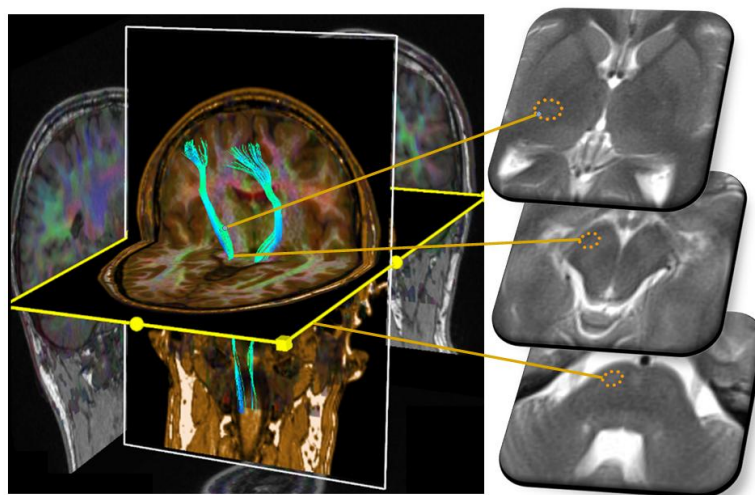


Рис.1. Области интереса при измерении показателей FA и ADC корково-спинномозговых путей (заднее бедро внутренней капсулы, ножка мозга, мост мозга).

Статистическая обработка результатов проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ SPSS 16.0. При этом применялись следующие непараметрические методы: анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух и трех независимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием U-критерия Манн-Уитни и метода Краскела-Уоллиса); сопоставление двух и трех зависимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием метода Уилкоксона и Фридмана); описательная статистика. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей (Me [25%; 75%]). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных с инсультом.

В результате анализа анамнестических данных, а также проведенного клинического и инструментально-лабораторного обследования, определялся патогенетический подтип ишемического инсульта в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в «НЦН» неврологии РАМН [Верещагин Н.В. и соавт., 2002; Верещагин Н.В., Суслина З.А., 2005]: кардиогенный подтип – у 18 пациентов (38,3%), атеротромботический у 11 пациентов (23,4%), лакунарный – у 18 пациентов (38,3%).

В динамике ишемического инсульта отмечалось постепенное уменьшение неврологической симптоматики; к концу острого периода неврологический статус улучшился на 63% по шкале NIHSS.

Среди всех пациентов с ишемическим инсультом, больные с атеротромботическим инсультом при поступлении имели наибольшую выраженность неврологических нарушений. К 21 суткам неврологический статус в этой группе пациентов улучшился в среднем на 44% по шкале NIHSS.

Пациенты с кардиогенным инсультом при поступлении имели среднюю выраженность неврологического дефицита. В течение острого периода ишемического инсульта отмечалось постепенное уменьшение неврологической симптоматики, и к 21 суткам неврологический статус улучшился в среднем на 80% по шкале NIHSS.

Среди обследуемых преобладали пациенты со средней (38%) и легкой (38%) степенью тяжести неврологической симптоматики. По частоте встречаемости среднетяжелое и тяжелое течение заболевания имело место у больных с атеротромботическим и кардиогенным подтипами ишемического инсульта, подавляющее число больных с легкой формой инсульта составили пациенты с лакунарным и кардиогенным подтипами ишемического инсульта.

В связи с вышеизложенным подразделение на подтипы нецелесообразно в рамках данной работы.

Все пациенты по двигательному дефициту на 21 сутки инсульта по трем применяемым международным шкалам были разделены на 2 группы: пациенты с восстановлением двигательной функции (n=22) и пациенты с отсутствием восстановления двигательной функции (n=25). Распределение пациентов в обеих группах

по распространению области инфаркта на заднее бедро внутренней капсулы, по объему инфаркта и по тяжести неврологического дефицита при поступлении приведено в табл. 1.

Таблица 1.

Распределение пациентов по объему инфаркта, его локализации и по тяжести неврологического дефицита при поступлении.

Характеристики Группы	Объем инфаркта, см ³	Распространение инфаркта на заднее бедро внутренней капсулы	Исходный балл по NIHSS
Группа с восстановлением двигательной функции	16 [3;32] от 1,5 до 103	да - 27% (n=6) нет - 73% (n=16)	5 [3,5; 7]
Группа с отсутствием восстановления двигательной функции	58 [10;104] от 0,9 до 171	да - 64% (n=16) нет - 36% (n=9)	11 [8;15]

Распределение в группах с восстановлением и отсутствием восстановления двигательных функций по локализации инфаркта приведено на рис. 2.

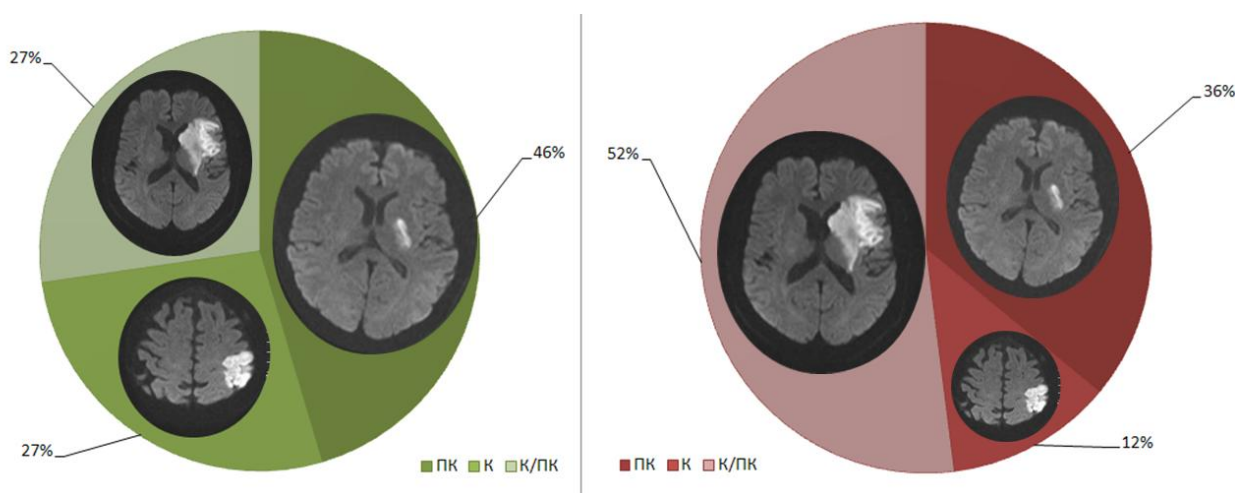


Рис.2. Распределение пациентов с восстановлением двигательных функций (слева) и отсутствием восстановления двигательных функций (справа) по локализации инфаркта.

Таким образом, в группе с восстановлением двигательных функций преобладали инфаркты подкорковой локализации (46%), в группе с отсутствием восстановления двигательных функций преобладали корково-подкорковые инфаркты (52%).

Все инфаркты были разделены по *величине* на: большие, средние и малые (рис. х.х.). При оценке величины инфарктов мозга нами были использованы критерии, предложенные Верещагиным Н.В. и соавт. (1986).

Распределение больных в зависимости от величины инфаркта, а также объем инфарктов мозга, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение больных по величине инфарктов при МРТ по данным МРТ исследования

Величина инфаркта	Большие	Средние	Малые
Количество больных, n (%)	8 (17%)	25 (53%)	14 (30%)
Объем инфарктов, см ³	159[104; 161]	28,3[4; 56]	1,4[1,2; 1,5]

Однако, при проведении корреляционного анализа между объемом инфарктов и восстановлением двигательной функции у пациентов, статистически значимых корреляций выявлено не было. При выделении отдельной группы пациентов только с большими инфарктами была выявлена достоверная обратная корреляция объема инфаркта с восстановлением двигательной функции. В группах со средними и малыми инфарктами такой закономерности выявлено не было. Таким образом, большой объем инфаркта является прогностически неблагоприятным фактором в отношении восстановления двигательной функции. Но отсутствие корреляционной взаимосвязи между восстановлением двигательной функции и объемом инфаркта у пациентов с малыми и средними инфарктами не дает возможности использовать данный показатель как самостоятельный предиктор восстановления.

При определении значений FA и ADC в правом и левом полушариях в области корково-спинномозговых путей (на уровне ЗБК, ножек мозга и моста мозга) у добровольцев группы контроля были получены следующие показатели, представленные в табл. 3. и на рис 3.

Показатели FA и ADC в области корково-спинномозговых путей у добровольцев группы контроля.

Показатели	FA		ADC	
	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие
ЗБВК	0,634[0,618;0,655]	0,633[0,606;0,645]	0,725[0,717;0,74]	0,729[0,720;0,755]
Ножка мозга	0,686[0,673;0,714]	0,693[0,659;0,703]	0,756[0,741;0,794]	0,746[0,739;0,791]
Мост мозга	0,504[0,460;0,541]	0,507[0,467;0,554]	0,765[0,733;0,775]	0,747[0,735;0,766]

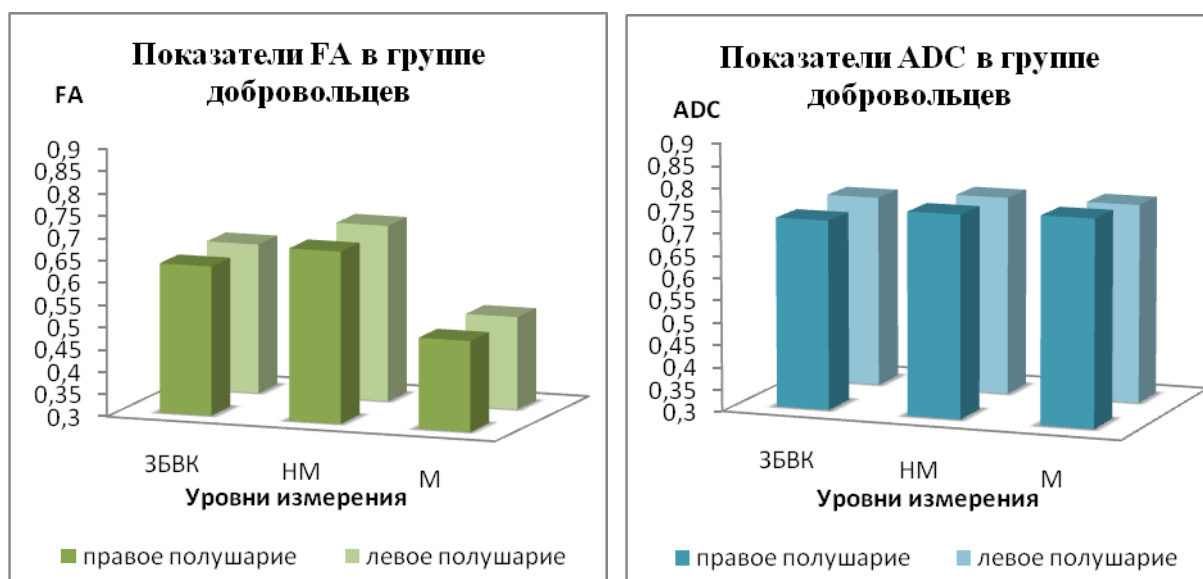


Рис 3. Показатели FA и ADC в области корково-спинномозговых путей у добровольцев группы контроля на уровнях (ЗБВК, НМ – ножка мозга, М – мост мозга).

Анализ полученный данных показал, что статистически значимых различий между показателями FA в правом и левом полушариях у добровольцев группы контроля, на соответствующих уровнях, выявлено не было ($p > 0,05$).

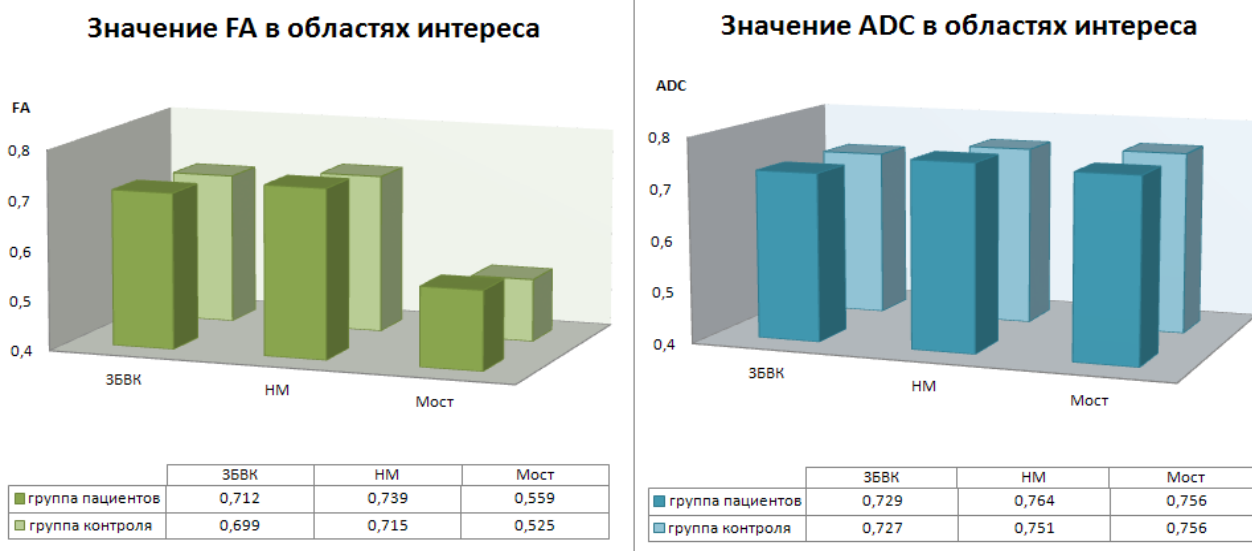


Рис. 4. Показатели FA и ADC в области корково-спинномозговых путей у добровольцев группы контроля и у пациентов с интактной стороны при первом исследовании на уровнях (ЗБВК, НМ – ножка мозга, М – мост мозга).

При сравнении показателей FA и ADC в области контралатерального корково-спинномозгового пути у пациентов с инфарктами мозга при первом исследовании и у добровольцев группы контроля статистически значимых различий также выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 4).

При последующем сравнении показателей FA и ADC в области корково-спинномозгового пути у пациентов с контралатеральной по отношению к инфаркту стороне (последовательно сравнивались данные для каждой контрольной точки) достоверных различий также выявлено не было ($p = 0,643$ для ЗБВК, $p = 0,695$ для ножки мозга, $p = 0,769$ для моста – для показателя FA, для ADC $p > 0,05$). В связи с чем, при последующем анализе, данные группы контроля больше не использовались, а применялись данные измерений на стороне инфаркта и контралатеральной стороне.

При изучении показателей FA как в контрольной группе с обеих сторон, так и в группе пациентов с интактной стороны, наименьшие значения FA были отмечены на уровне моста мозга, максимальные – на уровне ножек мозга и ЗБВК, причем на уровне ножек мозга определялись более высокие показатели; данная закономерность отмечалась при всех повторных исследованиях, что объясняется более компактным расположением волокон КСП на уровне ЗБВК и ножки мозга. Для показателя ADC такой закономерности выявлено не было.

Анализ показателей ADC в области корково-спинномозгового пути на стороне инфарктов в динамике

Проводилось сравнение показателей ADC в области корково-спинномозгового пути на стороне инфаркта и противоположной инфаркту стороне для каждого уровня, при исследованиях в первые 48 ч, на 7-8-е сут, 14-15-е сут, 20-21-е сут. При этом достоверные различия на уровне ЗБВК определялись только при исследовании на 7-8-е сутки ($p=0,005$), в остальные сроки достоверных различий между значениями ADC в области корково-спинномозговых путей в ипси- и контралатеральном полушариях выявлено не было (при исследовании в первые 48 часов – $p=0,48$, на 14-15-е сутки – $p=0,697$, на 20-21-е сутки – $p=0,936$). Достоверные различия на уровне НМ были выявлены при исследовании на 7-8-е сутки ($p=0,002$), и на 14-15-е сутки ($p=0,002$), в остальные сроки достоверных различий между значениями ADC в области корково-спинномозгового пути в ипси- и контралатеральном полушариях выявлено не было (при исследовании в первые 48 часов – $p=0,189$, на 20-21-е сутки – $p=0,399$). Достоверные различия на уровне М определялись только при исследовании на 7-8-е сутки ($p=0,014$), в остальные сроки достоверных различий между значениями ADC в области корково-спинномозгового пути в ипси- и контралатеральном полушариях выявлено не было (при исследовании в первые 48 часов – $p=0,828$, на 14-15-е сутки – $p=0,826$, на 20-21-е сутки – $p=0,191$).

Данные FA в области корково-спинномозгового пути на стороне инфарктов мозга в динамике.

Проводились сравнения показателей FA в области корково-спинномозгового пути с ипси- и контралатеральной сторон для каждого уровня, при исследованиях в первые 48 ч, на 7-8-е сут, 14-15-е сут, 20-21-е сут. При этом достоверные различия при первом исследовании определялись на уровне ЗБВК, на остальных уровнях достоверных различий выявлено не было ($p=0,043$ для ЗБВК, $p=0,422$ для ножки мозга, $p=0,294$ для моста). Однако при всех последующих исследованиях различия значений FA в области корково-спинномозгового пути с ипси- и контралатеральной сторон определялись достоверно на всех уровнях (для ЗБВК и моста мозга во все сроки инсульта $p=0,000\dots$, для ножки мозга при исследовании на 7-8-е сут $p=0,008$, при сравнении в остальные сроки $p=0,000\dots$).

Для групп пациентов с восстановлением двигательных функций и с отсутствием восстановления двигательных функций было проведено изучение изменений FA на всех уровнях в динамике (рис.5; рис. 6.).

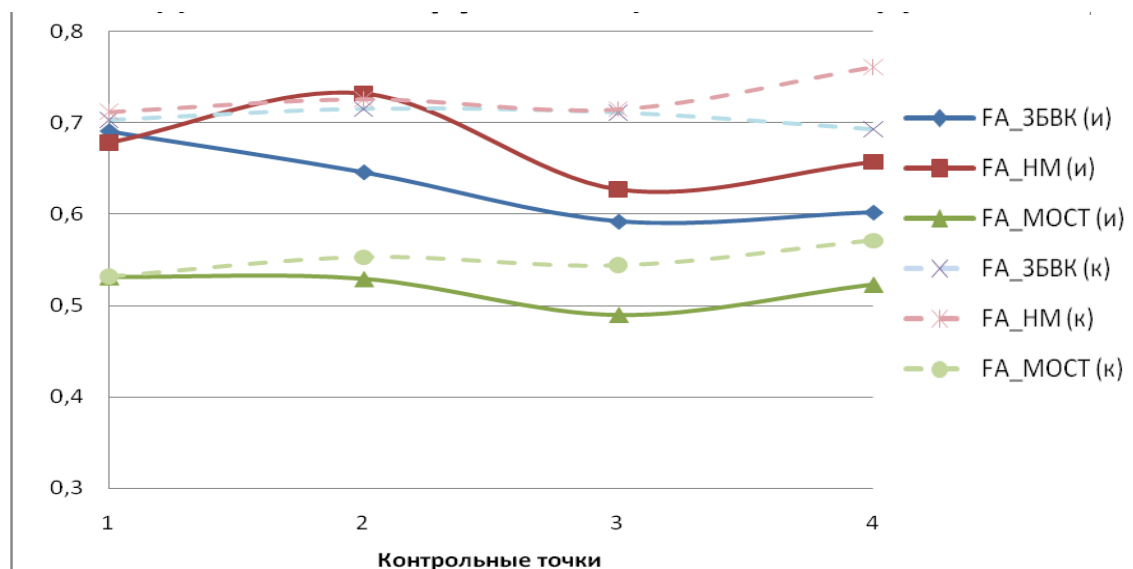


Рис 5. Значения FA в группе пациентов с восстановлением двигательной функции для корково-спинномозговых путей ипси- и контралатеральной сторон на уровне ЗБВК, ножек мозга и моста мозга на все сроки.

Для группы пациентов с отсутствием восстановления двигательных функций при сравнении значений FA в области корково-спинномозгового пути между ипси- и контралатеральными сторонами на всех уровнях при исследовании в первые 48 ч достоверных различий между показателями выявлено не было (для ЗБВК $p=0,679$, для ножки мозга $p=0,435$, для моста мозга $p=0,145$). Также недостоверно было различие показателей FA между областями ипси- и контралатеральных корково-спинномозговых путей на уровне моста мозга на 7-8-е сут ($p=0,098$). При всех последующих исследованиях различия на каждом уровне были достоверными (для ЗБВК при исследовании на 7-8-е сут $p=0,006$, на 14-15-е сут $p=0,000\dots$, на 20-21-е сутки $p=0,002$; для ножек мозга при исследовании на 7-8-е сут $p=0,021$, на 14-15-е сут $p=0,000\dots$, на 20-21-е сутки $p=0,004$; для моста мозга при исследовании на 14-15-е сут $p=0,000\dots$, на 20-21-е сутки $p=0,009$).

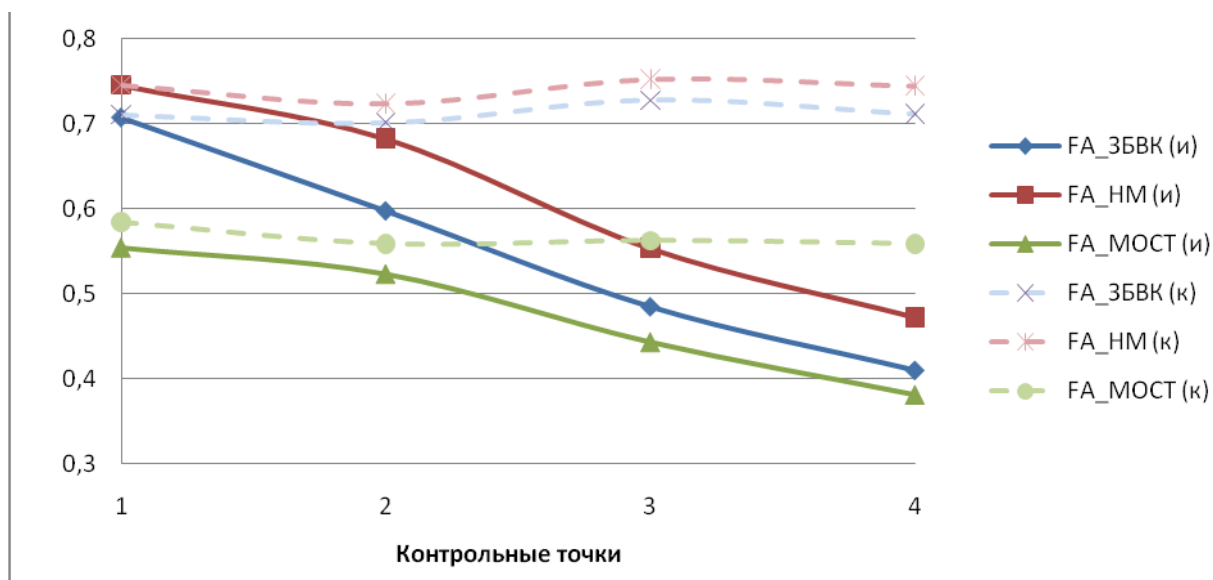


Рис.6. Значения FA в группе пациентов с отсутствием восстановления двигательных функций для корково-спинномозговых путей ипси- и контралатеральной сторон на уровне ЗБВК, ножек мозга и моста мозга на все сроки.

При этом в группе с восстановлением двигательных функций при сравнении значений FA в области корково-спинномозговых трактов между контра- и ипсилатеральными сторонами при исследовании в первые 48 ч и на 7-8-е сутки достоверных различий выявлено не было (для ЗБВК $p=0,17$ и $p=0,3$, для ножки мозга $p=0,573$ и $p=0,865$, для моста мозга $p=0,575$ и $p=0,227$, соответственно). Также недостоверно было различие показателей FA в области корково-спинномозговых трактов между контра- и ипсилатеральными сторонами при исследовании на 20-21-е сут (для ЗБВК $p=0,065$, для ножки мозга $p=0,063$, для моста мозга $p=0,263$). При исследовании на 14-15-е сутки различия показателей FA между контра- и ипсилатеральными корково-спинномозговыми путями были достоверны (для ЗБВК $p=0,002$, для ножки мозга $p=0,000\dots$, для моста мозга $p=0,004$).

Помимо абсолютных значений показателя FA для группы с восстановлением двигательной функции на тех же уровнях и в соответствующие сроки оценивались изменения относительных величин rFA ($rFA = FA_{\text{стороны инфаркта}} / FA_{\text{интактной стороны}}$) (рис.7, рис.8).

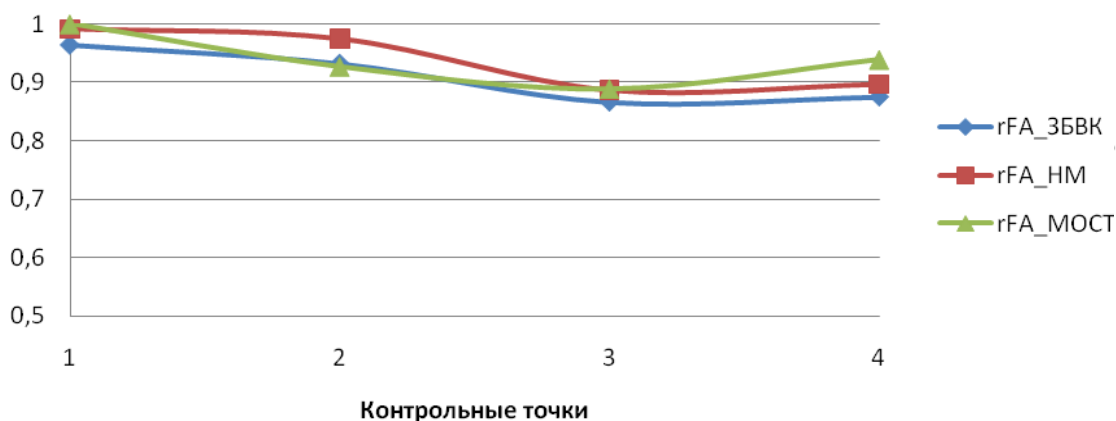


Рис.7. Значения rFA в группе пациентов с восстановлением двигательной функции для корково-спинномозговых путей ипси- и контралатеральной сторон на уровне ЗБВК, ножек мозга и моста мозга на все сроки.

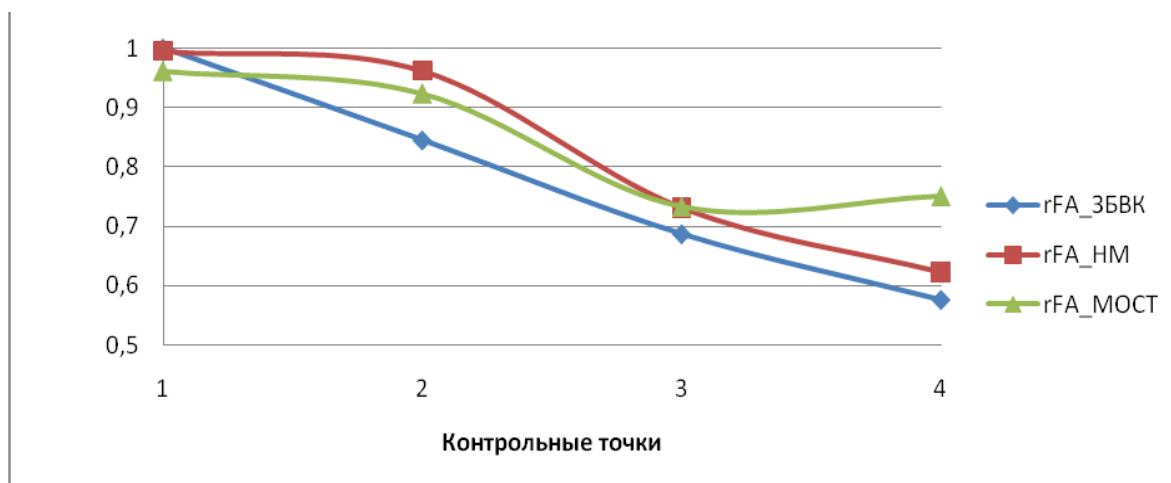


Рис.8. Значения rFA корково-спинномозговых путей ипси- и контралатеральной сторон на уровне ЗБВК, ножек мозга и моста мозга на все сроки в группе пациентов с отсутствием восстановления двигательных функций.

Показатель rFA более наглядно отражает общую закономерность изменений показателя FA корково-спинномозговых путей ипси- и контралатеральной сторон на уровне ЗБВК, ножек мозга и моста.

Аналогично проанализированы показатели ADC и rADC(рис. 9, рис 10), подобной зависимости для данных показателей в зависимости от степени восстановления двигательных функций выявлено не было.

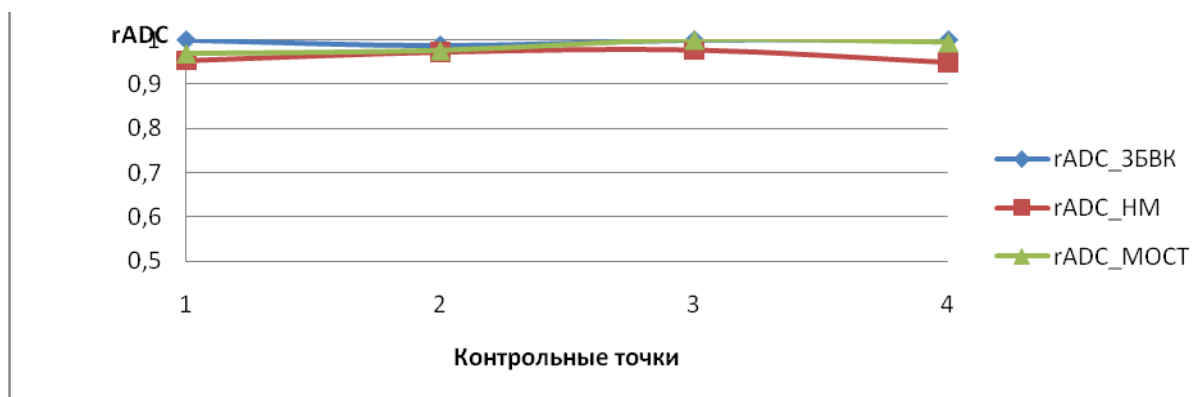


Рис.9. Значения rADC в группе пациентов с восстановлением двигательных функций для корково-спинномозговых путей ипси- и контралатеральной сторон на уровне ЗБВК, ножек мозга и моста мозга на все сроки.

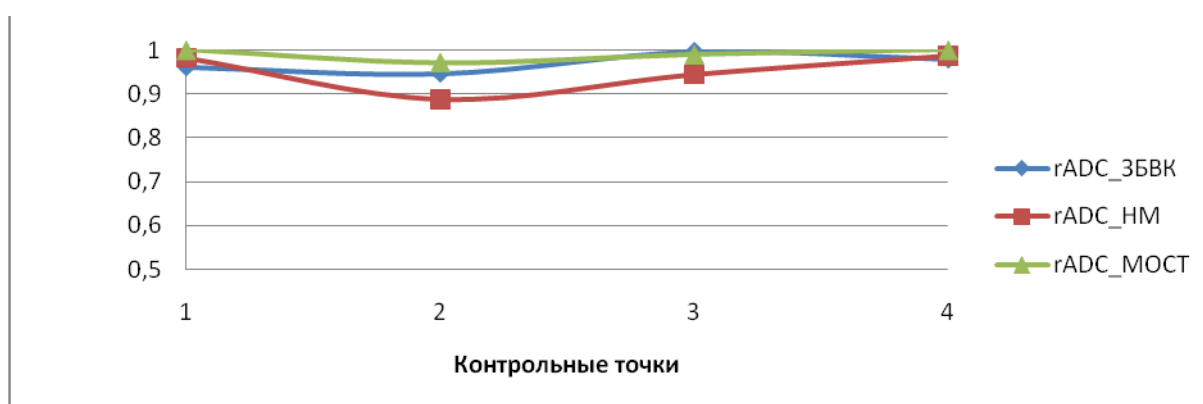


Рис.10. Значения rADC в группе пациентов с отсутствием восстановления двигательных функций для корково-спинномозговых путей ипси- и контралатеральной сторон на уровне ЗБВК, ножек мозга и моста мозга на все сроки.

При корреляционном анализе между показателями FA в области корково-спинномозгового пути на уровне ЗБВК и ножки мозга на 14 и 21 сутки инсульта с объемом инфаркта мозга достоверной взаимосвязи выявлено не было. Затем все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с большими инфарктами мозга (17%) и пациенты со средними и малыми инфарктами мозга (83%). При проведении корреляционного анализа между соответствующими показателями FA с объемом инфаркта мозга отдельно по группам, в группе с малыми и средними инфарктами достоверной взаимосвязи показателей выявлено не было. Однако в группе с большими инфарктами мозга была выявлена статистически значимая обратная корреляция ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между поражением/отсутствием поражения ЗБВК и показателем FA на каждом из изучаемых уровней пораженного полушария (для уровней ЗБВК, НМ и ММ) (Таблица 3.8). Можно предположить, что поражение ВК имеет большое значение для показателя FA не только

в самой ВК, но и на всем протяжении КСТ. При этом связи между поражением ВК и площадью НМ не определялось.

Определение чувствительности и специфичности ДТ МРТ в остром периоде ИИ для прогнозирования восстановления двигательных функций (ROC анализ).

С целью определения чувствительности и специфичности метода ДТ МРТ для определения прогноза функционального исхода у пациентов с острым инсультом на 14-15-е и 20-21-е сутки заболевания нами применялось построение характеристических кривых соотношения гFA для областей интереса (ЗБВК, ножка мозга, мост мозга на ипсилатеральной стороне).

При проведении ROC анализа ДТ МРТ характеристическая кривая гFA на уровне ЗБВК при исследовании на 14-15-е и 20-21-е сутки была достоверной ($p=0,002$, $p=0,001$, соответственно). Прогностическая ценность площади под кривой гFA на уровне ЗБВК при исследовании на 14-15-е составила 85% (AUC 0,850; 95% ДИ 0,736-0,965; $p=0,002$), на 20-21-е сутки – 91% (AUC 0,912; 95% ДИ 0,789-1,000; $p=0,001$). При этом чувствительность на 14-15-е сутки составила 78,8%, специфичность – 100%, на 20-21-е сутки – чувствительность 88,2%, специфичность – 100% (рис. 11).

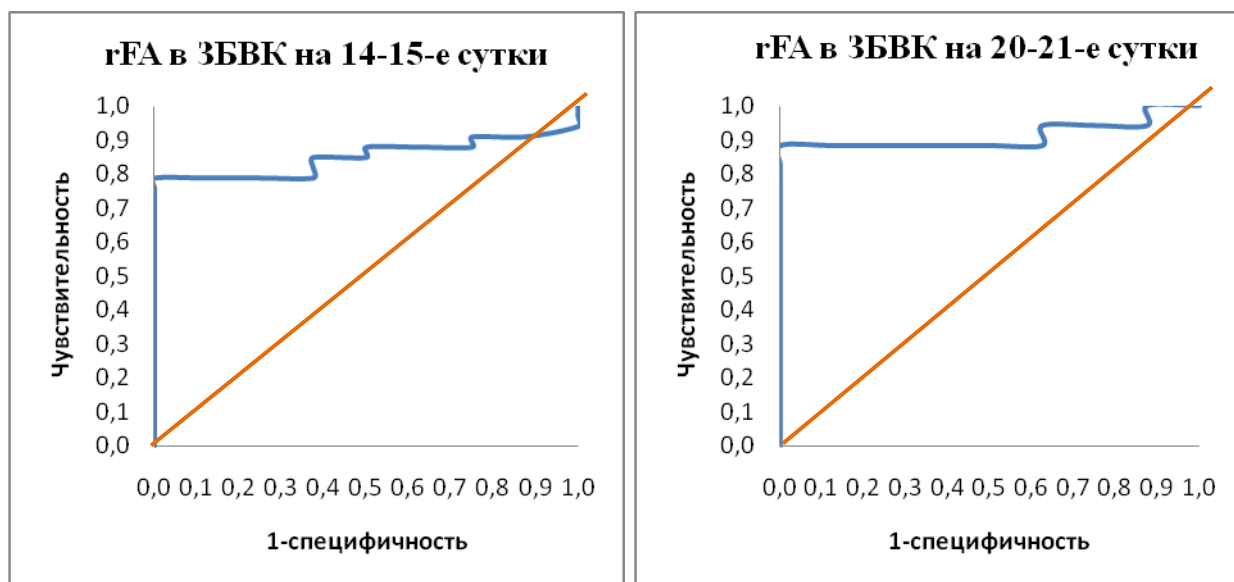


Рис. 11. ROC кривая гFA на уровне ЗБВК на 14-15-е сутки (слева) и на 20-21-е сутки (справа) заболевания при ДТ МРТ (описание в тексте).

Из ряда пороговых значений гFA в области интереса (ЗБВК) для определения функционального исхода заболевания, при исследовании на 14-15-е сутки от развития клинической симптоматики были выбраны оптимальные, соответствующие максимальной сумме чувствительности и специфичности, которые представлены в табл.4.

**Пороговые значения гФА (на 14-15-е сутки) на уровне ЗБВК для определения
восстановительного потенциала**

гФА	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,666	78,8	62,5
0,676	78,8	75
0,687	78,8	87,5
0,700	78,8	100
0,717	75,8	100
0,751	72,7	100
0,774	69,7	100

Из ряда пороговых значений гФА в области интереса (ЗБВК) для прогнозирования восстановления двигательных функций, при исследовании на 20-21-е сутки заболевания были выбраны оптимальные, соответствующие максимальной сумме чувствительности и специфичности, которые представлены в табл. 5.

Таблица 5.

**Пороговые значения гФА (на 20-21-е сутки) на уровне ЗБВК для определения
восстановительного потенциала**

гФА	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,529	88,2	62,5
0,556	88,2	75
0,587	88,2	87,5
0,610	88,2	100
0,620	82,4	100
0,626	76,5	100
0,642	70,6	100

При проведении ROC анализа ДТ МРТ характеристическая кривая гФА на уровне НМ при исследовании на 14-15-е и 20-21-е сутки была достоверной ($p=0,004$, $p=0,017$, соответственно). Прогностическая ценность площади под кривой гФА на уровне НМ при исследовании на 14-15-е составила 83% (AUC 0,830; 95% ДИ 0,698-0,961; $p=0,004$), а на 20-21-е сутки – 80% (AUC 0,801; 95% ДИ 0,631-0,972; $p=0,017$). При этом

чувствительность на 14-15-е сутки составила 84,8%, специфичность – 75%, на 20-21-е сутки – чувствительность 64,7%, а специфичность – 100% (рис. 12.).

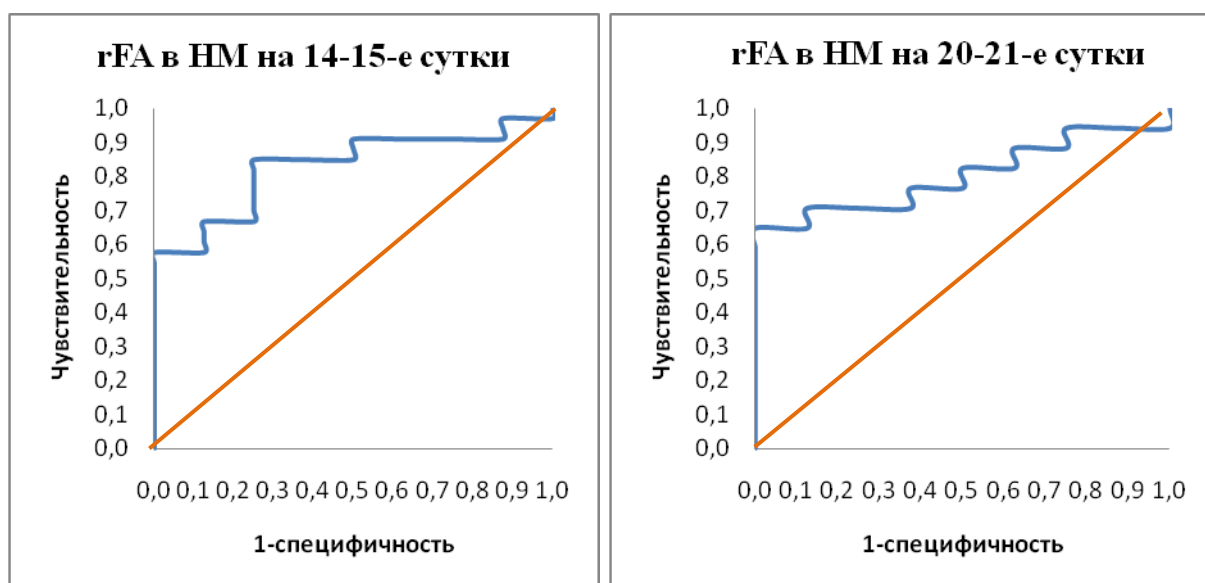


Рис. 12. ROC кривая rFA на уровне НМ на 14-15-е сутки (слева) и на 20-21-е сутки (справа) заболевания при ДТ МРТ (описание в тексте).

Из ряда пороговых значений rFA в области интереса (НМ) для определения восстановительного потенциала пациента, при исследовании на 14-15-е сутки заболевания были выбраны оптимальные, соответствующие максимальной сумме чувствительности и специфичности, которые представлены в табл. 6.

Таблица 6.

Пороговые значения rFA (на 14-15-е сутки) на уровне НМ для определения восстановительного потенциала

rFA	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,576	87,9	50
0,603	84,8	50
0,655	84,8	62,5
0,713	84,8	75
0,749	81,8	75
0,759	78,8	75
0,769	75,8	75

Из ряда пороговых значений rFA в области интереса (НМ) для определения прогноза восстановления двигательной функции пациента, при исследовании на 20-21-е

сутки заболевания были выбраны оптимальные, соответствующие максимальной сумме чувствительности и специфичности, которые представлены в табл. 7.

Таблица 7

Пороговые значения гФА (на 20-21-е сутки) на уровне НМ для определения восстановительного потенциала

гФА	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,702	70,6	75
0,728	70,6	87,5
0,744	64,7	87,5
0,795	64,7	100
0,850	58,8	100
0,863	52,9	100
0,871	47,1	100

При проведении ROC анализа ДТ МРТ характеристическая кривая гФА на уровне М при исследовании на 14-15-е сутки заболевания была достоверной ($p=0,034$), на 20-21-е сутки недостоверной ($p=0,367$). Прогностическая ценность площади под кривой гФА на уровне М при исследовании на 14-15-е составила 74% (AUC 0,744; 95% ДИ 0,568-0,921; $p=0,034$), на 20-21-е сутки – 61% (AUC 0,614; 95% ДИ 0,342-0,886; $p=0,367$). При этом чувствительность на 14-15-е сутки составила 57,6%, специфичность – 87,5%, на 20-21-е сутки – чувствительность 88,2%, специфичность – 50% (рис. 13).

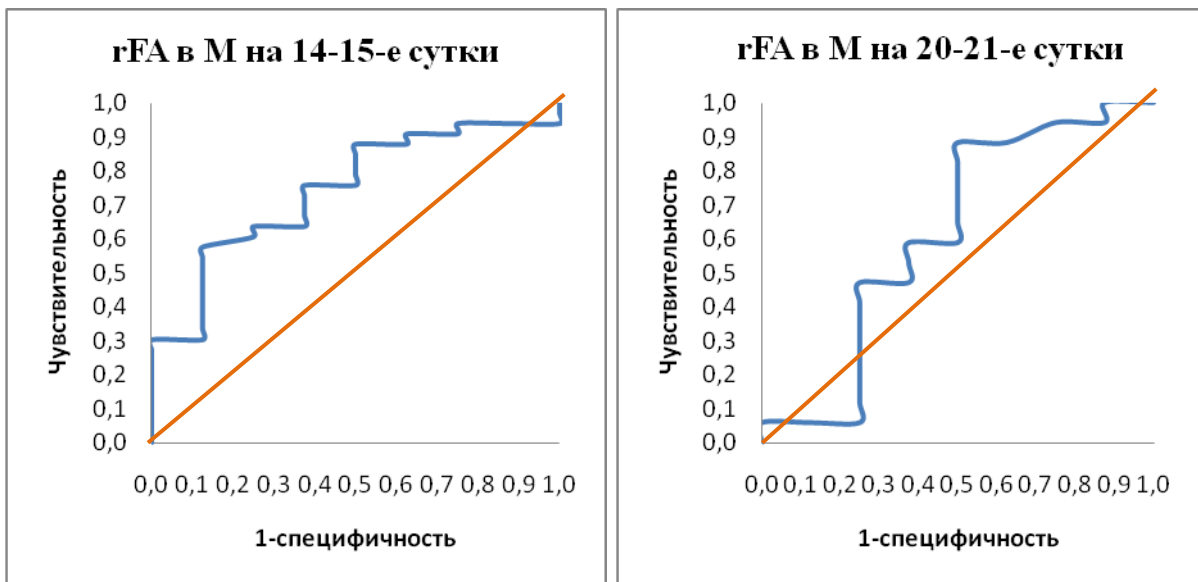


Рис. 13. ROC кривая rFA на уровне ЗБК на 14-15-е сутки (слева) и на 20-21-е сутки (справа) инсульта при ДТ МРТ (описание в тексте).

Из ряда пороговых значений rFA в области интереса (M) для определения функционального исхода заболевания, при исследовании на 14-15-е сутки от развития клинической симптоматики были выбраны оптимальные, соответствующие максимальной сумме чувствительности и специфичности, которые представлены в табл.8.

Таблица 8

Пороговые значения rFA (на 14-15-е сутки) на уровне M для определения восстановительного потенциала

rFA	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,788	63,6	62,5
0,799	63,6	75
0,805	60,6	75
0,811	57,6	87,5
0,816	54,5	87,5
0,827	51,5	87,5
0,840	48,5	87,5

Из ряда пороговых значений rFA в области интереса (M), для прогнозирования восстановления двигательных функций, при исследовании на 20-21-е сутки заболевания были выбраны оптимальные, соответствующие максимальной сумме чувствительности и специфичности, которые представлены в табл.9.

**Пороговые значения гФА (на 20-21-е сутки) на уровне ЗБВК для определения
восстановительного потенциала**

гФА	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,550	94,1	12,5
0,562	94,1	25
0,576	88,2	37,5
0,600	88,2	50
0,644	82,4	50
0,707	76,5	50
0,750	70,6	50

Суммарные показатели информативности гФА при ДТ МРТ для прогнозирования восстановления двигательных функций для всех зон интереса представлены на рис. 14 и в табл. 10.

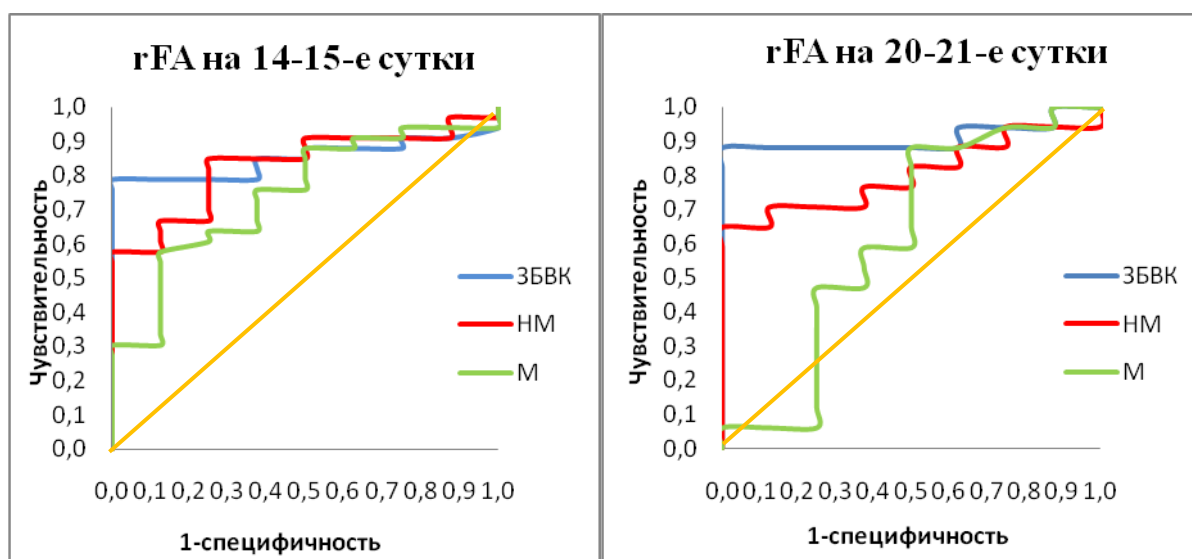


Рис. 14. Сравнительный анализ ROC кривых гФА на уровне ЗБВК, НМ и М при ДТ МРТ на 14-15-е сутки (слева) и на 20-21-е сутки (справа) заболевания.

Как видно из табл. 10. гФА при ДТ МРТ для определения прогноза восстановления двигательной функции, обладает высокой чувствительностью и специфичностью на 14-15-е и 20-21-е сутки заболевания на уровне ЗБВК и НМ, а на уровне М в те же сроки – более низкой, причем качество метода при этом является достоверным при исследовании на 14-15-е сутки заболевания ($p=0,034$) и недостоверным на 20-21-е сутки ($p=0,367$). Максимальная чувствительность метода ДТ МРТ отмечается на 20-21-е сутки заболевания

при определении rFA на уровне ЗБВК, а максимальная специфичность на все сроки при определении rFA на уровне ЗБВК и на 20-21-е сутки при определении rFA на уровне НМ.

Таблица 10

Определение чувствительности и специфичности rFA (на уровне ЗБВК, ножек мозга и моста мозга) для прогнозирования исхода инсульта на 14-15-е сутки и 20-21-е сутки

Уровень	Срок	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	p	Качество метода
ЗБВК	14-15-е сутки	0,850	78,8	100	0,002	Очень хорошее
	20-21-е сутки	0,912	88,2	100	0,001	Отличное
НМ	14-15-е сутки	0,830	84,8	75	0,004	Очень хорошее
	20-21-е сутки	0,801	64,7	100	0,017	Очень хорошее
М	14-15-е сутки	0,744	57,6	87,5	0,034	Хорошее
	20-21-е сутки	0,614	88,2	50	0,367	-

Таким образом, ДТ МРТ с определением соотношения rFA является высокоинформативным методом диагностики для определения прогноза восстановления двигательных функций у пациентов в остром периоде инсульта. Метод показывает высокое качество при определении rFA на уровне ЗБВК и НМ уже на 14-е сутки заболевания. Для уровня моста мозга данный показатель недостоверен. Использование в

практике измерений на уровне ЗБВК возможно лишь в случае отсутствия распространения инфаркта на данную область, при наличии инфаркта в области ЗБВК отек затрудняет интерпретацию полученных данных. Следовательно, у всех пациентов наиболее оптимальным уровнем измерения FA, с последующим вычислением rFA, является ножка мозга.

Традиционно, для определения прогноза исхода заболевания неврологи, реабилитологи в качестве предикторов используют такие показатели, как инициальная тяжесть состояния пациента (наиболее распространена клиническая шкала NIHSS), размер и локализация ишемического очага по КТ или МРТ данным.

Учитывая вышеизложенное, с целью определения чувствительности и специфичности данных показателей для определения прогноза функционального исхода у пациентов с ОНМК нами применялось построение характеристических кривых этих показателей, при этом разделение пациентов на группы с плохим и хорошим восстановлением двигательной функции к концу острого периода инсульта оставалось неизменным.

При проведении ROC анализа для клинической шкалы NIHSS мы использовали исходные данные, т.е суммарный балл по шкале NIHSS при поступлении. Характеристическая кривая для данного показателя была достоверной ($p=0,000\dots$). Прогностическая ценность площади под кривой составила 85% (AUC 0,849; 95% ДИ 0,734-0,965; $p=0,000\dots$). При этом чувствительность составила 88,2%, а специфичность – 66,7% (рис. 15).

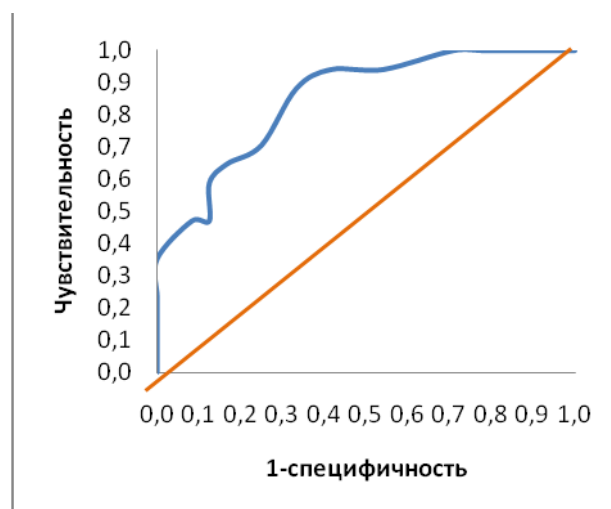


Рис. 15. ROC кривая для исходных данных неврологического дефицита по шкале NIHSS (описание в тексте).

Таким образом, мы видим, что объем ишемического очага, как самостоятельный показатель не может быть использован для определения функционального исхода анализируемого заболевания (недостоверен, имеет небольшую прогностическую ценность и не очень высокие цифры чувствительности и специфичности). Инициальная тяжесть состояния пациента, определяемая с помощью шкалы NIHSS, информативна в плане определения восстановительного потенциала, однако обладает не очень высокой специфичностью, что вероятно, обусловлено следующим: в данной шкале, помимо оценки степени тяжести пареза в конечностях, также присутствует оценка уровня сознания, возможности ответа на вопросы и выполнения команд, оцениваются реакции зрачков, глазодвигательные нарушения, наличие гемианопсии, пареза лицевой мускулатуры, подошвенные рефлексy, тест на координацию, чувствительность, неглет, дизартрию, наличие афазии.

Исходя из всего сказанного выше, можно сделать заключение, о недостаточности применения только традиционно используемых предикторов восстановления двигательных функций. Для наиболее точного прогноза функционального исхода заболевания, необходима суммарная оценка клинических и визуализационных данных с применением результатов метода ДТ МРТ.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами оценки восстановления двигательных функций у больных в остром периоде ишемического инсульта являются: степень неврологических нарушений и локализация (по отношению к корково-спинномозговому пути) инфаркта мозга, которые позволяют предвидеть тяжелое течение двигательных нарушений и неспособность больного к самостоятельной ходьбе.
2. ДТ МРТ у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития свидетельствует о высокой частоте вовлечения в патологический процесс корково-спинномозгового пути на стороне инфаркта мозга за его пределами, при локализации инфаркта в бассейне артерий каротидной системы.
3. Значительно выраженное изменение корково-спинномозгового пути при ишемическом инсульте отражает тяжелую степень двигательных нарушений, что может быть обусловлено инфарктами как различной локализации, так и величины.

4. Определен предиктор тяжелой степени двигательных нарушений – коэффициент фракционной анизотропии (relative fractional anisotropy – rFA) равный отношению фракционной анизотропии на стороне инфаркта к показателю фракционной анизотропии контралатеральной стороны. При значении $rFA < 0,7$ уже в остром периоде ишемического инсульта можно прогнозировать отсутствие восстановления двигательных функций.
5. Изменения корково-спинномозгового пути за пределами области инфаркта возникает в острый период ишемического инсульта и имеет большое клиническое значение для восстановления двигательной функции.
6. Вовлечение проводящих путей головного мозга можно оценить уже к концу первой недели от момента развития ишемического инсульта с помощью метода ДТ МРТ.
7. Применение ДТ МРТ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта позволяет определить реабилитационный потенциал больных, начиная с 14 дня ишемического инсульта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оптимальным уровнем измерения FA является основание ножки мозга на стороне инфаркта и контралатеральной стороне.
2. Проведение ДТ МРТ с целью определения прогноза восстановления неврологических нарушений целесообразно осуществлять начиная с 14 сут ишемического инсульта.
3. Прогностически неблагоприятным для восстановления двигательной функции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта является $rFA \leq 0,7$.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

1. Китаев С.В., Попова Т.А. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2012. – Т.6. – № 1. – С. 48–54.
2. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Попова Т.А., Танащян М.М. Современные подходы к терапии хронических форм цереброваскулярных заболеваний // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2012. – №1 – С.120– 123.
3. Попова Т.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Максимова М.Ю. Измерение фракционной анизотропии кортикоспинального тракта // *Материалы Российской*

- научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: клиника, диагностика, лечение». – Пятигорск, 2010. – С. 36–37.
4. Попова Т.А., Коновалов Р.Н., Максимова М.Ю., Суслин А.С., Кротенкова М.В. Диффузионно-взвешенная (ДВИ) и диффузионно-тензорная (ДТИ) магнитно-резонансная томография в остром периоде ишемического инсульта // Сборник тезисов 2 съезда лучевых диагностов Южного федерального округа. - Краснодар, 2010. – С. 20.
 5. Попова Т.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Максимова М.Ю. Изучение поражения кортикоспинальных трактов (КСТ) методами ДТ МРТ и ДВ МРТ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта // Сборник научных работ «Невский радиологический форум 2011». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 187.
 6. Попова Т.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Максимова М.Ю. Изменения диффузионно-тензорных характеристик кортикоспинальных трактов у пациентов с инфарктом в бассейне артерий каротидной системы в остром периоде инсульта // Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – Москва, 2011. – С. 227.
 7. Попова Т.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Максимова М.Ю. Диффузионно-тензорная (ДТ) МРТ в оценке контралатерального кортикоспинального тракта у пациентов в остром периоде ишемического инсульта с односторонним инфарктом в бассейне средней мозговой артерии // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. - Нижний Новгород, 2012. – С.134.

Список сокращений

ИИ	ишемический инсульт
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
НМК	нарушение мозгового кровообращения
АГ	артериальная гипертензия
МРТ	магнитно-резонансная томография
T2-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T2
T2*-ВИ	быстрые T2 изображения (ИП GRE)
ДВ МРТ	диффузионно-взвешенная МРТ
ДТ МРТ	диффузионно-тензорная МРТ
МРА	МР-ангиография
ADC	apparent diffusion coefficient
GRE	gradient echo – импульсная последовательность градиентное эхо
СМА	средняя мозговая артерия
ADC	apparent diffusion coefficient (измеряемый коэффициент диффузии ИКД)
FA	fractional anisotropy (фракционная анизотропия)
rADC	relative apparent diffusion coefficient (относительный ИКД)
rFA	relative fractional anisotropy (относительная FA)