

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ, НЕ ПОДВЕРГШИМСЯ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Тынтерова А.М., Шушарина Н.Н., Хоймов М.С., Никишова А.Н., Осадчий Г.Г.

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

Резюме

Цель исследования — на основании дискриминантного анализа выявить потенциальные предикторы функционального исхода пациентов в остром периоде ишемического инсульта, не получавших реперфузионную терапию.

Материалы и методы: обследовано 193 пациента с диагнозом «Ишемический инсульт в каротидном бассейне», не получавших реперфузионную терапию. Для создания математической модели прогнозирования использовалась оценка 35 показателей: демографические параметры; коморбидность; локализация ИИ; степень ГИБВ; размер очага; степень стеноза ВСА; NIHSS; когнитивный статус (IQCODE, MoCA, тесты Струпа, Бурдона, Лурия); тяжесть двигательных, чувствительных и речевых нарушений, наличие геминеглекта; подтип ИИ; сывороточные концентрации цитокинов IL-1b, IL-16, TNF α , CXCL10, CXCL11, CXCL9, CXCL1, CXCL6, CCL11, CCL24, CCL15, CCL23. В качестве параметров функционального исхода (ФИ) рассматривались показатели инвалидизации (модифицированная шкала Рэнкина, mRS) и тяжесть когнитивного дефицита (рейтинговая шкала деменции, CDR) на 21-й день от развития ИИ. Для статистической обработки использовался язык программирования Python и библиотека SciPy.

Результаты: численность пациентов с неблагоприятным/относительно неблагоприятным исходом на 21-й день от развития ИИ по mRS составила 51 (26,4%), по шкале CDR — 65 (33,6%) человек. Статистический анализ выявил корреляционные связи показателя ФИ по шкале mRS с наличием сахарного диабета, локализацией ИИ, концентраций IL-1b, CCL24 и CCL23; по шкале CDR — со степенью IQCODE, ГИБВ, уровнем CXCL10, нарушением функций памяти, речи и восприятия.

Заключение: в качестве независимых предикторов неблагоприятного функционального исхода пациента в остром периоде ишемического инсульта, не получавших реперфузионную терапию, были выявлены перцепционные, мнестические и речевые нарушения наряду с наличием преморбидного когнитивного дефицита, степени ГИБВ, левосторонней локализацией ИИ в бассейне СМА, изменением концентраций IL-1b, CCL23, CCL24 и CXCL10.

Ключевые слова: ишемический инсульт, функциональный исход, прогнозирование, mRS, CDR

Для цитирования: Тынтерова А.М., Шушарина Н.Н., Хоймов М.С., Никишова А.Н., Осадчий Г.Г. Возможности прогнозирования функционального исхода у пациентов с острым ишемическим инсультом, не подвергшихся реперфузионной терапии. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(1):16–24. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-16-24

Для корреспонденции: Тынтерова А.М., e-mail: antynterova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках государственного задания №FZWM-2024-0013.

Информация об авторах

Тынтерова А.М., <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>; e-mail: antynterova@mail.ru

Шушарина Н.Н., <https://orcid.org/0000-0002-8848-6134>; e-mail: nnshusharina@gmail.com

Хоймов М.С., <https://orcid.org/0000-0001-8056-2019>; e-mail: matthewkhoimov@gmail.com

Никишова А.Н., <https://orcid.org/0009-0005-5872-2553>; e-mail: sasha-nik-01@mail.ru

Осадчий Г.Г., e-mail: glebosadchiy71@gmail.com

POSSIBILITIES OF FUNCTIONAL OUTCOME PREDICTION IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE, WHO DID NOT RECEIVE REPERFUSION THERAPY

Tynterova A.M., Shusharina N.N., Khoimov M.S., Nikishova A.N., Osadchii G.G.

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Abstract

Purpose of the study was to identify potential predictors of functional outcome of patients in the acute period of ischemic stroke, who did not receive reperfusion therapy, based on discriminant analysis.

Materials and methods: 193 patients diagnosed with ischemic stroke (IS) in the carotid basin, who did not receive reperfusion therapy, were examined. The evaluation of 35 parameters was used to create a mathematical prediction model: demographic parameters; comorbidity; localization of IS; degree of white matter hyperintensity (WMH); focal size; degree of internal carotid artery stenosis; NIHSS; cognitive status (IQCODE, MoCA, Stroop, Bourdon, Luria

tests); severity of motor, sensory and speech impairments, presence of hemineglect; IS subtype; serum concentrations of cytokines IL-1b, IL-16, TNF α , CXCL10, CXCL11, CXCL9, CXCL1, CXCL6, CCL11, CCL24, CCL15, CCL23. Disability scores (modified Rankin Scale, mRS) and severity of cognitive deficit (Dementia Rating Scale, CDR) on day 14 from the development of IS were considered as functional outcome (FO) parameters. The Python programming language and SciPy library were used for statistical processing.

Results: the number of patients with unfavorable/ relatively unfavorable outcome at day 14 from the development of IS according to mRS was 51 (26.4%), according to CDR scale — 65 (33.6%) people. Statistical analysis revealed correlations of FO index on the mRS scale with the presence of diabetes mellitus, localization of IS, IL-1b, CCL24 and CCL23 concentrations; on the CDR scale — with the degree of IQCODE, WMH, CXCL10 level, impaired memory, speech and perception functions.

Conclusion: perceptual, mnestic and speech disorders along with the presence of premorbid cognitive deficit, WMH, left-sided localization of IS in the middle cerebral artery basin, changes in IL-1b, CCL23, CCL24 and CXCL10 concentrations were identified as independent predictors of adverse functional outcome of the patient in the acute period of ischemic stroke, who did not receive reperfusion therapy.

Key words: ischemic stroke, functional outcome, prognosis, mRS, CDR

For citation: Tynterova A.M., Shusharina N.N., Khoimov M.S., Nikishova A.N., Osadchii G.G. Possibilities of functional outcome prediction in patients with acute ischemic stroke, who did not receive reperfusion therapy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(1):16–24. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-16-24

For correspondence: Tynterova A.M., e-mail: antynterova@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. This work was performed within the scope of the state assignment No. FZWM-2024-0013, Priority 2030.

Information about authors

Tynterova A.M., <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>; e-mail: antynterova@mail.ru

Shusharina N.N., <https://orcid.org/0000-0002-8848-6134>; e-mail: nnshusharina@gmail.com

Khoimov M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8056-2019>; e-mail: matthewkhoimov@gmail.com

Nikishova A.N., <https://orcid.org/0009-0005-5872-2553>; e-mail: sasha-nik-01@mail.ru

Osadchii G.G., e-mail: glebosadchii71@gmail.com

Received 27.01.2025

Accepted 18.02.2025

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт; ИМТ — индекс массы тела; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; КН — когнитивные нарушения; ПМА — передняя мозговая артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПвА — передняя ворсинчатая артерия; ФИ — функциональный исход; CDR — Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale); mRS — модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale); NIHSS — шкала Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale); MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment Scale); IQCODE — опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly).

Введение

В рамках персонифицированной медицины, раннее прогнозирование функционального исхода (ФИ) у больных с ишемическим инсультом (ИИ) важно для выбора индивидуальных стратегий лечения и дальнейшего ведения пациента [1]. Традиционно, в качестве основных показателей функционального исхода рассматриваются параметры тяжести ИИ, летальности в разные сроки от начала инсульта, степень инвалидизации, ограничение способности пациента к передвижению и самообслуживанию, а также развитие постинсультных когнитивных

нарушений (КН) различной степени [2]. С целью объективизации показателей ФИ в настоящее время используются валидные клинические шкалы. Шкалы прогностического риска, разработанные на основе регрессионных моделей, демонстрируют среднюю и хорошую дискриминационную точность для прогнозирования функциональных результатов у пациентов с ИИ [3]. Однако данная оценочная система имеет ряд ограничений, связанных с недостаточным набором оцениваемых показателей и рандомизации выборки в ряде исследований. В рамках персонифицированной медицины разработка математических моделей, объединяющих большое количество клинических и параклинических показателей, может дать представление об относительном или абсолютном риске функциональных нарушений для каждого пациента, позволит объективизировать прогноз ИИ и оценить возможности восстановительной терапии пациентов, перенесших инсульт. В связи с чем в данном контексте в настоящее время повышенное внимание уделяется различным методам дискриминантного анализа как перспективным траекториям в клинических исследованиях и рутинной медицинской практике [4].

Цель исследования — на основании дискриминантного анализа выявить потенциальные предикторы функционального исхода пациентов в остром периоде ишемического инсульта, не получавших реперфузионную терапию.

Материалы и методы

Обследовано 193 пациента с диагнозом «Ишемический инсульт в каротидном бассейне», с апреля 2022 по сентябрь 2024 г. на базах неврологического отделения ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» и отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», г. Калининград, не получавших реперфузионную терапию. Средний возраст пациентов составил $67,34 \pm 5,9$ лет. При поступлении всем больным были проведены методы обследования согласно стандартам оказания специализированной медицинской помощи больным с инсультом. Тяжесть инсульта оценивалась в соответствии со шкалой Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Исследование когнитивной функции проводилось на 4-й день госпитализации. Для общей оценки когнитивного снижения использовалась скрининговая Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA). Для выявления когнитивного снижения пациента до инсульта применялся опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly, IQCODE). Показатель ≤ 78 баллов по IQCODE соответствовал отсутствию КН до развития ИИ; > 78 баллов — доинсультной когнитивной дисфункции. В дополнение к субшкалам MoCA использовались тесты для оценки управляющих функций (тест Струпа), восприятия (Бостонский тест называния), памяти (тест Лурия) и внимания (тест Бурдона) с интерпретацией: 3 — норма; 2 — легкие КН; 1 — умеренные КН; 0 — тяжелые КН. Наличие гемингекта, тяжесть чувствительных, двигательных и речевых нарушений верифицировались и оценивались на основании клинического осмотра и NIHSS. Иммунологическая диагностика включала оценку концентраций цитокинов в плазме крови на 2-й день госпитализации. Анализ проводился методом проточной флуориметрии, двухлучевым лазерным автоматическим анализатором (Bio-Plex® 200 Systems, Bio-Rad, США), используя коммерческие тест-системы (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, Bio-Rad, США). Результаты выражали в пг/мл. Исследовались концентрации интерлейкинов (IL-1b, IL-16), фактора некроза опухоли (TNF α), хемокинов — лиганд рецепторов CXCR3 (IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, MIG/CXCL9), CXCR2 (Gro-a/CXCL1, GCP-2/CXCL6), CCR3 (Eotaxin/CCL11, Eotaxin-2/CCL24) и CCR1 (MIP-1d/CCL15, MIP-1/CCL23). В качестве нормативных значений использовались показатели 50 практически здоровых лиц, репрезентативных по полу и возрасту. Подтип ИИ верифицировался согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Оценка локализации, латерализации, размера очага ишемии и степени гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) осуществлялась по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (магнитно-резонансный томограф Optima,

MR450w 1.5T) с применением протокола сканирования в режимах DWI, T2* (hemo), T2/Flair. Степень выраженности ГИБВ оценивалась с использованием визуальной шкалы Fazekas: Fazekas 0 — отсутствие ГИБВ; Fazekas 1 — единичные очаги; Fazekas 2 — наличие единичных/частично сливных очагов; Fazekas 3 — наличие сливных очагов. Локализацию ИИ верифицировали в соответствии с ишемическим поражением в бассейнах передней мозговой (ПМА), средней мозговой (СМА) и передней ворсинчатой (ПВА) артерий по данным нейровизуализации. Размеры очагов расценивались как малые (< 15 мм), средние (15–40 мм) и большие (> 40 мм). Степень стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) $> 50\%$ по результатам дуплексного сканирования расценивалась как клинически значимый стеноз.

В качестве параметров ФИ рассматривались показатели инвалидизации пациента в соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина (The Modified Rankin Scale, mRS) и тяжесть когнитивного дефицита согласно клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR) на 21-й день от развития ИИ. В качестве критериев нелетального неблагоприятного ФИ рассматривались показатели mRS 4–5 баллов, относительно неблагоприятного исхода — 3 балла, благоприятного/относительно благоприятного — 0–2 балла. При оценке параметров CDR, критерием неблагоприятного исхода являлся показатель 2–3 балла, относительно неблагоприятного исхода — 1 балл, благоприятного/относительно благоприятного исхода — 0–0,5 баллов.

Критериями включения являлись клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу «ишемический инсульт в каротидном бассейне»; возраст от 50 до 80 лет, ясное сознание пациента. Критерии исключения включали декомпенсацию коморбидных состояний; повторный ИИ; проведение реперфузионной терапии; транзиторную ишемическую атаку; инсульт в вертебробазилярном бассейне, летальный исход пациента и развитие тяжелых осложнений в течение 21 дня.

Статистика

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Сравнительный статистический анализ иммунологических показателей проводился с помощью дисперсионного теста ANOVA. Для статистической обработки данных в рамках корреляционного анализа использовался язык программирования Python и библиотека SciPy.

Для создания математической модели прогнозирования использовалась собственная база данных, содержащая 35 клинических и параклинических

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

Параметры		Значения
Демографические характеристики	Мужчины, <i>n</i> (%)	90 (46,6)
	Женщины, <i>n</i> (%)	103 (53,4)
Коморбидность	Сахарный диабет 2 тип, <i>n</i> (%)	38 (19,6)
	Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	114 (59,1)
	ИМТ, (баллы, <i>M</i> ± <i>σ</i>)	27,14 ± 3,8
Показатели инструментального исследования		
Локализация очага ИИ, <i>n</i> (%)	Правая СМА	72 (37,3)
	Правая ПМА	8 (4,1)
	Правая ПВА	14 (7,3)
	Левая СМА	78 (40,4)
	Левая ПМА	3 (1,5)
	Левая ПВА	18 (9,4)
Многоочаговое поражение, <i>n</i> (%)		14 (7,2)
Размер очага, <i>Me</i> [Q1;Q3], мм		22 [5;46]
ГИБВ (Fazekas 2-3), <i>n</i> (%)		86 (44,6)
Степень стеноза ВСА, <i>n</i> (%)	Клинически значимый стеноз	90 (46,6)
	Нестенозирующее поражение/отсутствие стеноза	193 (53,4)
Клинико-функциональный и когнитивный статус		
Подтип ИИ, <i>n</i> (%)	Атеротромботический ИИ	62 (32,1)
	Кардиоэмболический ИИ	68 (35,2)
	Лакунарный ИИ	35 (18,2)
	ИИ неуточненной этиологии	28 (14,5)
Когнитивная функция, баллы, <i>M</i> ± <i>σ</i>	MoCA	21,00 ± 2,9
	IQCODE	83,55 ± 7,9
	Восприятие	32,18 ± 4,3
	Управляющие функции	6,29 ± 3,6
	Эпизодическая память	4,24 ± 1,5
	Внимание	4,06 ± 1,3
Очаговая неврологическая симптоматика, <i>n</i> (%)	Афатические нарушения разной степени тяжести	62 (32,1)
	Синдром гемингекта	5 (2,6)
	Чувствительные расстройства разной степени тяжести	74 (38,3)
	Двигательные нарушения разной степени тяжести	131 (67,8)
	NIHSS, баллы, <i>M</i> ± <i>σ</i>	8,21 ± 1,9
Показатели ФИ (21-й день), баллы, <i>M</i> ± <i>σ</i>	mRS (21-й день)	2,13 ± 1,9
	CDR (21-й день)	0,84 ± 1,4

Примечание: ВСА — внутренняя сонная артерия; ИИ — ишемический инсульт; ИМТ — индекс массы тела; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; ПМА — передняя мозговая артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПВА — передняя ворсинчатая артерия; CDR — Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale); mRS — модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale); NIHSS — шкала Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale); MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment Scale); IQCODE — опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly).

нарушения чувствительности (тяжелая гемигипестезия/гемианестезия), у 54 (27,9%) — легкая или умеренная гемигипестезия. Афатические нарушения, выявленные в 32,1% случаев, соответствовали легкой/умеренной степени тяжести преимущественно за счет моторной афазии. Тяжелый парез и парезы были выявлены у 11 (5,7%), легкие и умеренные двигательные нарушения — у 120 (62,2%) пациентов.

параметров пациентов. В качестве исходных данных для математического анализа были выбраны характеристики, объединенные в основные группы: демографические параметры (возраст, пол); показатели коморбидности (наличие/отсутствие гипертонической болезни, сахарного диабета, степень ожирения); параметры инструментальных методов исследования (локализация и латерализация ИИ, степень ГИБВ, размер очага, степень стеноза ВСА); клинико-функциональные показатели: NIHSS, показатели когнитивной функции (IQCODE, MoCA, тесты Струпа, Бурдона, Лурия); двигательные, чувствительные и речевые нарушения, наличие гемингекта, подтип ИИ; иммунологические показатели — сывороточные концентрации цитокинов различных групп. Для оптимальной возможности применения статистических методов все данные были переведены в числовой формат и классифицированы с учетом природы данных — категориальные и бинарные значения. Показатели mRS и CDR были закодированы следующим образом: 0 — благоприятный исход; 1 — относительно благоприятный исход; 2 — относительно неблагоприятный исход; 3 — неблагоприятный исход. Для определения взаимосвязи между функциональным исходом и клиническими показателями использовались непараметрические критерии корреляции, и вычислялся коэффициент корреляции (*r*). Для данных, имеющих бинарный тип значений, показатели «*g*» вычислялись при помощи точечно-биссерального метода, для категориальных значений был применен метод Спирмена. К рассмотрению принимались только коэффициенты корреляции, *p*-значение которых было меньше 0,05.

Результаты исследования

На момент обследования состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное или среднетяжелое. Тромболитическая терапия в исследуемой когорте больных не проводилась. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

На момент поступления все пациенты имели умеренную тяжесть инсульта по NIHSS, умеренные когнитивные нарушения (MoCA) и общий балл по IQCODE, соответствующий доинсультным КН, выходящим за рамки возрастной нормы. Диагностика слухоречевой памяти (повторение 10 слов без интерферирующего воздействия) продемонстрировала грубые нарушения (повторение < 3 слов) у 20 (10,4%), умеренное снижение мнестической функции (повторение 3–4 слов) — у 56 (29,0%), легкие нарушения (повторение 5–6 слов) — у 83 (43,0%) пациентов. Оценка выполнения теста Струпа выявила у 51 (26,4%) пациентов средний (10–15 слов), у 109 (56,5%) больных — низкий (< 10 слов) уровень управляющих функций. Грубые нарушения восприятия (< 20 баллов) были выявлены у 18 (9,3%), умеренные (20–29 баллов) — у 36 (18,6%), легкие (30–37 баллов) — у 68 (35,2%) пациентов. Грубые нарушения внимания (< 2 баллов) были выявлены у 19 (9,8%), умеренные (2–3 балла) — у 43 (22,3%), легкие (4 балла) — у 52 (26,9%) пациентов. У 20 (10,4%) пациентов были выявлены грубые

Table 1

Main patient characteristics

Parameters		Values
Demographic characteristics, <i>n</i> (%)	Men	90 (46,6)
	Women	103 (53,4)
Comorbidity	Diabetes Type 2, <i>n</i> (%)	38 (19,6)
	Hypertonic disease, <i>n</i> (%)	114 (59,1)
	BMI, <i>M</i> ± <i>σ</i>	27,14 ± 3,8
Instrumental parameters		
Localization of the focus of IS, <i>n</i> (%)	Right MCA	72 (37,3)
	Right ACA	8 (4,1)
	Right AChA	14 (7,3)
	Left MCA	78 (40,4)
	Left ACA	3 (1,5)
	Left AChA	18 (9,4)
Multifocal lesion, <i>n</i> (%)		14 (7,2)
Lesion size, Me [Q1;Q3], mm		22 [5;46]
WMH (Fazekas 2-3), <i>n</i> (%)		86 (44,6)
Degree of ICA stenosis, <i>n</i> (%)	Clinically significant stenosis	90 (46,6)
	Non-stenotic lesion/no stenosis	193 (53,4)
Clinical, functional and cognitive status		
Subtype of IS, <i>n</i> (%)	IS (atherothrombotic)	62 (32,1)
	IS (cardioembolic)	68 (35,2)
	IS (lacunar)	35 (18,2)
	IS of undetermined etiology	28 (14,5)
Cognitive function, points, <i>M</i> ± <i>σ</i>	MoCA	21,00 ± 2,9
	IQCODE	83,55 ± 7,9
	Perception	32,18 ± 4,3
	Executive function	6,29 ± 3,6
	Episodic memory	4,24 ± 1,5
Focal neurological symptoms, <i>n</i> (%)	Attention	4,06 ± 1,3
	Aphasia of varying severity	62 (32,1)
	Hemineglect syndrome	5 (2,6)
	Sensory disorders of varying severity	74 (38,3)
	Movement disorders of varying severity	131 (67,8)
FO indicators, points (Day 21), <i>M</i> ± <i>σ</i>	NIHSS, баллы, <i>M</i> ± <i>σ</i>	8,21 ± 1,9
	mRS	2,13 ± 1,9
	CDR	0,84 ± 1,4

Note: ACA — Anterior cerebral artery; AChA — Arteria chorioidea anterior; BMI — Body mass index; CDR — Clinical Dementia Rating scale; IS — Ischemic stroke; IQCODE — Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly; mRS — The Modified Rankin Scale; MCA — Middle cerebral artery; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; MoCA — Montreal Cognitive Assessment Scale; FO — functional outcome; WMH — white matter hyperintensity.

При оценке сывороточных концентраций цитокинов различных групп были выявлены более высокие концентрации IL-1b, Gro-a/CXCL1, MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, IP-10/CXCL10 и I-TAC/CXCL11 у пациентов с ИИ в сравнении с больными контрольной группы (рис. 1).

Численность пациентов с неблагоприятным/относительно неблагоприятным исходом на 21-й день от развития ИИ по шкале mRS составила 51 (26,4%), по шкале CDR — 65 (33,6%) человек. Оценка взаимоотношений основных параметров с показателями ФИ по шкале mRS выявила корреляционные связи в отношении наличия сахарного диабета ($r = 0,370$,

$p < 0,0001$), концентраций IL-1b ($r = 0,300$, $p = 0,006$), Eotaxin-2/CCL24 ($r = 0,370$, $p = 0,001$) и MPIF-1/CCL23 ($r = 0,350$, $p < 0,0001$). В отношении взаимосвязи показателей ФИ с данными инструментальных методов обследования, корреляционная зависимость была выявлена с параметром локализации ИИ ($r = 0,300$, $p = 0,001$), что соответствует худшему ФИ при локализации ИИ в бассейне левой СМА (рис. 2).

Оценка взаимоотношений основных параметров с показателями исхода по шкале CDR выявила умеренные положительные корреляционные связи в отношении степени IQCODE ($r = 0,380$, $p < 0,0001$), степени ГИБВ ($r = 0,590$, $p = 0,0001$) и уровня хемокина IP-10/CXCL10 ($r = 0,300$, $p = 0,002$). Отрицательная корреляция была выявлена с тяжестью нарушений функций памяти ($r = -0,360$, $p = 0,005$), речи ($r = -0,330$, $p = 0,005$) и восприятия ($r = -0,450$, $p < 0,0001$) (рис. 3).

Обсуждение

На 21-й день от развития ИИ тенденция к неблагоприятному нелетальному ФИ по шкале mRS была выявлена у 26,4%, по шкале CDR — у трети больных. Полученные результаты соответствуют данным немногочисленных работ, демонстрирующим сохранение или нарастание появившегося в дебюте ИИ неврологического и когнитивного дефицита в течение острого периода ИИ [5], в то время как большинство публикаций посвящено лонгитудинальным исследованиям ФИ [6, 7]. В настоящее время унифицированным инструментом оценки ФИ пациентов с ИИ является шкала mRS, которая отражает функционирование и независимость пациента в условиях реальной среды. Однако существует ряд факторов, влияющих на интерпретацию конечного результата данной шкалы, среди которых наиболее важными являются когнитивный статус и образ жизни пациента. Таким образом, принимая во внимание тесную связь когнитивных нарушений с функциональным статусом и повседневной деятельностью пациентов в качестве объединенных предикторов, влияющих на ФИ, в настоящем исследовании были выявлены: наличие сахарного диабета и доинсультных КН; локализация ИИ в бассейне левой СМА; изменение концентраций IL-1b, Eotaxin-2/CCL24, MPIF-1/CCL23 и IP-10/CXCL10; степень ГИБВ по шкале Fazekas; наличие грубых и умеренных нарушений восприятия, памяти и речи. Выявленные корреляционные связи нарушений памяти и восприятия с неблагоприятным исходом ИИ согласуются с результатами работ, отражающими более низкие показатели эффективности реабилитации наряду с увеличением длительности госпитализации пациентов с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями, преимущественно со снижением управляющих, мнестических и зрительно-пространственных функций [8]. Также в настоящем исследовании выявлено негативное влияние афатических нарушений различной степени выраженности на параметры ФИ преимущественно в когнитивной сфере как в совокупности с другими функциональными нарушениями, так и в качестве самостоятельного фактора. Полученные

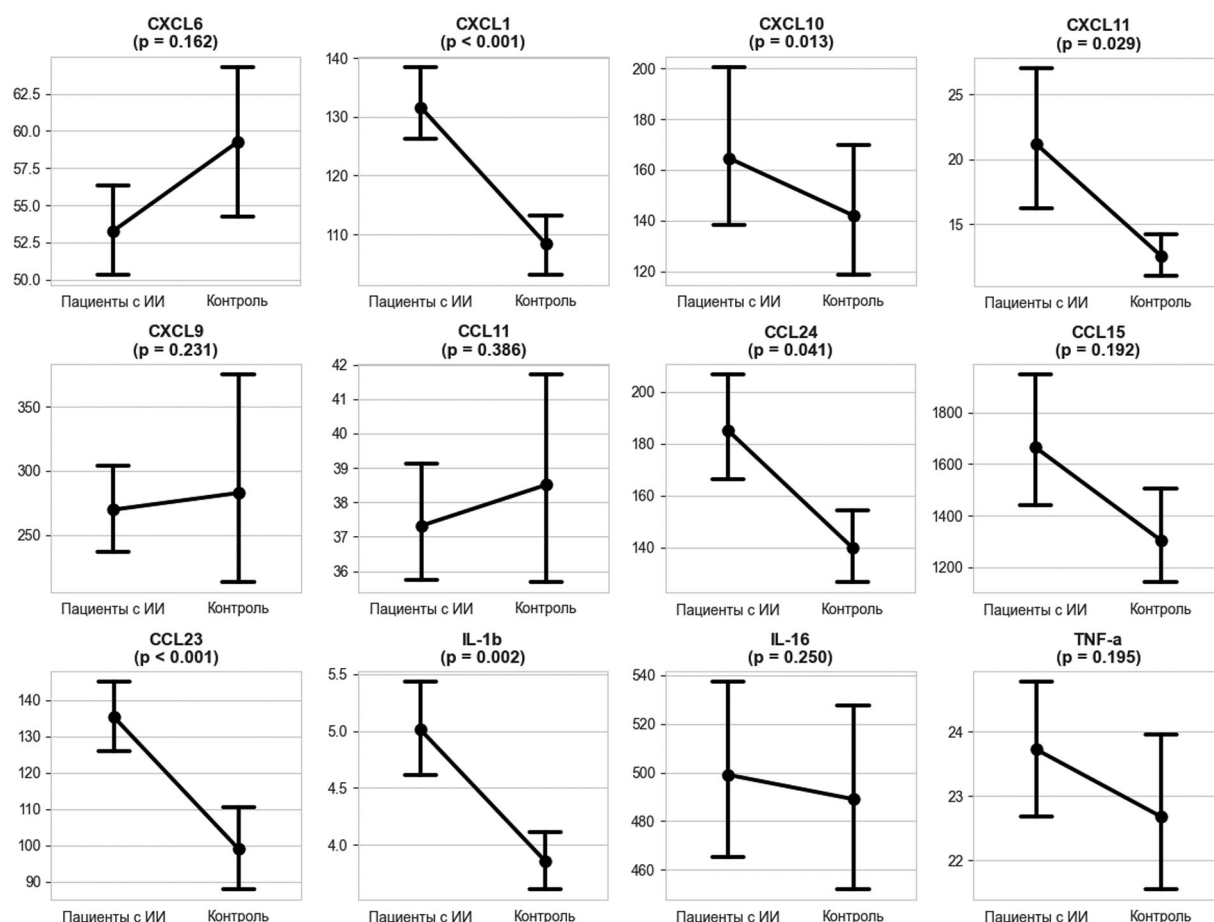


Рис. 1. Показатели сывороточных концентраций цитокинов различных у пациентов с ИИ и контрольной группы
Fig. 1. Indicators of serum concentrations of different cytokines in patients with IS and the control group

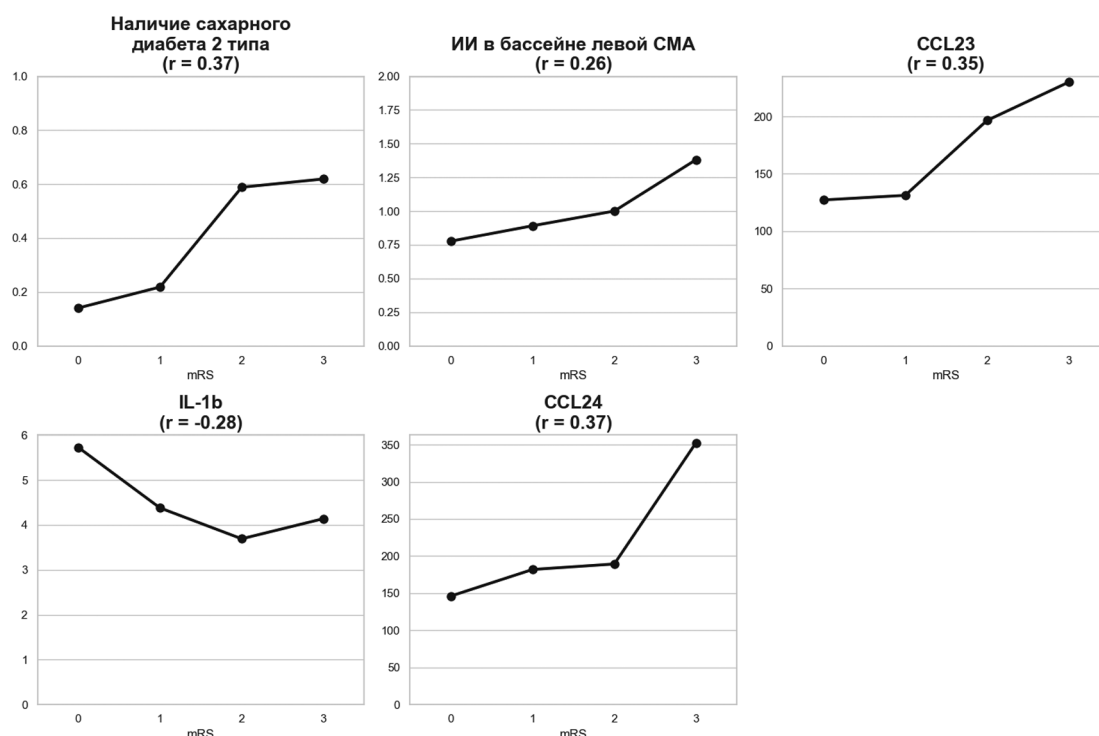


Рис. 2. Корреляция основных показателей с параметрами функционального исхода по шкале mRS у пациентов в остром периоде ИИ
Fig. 2. Correlation of main indicators with functional outcome parameters on the mRS scale in patients in the acute period of IS

результаты соответствуют данным, демонстрирующим худший регресс когнитивных и двигательных нарушений у пациентов с афазиями в остром и раннем восстановительных периодах ИИ, связанный с низкой коммуникативной способностью и недостаточной приверженностью пациента к реабилитации [9, 10]. Однако трактовка полученных результатов осложняется ограничениями настоящего исследования, согласно дизайну которого, наличие и тяжесть афатических расстройств основывалась на оценке NIHSS без разграничения подтипов афазии, что лимитировало оценку влияния речевой дисфункции на ФИ. В настоящее время данные работ, посвященных оценке влияния сахарного диабета и гипергликемии на течение и прогноз ИИ, не являются однозначными. Большинство крупных проспективных исследований демонстрируют взаимосвязь острой гипергликемии и наличие СД 2-го типа с неблагоприятным ФИ, включая более высокую смертность, худший регресс неврологической симптоматики, более длительные сроки госпитализации и высокую вероятность развития повторного ИИ [11, 12]. Результаты других исследований показывают отсутствие разницы ФИ у пациентов с диабетом и без диабета в острый период ИИ и не рассматривают СД 2-го типа и гипергликемию в качестве предиктора неблагоприятного исхода [13]. Данные различия продиктованы неоднородностью методов и набором клинических переменных, рассматриваемых в качестве потенциальных предикторов ФИ. В некоторых работах, так же как и в настоящей, наличие СД 2-го типа оценивалось только

на основании анамнестических данных и представленной медицинской документации. Таким образом, для оценки ФИ у пациентов с сахарным диабетом в остром периоде ИИ, необходима разработка единых методов скрининга с учетом мониторинга уровня глюкозы (гликированного гемоглобина), длительности течения заболевания и антидиабетической терапии, преходящего нарушения углеводного обмена, типа и тяжести СД у пациентов в остром периоде ИИ. В текущем исследовании не прослеживается взаимосвязь исходного уровня неврологического дефицита и размера очага ишемии с параметрами ФИ пациентов в остром периоде ИИ. Результаты отчасти согласуются с данными работ, которые демонстрируют незначительную прогностическую информативность данных параметров и высокую предиктивную значимость таких морфометрических показателей, как степень смещения срединных структур, объем и локализация очага наряду с оценкой NIHSS через 24 ч от развития ИИ [14]. В отличие от размера очага, выраженность ГИБВ имеет значительное влияние на ФИ пациентов в остром периоде ИИ, преимущественно в отношении когнитивной функции, что отражает связь клинко-функциональных изменений с выраженностью микроструктурных церебральных изменений и прогностическую роль степени ГИБВ в отношении функционального исхода острого периода ишемического инсульта [15]. В исследовании выявлена значимая корреляция степени IQCODE с показателем неблагоприятного исхода по шкале CDR, что верифицирует наличие преморбидного когнитивного дефицита в качестве

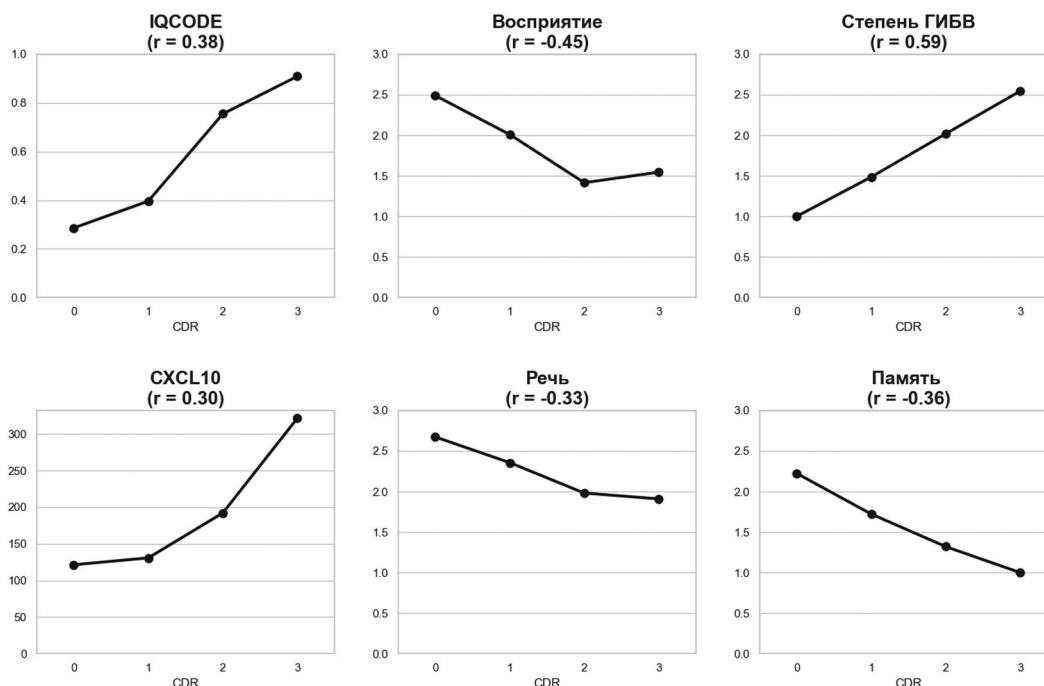


Рис. 3. Корреляция основных показателей с параметрами функционального исхода по шкале CDR у пациентов в остром периоде ИИ

Fig. 3. Correlation of main indicators with functional outcome parameters on the CDR-scale in patients in the acute period of IS

предиктора развития и прогрессирования КН в остром периоде инсульта. Хотя в целом полученные данные соответствуют результатам исследований, отражающих негативное влияние доинсультных умеренных КН и деменции на восстановление повседневной активности, двигательных и когнитивных функций, проблема оценки взаимосвязи показателя IQCODE с функциональным исходом острого периода ишемического инсульта в настоящее время остается недостаточно раскрытой. В проведенном исследовании уровень IL-1b, Gro-a/CXCL1, MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, IP-10/CXCL10 и I-TAC/CXCL11 на 2-й день госпитализации превышал референсные значения. Однако прогностическое значение для оценки ФИ было выявлено только в отношении IL-1b, MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24 и IP-10/CXCL10. В настоящее время достаточно хорошо изучены функции и роль интерлейкинов в регуляции патогенетических механизмов ишемии, тогда как влияние хемокинов различных групп на течение и исход ИИ остается недостаточно освещенным. Несмотря на доказанное провоспалительное действие IL-1b, в текущем исследовании была выявлена отрицательная корреляционная зависимость, что отражает взаимосвязь более высоких концентраций с благоприятным исходом острого периода ИИ. Данные результаты отчасти можно объяснить плеiotропной биологической активностью IL-1b и регулированием не только практически всех механизмов воспалительной реакции, но и иммунного ответа в остром периоде ИИ [16]. Несмотря на отсутствие убедительных данных об изменении уровня Eotaxin-2/CCL24 в остром периоде ИИ и его влияния на ФИ, рядом авторов продемонстрирована роль CCR-3-рецептора и его лигандов в процессах потенцирования нейровоспаления, вызванного ишемически-реперфузионным повреждением за счет рекрутирования лейкоцитов в очаг воспаления, регуляции клеточной адгезии и высвобождения провоспалительных цитокинов. Также результаты экспериментальных и клинических исследований демонстрируют воздействие Eotaxin-2/CCL24 на функцию эндотелия посредством индуцирования экспрессии толл-подобного рецептора 4 и положительную корреляцию уровня данного хемокина с прогрессированием церебральной микроангиопатии в течение месяца после развития ИИ, что может являться предиктором худшего ФИ [17]. В отличие от CCL24, влияние экспрессии MPIF-1/CCL23 на исход ИИ достаточно хорошо изучено и ассоциируется с низкой степенью регресса неврологической симптоматики по шкале NIHSS, плохим восстановлением дневной активности в соответствии с индексом Бартел и смертностью через 3 месяца от развития ИИ [18]. Хемокин IP-10/CXCL10, который является хемоаттрактантом для моноцитов, макрофагов, Т-клеток и естественных клеток-киллеров, в ряде исследований также был верифицирован в качестве независимого предиктора неблагоприятного функционального исхода ИИ через 12 мес. после инсульта, а также 5-летнего уровня смертности

и прогрессирования когнитивной дисфункции [19]. Корреляция IP-10/CXCL10 в настоящем исследовании с прогрессированием КН по шкале CDR также соответствует данным исследований, в которых представлена взаимосвязь уровня IP-10/CXCL10 с прогрессированием КН различной этиологии, что связано с участием данного цитокина в реализации механизмов нейротрансмиттерного гомеостаза, нейрогенеза, aberrантной активности и апоптоза нейронов [20]. В отношении применяемых методов статистического анализа стоит отметить, что полученные корреляционные коэффициенты оказались недостаточно высокими, на основании чего можно предположить, что между отобранными медицинскими показателями и функциональным исходом имеется нелинейная зависимость. Для подтверждения данной гипотезы необходимо расширение выборки пациентов с последующей апробацией методов классического машинного обучения и искусственных нейронных сетей, которые способны обнаруживать сложные нелинейные закономерности в данных и лучше справляются с поставленными математическими задачами по сравнению с классическими методами.

Ограничения

Основными ограничениями исследования явились исключение из регистрационных данных пациентов с летальным исходом, отсутствие проведения мониторинга основных иммунологических и биохимических показателей.

Заключение

В качестве независимых предикторов функционального и когнитивного исходов пациента в остром периоде ишемического инсульта, не получавших реперфузионную терапию, были выявлены перцепционные, мнестические и речевые нарушения наряду с наличием преморбидного когнитивного дефицита, ГИБВ и левосторонней локализацией ИИ в бассейне СМА. Основными иммунологическими маркерами, экспрессия которых связана с неблагоприятным течением ИИ, являются MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24 и IP-10/CXCL10. Для более глубокого понимания основных функций идентифицированных биомаркеров необходимо дальнейшее проведение крупномасштабных проспективных исследований с мониторингом основных клинических и лабораторных показателей в разные сроки от развития ИИ, расширением искомой выборки и использованием разносторонних методов статистического анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках Государственного задания №FZWM-2024-0013.

Этический комитет и информированное согласие: Данное когортное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (протокол № 2 от 27.04.21, протокол №46 от 04.03.24). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савелло А.В., Вознюк И.А., Бабичев К.Н., Кандыба Д.В., Шендеров С.В., Власенко С.В., Сараев Г.Б. Шкала прогнозирования раннего функционального исхода после эндоваскулярной тромбэктомии при каротидном ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):34–39. [Savello AV, Voznyuk IA, Babichev KN, Kandyba DV, Shenderov SV, Vlasenko SV, Saraev GB. A prognosis scale for functional outcome at discharge after endovascular thrombectomy in the carotid artery territory. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):34–39 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnev-202112106134>
2. Rajashekar D, Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, Fiehler J, Forkert ND. Prediction of Clinical Outcomes in Acute Ischaemic Stroke Patients: A Comparative Study. *Front Neurol*. 2021 May 6;12:663899. doi: 10.3389/fneur.2021.663899
3. Репина Л.А., Романова Т.В., Повереннова И.Е., Муртазина А.Х. Прогностическая модель исхода ишемического инсульта. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):181–188. [Repina LA, Romanova TV, Poverennova IE, Murtazina AKh. A prognostic model for ischemic stroke outcome. *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(3):181–188 (In Russ.).] doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-181-188
4. Гусев В.В., Львова О.А., Ковтун О.П., Шамалов Н.А., Сергеев А.П., Сергеева М.В., Медведева Д.А. Варианты прогнозирования исходов ишемического инсульта у лиц молодого возраста. *Пермский медицинский журнал*. 2024;41(2):87–95. [Gusev V.V., Lvova O.A., Kovtun O.P., Shamalov N.A., Sergeev A.P., Sergeeva M.V., Medvedeva D.A. The options for prognosis of the outcome of ischemic stroke in young patients. *Perm Medical Journal*. 2024;41(2):87–95 (In Russ.).] doi: 10.17816/pmj41287-95
5. Gardener H, Romano LA, Smith EE, Campo-Bustillo I, Khan Y, Tai S, Riley N, Sacco RL, Khatri P, Alger HM, Mac Grory B, Gulati D, Sangha NS, Olds KE, Benesch CG, Kelly AG, Brehaut SS, Kansara AC, Schwamm LH, Romano JG. Functional status at 30 and 90 days after mild ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Apr 26;7(5):375–80. doi: 10.1136/svn-2021-001333
6. Manchi MR, Venkatachalam AM, Atem FD, Stone S, Mathews AA, Abraham AM, Chavez AA, Welch BG, Ifejika NL. Effect of inpatient rehabilitation facility care on ninety day modified Rankin score in ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Jun;32(6):107109. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107109
7. Guzek Z, Dziubek W, Stefańska M, Kowalska J. Evaluation of the functional outcome and mobility of patients after stroke depending on their cognitive state. *Sci Rep*. 2024 Jan 17;14(1):1515. doi: 10.1038/s41598-024-52236-8
8. Heldner MR, Chalfine C, Houot M, Umarova RM, Rosner J, Lippert J, Gallucci L, Leger A, Baronnet F, Samson Y, Rosso C. Cognitive Status Predicts Return to Functional Independence After Minor Stroke: A Decision Tree Analysis. *Front Neurol*. 2022 Feb 17;13:833020. doi: 10.3389/fneur.2022.833020
9. Wu C, Qin Y, Lin Z, Yi X, Wei X, Ruan Y, He J. Prevalence and Impact of Aphasia among Patients Admitted with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 May;29(5):104764. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104764. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173230.
10. Seo KC, Ko JY, Kim TU, Lee SJ, Hyun JK, Kim SY. Post-stroke Aphasia as a Prognostic Factor for Cognitive and Functional Changes in Patients With Stroke: Ischemic Versus Hemorrhagic. *Ann Rehabil Med*. 2020 Jun;44(3):171–180. doi: 10.5535/arm.19096
11. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019 May;10(3):780–792. doi: 10.1111/jdi.12932
12. Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Лукьянов М.М., Окшина Е.Ю., Благодатский С.В., Иванова Л.П., Бойцов С.А., Драпкина О.М., Марцевич С.Ю. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):60–65. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-60-65> [Voronina V.P., Zagrebelskiy A.V., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Lukyanov M.M., Okshina E.Yu., Blagodatskiy S.V., Ivanova L.P., Boytsov S.A., Drapkina O.M., Martsevich S.Yu. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):60–65. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-60-65>
13. Mizrahi EH, Fleissig Y, Arad M, Kaplan A, Adunsky A. Functional outcome of ischemic stroke: a comparative study of diabetic and non-diabetic patients. *Disabil Rehabil*. 2007 Jul 30;29(14):1091–5. doi: 10.1080/09638280600929177
14. Ершов ВИ, Чирков АН, Гончар-Зайкин АП, Лященко СН, Лозинская ТЮ, Гумалатова НВ, Кузнецов ГЭ, Тенчурин ЛР. Математическое моделирование ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):38–43. [Ershov VI, Chirkov AN, Gonchar-Zaykin AP, Lyashchenko SN, Lozinskaya TY, Gumalatova NV, Kuznetsov GE, Tenchurina LR. Mathematical modeling of ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):38–43 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-38-43>
15. Gwak DS, Ryu WS, Schellingerhout D, Chung J, Kim HR, Jeong SW, Kim BJ, Kim JT, Hong KS, Park JM, Park MS, Choi KH, Park TH, Lee K, Park SS, Kang K, Cho YJ, Park HK, Lee BC, Yu KH, Oh MS, Lee SJ, Kim JG, Cha JK, Kim DH, Lee J, Han MK, Lee JS, Bae HJ, Kim DE. Effects of white matter hyperintensity burden on functional outcome after mild versus moderate-to-severe ischemic stroke. *Sci Rep*. 2024 Sep 29;14(1):22567. doi: 10.1038/s41598-024-71936-9
16. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О. Воспаление — фундаментальный патологический процесс: лекция 1 (альтерация, сосудистые реакции). *Байкальский медицинский журнал*. 2023;2(2):53–64. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaja E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 1 (alteration, vascular reactions). *Baikal Medical Journal*. 2023;2(2):53–64. (In Russ.).] doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-53-64
17. Claypoole SM, Frank JA, Messmer SJ, Pennypacker KR. CCR3 Expression in Relation to Delayed Microbleeds in a Rat Model of Large Vessel Occlusion. *J Exp Neurol*. 2024;5(1):1–8. doi: 10.33696/neurol.5.082
18. Wang X, Yang Y, Zhao Z, Li P, Ma C, Zhu B. Diagnostic Value of Serum MIF and CCL23 in the Patients with Acute Cerebral Infarction. *Clin Lab*. 2020 Nov 1;66(11). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200239
19. Klimiec-Moskal E, Koceniak P, Weglarczyk K, Slowik A, Siedlar M, Dziedzic T. Circulating Chemokines and Short- and Long-Term Outcomes After Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2024 Jun 11. doi: 10.1007/s12035-024-04279-1
20. Zhou F, Sun Y, Xie X, Zhao Y. Blood and CSF chemokines in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2023 Jun 8;15(1):107. doi: 10.1186/s13195-023-01254-1