

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Тынтерова А.М.¹, Горбачева А.В.^{1,2}, Шушарина Н.Н.¹, Хоймов М.С.¹, Смирнова Д.А.¹

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

²Городская больница №2, Калининград, Россия

Резюме

Цель исследования: на основании дискриминантного анализа верифицировать предикторы развития и прогрессирования когнитивных нарушений (КН) у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. Обследовано 192 пациента, перенесших ИИ. Для оценки КН на 14-е сутки и через 6 месяцев после развития ИИ применялась клиническая рейтинговая шкала деменции (КРШД) (англ. CDR). Проанализирована взаимосвязь КРШД (коэффициент корреляции, r), предиктивной способностью (машинное обучение (МО)), приростом информации (п.и.) в отношении 28-ми параметров: демографические характеристики, данные о коморбидности, клинические, иммунологические и инструментальные показатели.

Результаты. Ухудшение когнитивной функции было выявлено в 34,5% (развитие — 15,2%, прогрессирование — в 19,3%). Значимые корреляции ($p < 0,05$) с КРШД и предиктивной способностью ($p < 0,001$) были выявлены в отношении коморбидности ($r = 0,620$; п.и. = 0,431), возраста ($r = 0,320$; п.и. = 0,204), концентраций CXCL10 ($r = 0,322$; п.и. = 0,341), CXCL1 ($r = 0,333$; п.и. = 0,304) и CCL2 ($r = 0,440$; п.и. = 0,124).

Заключение. Наибольшая значимость в отношении развития и прогрессирования КН в восстановительном периоде ИИ была выявлена для показателя полиморбидности, возраста, уровня цитокинов CXCL10, CXCL1 и CCL2. Для более глубокого понимания структуры и динамики постинсультных КН необходимо проведение крупномасштабных исследований с оценкой данных расширенного нейропсихологического тестирования и аспектов медикаментозной терапии, соответствующей текущим рекомендациям по лечению когнитивных нарушений.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, ишемический инсульт, биомаркеры, полиморбидность

Для цитирования: Тынтерова А.М., Горбачева А.В., Шушарина Н.Н., Хоймов М.С., Смирнова Д.А. Предикторы развития и прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(3):32–39. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-3-32-39

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

Горбачева А.В., <https://orcid.org/0009-0001-7444-1736>; e-mail: Vps-anna@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

Смирнова Д.А., <https://orcid.org/0009-0005-4320-2635>; e-mail: dasmirnova@kantiana.ru

PREDICTORS OF POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENTS DEVELOPMENT AND PROGRESSION

Tynterova A.M.¹, Gorbacheva A.V.^{1,2}, Shusharina N.N.¹, Khoimov M.S.¹, Smirnova D.A.¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²State budget health care organisation City Hospital No. 2, Kaliningrad, Russia

Abstract

The purpose of this study was to verify predictors of the cognitive impairment (CI) development and progression in patients in recovery period after ischemic stroke (IS) using discriminant analysis.

Material and methods. 192 patients underwent IS were examined. To assess the degree of CI on the 14th day and in 6 months after the IS development CDR scale was applied. The relationship with CDR (correlation coefficient, r) and predictive ability (ML, information gain, p.g.) was analyzed in relation to 28 parameters: demographic characteristics, comorbidity, clinical, immunological and instrumental indicators.

Results. Deterioration of cognitive function was found in 34.5% of cases (development in 15.2%, progression in 19.3%). Significant correlations ($p < 0.05$) with CDR and predictive ability ($p < 0.001$) were found for comorbidity ($r = 0.620$; p.g. = 0.431), age ($r = 0.320$; p.g. = 0.204), CXCL10 ($r = 0.322$; p.g. = 0.341), CXCL1 ($r = 0.333$; p.g. = 0.304) and CCL2 ($r = 0.440$; p.g. = 0.124) concentrations.

Conclusion. Polymorbidity, age, and levels of cytokines CXCL10, CXCL1, and CCL2 were found to be most relevant to the development and progression of CI in the recovery period of IS. For better understanding of the structure and dynamics of post-stroke CI large-scale researches assessing data from extended neuropsychological testing and aspects of drug therapy consistent with current recommendations for the cognitive impairment treatment are required.

Key words: cognitive impairment, ischemic stroke, biomarkers, polymorbidity

For citation: Tynterova A.M., Gorbacheva A.V., Shusharina N.N., Khoimov M.S., Smirnova D.A. Predictors of post-stroke cognitive impairments development and progression. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(3):32–39. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-3-32-39

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 FZWM-2024-0013.

Information about authors

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

Gorbacheva A.V., <https://orcid.org/0009-0001-7444-1736>; e-mail: Vps-anna@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

Smirnova D.A., <https://orcid.org/0009-0005-4320-2635>; e-mail: dasmirnova@kantiana.ru

Received 07.06.2025

Accepted 18.06.2025

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт; ИМТ — индекс массы тела; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; ГБ — гипертоническая болезнь; КН — когнитивные нарушения; КРШД — Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale (CDR)); ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; МО — машинное обучение; МШР — модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale (mRS)); ПИКН — постинсультные когнитивные нарушения; ХИМ — хроническая ишемия мозга; NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale).

Введение. Одним из ведущих факторов, затрудняющих социальную адаптацию после ишемического инсульта (ИИ), является нарушение когнитивных функций [1, 2]. В связи с широкой распространенностью постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), верификация клинических и параклинических показателей, влияющих на фенотип и течение постинсультного когнитивного дефицита, является актуальной задачей. Наряду с оценкой общепринятых предикторов прогрессирования ПИКН, таких как социально-демографические показатели, наличие предшествующего инсульту сосудистого и нейродегенеративного заболевания головного мозга, клинических характеристик инсульта и коморбидности, одним из многообещающих исследовательских направлений является поиск биомаркеров развития различных морфологических вариантов ПИКН [3]. Статистически обоснованная методология и многофакторный анализ факторов, ассоциированных с развитием и усугублением КН в восстановительном периоде ИИ, позволит персонифицировать прогноз когнитивного исхода и сформировать индивидуальные траектории восстановительного лечения пациента с КН [4, 5].

Цель исследования — на основании дискриминантного анализа верифицировать предикторы развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. Данное проспективное когортное обследование осуществлялось в два этапа. На первом этапе было обследовано 410 пациентов с диагнозом «Ишемический инсульт в каротидном бассейне», которые находились на стационарном лечении с ноября 2020 по декабрь 2023 года, из них 99 (51,6%) мужчин, 93 (48,4%) женщины. Средний возраст пациентов на момент развития ИИ составил $67,3 \pm 9,8$ лет. Все пациенты были обследованы в соответствии с протоколом ведения больных с ИИ, основанным на международных рекомендациях. В рамках исследования проводилась оценка основных клинико-функциональных и лабораторных параметров в период стационарного лечения пациента. Оценка тяжести КН осуществлялась на 14-й день госпитализации и через 6 мес. после развития ИИ. Из исходной группы в 410 пациентов, обследованных на 14-й день после развития ИИ, через 6 мес. были включены 192 пациента согласно критериям включения/исключения. Критериями включения являлись: пациенты с диагнозом «Ишемический инсульт в каротидном бассейне», госпитализированные с 2020 по 2023 г.; доступные данные клинического обследования на момент поступления и нейропсихологического тестирования на 14-й день госпитализации. Критерии исключения включали: развитие повторного ИИ в течение 6 мес. после первого эпизода; декомпенсация коморбидных состояний, затрудняющая проведение обследования; отказ пациента от участия в исследовании; невозможность проведения исследования вследствие низкого комплаенса больного с врачом.

С целью создания математической модели прогнозирования было отобрано 28 параметров, включающих демографические характеристики (возраст, пол), данные о коморбидной патологии, показатели клинического функционального статуса, лабораторного и инструментального обследования.

Параметры коморбидности (сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая ишемия мозга (ХИМ), ожирение, повторный ИИ)) оценивались на основании данных медицинской документации (карта пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях),

включающих оценку и мониторинг основных клинико — лабораторных параметров и заключений специалистов (эндокринолога, кардиолога, лечащего врача).

Клинические и функциональные показатели верифицировались на основании оценки индекса Бартел (ИБ) (Barthel Index (BI)) и шкалы Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) на 1-й и 14-й дни и модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) (The Modified Rankin Scale (mRS)) на 14-й день госпитализации.

Подтип ИИ верифицировался согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).

Оценка степени гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), локализации и размера очага ишемии, осуществлялась по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением протокола сканирования в режимах DWI, T2* (hemo), T2/Flair.

Лабораторная диагностика включала оценку показателей липидограммы и уровня глюкозы на момент госпитализации пациентов. В качестве иммунологических показателей оценивались сывороточные концентрации хемокинов (IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, MCP-1/CCL2, MCP-3/CCL-7, MCP-2/CCL8, MCP-4/CCL13, TECK/CCL25, Gro-a/CXCL1, Gro-b/CXCL-2) и фактора некроза опухоли (TNF α) на 14-й день госпитализации. Анализ проводился методом проточной флуориметрии, двухлучевым лазерным автоматическим анализатором (Bio-Plex® 200 Systems, «Bio-Rad», США). В качестве нормативных значений использовались показатели 50 пациентов контрольной группы, сопоставимых по демографическим параметрам и коморбидным заболеваниям без ИИ в анамнезе.

Для оценки степени когнитивного снижения на 14-е сутки и через 6 месяцев после развития ИИ применялась клиническая рейтинговая шкала деменции (КРШД) (Clinical Dementia Rating scale (CDR)) с интерпретацией: 0,5 балла — сомнительная деменция, 1 балл — легкая деменция, 2 балла — умеренная деменция, 3 балла — тяжелая деменция.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, языка программирования Python и библиотеки Pandas и SciPy. 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). Сравнительный статистический анализ данных с нормальным распределением проводился с помощью дисперсионного теста ANOVA. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$. Динамика показателя КРШД была закодирована следующим образом: 0 — отсутствие изменений;

1 — улучшение (снижение общего балла КРШД); 2 — ухудшение (увеличение общего балла КРШД). Для определения взаимосвязи между изменениями показателей КРШД и клиническими показателями использовались непараметрические критерии корреляции, и вычислялся коэффициент корреляции (r). Для данных, имеющих бинарный тип значений, показатели «r» вычислялось при помощи точечно — биссерийального метода, для категориальных и непрерывных значений был применен метод Спирмена. С целью обнаружения конфаундер — спутывающих переменных вычисляли коэффициенты корреляции между признаками с последующим исключением их из статистического анализа. Признаки, имеющие коэффициент корреляции $r > 0,200$ ($p < 0,05$), в дальнейшем использовались для обучения моделей в математическом анализе с применением алгоритмов машинного обучения (МО). В качестве метода МО выбрали алгоритм для предсказания значения целевой переменной — дерево решений с ограничением глубины и дополнительным отбором признаков при помощи метода «выбора из модели» (англ. Select From Model) библиотеки Scikit-learn. Важность (значимость) признака определялась, как полный прирост информации (п.и.), обусловленный выбором признака. К рассмотрению принимались только те корреляционные коэффициенты, в отношении которых показатель «п.и.» превышал значение 0,1 (р-значение $< 0,001$).

Результаты. В соответствии с критериями TOAST, у 70 (36,4%) пациентов был верифицирован атеротромботический, у 66 (34,4%) — кардиоэмболический, у 45 (23,4%) — лакунарный, у 11 (5,8%) — неуточненной подтипы ИИ. Очаг ИИ в левой гемисфере был выявлен у 108 (56,2%), в правой гемисфере — у 84 (43,75%) пациентов. Все пациенты при поступлении имели умеренные показатели тяжести ИИ (NIHSS) и дневной активности (БИ) со значимой положительной динамикой в отношении регресса неврологической симптоматики по NIHSS ($p = 0,001$). Оценка показателя МШР выявила умеренный уровень инвалидизации на 14-й день госпитализации.

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

У пациентов была выявлена широкая распространенность сопутствующих расстройств, преимущественно гипертонической болезни (ГБ) (80,2%), различной степени ожирения (76,1%) и хронической ишемии мозга (ХИМ) (60,9%). Оценка комбинации коморбидных нарушений выявило многофакторное (3 и более факторов) пересечение в отношении сочетания ожирение / ГБ / повторный ИИ у 2 (1,05%); ожирение / сахарный диабет (СД) / ГБ — у 4 (2,1%), ХИМ / СД / ожирение / ГБ — у 31 (16,1%), ожирение / ГБ / повторный инсульт / ХИМ — у 21 (10,9%), ожирение / ХИМ / ГБ — у 79 (41,1%) пациентов. Двухфакторное пересечение было выявлено для комбинации ожирение / ГБ у 8 (4,2%). Полное пересечение всех пяти факторов было выявлено у 10 (5,2%) больных.

Табл. 1

Основные клинические параметры пациентов

Параметры		Значения	
Коморбидность, n (%)	Сахарный диабет	45 (23,4)	
	Гипертоническая болезнь	154 (80,2)	
	Ожирение (ИМТ > 30)	146 (76,1)	
	Повторный ИИ	33 (17,2)	
	Хроническая ишемия мозга	117 (60,9)	
Показатели лабораторного исследования, ммоль/л, $M \pm \sigma$	Уровень глюкозы	5,06 $\pm$ 3,0	
	Общий холестерин	5,29 $\pm$ 2,3	
	ЛПНП	1,85 $\pm$ 0,9	
	Триглицериды	1,93 $\pm$ 0,8	
Показатели иммунологического исследования, концентрации цитокинов, пг/мл, $M \pm \sigma$	Цитокины	Основная группа	Контроль
	IP-10/CXCL10	166,78 $\pm$ 8,4*	141,9 $\pm$ 7,9
	I-TAC/CXCL11	37,43 $\pm$ 1,6*	12,55 $\pm$ 3,0
	MCP-1/CCL2	22,45 $\pm$ 5,2	21,4 $\pm$ 3,4
	MCP-3/CCL7	87,2 $\pm$ 8,1	94,53 $\pm$ 7,0
	MCP-2/CCL8	17,8 $\pm$ 3,4	13,82 $\pm$ 2,8
	MCP-4/CCL13	27,92 $\pm$ 6,7	28,01 $\pm$ 5,0
	TECK/CCL25	286,62 $\pm$ 5,4*	342,08 $\pm$ 4,6
	Gro-a/CXCL1	133,64 $\pm$ 4,9*	108,37 $\pm$ 4,4
	Gro-b/CXCL-2	118,44 $\pm$ 2,1*	82,05 $\pm$ 2,4
	TNF α	22,83 $\pm$ 4,6	18,6 $\pm$ 3,2
Параметры нейровизуализации, n (%)	Многоочаговое поражение		17 (8,85)
	Размер очага, малый/средний/большой		45 (23,4) / 110 (57,3) /
	ГИБВ, Fazekas 1/ Fazekas 2/ Fazekas 3		57 (29,7) / 70 (36,4) / 40 (20,8)
Функциональный статус, баллы, $M \pm \sigma$	Клинические шкалы	1-й день	14-й день
	NIHSS	9,21 $\pm$ 1,9	4,91 $\pm$ 1,8*
	БИ	79,78 $\pm$ 9,9	83,42 $\pm$ 8,4
	МШР	—	2,41 $\pm$ 1,7
КРШД	Нет нарушений /сомнительная деменция/ легкая деменция / умеренная деменция / тяжелая деменция, n (%)	14 -й день	6 месяцев
		60 (31,2) / 84 (43,8) / 39 (20,3) / 7 (3,6) / 2 (1,1)	42 (21,9) / 72 (37,6) / 41 (21,3) / 23 (11,9)* / 14 (7,3)*
	Общий показатель, баллы, $M \pm \sigma$	0,56 $\pm$ 0,1	0,86 $\pm$ 0,1*

Примечание: * статистически значимые отличия между показателями ($p < 0,05$); ИИ — ишемический инсульт; ИМТ — индекс массы тела; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; КН — когнитивные нарушения; КРШД — Клиническая рейтинговая шкала деменции; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; МШР — модифицированная шкала Рэнкина; NIHSS — шкала Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale).

Оценка иммунологического статуса выявила статистически значимые отличия в отношении экспрессии IP-10/CXCL10 ($p = 0,008$), I-TAC/CXCL11 ($p < 0,001$), Gro-a/CXCL1 ($p < 0,001$), Gro-b/CXCL-2 ($p = 0,006$) и снижения TECK/CCL25 ($p = 0,002$) у пациентов основной группы на 14-й день госпитализации в сравнении с показателями контрольной группы.

Table 1

Main clinical parameters of patients

Parameters		Values	
Comorbidity, n (%)	Diabetes	45 (23.4)	
	Hypertonic disease	154 (80.2)	
	Obesity (BMI > 30)	146 (76.1)	
	Repeated IS	33 (17.2)	
	Chronic cerebral ischemia	117 (60.9)	
Laboratory parameters, (mmol/l), $M \pm \sigma$	Glucose level	5.06 $\pm$ 3.0	
	Total cholesterol	5.29 $\pm$ 2.3	
	LDL	1.85 $\pm$ 0.9	
	Triglycerides	1.93 $\pm$ 0.8	
Immunological study parameters, cytokine concentrations, pg/ml, $M \pm \sigma$	Cytokines	Main group	Control
	IP-10/CXCL10	166.78 $\pm$ 8.4*	141.9 $\pm$ 7.9
	I-TAC/CXCL11	37.43 $\pm$ 1.6*	12.55 $\pm$ 3.0
	MCP-1/CCL2	22.45 $\pm$ 5.2	21.4 $\pm$ 3.4
	MCP-3/CCL7	87.2 $\pm$ 8.1	94.53 $\pm$ 7.0
	MCP-2/CCL8	17.8 $\pm$ 3.4	13.82 $\pm$ 2.8
	MCP-4/CCL13	27.92 $\pm$ 6.7	28.01 $\pm$ 5.0
	TECK/CCL25	286.62 $\pm$ 5.4*	342.08 $\pm$ 4.6
	Gro-a/CXCL1	133.64 $\pm$ 4.9*	108.37 $\pm$ 4.4
	Gro-b/CXCL-2	118.44 $\pm$ 2.1*	82.05 $\pm$ 2.4
	TNF α	22.83 $\pm$ 4.6	18.6 $\pm$ 3.2
Neuroimaging parameters, n (%)	Multifocal lesion		17 (8.85)
	Size of the IS focus, small/medium/large		45 (23.4) / 110 (57.3) /
	WMH, Fazekas 1/ Fazekas 2/ Fazekas 3		57 (29.7) / 70 (36.4) / 40 (20.8)
Functional status, points, $M \pm \sigma$	Clinical scales	Day 1	Day 14
	NIHSS	9.21 $\pm$ 1.9	4.91 $\pm$ 1.8*
	BI	79.78 $\pm$ 9.9	83.42 $\pm$ 8.4
	mRS	—	2.41 $\pm$ 1.7
CDR	None / questionable dementia / mild dementia / moderate dementia / severe dementia, n (%)	Day 14	6 months
		60 (31.2) / 84 (43.8) / 39 (20.3) / 7 (3.6) / 2 (1.1)	42 (21.9) / 72 (37.6) / 41 (21.3) / 23 (11.9)* / 14 (7.3)*
	Overall score, points, $M \pm \sigma$	0.56 $\pm$ 0.1	0.86 $\pm$ 0.1*

Note: * statistically significant differences between parameters ($p < 0.05$); IS — ischemic stroke; BMI — body mass index; WMH — white matter hyperintensity; CI — cognitive impairment; LDL — low density lipoprotein; CDR — Clinical Dementia Rating scale; mRS — The Modified Rankin Scale; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale

На 14-й день госпитализации в соответствии с оценкой КРШД в 68, 8% случаев в общей когорте пациентов были выявлены КН, из них у 43,8% пациентов — сомнительная деменция у 25, 0% — деменция различной степени. Оценка динамики когнитивных функций по КРШД выявила статистически значимое увеличение численности пациентов с умеренной ($p = 0,0004$) и тяжелой ($p < 0,0001$) деменцией

и возрастание показателя КРШД ($p < 0,0001$) через 6 месяцев после перенесенного ИИ. В общем, в 34,5% случаев отмечалось ухудшение когнитивных функций. У пациентов, имевших нормальный когнитивный статус на 14-й день, ухудшение до проявлений сомнительной деменции отмечалась в 11,0%, до легкой и умеренной деменции — в 4,2% случаев. Отрицательная динамика у пациентов с исходными показателями, соответствующими сомнительной деменции, до легкой степени деменции была выявлена в 5,2%, умеренной деменции — в 4,2%, тяжелой деменции — в 2,6% случаев. Усугубление тяжести деменции было выявлено в 7,3% случаев. Положительная динамика отмечалась у 14,5% пациентов преимущественно за счет регресса сомнительной деменции до нормативных значений. Отсутствие изменений когнитивной функции было выявлено у 51% пациентов (рис. 1).

При обучении алгоритмов МО единым набором признаков для каждой группы качество работы модели для верификации параметров, влияющих на прогрессию КН, составило 0,94. Корреляционный анализ выявил значимую корреляцию ($r = 0,620$, $p < 0,0001$; $\text{п.и} = 0,431$) показателя КРШД с параметрами коморбидности, что соответствовало более значимому прогрессированию КН у пациентов с сочетанием 3-х и более оцениваемых сопутствующих расстройств. Также корреляционная зависимость показателя КРШД была выявлена с параметрами МШР на 14-й день госпитализации ($r = 0,232$, $p = 0,002$; $\text{п.и} = 0,135$) и возрастом пациентов на момент развития ИИ ($r = 0,320$, $p < 0,0001$; $\text{п.и} = 0,204$). В качестве основных иммунологических маркеров, ассоциированных с прогрессированием КРШД, были выявлены концентрации CXCL10 ($r = 0,322$, $p < 0,0001$; $\text{п.и} = 0,341$), CXCL1 ($r = 0,333$, $p < 0,0001$; $\text{п.и} = 0,304$) и CCL2 ($r = 0,440$, $p < 0,0001$; $\text{п.и} = 0,124$) (рис. 2).

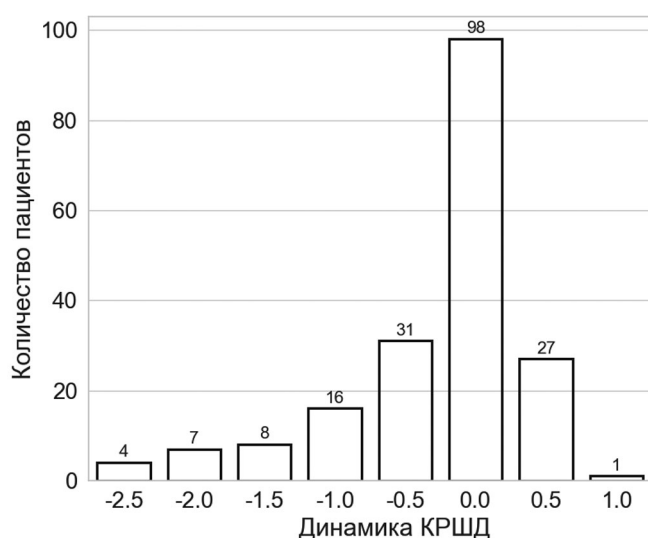


Рис. 1. Динамика показателей клинической рейтинговой шкалы деменции через 6 месяцев после ишемического инсульта

Fig. 1. Dynamics of the CDR indicator 6 months after ischemic stroke

Обсуждение. Результаты исследования продемонстрировали наличие КН у 68,8% пациентов в остром периоде ИИ с последующим усугублением когнитивного дефицита до 78,1% к концу раннего восстановительного периода. Представленность КН в 6-месячный срок от развития ИИ формировалась за счет развития КН у пациентов с исходно нормальным когнитивным статусом (15,7%) и усугубления КН (19,7%), преимущественно за счет перехода сомнительной в легкую и умеренную степени деменции. Полученные результаты соответствуют данным работ, посвященным эпидемиологии когнитивных расстройств и демонстрирующим широкую распространенность и прогрессирование ПИКН в различные сроки от развития ИИ [6, 7]. В настоящем исследовании выявлено прогрессирующее когнитивное снижение у трети пациентов, перенесших инсульт. Однако, отсутствие динамики КН у половины больных, свидетельствующее об отсутствии регресса КН в различных сферах, также нельзя отнести к благоприятному прогнозу в отношении ментального статуса в обследуемой когорте больных. Восстановление когнитивных функций у 14,5% пациентов можно расценивать как результат взаимного потенцирования естественных механизмов саногенеза, которые обеспечивают возможность спонтанного восстановления когнитивных функций, и эффекта проведения нейрокогнитивной реабилитации в первые шесть месяцев после перенесенного ИИ. В структуре коморбидности обследованных пациентов, наиболее часто встречались ХИМ, ожирение различной степени и ГБ, которые как в качестве самостоятельных факторов так и в различных сочетаниях являются предикторами развития КН [8–10], что согласуется с полученными результатами корреляционного анализа, отражающего непосредственную взаимосвязь представленности и сочетания сопутствующих расстройств со степенью прогрессирования КН в восстановительном периоде ИИ. Несмотря на большую доказательную базу в отношении взаимонаправленного влияния показателей функционального статуса и тяжести КН [11, 12], выявленная в настоящем исследовании слабая корреляция между параметрами КРШД и МШР не позволяет рассматривать показатель инвалидизации на 14-й день госпитализации в качестве значимого предиктора прогрессирования ПИКН в восстановительном периоде ИИ. Выявлена корреляция возрастного показателя с отрицательной динамикой по шкале КРШД, что согласуется с результатами работ, свидетельствующих о взаимосвязи между пожилым возрастом и снижением когнитивных функций в различные сроки после перенесенного ИИ и позволяет рассматривать возраст пациента в качестве значимого некорректируемого предиктора прогрессирования ПИКН [13, 14]. В качестве основных иммунологических маркеров, связанных с прогрессированием КРШД, были выявлены концентрации CXCL10, CXCL1 и CCL2. Взаимосвязь уровня хемокина CCL2 с прогрессированием КН непосредственно связана с его плеiotропным действием. Экспрессия CCL2, продуцируемого нейронами,

астроцитами и резидентными макрофагами ЦНС, запускает и потенцирует процессы амилоидогенеза и нейровоспаления в клетках макро- и микроглии, что в итоге ведет к гибели нейронов, развитию и усугублению КН нейродегенеративной природы после перенесенного ИИ [15]. Повышенная продукция CCL2 эндотелиальными и эпителиальными клетками, в том числе в условиях гипоксии и ишемии, запуская процессы трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, способствует усугублению дисфункции гематоэнцефалического барьера и повреждению сосудов микроциркулярного русла, что потенциально связано с развитием и прогрессированием церебральной микроангиопатии, ассоциированной с КН сосудистой этиологии [16]. Индуцируемая интерфероном — γ и фактором некроза опухоли TNF- α , экспрессия CXCL1 в астроцитах на фоне ишемии является важным звеном патологического каскада, ведущего к гибели нейронов и развитию сосудистых КН [17]. Повышенная продукция CXCL1 в таких областях, как гиппокамп и субвентрикулярная зона, которые являются главными анатомическими структурами, вовлеченными в процессы нейропластичности, лежит в основе нейровоспалительной реакции, которая индуцируется β -амилоидом, микроглией и астроцитами в контексте болезни Альцгеймера.

Согласно данным литературы, роль CXCL10 в развитии КН определяется преимущественно за счет его участия в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и процессов старения. Результаты экспериментальных исследований демонстрируют экспрессию CXCL10, ассоциированную с возрастом в префронтальной коре и гиппокампе, повышенную продукцию CXCL10 астроцитами в непосредственной близости от амилоидных бляшек, что позволяет рассматривать CXCL10 в качестве тау- и β -амилоид — независимого сывороточного биомаркера для болезни Альцгеймера [18]. Единичные исследования, посвященные изучению влияния CXCL10 на функцию эндотелия, демонстрируют роль CXCL10, индуцированного интерфероном — γ в регуляции пролиферации прогениторных клеток сосудистой интимы за счет адгезии Т-клеток к эндотелию сосудов микроциркулярного русла. Однако, механизмы, посредством которых CXCL10 оказывает свое действие на эндотелиальные клетки, остаются неясными и в некоторых случаях спорными.

Ограничения. Основными ограничениями исследования явилось отсутствие проведения мониторинга основных иммунологических показателей.

Заключение. Наибольшая значимость в отношении развития и прогрессирования КН

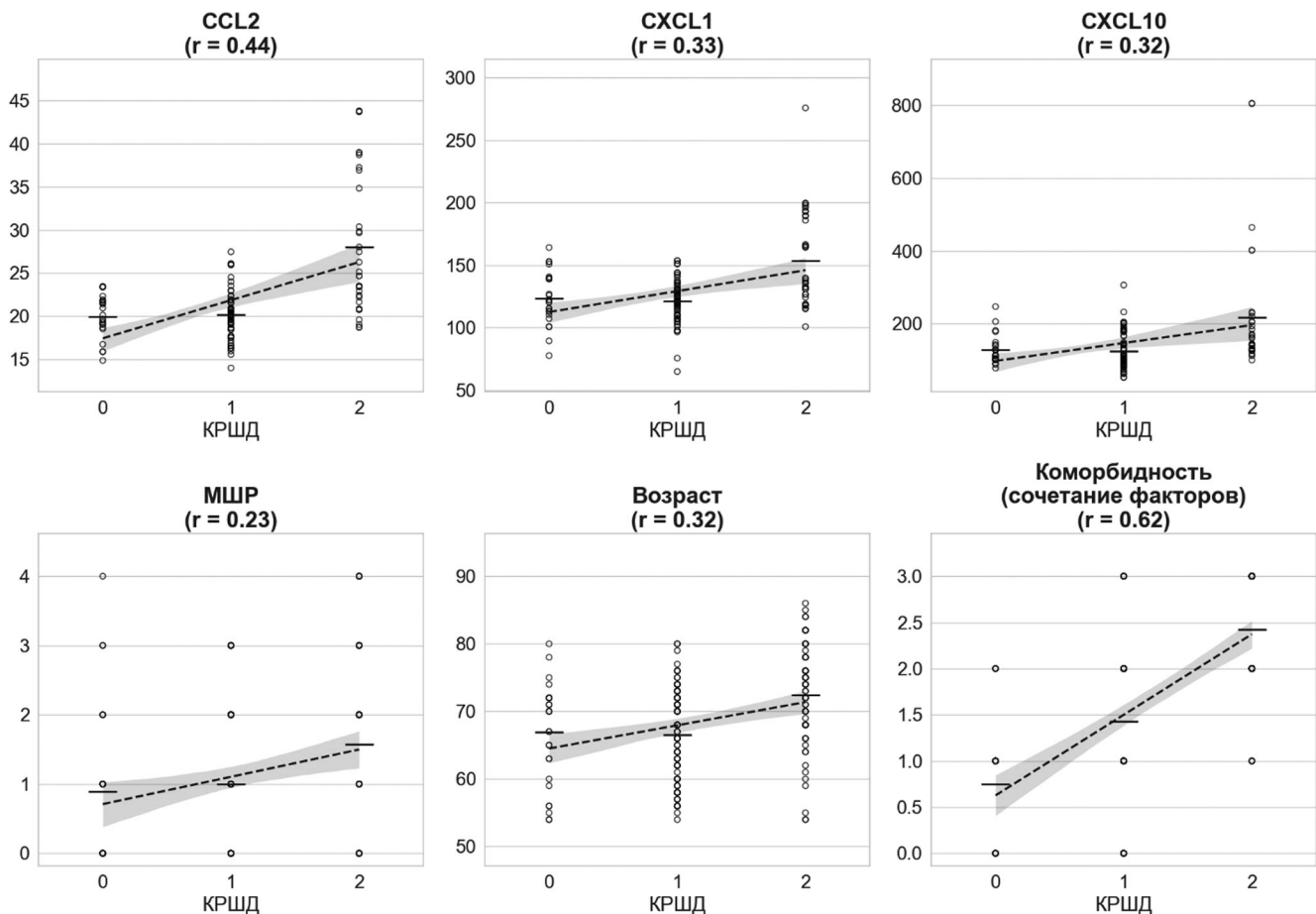


Рис. 2. Корреляция основных параметров с показателями динамики клинической рейтинговой шкалы деменции
Fig. 2. Correlation of the main parameters with the dynamics of the Clinical Dementia Rating scale

в восстановительном периоде ИИ была выявлена для показателя полиморбидности, в частности, для сочетания трех и более заболеваний, расцениваемых как факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, возраста и уровня цитокинов CXCL10, CXCL1 и CCL2. Однако реальная оценка прогрессирования КН и факторов, влияющих на усугубление когнитивного дефицита в восстановительном периоде ИИ, осложняется отсутствием данных об использовании препаратов, рекомендуемых для коррекции КН и применением для эпидемиологической оценки ПИКН только шкалы КРШД. Для более глубокого понимания структуры и динамики ПИКН в восстановительном и более поздних периодах ИИ, необходимо проведение крупномасштабных исследований с оценкой данных расширенного нейропсихологического тестирования и аспектов медикаментозной терапии, соответствующей текущим рекомендациям по лечению и профилактике ИИ и когнитивного расстройства.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Independent Ethical Committee of the Center for Clinical Research of Kant Baltic Federal University (Protocol № 2 of April 27, 2021; Protocol No. 46 of March 04, 2024). Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Когнитивные нарушения после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):22–27. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-22-27>
2. Parfenov VA. Poststroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):22–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-22-27>
3. He A, Wang Z, Wu X, Sun W, Yang K, Feng W, Wang Y, Song H. Incidence of post-stroke cognitive impairment in patients with first-ever ischemic stroke: a multicenter cross-sectional study in China. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023 Jan 14;33:100687. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100687>
4. Kim KY, Shin KY, Chang KA. Potential Biomarkers for Post-Stroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 6;23(2):602. <https://doi.org/10.3390/ijms23020602>
5. Hasan F, Muhtar MS, Wu D, Chen PY, Hsu MH, Nguyen PA, Chen TJ, Chiu HY. Web-based artificial intelligence to predict cognitive impairment following stroke: A multicenter study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 Aug;33(8):107826. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107826>
6. Ji W, Wang C, Chen H, Liang Y, Wang S. Predicting post-stroke cognitive impairment using machine learning: A prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Nov;32(11):107354. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107354>
7. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, van Veluw SJ, Biffi A, Duering M, Hinman JD, Dichgans M. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res*. 2022 Apr 15;130(8):1252–1271. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951>
8. Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Медицинский Совет*. 2017;(1S):27–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-27-32>
9. Starchina YA. Cognitive disorder after stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1S):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-27-32>
10. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Актуальность скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):252–255. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.4.201681>
11. Shishkova V.N, Adasheva T.V. The relevance of screening for cognitive and psychoemotional disorders in patients with metabolic syndrome and insulin resistance: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):252–255. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.4.201681>
12. Говорушина А.А., Минакова М.С., Калмыкова А.Д., Туршьева А.В., Богданова Т.А. Гиперинтенсивность белого вещества по данным нейровизуализации, когнитивные расстройства и нарушение эмоционального статуса: есть ли связь? *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;2(14): 121–126. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2023-121-126>
13. Govorushina A.A., Minakova M.S., Kalmykova A.D., Turshieva A.V., Bogdanova T.F. White Matter Hyperintensities According to Neuroimaging Analysis, Cognitive Impairment and Emotional Disorders: Is There a Link? *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;2(14): 121–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2023-121-126>
14. Исайкина О.Ю., Вехова К.А., Дроботов Г.С., Тахиров Р.А., Исайкина М.А., Горбунов В.М. Ассоциация когнитивных нарушений и артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):4–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-6-4-9>
15. Isaykina O.Yu, Vekhova K.A., Drobotov G.S., Takhirov R.A., Isaykina M.A., Gorbunov V.M. Association of cognitive impairment and arterial hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):4–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-6-4-9>
16. Einstad MS, Saltvedt I, Lydersen S, Ursin MH, Munthe-Kaas R, Ihle-Hansen H, Knapskog AB, Askim T, Beyer MK, Næss H, Seljeseth YM, Ellekjær H, Thingstad P. Associations between post-stroke motor and cognitive function: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2021 Feb 5;21(1):103. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02055-7>
17. Mancuso M, Iosa M, Abbruzzese L, Matano A, Coccia M, Baudo S, Benedetti A, Gambarelli C, Spaccavento S, Ambiveri G, Megna M, Tognetti P, Maietti A, Rinaldesi ML, Gamberini G, Varalta V, Morone G, Ciancarelli I; CogniReMo Study Group. The impact of cognitive function deficits and their recovery on functional outcome in subjects affected by ischemic subacute stroke: results from the Italian multicenter longitudinal study CogniReMo. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023 Jun;59(3):284–293. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.23.07716-X>
18. Springer MV, Chen B, Whitney RT, Briceño EM, Gross AL, Aparicio HJ, Beiser AS, Burke JF, Giordani B, Gottesman RF, Hayward RA, Howard VJ, Koton S, Lazar RM, Sussman JB, Ye W, Levine DA. Age differences in the change in cognition after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 Dec; 33(12):108087. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108087>

14. Huang Y, Wang Q, Zou P, He G, Zeng Y, Yang J. Prevalence and factors influencing cognitive impairment among the older adult stroke survivors: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2023 Sep 15;11 :1254126. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1254126>
15. Wang C, Wang J, Zhu Z, Hu J, Lin Y. Spotlight on pro-inflammatory chemokines: regulators of cellular communication in cognitive impairment. *Front Immunol*. 2024 Jul 1;15:1421076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1421076>
16. Roberts TK, Eugenin EA, Lopez L, Romero IA, Weksler BB, Couraud PO, Berman JW. CCL2 disrupts the adherens junction: implications for neuroinflammation. *Lab Invest*. 2012 Aug;92(8):1213–33. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.80>
17. Korbecki J, Gąssowska-Dobrowolska M, Wójcik J, Szatkowska I, Barczak K, Chlubek M, Baranowska-Bosiacka I. The Importance of CXCL1 in Physiology and Noncancerous Diseases of Bone, Bone Marrow, Muscle and the Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 11;23(8):4205. <https://doi.org/10.3390/ijms23084205>
18. Jiang S, Liang J, Li W, Wang L, Song M, Xu S, Liu G, Du Q, Zhai D, Tang L, Yang Y, Zhang L, Zhang B. The role of CXCL1/CXCR2 axis in neurological diseases. *Int Immunopharmacol*. 2023 Jul; 120:110330. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110330>

Поступила 07.06.2025
Принята к печати 18.06.2025
