

ТЫНТЕРОВА
АНАСТАСИЯ МИХАЙЛОВНА

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА: ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ИСХОД

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Калининград

2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Балтийский Федеральный университет имени И. Канта»

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Баранцевич Евгений Робертович

Официальные оппоненты: Камчатнов Павел Рудольфович
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ковальчук Виталий Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра медицинской реабилитации, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко»

Рачин Андрей Петрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической медицины Академии Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ____ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» ____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Ишемический инсульт (ИИ) занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваний, приводящих к инвалидизации пациента (Голдобин В.В., 2016; Клочихина О.А., 2021; Capirossi C., 2023). Несмотря на модернизацию терапии, более половины пациентов, перенесших инсульт, имеют остаточные неврологические нарушения различной степени выраженности, от легких форм до глубокой инвалидизации (Jambi L. K., 2024). В структуре инвалидизирующих нарушений одну из ведущих позиций занимает когнитивная дисфункция. Согласно данным исследований последних лет, развитие деменции после инсульта может достигать 40%, а умеренных когнитивных нарушений (КН) – до 71% (Левин О.С., 2020; Локшина А.Б., 2023; Gallucci, L., 2024). В связи с широкой распространенностью КН, проблематика разносторонней оценки когнитивной функции в острый период ИИ и верификация представленности клинических и параклинических показателей, влияющих на структуру и прогрессирование когнитивного дефицита, приобретает все большую значимость (Камчатнов П.Р., 2022; Southerland A. M., 2017). Одним из многообещающих векторов в этой области является исследование иммунологического статуса с целью поиска потенциальных биомаркеров тяжести ишемии и развития КН в остром периоде ИИ (Ма-Ван-дэ А. Ю., 2024; Cui M., 2025; Iadecola, C., 2025). Понимание процессов дифференциальной экспрессии цитокинов различных групп у пациентов в остром периоде ИИ позволяет расширить представление о роли иммунного ответа в патогенезе ИИ, а также выделить отдельные цитокины или их комбинации в качестве потенциальных биомаркеров для оценки тяжести ишемии и стратификации риска неблагоприятного исхода после инсульта.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на достаточную точность клинических шкал, используемых в настоящее время для прогнозирования функциональных исходов и исследования когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде ИИ, данная оценочная система имеет ряд ограничений, связанных с недостаточным набором исследуемых показателей и отсутствием чётких критериев скрининга КН (Репина Л.А., 2023; Гусев В.В., 2024). В связи с недостаточной степенью разработанности прогностических инструментов для оценки функционального и когнитивного исходов в

остром периоде ИИ, математическое моделирование с использованием современных статистических методов может помочь объективизировать прогноз ИИ и повысить эффективность лечебно-диагностических мероприятий. С целью коррекции КН у пациентов, перенесших инсульт, наряду с традиционными методами, на сегодняшний день перспективным направлением является применение технологий виртуальной реальности (Ковальчук В.В., 2018; Рачин А.П., 2019; Demesco A., 2023; Xu S., 2025). Однако, несмотря на успешный опыт использования инновационных методов на разных этапах медицинской реабилитации больных с сосудистыми заболеваниями, вопрос применения иммерсивных вмешательств в острый период ИИ остается дискутабельным, что определяет целесообразность разработки новых алгоритмов и адаптированных программ виртуальной реальности, обеспечивающих контролируемую стимуляцию двигательных, когнитивных и психических процессов (Карпов О.Э., 2020).

Цель исследования

Цель работы – оптимизировать тактику ведения и методологию прогнозирования функционального исхода пациента с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта

Задачи исследования

1. Оценить клинические, нейропсихологические, нейрофизиологические и нейровизуализационные показатели пациентов с когнитивным снижением в остром периоде ишемического инсульта с учетом латерализации поражения, тяжести когнитивного расстройства и степени доинсультного когнитивного снижения.

2. Оценить иммунологический профиль пациентов в остром периоде ишемического инсульта с учетом степени тяжести и прогрессирования когнитивных нарушений.

3. Выявить взаимосвязь уровня цитокинов различных групп с основными показателями функционального статуса и коморбидными заболеваниями пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

4. На основании дискриминантного анализа с применением методов машинного обучения выделить основные клинические и параклинические индикаторы индивидуального профиля пациента и оценить их влияние на функциональный и когнитивный исходы в остром периоде ишемического инсульта

5. Оценить влияние индикаторов индивидуального профиля на результативность использования технологий виртуальной реальности в восстановлении когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта

6. С учетом потенциальных возможностей и ограничений использования технологий виртуальной реальности, разработать персонифицированную методологию использования VR – программ АПК «Девирта» для расширения когнитивного ресурса пациента в остром периоде ишемического инсульта

Научная новизна

Проведено расширенное иммунологическое обследование и выделены биомаркеры неблагоприятного исхода у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ИИ ($r > 0.400$, $p < 0.05$; $IG > 0.1$, $p < 0.001$): концентрации (пг/мл) хемокинов MPIF-1/CCL23 (Myeloid progenitor inhibitory factor 1, C-C motif ligand 23), MCP-1/CCL2 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, C-C motif ligand 2), Gro-a/CXCL1 (Growth regulated protein alpha, C-X-C motif ligand 1), IP-10/CXCL10 (Interferon gamma-induced protein 10, C-X-C motif ligand 10), TECK/CCL25 (Thymus-Expressed Chemokine, C-C motif ligand 25); интерферона гамма (IFN- γ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF).

На основании дискриминантного анализа с использованием методов ML сформирована модель индивидуального профиля и выделены предикторы неблагоприятного исхода ишемического ИИ в когорте пациентов с когнитивными нарушениями различной степени тяжести ($r > 0.400$, $p < 0.05$; $IG > 0.1$, $p < 0.001$): возраст; женский пол; левосторонняя локализация очага ИИ; размер очага ИИ; степень IQCODE (> 83 баллов); уровень депрессии (> 9 баллов, HADS), общей агрессии (> 60 баллов, BPAQ-24) и апатии (> 19 баллов, AES); нарушение восприятия (< 33 баллов, Бостонский тест называния) и речи (< 2 баллов, MoCA), семантическая афазия (< 2 баллов, тесты на оценку семантической обработки информации), снижение внимания (< 4 баллов, тест Бурдона) и когнитивной гибкости (< 10 баллов, тест Струпа)

Выявлены факторы, влияющие на эффективность использования VR - технологий в коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений в остром периоде ИИ ($r > 0.400$, $p < 0.05$; $IG > 0.1$, $p < 0.001$): значения показателей mRS (> 3 баллов) и BI (< 82 баллов) при поступлении; степень IQCODE (> 83 баллов); женский пол; физическая агрессия (> 21 балла, BPAQ-24), психическая и общая астения (> 12 баллов, MFI – 20); наличие повторного инсульта и ГБ; снижение когни-

тивной гибкости (< 9 баллов, тест Струпа), семантическая афазия (< 2 баллов), нарушение восприятия (< 30 баллов, Бостонский тест называния) и распознавания эмоций (< 2 баллов, тест на распознавание эмоций).

На основании многофакторного анализа с использованием современных статистических методов выявлены нейропсихологические и функциональные нарушения, в отношении которых доказана эффективность применения VR - технологий и разработано программное обеспечение с целью персонаификации использования VR – программ АПК «Девирта» для улучшения когнитивного состояния пациента в остром периоде ишемического инсульта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Аргументирована необходимость всестороннего обследования пациентов в остром периоде ишемического инсульта с проведением нейропсихологического тестирования, оценкой иммунного статуса, нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования.

Разработаны и интегрированы в клиническую деятельность статистически достоверные ($r > 0.400$; $IG > 0.1$; $p < 0.05$) модели индивидуального профиля и прогнозирования функционального исхода пациента на основании дискриминантной оценки клинических и параклинических параметров.

Разработан и внедрен в клиническую практику врача-невролога персонализированный подход применения технологий виртуальной реальности у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта

Обоснована целесообразность дальнейшего развития и поведения исследований иммунного статуса с оценкой широкого спектра цитокинов в целях выявления потенциальных биологических маркеров когнитивной дисфункции и предикторов прогноза функционального исхода пациента

С целью оптимизации работы врача-невролога ПСЦ внедрено использование программного обеспечения для выбора оптимальных траекторий VR – терапии с применением АПК «Девирта»

Методология и методы исследования

Исследование проводилось с апреля 2019 по май 2024 гг. на базе неврологических отделений для больных с ОНМК ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» и ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» и включало три основных направления. В рамках первого направления на основании многофакторного дискриминантного анализа клинических и параклинических

ских параметров определялся индивидуальный профиль (ИП) пациентов с КН в остром периоде ИИ с различной латерализацией ИИ, степенью когнитивного дефицита и доинсультного когнитивного снижения. Второе направление включало исследование иммунного статуса пациентов в остром периоде ИИ с учетом латерализации поражения, тяжести КН и неврологического дефицита. Третье направление было посвящено оценке влияния различных параметров ИП на функциональный исход и эффективность применения технологий виртуальной реальности для восстановления когнитивных функций в остром периоде ИИ. Проанализированы данные 410 пациентов: 240 пациентов основной группы и 170 пациентов контрольных групп.

Исследование включало в себя анализ литературных данных, набор пациентов с учетом критериев включения/исключения, оценку функционального и когнитивного статуса, анализ инструментальных и лабораторных данных, оценку динамики основных показателей за период госпитализации, статистическую обработку данных, математическое моделирование исходов ИИ и разработку программного обеспечения для применения VR - технологий в остром периоде ИИ.

Проведены следующие исследования:

- Сбор данных анамнеза. Общесоматическое и стандартное лабораторно-инструментальное обследование.
- Оценка функционального статуса пациента на основании результатов обследования с применением клинических шкал (NIHSS, BI, mRS)
- Развернутое нейропсихологическое тестирование с оценкой общего когнитивного снижения и отдельных когнитивных функций с использованием валидных опросников и шкал (MoCA, CDR, IQCODE, тесты для оценки памяти, внимания, праксиса, перцепции, когнитивной гибкости)
- Анализ параметров нейровизуализации (МРТ/КТ головного мозга)
- Иммунологическое исследование с оценкой концентраций интерлейкинов, IFN- γ , GM-CSF, TNF α , CXCL – и CC – хемокинов
- Оценка нейрофизиологических показателей (метод вызванных потенциалов)
- Оценка динамики основных нейропсихологических показателей на фоне проведения методики коррекции с использованием технологий виртуальной реальности

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием стандартного пакета прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, дисперсионного теста ANOVA, методов машинного обучения (ML), Фехнера, Пирсона и Спирмена. Параметры, имеющие показатели прироста информации (information gain, IG) > 0.1 по результатам ML, рассматривались как релевантные. Для оценки корреляции между параметрами вычислялся коэффициент корреляции (значимость $r > 0.400$). Значимость показателей « r » и «IG» статистически подтверждалось при помощи вычисления p -значения. Программное обеспечение разрабатывалось на базе систем Windows и Linux.

Положения, выносимые на защиту

1. Основными индикаторами индивидуального профиля пациентов с КН в остром периоде ИИ ($IG > 0.1$, $p < 0.001$) являются: зрительно-пространственные нарушения, снижение памяти, семантической обработки информации и когнитивной гибкости; субклиническая депрессия, клиническая тревожность, умеренная степень физической агрессии и астении, нейровизуализационные признаки церебральной микроангиопатии; повторный ИИ, доинсультное когнитивное снижение, изменение концентраций цитокинов GM-CSF, Gro-a/CXCL1 и IP-10/CXCL10.

2. В качестве основных факторов, влияющих на функциональный исход пациента с КН в остром периоде ИИ ($r > 0.400$, $p < 0.05$), выявлены зрительно-пространственные и речевые нарушения, снижение когнитивной гибкости, субклиническая депрессия, умеренный уровень общей агрессии и апатии, демографические показатели, сторона поражения, размер очага ИИ, значения IQCODE, уровень цитокинов MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, MCP-1/CCL2, Gro-a/CXCL1, IL-1b, TECK/CCL25, IL-6 и IFN-g.

3. Перцепционные, мнестические, речевые, аффективные и астенические расстройства нарушения наряду с показателями IQCODE, NIHSS и BI, полом и стороной поражения влияют на эффективность применения VR – технологий, что определяет целесообразность использования программного обеспечения для VR – программ, разработанного на основе дискриминантного анализа, для индивидуальной коррекции когнитивных нарушений в остром периоде ИИ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов, положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций определяются достаточной численностью обследуемых пациентов с точными критериями включения и невключения; чет-

кой постановкой цели и задач; использованием в работе современных методов диагностики и математического анализа; применением высокотехничных технологий.

Результаты исследования и основные положения, представленные в диссертационной работе, докладывались на следующих научных мероприятиях: XXI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2022 г.); Научно – практическая конференция неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации «Актуальные вопросы неврологии. Совершенствование оказания медицинской помощи неврологическим пациентам» (Калининград, октябрь 2022 - 2024 гг.); 19-я Междисциплинарная Конференция с международным участием «Вейновские Чтения» (Москва, февраль 2023 г.); XIII медицинский конгресс "Янтарная осень" (Калининград, сентябрь 2023 - 2024); Всероссийский конгресс с международным участием «Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований к клинической практике» (Санкт-Петербург, май 2023); 10th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (IWBBIO-2023) (Spain, июль 2023); World Brain Disorders and Neuroscience Summit (Сингапур, ноябрь 2023); Дни науки КГМА им. И.К. Ахунбаева (Бешкек, апрель 2024); 5th Edition of Innovations and State of the Art in ALZHEIMER'S & DEMENTIA (Лисабон, Португалия, сентябрь 2024); 40-я Всероссийская онлайн-школа «Коморбидный неврологический пациент: когнитивные и эмоциональные нарушения, астения и инсомния в реальной клинической практике» (Москва, сентябрь 2024); XXVI Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, ноябрь 2024); II Национальный медицинский конгресс «Прибалтийская осень – 2024» (Калининград, октябрь 2024).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании Экспертного совета при образовательно-научном кластере «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» 27 ноября 2024 года.

Личный вклад автора в получении результатов

Автором самостоятельно произведен обзор литературы по проблемам диссертации, сформулированы цель и задачи научного исследования. Лично проведено нейропсихологическое тестирование, сбор клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных у 240 пациентов основной и 170 больных контрольных групп.

Автором самостоятельно проведена оценка эффективности VR - методики с использованием программ АПК виртуальной реальности «Девирта» у 160 пациентов с когнитивным снижением в остром периоде ишемического инсульта; лично проведены и проанализированы данные нейрофизиологического исследования методом регистрации эндогенных вызванных потенциалов;

Автором лично выполнен описательный и сравнительный статистический анализ, научное обобщение результатов, сформулирована научная концепция, выводы и практические рекомендации

Многофакторный статистический анализ с применением методов ML и разработка программного обучения были выполнены совместно с сотрудниками Балтийского центра нейротехнологий и искусственного интеллекта БФУ им. И. Канта. Иммунологическое исследование выполнялось на базе Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактический процесс неврологического отделения для больных с ОНМК ГБУЗ КО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»; отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»; терапевтического отделения ЧУЗ "РЖД-Медицина" г. Калининград", поликлинического отделения клинико-диагностического центра БФУ им. И. Канта, отделения неврологии для больных с ОНМК ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для клинических ординаторов и студентов Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО) ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликованы 35 печатных научных работ, в том числе 23 публикаций в журналах, рецензируемых в международных базах данных Web Of Science и Scopus; 13 статей – в рецензируемых журналах, рекомендован-

ных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 302 страницах машинописного текста на русском языке, содержит 38 таблиц и 102 рисунка, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, представления результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения и списка литературы, включающего 516 литературных источников, из них 330 – отечественной и 186 – зарубежной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования и общая характеристика пациентов

Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта и проводилось с апреля 2019 по май 2024 гг. на базе неврологических отделений для больных с ОНМК ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» и ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». Всего было включено 410 пациентов: 240 пациентов основной группы с диагнозом «Ишемический инсульт в каротидном бассейне», имеющих КН; 50 пациентов с диагнозом «Ишемический инсульт в каротидном бассейне», имеющих нормальный когнитивный статус (контрольная группа № 1); 120 пациентов с КН соответствующей возрастной категории без указания на инсульт в анамнезе, имеющих заболевания, расцениваемые как факторы риска ИИ: сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая ишемия мозга (ХИМ), атеросклероз БЦА, фибрилляция и трепетание предсердий (контрольная группа № 2).

Критериями включения в основную группу являлись: клинические симптомы, соответствующие диагнозу «Ишемический инсульт в каротидном бассейне»; возраст от 50 до 80 лет; балл по NIHSS ≤ 16 баллов; ясный уровень сознания пациентов на момент исследования; способность самостоятельно или с помощью врача заполнять анкетные формы; общий балл по шкале MoCA < 26 баллов. Критерии исключения включали существующее ранее неврологическое и психиатическое заболевание, затрудняющее нейропсихологическую и функциональную оценку; декомпенсацию коморбидных состояний; верифицированную новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в период госпитализации; наличие грубой

моторной и сенсорной афазии; транзиторную ишемическую атаку, инсульт в вертебробазилярном бассейне.

Оценка клинико-функционального статуса пациента проводилось на 1-й и 14-й дни госпитализации. Нейропсихологическое исследование проводилось на 4-й и 14-й от развития ИИ. Оценка вызванных потенциалов осуществлялось на 4-й день стационарного лечения. Иммунологическое исследование проводилось на 2-й и 14-й дни от начала ИИ. С 5-го дня госпитализации в дополнение к базисной терапии и программе раннего восстановительного лечения (кинезиотерапия, речевая реабилитация), 160 пациентам проводилась тренировочная методика с использованием технологий виртуальной реальности (АПК «Девирта – Делфи», регистрационное удостоверение РЗН 2019/9218 от 13.11.2019) с оценкой динамики основных нейропсихологических и функциональных параметров.

Методы клинического обследования

Сбор анамнеза включал оценку демографических параметров, коморбидной патологии, наличие сердечно-сосудистых факторов риска развития ИИ. Диагноз «Ишемический инсульт в каротидном бассейне» был подтвержден на основании клинико-диагностических методов в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом в соответствии с классификацией TOAST. Исследование функционального статуса включало оценку повседневной активности пациента (индекс Бартел, Barthel Index, BI), независимости пациента (модифицированная шкала Рэнкина, Modified Rankin Scale, mRS), тяжести ИИ (шкала Национального института здоровья, National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Исследование нейропсихологического профиля включало оценку когнитивной функции, астении, аффективных и мотивационных расстройств. Для общей оценки когнитивного снижения использовались Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA) и клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR). Показатели менее 26 баллов по MoCA соответствовали когнитивному снижению. Показатели от 1 до 3 баллов по шкале CDR соответствовали показателю «деменция». 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). Для расширенной диагностики КН у пациентов, перенесших инсульт, в дополнение к субшкалам MoCA использовались тесты для оценки праксиса (срисовывание 4-х геометрических фигур; вы-

полнение сложных движений, включающих серию простых действий; тест кулак-ребро-ладонь), когнитивной гибкости (тест Струпа), восприятия (Бостонский тест называния), распознавания эмоций, симультанного гнозиса, семантической обработки информации (понимание идиом, умение оперировать сложными грамматическими высказываниями), памяти (тест Лурия) и внимания (Тест Бурдона). Для исследования уровня депрессии, тревоги, апатии, агрессии и астении использовались шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); шкала оценки апатии (Apathy Evaluated Scale, AES), опросники MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory - 20) и Басса – Перри (Buss-Perry Aggression Questionnaire – 24, BPAQ-24).

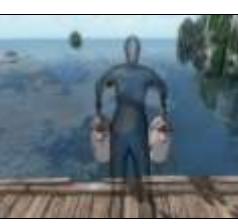
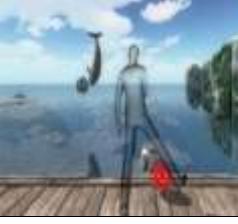
Иммунологические методы исследования

Иммунологическая диагностика включала оценку концентраций цитокинов в плазме крови 178 пациентов (78 пациентов основной группы, 50 пациентов контрольной группы № 1, 50 пациентов контрольной группы № 2) на 2-й и 14-й дни госпитализации. Анализ проводился методом проточной флуориметрии, двухлучевым лазерным автоматическим анализатором (Bio-Plex® 200 Systems, «Bio-Rad», США). Результаты выражали в пг/мл. Оценивались концентрации интерлейкинов (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, IL-16), интерферона гамма (IFN-g), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), фактора некроза опухолей (TNF α), CXC - хемокинов (Gro-a/CXCL1, Gro-b/CXCL-2, GCP-2/CXCL6, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, MIG/CXCL9, SDF-1a+b/CXCL12, BCA-1/CXCL13, SCYB16/CXCL16, ENA-78/CXCL5) и CC - хемокинов (Eotaxin/CCL11, 6Ckine/CCL21, Eotaxin-2/CCL24, Eotaxin-3/CCL26, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL-7, MCP-4/CCL13, MDC/CCL22, MIP-1a/CCL3, MIP-1d/CCL15, MIP-3a/CCL20, MIP-3b/CCL19, MPIF-1/CCL23, TARC/CCL17, TECK/CCL25).

Методика применения технологий виртуальной реальности

Программа АПК «Девирта – Делфи» включала набор упражнений, в которых пациенту предлагалось осуществить ряд повторных или последовательных движений согласно заданному сценарию. Оценивалась правильность выполнения 12-ти заданий: двигательные (№ 5, 8, 9, 11), когнитивные (№ 2, 7, 12) и комбинированные (№ 1, 3, 4, 6, 10) в соответствии с описанием блоков упражнений в руководстве по применению АПК «Девирта-Делфи» (Таблица 1).

Таблица 1 – Описание основных заданий АПК «Девирта – Делфи»

Задание (№) / иллюстрация	Описание
 <p>Поглаживание дельфина одной рукой (№ 5); одной рукой, с шагом в сторону (№ 9); двух дельфинов двумя руками (№ 1)</p>	<p>В положении стоя (рука/руки согнута(ы) на уровне плечевого пояса), выполняется плавное движение руки (синхронное движение рук) в сторону (при выполнении задания (№ 9 - выполняется 1-3 шага в сторону работающей руки).</p>
 <p>Кормление дельфинов (№ 11)</p>	<p>Отведение рук в стороны на 30-40 градусов с наклоном вперед или в одну и другую стороны</p>
 <p>Дать имя дельфину: наведением руки (№ 7), наклоном туловища (№ 2), наведением руки с шагом в сторону (№ 12)</p>	<p>Выбор нужных букв с наведением прямой руки (кисть в положении тыльного сгибания, ладонью к экрану), наклоном корпуса (шагом) в стороны и отведением руки в сторону руки на 30-40 градусов</p>
 <p>Игра в мяч с дельфином ногами (задание № 8)</p>	<p>В положении стоя, осуществляются движения в тазобедренном суставе по всем осям с наведением прямой ноги на маркер</p>
 <p>Плаванье за дельфином одной рукой (задание № 4); обеими руками задание № 6)</p>	<p>В положении стоя выполняются движения «брасс» одной (обеими) рукой (руками) с установленной амплитудой (№ 6 - с попыткой выполнения движений максимально симметрично)</p>
 <p>Серфинг с дельфином (задание № 10)</p>	<p>В положении стоя с вытянутыми вперед руками выполняются наклоны корпусом в стороны вправо и влево с попыткой дотронуться корпусом до маркеров</p>
 <p>Игра в мяч с дельфином одной рукой (задание № 3)</p>	<p>В положении стоя выполняется наведение прямой руки на маркер (летящий от дельфина мяч).</p>

Каждый блок (программа) упражнений предусматривал 4 задания и 5 уровней сложности для пациентов с различной степенью когнитивной и двигательной дисфункции. Уровень подбирался после оценки скринингового выполнения заданий и повышался в процессе прохождения в течение 7-10 дней. В начале и в конце исследования, проводились контрольные тестирования для оценки изменений основных показателей с помощью системы Kinect Delphi (Девирта) с оценкой точности выполнения и координации движений, которые выражались числовым значением и определялись как функциональный коэффициент (ФК).

Инструментальные методы исследования

Проводилась оценка показателей длиннолатентных акустических эндогенных вызванных потенциалов (ВП) – P300 и N200 с использованием методики «oddball active paradigm». ВП регистрировались с симметричных областей левого и правого полушарий коры головного мозга: лобных (F3 – A1, F4 – A2), и с центральных (C3 – A1, C4 – A2, Pz – A2, Cz – A1) отведений. Оценка нейровизуализационных показателей осуществлялась по данным КТ (Компьютерный томограф DiscoveriCT 750HD- 64-срезовый) и МРТ (магнитно-резонансный томограф Optima, MR450w 1.5T).

Нейровизуализационные признаки ЦМА (ГИБВ, микрогеморрагии, лакуны, расширение ПВП) определялись согласно МРТ стандартам исследования церебральной микроангиопатии (STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE) с применением следующего протокола сканирования: DWI, T2* (hemo), Flair, T2- и T1- ВИ режимы. Биомаркеры нейродегенерации альцгеймеровского типа верифицировались на основании выявления атрофии преимущественно в медиобазальных отделах височной коры с использованием шкалы атрофии медиальной височной доли (Medial Temporolobe Atrophy (MTA)).

Статистический анализ

Описательный и сравнительный статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Сравнительный статистический анализ данных проводился с помощью дисперсионного теста ANOVA и непараметрического критерия Уилкоксона. Для множественного сравнения переменных применяли поправку Бонферрони. Дискриминантный анализ с целью выделения релевантных параметров и

подтверждения достоверности данных корреляционного анализа проводился с использованием алгоритмов ML. На первом этапе в качестве интерпретируемых методов были выбраны: Случайный Лес и Градиентный Бустинг, имеющих ряд настраиваемых параметров, значения которых устанавливались перед запуском процесса обучения. На втором этапе математической обработки, с целью определения достоверной значимости признака и отсеивания ложных корреляций, использовался метод Boruta. Для оценки корреляции между параметрами вычислялся коэффициент корреляции (r). Для данных, имеющих бинарный тип значений, показатель « r » вычислялся при помощи точечно - биссериального метода. Для категориальных значений был применён метод визуализации данных. Для оценки корреляции непрерывных значений применялись методы Фехнера, Пирсона и Спирмена. Программное обеспечение разрабатывалось на базе систем Windows и Linux.

Результаты исследования и их обсуждение

Группы были сопоставимы по половому и возрастному составу. У больных основной группы было выявлено значимое снижение когнитивной функции по шкале MoCA в сравнении с пациентами обеих контрольных групп.

В сравнении с пациентами с ИИ и нормальным когнитивным статусом (контрольная группа № 1), в основной группе было выявлено значимое превалирование больных с наличием ХИМ, нейровизуализационными признаками расширения ПВП и МТА 2-4 степени (Таблица 2).

Таблица 2 – Основные характеристики пациентов

Параметры	Основная группа, n = 240	Контрольная группа № 1, n = 50	Контрольная группа № 2, n = 120	P
1	2	3	4	5
Мужчины n (%)	130 (54,2)	25 (50,0)	51 (42,5)	P1 = 0,588 P2 = 0,697
Женщины n (%)	110 (45,8)	25 (50,0)	69 (57,5)	P1 = 0,588 P2 = 0,697
Возраст (лет, $M \pm \sigma$)	66,94 ± 5,9	67,82 ± 5,3	67,41 ± 5,5	P1 = 0,330 P2 = 0,417
СД, n (%)	40 (16,6)	6 (12,0)	19 (15,8)	P1 = 0,417 P2 = 0,463
ГБ n (%)	134 (55,8)	28 (56,0)	91 (75,8)	P1 = 0,417 P2 = 0,756

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
ХИМ n (%)	117 (48,75) *	5 (10,0)	40 (33,3)	P1 < 0,0001 P2 = 0,290
Параметры нейровизуализации, n (%)				
ГИБВ (Fazekas 2-3)	100 (41,6)	17 (34,0)	40 (33,3)	P1 = 0,318 P2 = 0,127
МТА (2-4 степень)	46 (19,2) *	2 (4,0)	19 (15,8)	P1 = 0,0086 P2 = 0,429
Расширенные ПВП	182 (75,8) *	23 (46,0)	101 (81,6)	P1 = 0,0001 P2 = 0,212
Микрогеморрагии	50 (20,8)	2 (4,0)	23 (19,2)	P1 = 0,0137 P2 = 0,721
Лакуны/лакунарные ИИ	88 (36,6)	14 (28,0)	40 (33,3)	P1 = 0,241 P2 = 0,537

Примечание: Р1 – статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы № 1; Р2 - статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы № 2; * - различия статистически значимы (р <0,0125 с поправкой Бонферрони)

Результаты продемонстрировали значимое снижение всех когнитивных функций и более высокий уровень тревожности в основной группе пациентов в сравнении с пациентами с ИИ с нормальным когнитивным статусом (контрольная группа № 1). В сравнении с пациентами без ИИ в анамнезе (контрольная группа № 2), у пациентов основной группы было выявлено более выраженное снижение перцепционной, речевой и мnestической функций, когнитивной гибкости, нарушение регуляторного праксиса, превалирование аффективных, мотивационных и астенических нарушений (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели нейропсихологического тестирования пациентов основной и контрольной групп

Параметры	Основная группа, n = 240	Контрольная группа № 1, n = 50	Контрольная группа № 2, n = 120	P
1	2	3	4	5
MoCA	21,00 ± 2,9*^	26,82 ± 2,2	23,65 ± 2,8	P1 < 0,0001 P2 = 0,0001
Речь	1,85 ± 0,7*^	2,14 ± 1,0	2,57 ± 0,74	P2 = 0,0114 P1 < 0,0001

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Память	$4,24 \pm 1,5^{*\wedge}$	$5,59 \pm 1,5$	$6,23 \pm 1,0$	P2 = 0,001 P1 <0,0001
Когнитивная гибкость	$6,29 \pm 3,6^{*\wedge}$	$10,20 \pm 3,0$	$12,20 \pm 3,2$	P2 = 0,0001 P1 <0,0001
Восприятие	$32,18 \pm 4,3^{*\wedge}$	$38,78 \pm 3,4$	$36,78 \pm 3,9$	P2 <0,0001 P1 <0,0001
Конструктивный праксис	$4,27 \pm 0,8^*$	$4,86 \pm 0,6$	$4,60 \pm 0,6$	P1 <0,0001 P2 = 0,0127
Регуляторный праксис	$4,09 \pm 0,9^{*\wedge}$	$4,95 \pm 0,6$	$4,55 \pm 0,6$	P1 <0,0001 P2 = 0,001
Симультанный гно-зис	$0,73 \pm 0,2^*$	$1,0 \pm 0,1$	$0,96 \pm 0,6$	P2 = 0,0041 P1 = 0,0220
Семантическая обработка	$2,09 \pm 2,8^*$	$2,96 \pm 0,5$	$2,55 \pm 0,6$	P2 = 0,0044 P1 = 0,036
Внимание	$4,06 \pm 1,3^{*\wedge}$	$4,63 \pm 1,2$	$4,33 \pm 1,4$	P2 <0,0001 P1 = 0,0116
Распознавание эмоций	$2,38 \pm 0,7^*$	$3,0 \pm 1,1$	$2,88 \pm 1,2$	P2 = 0,009 P1 = 0,0126
Депрессия	$9,91 \pm 3,6^{\wedge}$	$8,70 \pm 3,1$	$5,19 \pm 2,8$	P1=0,0278 P2<0,0001
Тревожность	$11,02 \pm 3,6^{*\wedge}$	$9,58 \pm 3,6$	$7,81 \pm 3,6$	P1=0,0106 P2<0,0001
Апатия	$19,93 \pm 6,4^{\wedge}$	$19,83 \pm 5,6$	$11,80 \pm 3,8$	P1=0,918 P2<0,0001
Общая астения	$12,34 \pm 2,4^{\wedge}$	$11,83 \pm 2,5$	$9,60 \pm 3,1$	P1=0,176 P2<0,0001
Физическая астения	$12,60 \pm 2,3^{\wedge}$	$11,82 \pm 2,3$	$9,54 \pm 3,6$	P1=0,030 P2<0,0001
Физическая агрессия	$21,47 \pm 4,6^{\wedge}$	$19,89 \pm 4,6$	$17,60 \pm 3,4$	P1=0,402 P2<0,0001

Примечание: P1 – статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы № 1; P2 - статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы № 2; * - различия в сравнении с группой контроля № 1; ^ - различия в сравнении с группой контроля № 2 (p <0,0125 с поправкой Бонферрони)

На момент поступления все пациенты с ИИ имели умеренную тяжесть инсульта по NIHSS; умеренное ограничение в самообслуживании по BI; легкое/умеренное нарушение жизнедеятельности по шкале mRS.

В основной группе было выявлено преобладание больных с повторным ИИ и более высокие показатели по шкале IQCODE (общий балл по IQCODE соответ-

ствовал доинсультным КН, выходящим за рамки возрастной нормы (> 78 баллов)) в сравнении с пациентами контрольной группы № 1 (Таблица 4).

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов с ишемическим инсультом

Признаки	Основная группа, n = 240	Контрольная группа №1, n = 50	p
Подтипы ИИ (критерии TOAST), n (%)			
Атеротромботический ИИ	82 (34,2)	12 (24,0)	0,624
Кардиоэмболический ИИ	88 (36,6)	18 (36,0)	0,910
Лакунарный ИИ	50 (20,8)	12 (24,0)	0,702
ИИ неустановленной этиологии	20 (8,4)	8 (16,0)	0,163
Параметры нейровизуализации, n (%), M \pm s, Me [Q1 – Q3]			
Лобная кора	50 (20,8)	6 (12,0)	0,151
Базальные ганглии	66 (27,5)	19 (38,0)	0,138
Лобно-височная кора	8 (3,3)	4 (8,0)	0,128
Височная кора	30 (12,5)	7 (14,0)	0,772
Теменная кора	46 (19,2)	7 (14,0)	0,387
Теменно-височная	40 (16,7)	7 (14,0)	0,638
ИИ в правой СМА	106 (44,2)	22 (44,0)	0,740
ИИ в правой ПМА	8 (3,3)	1 (2,0)	0,740
ИИ в правой ПВА	4 (1,6)	-	
ИИ в левой СМА	118 (49,2)	26 (52,0)	0,680
ИИ в левой ПМА	3 (1,2)	1 (2,0)	0,680
ИИ в левой ПВА	1 (0,5)	-	
ASPECTS	8,75 \pm 1,8	8,71 \pm 1,6	0,689
Размер очага, Me [Q1; Q3], мм	22 [5;36]	22 [5;33]	0,784
Повторный ИИ	49 (20,4) *	3 (6,0)	0,0001
Клинические шкалы, M \pm s (баллы)			
NIHSS	7,15 \pm 1,9	6,48 \pm 3,4	0,067
BI	81,71 \pm 9,9	83,90 \pm 9,4	0,221
IQCODE	83,55 \pm 7,9*	77,35 \pm 6,8	<0,0001
mRS	2,53 \pm 1,9	2,70 \pm 1,8	0,495

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе № 1 (p <0,05)

Данные исследования ВП продемонстрировали более значимое увеличение латентности N200 в центральных (C3-A1, C4-A2) и лобных (F3-A1, F4-A2) отведениях, латентности P300 во всех отведениях у пациентов основной группы в сравнении с пациентами 2-й группы.

Результаты дискриминантного анализа с применением методов ML продемонстрировали для пациентов основной группы значимость в отношении локализации очага ИИ, степени IQCODE, наличия ГИБВ, повторного ИИ, снижения когнитивной гибкости, памяти и восприятия, наличия тревожности, физической агрессии и астении, увеличения латентности вызванных потенциалов P300 и N200 в центральных и лобных отведениях (Рисунок 1).

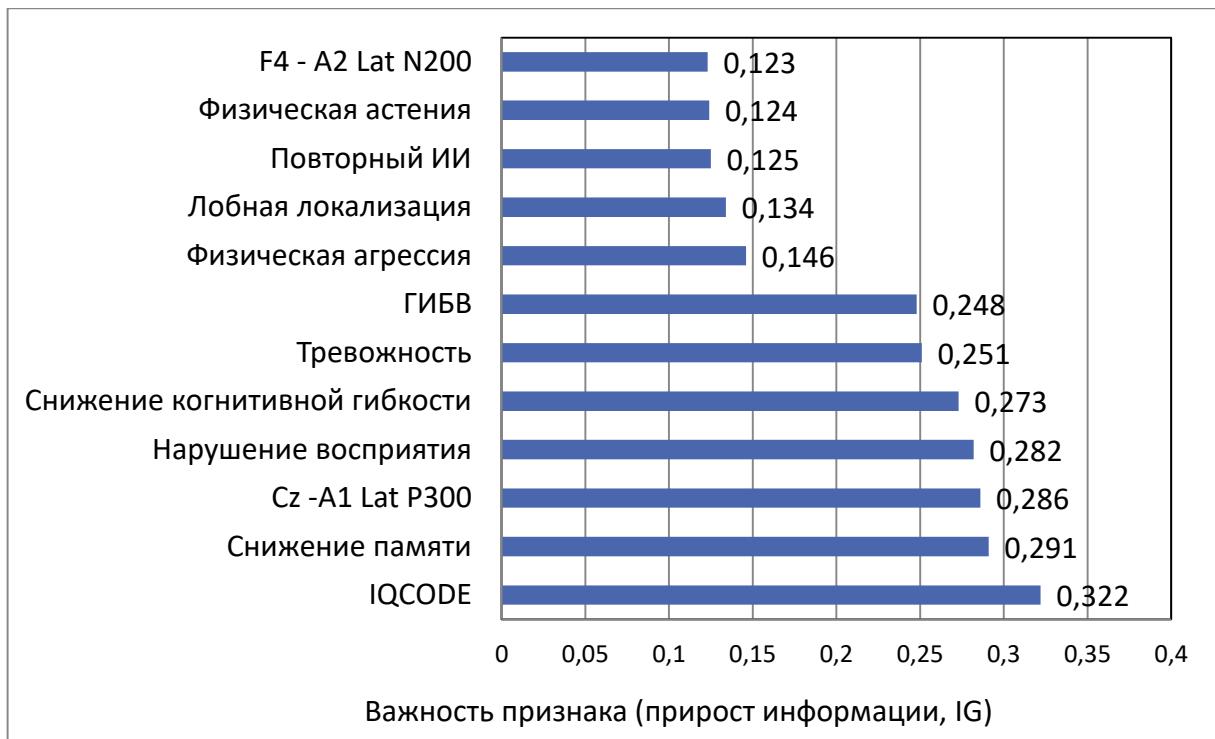


Рисунок 1 – Релевантные клинико-функциональные параметры для пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта ($p < 0,05$)

Основными релевантными показателями для пациентов с поражением правой гемисфера были локализация очага ИИ в теменной доле, нейровизуализационные признаки ГИБВ, конструктивная апраксия, нарушение понимания идиом, депрессия, увеличение латентности P300 в правых лобных отведениях. Для пациентов с ИИ в левой гемисфере значимость была выделена для таких показателей, как степень инвалидизации и тяжесть инсульта, снижение памяти и когнитивной гибкости, враждебность, снижение возможности оперировать сложными грамматическими высказываниями, увеличение латентности P300 в левых лобных отведениях.

Значимыми показателями для пациентов с преморбидным когнитивным дефицитом ($IQCODE > 78$) являлись превалирование выраженных КН, возраст, степень IQCODE, повторный ИИ, MTA/STRIVE критерии, семантическая афазия,

нарушение восприятия, снижение памяти, апатия, увеличение латентности P300 в лобных и центральных отведениях. Для пациентов с нормальным когнитивным статусом до развития ИИ (IQCODE ≤ 78) в качестве релевантных показателей были выявлены: выраженность умеренных КН, тревожность, снижение памяти и когнитивной гибкости.

Для пациентов с УКН релевантными показателями были мужской пол, наличие сахарного диабета, тревожность, снижение когнитивной гибкости. Для больных с деменцией в качестве значимых показателей были: семантическая афазия, нарушение восприятия, конструктивная апраксия, снижение памяти, доинсультные КН в соответствии с показателями IQCODE, MTA/STRIVE критерии, женский пол, увеличение латентности P300 в центральных и правых лобных отведениях (Рисунок 2)

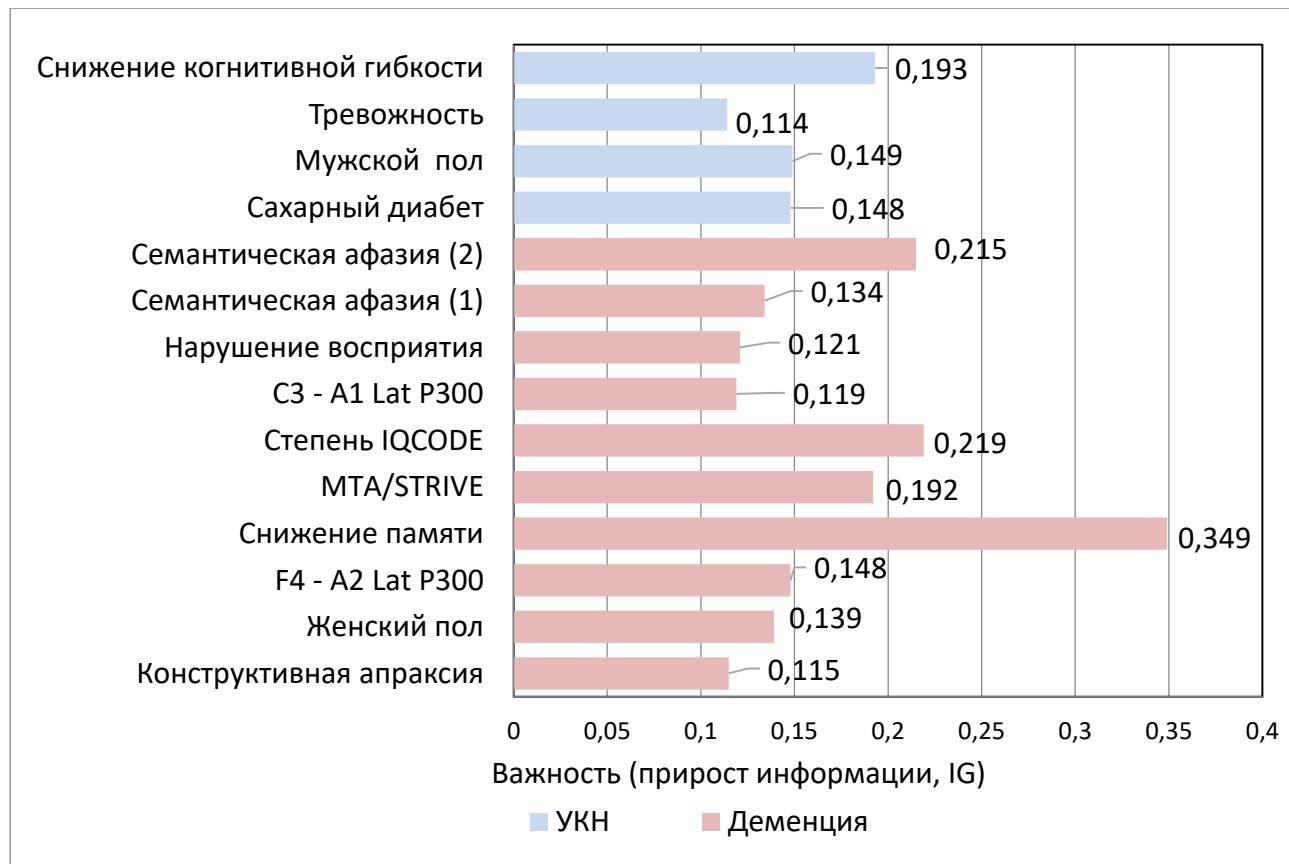


Рисунок 2 – Релевантные клинико-функциональные параметры пациентов с различной степенью когнитивного дефицита ($p < 0,05$)

Примечание: семантическая афазия (1) - понимание идиом; семантическая афазия (2) - умение оперировать сложными грамматическими высказываниями

Анализ иммунного статуса пациентов

При оценке сывороточных концентраций цитокинов различных групп в общей когорте пациентов с ИИ ($n = 128$) в сравнении с группой контроля (пациенты

без ИИ, контрольная группа № 2, $n = 50$), было выявлено наиболее значимое увеличение уровня IL-1b, IL-6, IFN-g, CXCL1, CCL23 и CCL24 у пациентов с ИИ. Дискриминантный анализ уровня цитокинов с применением ML выявил наибольшую значимость в отношении экспрессии CXCL1, CCL24, IFN-g и IL-1b для пациентов с ИИ (Рисунок 3).

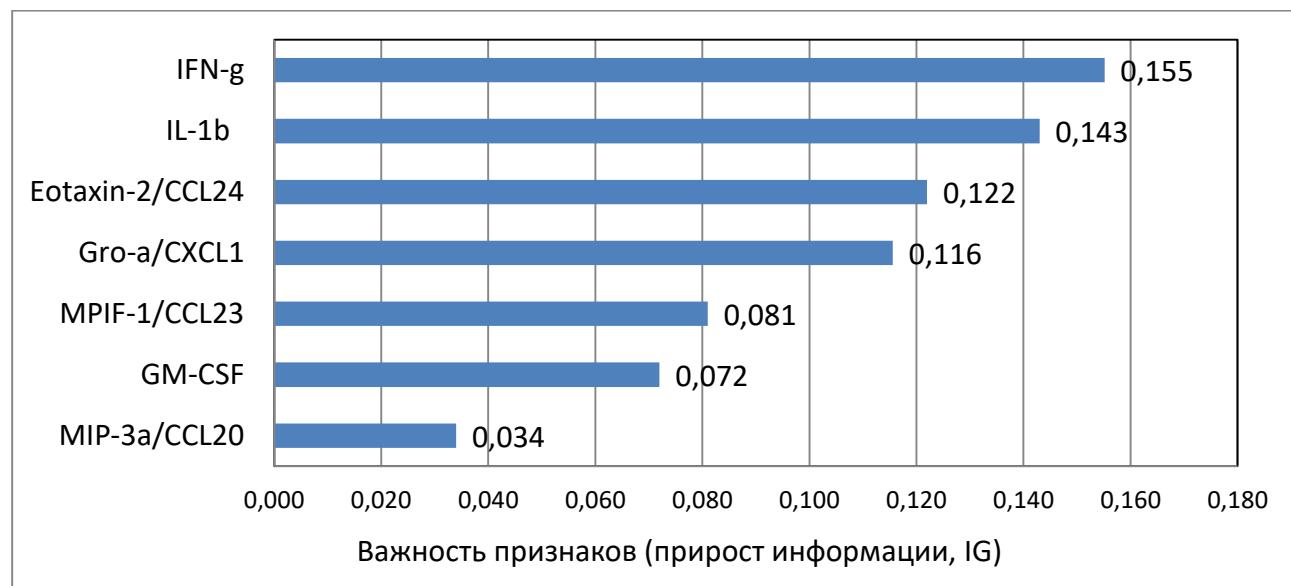


Рисунок 3 – Релевантные показатели концентрации цитокинов у пациентов в остром периоде ишемическим инсультом

Сравнительный анализ уровня цитокинов у пациентов с КН (основная группа, $n=78$) и пациентов с нормальным когнитивным статусом (контрольная группа №1, $n=50$) в остром периоде ИИ выявил статистически значимое снижение концентраций GM-CSF, повышение IL-8, CXCL10, CXCL1, CXCL11 и CXCL9 у пациентов с КН. Дискриминантный анализ уровня цитокинов с применением ML выявил значимость ($IG > 0.1$, $p < 0.001$) в отношении экспрессии CXCL1 и CXCL10 для пациентов с КН в остром периоде ИИ (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Релевантные показатели концентрации цитокинов у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта

Оценка иммунного статуса у пациентов с различной степенью когнитивного дефицита продемонстрировала у пациентов с УКН статистически более высокие ($p < 0,05$) концентрации GM-CSF, IL-1b, IL-16 и CCL25, у пациентов с деменцией – экспрессию CXCL1 и CCL8. Многофакторный анализ уровня цитокинов с применением ML выявил значимость ($IG > 0,1$, $p < 0,001$) в отношении повышения концентраций IL-6 и IL-1b у пациентов с УКН; снижение уровня GM-CSF и CCL25 наряду с повышением концентрации CXCL1 - у пациентов с деменцией, повышения IL-8, CXCL10 и снижение уровня GM-CSF - у пациентов с преморбидным когнитивным дефицитом ($IQCODE > 78$). Дискриминантный анализ уровня цитокинов у пациентов основной группы с различной латерализацией очага ИИ выявил наиболее важные признаки ($IG > 0,1$, $p < 0,001$) в отношении повышения концентрации цитокина CXCL10 – для пациентов с ИИ в левой гемисфере, CCL21 и CXCL10 - для пациентов с ИИ в правой гемисфере. На основании результатов дискриминантного анализа с применением ML, у пациентов с легкой степенью тяжести ИИ были выявлены наиболее важные признаки ($IG > 0,1$, $p < 0,001$) в отношении изменения концентраций CCL2 и CCL25, у пациентов со средней тяжестью ИИ (NIHSS 5-15 баллов) - в отношении CCL23, CCL24, CXCL1, IL-8 и интерлейкина IL-1b. Оценка изменения концентраций цитокинов различных групп выявила наиболее значимое снижение ($p < 0,05$) концентраций IFN-g, TNF α , IL-6, IL-1b, CXCL11, CXCL9 на 14-й день от начала ИИ. При оценке связи показателей MoCA и IQCODE с уровнем цитокинов, была установлена статистически значимая ($r = -0,444$, $p < 0,001$) отрицательная корреляция показателя MoCA и положительная ($r = 0,411$, $p < 0,001$) корреляция показателя IQCODE с концентрацией CXCL10. При исследовании корреляционных взаимоотношений концентраций цитокинов с клиническими и функциональными показателями в группе пациентов с ИИ, были установлены значимые связи различной направленности для IL-8, IFN-g, CCL2 и CCL23. Уровень CCL23 был связан с развитием атеротромботического подтипа ИИ ($r = 0,441$, $p < 0,007$). Концентрация CCL2 коррелировала с наличием гемодинамически значимого атеросклеротического поражения БЦА ($r = 0,411$, $p < 0,001$) и гипертонической болезни ($r = 0,441$, $p < 0,001$). Корреляция уровня IL-8 была выявлена с параметром NIHSS ($r = 0,414$, $p < 0,001$). Таким образом, основными цитокинами, связанными с функционально-когнитивным статусом и коморбидной патологией пациентов в остром периоде

ИИ, являлись CXCL1, CCL23, IFN-g, CCL24, IL-6, IL-1b, GM-CSF, лиганды рецептора CXCR3 (CXCL11, CXCL9, CXCL10), CCL25 и CCL2.

Определение индивидуального профиля пациента

Оценивая основные релевантные показатели, выделенные с применением дискриминантного анализа, был сформирован ИП пациентов с КН в остром периоде ИИ. Основными нейропсихологическими индикаторами ИП для данной категории пациентов, являлись: снижение в сферах восприятия, памяти, когнитивной гибкости и семантической обработки информации, субклиническая депрессия, клиническая тревожность, умеренная физическая агрессия и астения, доинсультное снижение, выходящее за рамки возрастной нормы в соответствии с IQCODE. Функциональный статус характеризовался умеренной степенью тяжести инсульта, ограничением жизнедеятельности и самообслуживания. Показателями, выявленными при оценке результатов инструментального обследования пациентов были локализация очага ИИ в области лобной доли, увеличение латентности эндогенного ВП P300 в центральных (C4-A2, C3-A1) и лобных (F4-A2) отведениях. В качестве иммунологических индикаторов, было выявлено повышение концентраций хемокинов семейства CXC - CXCL1 и CXCL10 (Рисунок 5).

Когнитивный профиль	Эмоциональный профиль	Функциональный статус	Анамнестические данные	Показатели лабораторных и инструментальных методов исследования
Нарушение перцепции	Субклиническая депрессия	NIHSS Умеренная тяжесть ИИ	66,94 ± 10,8 лет	Лобная локализация ИИ
Снижение когнитивной гибкости	Умеренная физическая агрессия	VI Умеренное ограничение самообслуживания	Повторный ИИ	Повышение концентрации Gro-α/CXCL1 IP-10/CXCL10
Снижение памяти	Умеренная физическая астения		XIM	ASPECTS – 8,75 баллов
Семантическая афазия	Клиническая тревожность	mRS Легкое/ умеренное нарушение жизнедеятельности	IQCODE Доинсультные КН	Увеличение Lat P300 C4-A2 C3 –A1 F4 – A2

Рисунок 5 – Индивидуальный профиль пациента с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта

Основными индикаторами ИП для пациентов с правосторонним ИИ были конструктивная апраксия, семантическая афазия (нарушение понимания идиом), нарушение распознавания эмоций, депрессия, теменная локализация очага ИИ, нейровизуализационные признаки ГИБВ 2-3 степени, увеличение латентности P300 в отведении F4 - A2, экспрессия хемокинов CCL21 и CXCL10. Снижение памяти и когнитивной гибкости, семантическая афазия (нарушение понимания сложных грамматических конструкций), умеренный уровень апатии и враждебности, доинсультные КН, увеличение латентности N200 в отведении F3-A1, повышение концентрации CXCL10 были верифицированы в качестве основных показателей ИП с ИИ в левой гемисфере. Для больных с нормальным когнитивным статусом до развития ИИ (IQCODE ≤ 78) основными индикаторами ИП были снижение когнитивной гибкости и клиническая тревожность. ИП пациентов с преморбидным когнитивным нарушением характеризовался нарушениями в перцепционной, речевой, мнестической и мотивационной сферах, превалированием пациентов более старшего возраста с наличием повторного ИИ и ЦМА, увеличением латентности P300 в отведении F4 - A2, повышением концентраций CXCL10 и IL-8, снижением уровня GM-CSF. ИП пациента с УКН характеризовался наличием аффективных нарушений, исполнительной дисфункцией (снижением внимания, рабочей памяти и когнитивной гибкости), наличием сахарного диабета, превалированием пациентов мужского пола, увеличением латентности N200 в отведении Pz - A2, повышением концентраций IL-6 и IL-1b. Для пациентов с деменцией ИП включал нарушение восприятия, памяти, семантическую афазию; умеренные мотивационные и астенические нарушения; доинсультные КН; наличие повторного ИИ; увеличение латентности P300 в отведении F4 - A2; изменение концентраций CXCL10, CXCL1, GM-CSF и CCL25; наличие повторного ИИ, ЦМА и атрофических изменений медиобазальных отделах височной коры головного мозга

Влияние основных параметров индивидуального профиля пациента на функциональный исход

Параметры функционального исхода обозначалось абсолютными значениями, и вычислялись разницей между показателями NIHSS, BI, mRS на 1-й и 14-й дни госпитализации и MoCA на 4-й и 14-й дни госпитализации (показатель прироста/снижения, дельта, Δ) - Δ MoCA, Δ NIHSS, Δ BI, Δ mRS. При оценке корреляции клинических и параклинических параметров с показателями динамики по

основным шкалам продемонстрировано разнонаправленное влияние показателей ИП пациента на функциональный исход пациентов, достоверность которого подтверждалась результатами дискриминантного анализа с применением метода градиентного Бустинга. Разработанная в настоящем исследовании математическая модель, позволила выявить основные показатели, негативно влияющие на функциональный исход пациентов с КН с различной степенью текущего и преморбидного когнитивного дефицита в остром периоде ИИ (Таблица 5).

Таблица 5 – Предикторы неблагоприятного функционального исхода пациентов с различной степенью КН в остром периоде ишемического инсульта

Группы пациентов	Факторы, негативно влияющие на функциональный исход/параметры функционального исхода
КН в остром периоде ИИ	Возраст ($r = -0.475, BI$), женский пол ($r = 0.401, BI$), левосторонняя локализация очага ИИ ($r = -0.412, BI$) Уровень депрессии ($r = -0.425, BI$), общей агрессии ($r = -0.401, BI$), апатии ($r = -0.425, MoCA; r = 0.425, mRS$) Кинетическая апраксия ($r = 0.475, BI$), нарушение восприятия ($r = 0.475, BI; r = 0.425, MoCA$), симультанная агнозия ($r = -0.415, NIHSS$), нарушения речи ($r = 0.465, MoCA$), семантическая афазия ($r = -0.475, mRS$), регуляторная апраксия ($r = -0.425, mRS$) IQCODE ($r = -0.452, MoCA$), размер очага ИИ ($r = 0.448, NIHSS; r = 0.486, mRS$) Повышение уровня CCL23 ($r = -0.445, BI; r = 0.404, NIHSS; r = 0.430, mRS$), CXCL1 ($r = -0.410, BI; r = 0.421, NIHSS; r = -0.413, MoCA; r = 0.401, mRS$), IFN-g ($r = -0.406, BI$), CXCL10 ($r = -0.483, MoCA$), CCL2 ($r = -0.408, MoCA$)
УКН	Возраст ($r = -0.475, BI$); женский пол ($r = -0.412, BI$) Снижение внимания ($r = 0.415, MoCA$) и когнитивной гибкости ($r = 0.435, BI; r = 0.455, MoCA$) Повышение уровня CCL23 ($r = 0.417, NIHSS$), CXCL10 ($r = -0.481, BI$), снижение уровня CCL25 ($r = -0.413, mRS$)
Деменция	Возраст ($r = -0.475, BI$), женский пол ($r = -0.412, BI$) Семантическая афазия ($r = 0.475, BI$), нарушение восприятия ($r = 0.475, BI, MoCA$) Уровень апатии ($r = 0.415, mRS$) Степень IQCODE ($r = -0.435, MoCA, BI$) Повышение уровня CXCL10 ($r = -0.425, MoCA$), CCL23 ($r = 0.425, NIHSS$), снижение уровня GM-CSF ($r = 0.444, MoCA$)
IQCODE > 78 баллов	Степень IQCODE ($r = -0.415, BI$), возраст ($r = -0.475, BI$) Семантическая афазия ($r = -0.405, NIHSS$), нарушение восприятия ($r = 0.405, MoCA; r = 0.465, BI$), снижение памяти ($r = 0.415, MoCA$) Уровень враждебности ($r = 0.405, mRS$) Повышение уровня CXCL1 ($r = 0.485, NIHSS$)
IQCODE ≤ 78 баллов	Левосторонняя локализация очага ИИ ($r = -0.415, BI$) Снижение когнитивной гибкости ($r = 0.425, BI, MoCA$) Повышение уровня CCL23 ($r = -0.445, BI, mRS$)

В общей когорте пациентов основными нейропсихологическими предикторами неблагоприятного исхода являлись семантическая афазия, симультанная агнозия, регуляторная и кинетическая апраксия, нарушения восприятия и речевой функции, уровень апатии, депрессии и общей агрессии. Анализ взаимосвязи демографических показателей и латерализации ИИ с параметрами функционального исхода выявил корреляцию только с Δ BI, что продемонстрировало худшие показатели восстановления по критерию «повседневная активность» у пациентов женского пола более старшего возраста с поражением левой гемисфера. Показатель IQCODE был значим для Δ MoCA, размеры очага ИИ – для Δ NIHSS и Δ mRS. Корреляционный анализ уровня цитокинов с показателями функционального исхода продемонстрировал изменение концентраций CXCL10, CXCL1, CCL2, CCL23, IFN-g и IL – 6 в качестве иммунологических предикторов неблагоприятного исхода пациентов с КН в остром периоде ИИ. Исполнительная дисфункция (снижение внимания и когнитивной гибкости) была верифицирована в качестве фактора, влияющего на восстановление когнитивной функции и дневной активности для пациентов с УКН и нормальным когнитивным статусом до развития ИИ. Степень IQCODE, снижение памяти, нарушение восприятия и семантической обработки информации наряду с возрастным показателем, мотивационными и аффективными нарушениями отражались на динамике основных функциональных показателей у пациентов с деменцией и доинсультными КН. В качестве основных иммунологических предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с различной степенью текущего и преморбидного когнитивного снижения в остром периоде ИИ было выявлено повышение концентраций цитокинов CXCL10, CXCL1, CCL2, CCL23, IFN-g, IL-6 и снижение уровня GM-CSF и CCL25.

Оценка результативности использования технологий виртуальной реальности в восстановлении когнитивных функций в остром периоде ИИ

С целью оценки эффективности использования VR – технологий в коррекции когнитивных нарушений в остром периоде ИИ, проводился сравнительный анализ динамики когнитивных показателей у 160 пациентов основной группы (на фоне проведения VR - вмешательства) в сравнении с 80 пациентами контрольной группы, получавшими только базовую терапию (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика показателей когнитивной функции у пациентов основной и контрольной групп, $M \pm \sigma$ (баллы)

Показатель	Основная группа, n = 160		Контроль, n = 80		P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Речь	1,99 \pm 0,7	2,47 \pm 1,2*	2,04 \pm 1,0	2,39 \pm 1,6	P1<0,0001 P2=0,099 P3=0,664
Память	4,38 \pm 1,5	5,51 \pm 1,8*	4,53 \pm 1,5	5,53 \pm 2,2*	P1<0,0001 P2=0,001 P3=0,849
Когнитивная гибкость	6,82 \pm 1,3	9,96 \pm 1,5* [^]	7,05 \pm 1,3	9,19 \pm 1,6*	P1<0,0001 P2<0,001 P3=0,0003
Внимание	4,06 \pm 1,4	4,48 \pm 1,5* [^]	4,07 \pm 1,0	4,09 \pm 0,9	P1=0,010 P2=0,626 P3=0,013
Восприятие	32,08 \pm 3,2	35,74 \pm 2,1* [^]	32,28 \pm 3,0	33,20 \pm 3,6	P1<0,0001 P2=0,081 P3<0,0001
Конструктивный праксис	4,35 \pm 2,2	4,70 \pm 1,8	4,37 \pm 1,4	4,66 \pm 1,4	P1=0,120 P2=0,240 P3=0,910
Регуляторный праксис	4,11 \pm 2,4	4,73 \pm 1,8*	4,19 \pm 1,1	4,75 \pm 1,0*	P1=0,0094 P2=0,0073 P3=0,709
Симультанный гноэзис	0,68 \pm 0,4	0,81 \pm 0,5	0,68 \pm 0,1	0,78 \pm 0,5	P1=0,807 P2=0,139 P3=0,453
Семантическая обработка информации	2,33 \pm 0,7	2,57 \pm 1,4	2,36 \pm 1,8	2,37 \pm 1,9	P1=0,053 P2=0,972 P3=0,357
Распознавание эмоций	2,23 \pm 0,8	2,59 \pm 1,2	2,32 \pm 1,0	2,50 \pm 0,8	P1=0,045 P2=0,210 P3=0,544

Примечание: Р1 – статистически значимые различия в основной группе; Р2 - статистически значимые различия в контрольной группе; Р3 - статистически значимые различия между показателями в группах на момент окончания лечения; * – статистическое различие между параметрами до и после лечения в группах; [^] – статистическое различие между параметрами после лечения в сравнении с контролем ($p < 0,0125$)

При проведении анализа динамики когнитивных нарушений, в обеих группах отмечалось значимое улучшение речевой, мнестической, исполнительной функций и регуляторного праксиса. В группе пациентов, которым проводилось

VR - вмешательство, также отмечалось значимое улучшение в сферах внимания и перцепции как в сравнении с исходным показателем, так и с параметрами контрольной группы после лечения. При проведении сравнительного анализа параметров психоэмоциональной функции пациентов основной и контрольной групп, было отмечено значимое улучшение в отношении всех показателей за исключением уровня апатии в обеих группах и общей астении в группе контроля. На момент окончания терапии, наибольший регресс отмечен в отношении уровня тревожности, депрессии, общей астении и физической агрессии у пациентов, в терапии которых применялась VR – методика (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика показателей психоэмоциональной функции у пациентов основной и контрольной групп, $M \pm \sigma$ (баллы)

Показатель	Основная группа, n = 160		Контроль, n = 80		P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Тревожность	$10,95 \pm 3,6$	$5,63 \pm 2,6^{* \wedge}$	$11,05 \pm 3,9$	$8,05 \pm 3,9^*$	P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,001
Апатия	$20,03 \pm 6,4$	$20,09 \pm 5,8$	$20,11 \pm 7,1$	$21,06 \pm 6,9$	P1=0,871 P2=0,791 P3=0,281
Общая астения	$12,29 \pm 2,4$	$11,02 \pm 2,3^{* \wedge}$	$12,46 \pm 2,2$	$12,02 \pm 2,3$	P1=0,008 P2=0,218 P3=0,0067
Физическая астения	$12,39 \pm 2,3$	$10,43 \pm 2,8^*$	$12,85 \pm 1,9$	$10,68 \pm 1,9^*$	P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,428
Физическая агрессия	$21,28 \pm 4,6$	$15,33 \pm 4,6^{* \wedge}$	$21,34 \pm 4,8$	$16,89 \pm 4,9^*$	P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,0120
Общая агрессия	$60,41 \pm 9,9$	$50,40 \pm 8,9^*$	$60,99 \pm 9,8$	$49,06 \pm 7,8^*$	P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,458

Примечание: P1 – статистически значимые различия в основной группе; P2 - статистически значимые различия в контрольной группе; P3 - статистически значимые различия между показателями в группах на момент окончания лечения; * – статистическое различие между параметрами до и после лечения в группах; \wedge - статистическое различие между параметрами после лечения в сравнении с контролем ($p < 0,0125$)

При проведении множественного анализа динамики когнитивных нарушений у пациентов с поражением правой и левой гемисфер, значимое улучшение в

отношении памяти, исполнительной функции и регуляторного праксиса были отмечены в обеих группах. У пациентов с левосторонней локализацией очага ИИ улучшение когнитивных функций также было отмечено в сфере речи, у пациентов с ИИ в правой гемисфере – в отношении внимания и распознавания эмоций. Анализ динамики психоэмоциональных нарушений в группах пациентов с различной латерализацией поражения, значимое снижение тревожности, депрессии, агрессии, пониженной активности и психической астении было отмечено вне зависимости от стороны ИИ. У пациентов с поражением левого полушария также было выявлено снижение показателей общей и физической астении. Сравнительный анализ между группами продемонстрировал более выраженный регресс у пациентов с левосторонним ИИ в отношении депрессии, общей и физической астении, у пациентов с правосторонним ИИ - уровня апатии.

Множественный анализ динамики когнитивных параметров больных с различной степенью IQCODE на фоне проведенной VR – терапии выявил улучшение памяти и когнитивной гибкости независимо от степени доинсультного снижения. Показатели восстановления когнитивной функции были выше у пациентов с $\text{IQCODE} \leq 78$ в отношении речевой, мnestической функций, регуляторного праксиса, когнитивной гибкости и перцепции в сравнении, как с исходными значениями, так и с показателями в группе пациентов с $\text{IQCODE} > 78$ на момент окончания терапии. Значимое улучшение у пациентов с $\text{QCODE} > 78$ было выявлено только в отношении восстановления когнитивной гибкости. При оценке динамики эмоциональных нарушений у пациентов с различной степенью IQCODE, в обеих группах значимое улучшение было отмечено в отношении снижения уровня тревожности, депрессии, психической астении и агрессии по всем шкалам. Физическая астения значимо снизилась только у пациентов с $\text{IQCODE} > 78$.

Сравнительный анализ динамики нейропсихологических показателей в группах пациентов с различной тяжестью КН продемонстрировал снижение уровня тревожности и общей агрессии, значимое улучшение памяти и речи независимо от степени когнитивного снижения. У пациентов с УКН был выявлен значимый регресс в отношении нарушений восприятия и речи, регуляторной апраксии, снижения когнитивной гибкости, физической астении и физической агрессии в сравнении с исходными параметрами и с когнитивными показателями в группе пациентов с деменцией на момент окончания терапии.

В настоящем исследовании на основании корреляционного анализа был выявлен полиморфизм факторов, влияющих на эффективность применения различных программ VR – программ (функциональный коэффициент, ФК) в терапии пациентов с КН в остром периоде ИИ.

Негативное влияние на результативность выполнения VR – заданий оказывали высокий уровень физической агрессии ($r = -0,428$), психической ($r = -0,478$) и общей ($r = -0,586$) астении, тяжелая степень снижения когнитивной гибкости ($r = 0,586$), умеренные и тяжелые нарушения распознавания эмоций ($r = 0,479$), восприятия ($r = 0,442$), семантической обработки информации ($r = 0,478$) и внимания ($r = 0,478$). Анализ взаимосвязи основных функциональных параметров выявил значимые корреляции значений mRS ($r = -0,652$, двигательные VR – задания), IQCODE ($r = -0,739$; $r = -0,409$; $r = -0,517$) и BI ($r = 0,448$, комбинированные VR – задания) с показателем ФК, что продемонстрировало негативное влияние доинсультных когнитивных нарушений, степени инвалидизации и снижения дневной активности на результативность выполнения VR – заданий различной направленности. Выявленная отрицательная корреляция показателя ФК с параметрами «гипертоническая болезнь» ($r = -0,420$) и «повторный инсульт» ($r = -0,407$) при выполнении комбинированных VR – заданий, позволила верифицировать гипертоническую болезнь и повторный ИИ в качестве факторов, затрудняющих использование программ VR данной направленности.

При создании ПО использовалась математическая модель с учетом корреляции основных показателей ИП пациента с показателями ФК и оценки динамики основных нейропсихологических и функциональных параметров пациентов в ходе прохождения тренировочной методики с использованием технологий виртуальной реальности. В качестве допустимого рассматривался показатель « r » ($p < 0,05$), который по результатам дискриминантного анализа с применением методов ML (градиентный Бустинг) соответствовал значимой положительной динамике нейропсихологических и функциональных нарушений в соответствии с классификацией МКФ (учитывались домены: умственные функции, другие уточненные (b198), специфические умственные функции (b140-b189), самообслуживание, другое уточненное (d598)). Значимая положительная динамика определялась отрицательной разницей между показателями определителей по МКФ: нет нарушений (0), легкие нарушения (1), умеренные нарушения (2), тяжелые нарушения (3) (Таблица 8).

Таблица 8 – Допустимые показатели «r» в соответствии с определением нарушения функций МКФ

Показатель ИП, домен МКФ /степень нарушений (МКФ)	Допустимое «r»	Норма (0)	Легкие (1)	Умеренные (2)	Тяжелые (3)
CDR b198	0,348	0	0,5	1	2-3
mRs d498	0,364	0	1-2	3	4-5
BI d598	-0,440	100	91 - 99	61 - 90	21 – 60
Внимание b140	-0,350	5	4	3-2	<2
Когнитивная гибкость b1643	-0,351	18-20	14 -17	10 - 13	0-9
Регуляторный праксис b176	-0,340	5	4	2-3	<2
Память b1448	-0,350	7-10	5-6	3-4	<3
Восприятие b1561	-0,350	38 - 40	30-37	20-29	2-19
Семантическая афазия b1678	-0,350	3	2	1	0
Речь b330	-0,380	3	2	1	0
Конструктивный праксис b198	-0,350	5	4	3-2	1-0
Распознавание эмоций b198	-0,410	3	2	1	0
Депрессия b1528	0,315	0-1	2-7	8-10	>11
Тревожность b1528	0,340	0-1	2-7	8-10	>11
Апатия b1301	0,380	0-8	9-17	18-31	>32
Подтипы агрессии b1528	0,310	< 14%	15-30	30-60	> 60 %
Подтипы астении 1528	-0,314	0-5	6-11	12-18	19-20

Статистическими нейропсихологическими коррелятами, демонстрирующими эффективность использования VR – программ были выявленные взаимоотношения ФК с показателями:

- для VR – программ двигательной направленности (задания № 5, 8, 9, 11) – легкое/умеренное снижение когнитивной гибкости ($r = -0,454$, № 8; $r = -0,352$, № 11), нарушения регуляторного ($r = -0,357$, № 9) и конструктивного видов праксиса ($r = -0,652$, № 11), легкая степень семантической афазии ($r = -0,355$, № 5) и нарушений восприятия ($r = -0,357$, № 8), симультанная агнозия ($r = -0,391$, № 9), умеренный уровень физической агрессии ($r = 0,478$, № 9) и апатии

($r = 0,478$, № 9), субклиническая депрессия ($r = 0,342$, № 5; $r = 0,478$, № 9), пониженная активность ($r = 0,342$, № 7).

- для VR – заданий когнитивной направленности (задания № 2, 7, 12) - умеренная/легкая степень нарушений внимания ($r = -0,379$, № 2) и памяти ($r = -0,454$, № 7; $r = -0,478$, № 12), легкая степень нарушений восприятия ($r = -0,371$, № 2), симультанная агнозия ($r = -0,368$, № 2), умеренная степень враждебности ($r = 0,500$, № 7).

- для комбинированных VR – заданий (задания № 1, 3, 4, 6, 10) - умеренная/легкая степень нарушений внимания ($r = -0,351$, № 1; $r = -0,541$, № 3) и памяти ($r = -0,379$, № 1), легкая степень нарушений восприятия ($r = -0,479$, задание № 4), распознавания эмоций ($r = -0,448$, № 3), симультанная агнозия ($r = -0,417$, № 10), умеренное/легкое снижение когнитивной гибкости ($r = -0,401$, № 10), конструктивная апраксия ($r = -0,542$, № 6), легкая семантическая афазия ($r = 0,404$, № 6), умеренный уровень апатии ($r = 0,391$, № 10; $r = 0,314$, № 6), физической астении ($r = 0,391$, № 10) и физической агрессии ($r = 0,314$, № 6)

Выявленная отрицательная корреляция значений BI ($r = -0,913$, № 11) и положительная корреляция NIHSS ($r = 0,477$, № 11; $r = 0,430$, № 12; $r = 0,357$, № 8) с показателем ФК, продемонстрировала возможность использования определенных VR – заданий в терапии пациентов с умеренной степенью тяжести инсульта и снижения дневной активности. Оценка корреляции демографических показателей и латерализации очага ИИ со значениями ФК, выявила умеренную корреляцию гендерного показателя ($r = -0,478$, № 11; $r = -0,358$, № 9, $r = -0,330$, № 3), стороны поражения ($r = 0,445$, № 2, $r = 0,445$, № 7) и возраста ($r = 0,565$, № 10) с параметрами ФК.

Результаты продемонстрировали более высокую результативность использования двигательных и комбинированных VR – заданий у пациентов мужского пола, когнитивных VR – заданий - у пациентов с поражением левого полушария, комбинированных VR – заданий - у больных старшей возрастной категории. Также была выявлена значимая положительная корреляция значений ФК с показателем «повторный инсульт» при выполнении VR – задания № 7 ($r = 0,510$), что соответствовало хорошей результативности выполнения данного задания у пациентов с наличием ИИ в анамнезе.

Программное обеспечение разрабатывалось на базе систем Windows и Linux на языке программирования Python с использованием библиотек Kivy и KivyMD.

Основной целью создания программного обеспечения являлось определение оптимального сочетания заданий различной направленности комплекса “Девирта - Делфи” для повышения эффективности применения VR - программ у пациентов с различным ИП (Таблица 9).

Таблица 9 – Выбор заданий для пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта

Показатель		Рекомендуемые задания АПК «Девирта»
Повседневная активность (BI)	Умеренная зависимость	№ 11
	Легкая зависимость	№ 1, 4, 5, 6, 7, 10, 12
Тяжесть ИИ (NIHSS)	Легкая	№№ 1, 3, 8, 9, 10
	Умеренная	№№ 11, 12
Возраст	> 65 лет	№ 10
Пол	Мужской	№№ 3, 9, 11
Латерализация очага ИИ	Левая гемисфера	№№ 2, 7
Коморбидность	Повторный ИИ	№ 7
Тяжесть КН (CDR)	УКН	№№ 4, 5, 10, 12
	деменция	№ 1
Доинсульные КН (IQCODE)		№№ 1, 6, 7, 9
Нарушения речи		№ 6
Нарушения восприятия		№№ 2, 4, 8
Снижение памяти		№№ 1, 7, 12
Конструктивная апраксия		№№ 6, 11
Регуляторная апраксия		№ 9
Снижение внимания		№№ 1, 2, 3
Снижение когнитивной гибкости		№№ 8, 10, 11
Симультанная агнозия		№№ 2, 9, 10
Семантическая афазия		№№ 5, 6
Нарушение распознавания эмоций		№ 3
Депрессия		№№ 5, 9
Апатия		№№ 6, 9, 10
Пониженная активность		№ 7
Враждебность		№ 7
Физическая астения		№№ 10, 11
Физическая агрессия		№№ 6, 9

При возможности проведения расширенного нейропсихологического тестирования, формирование программ основывалось на выделении одной ведущей или сочетания нескольких когнитивных дисфункций в совокупности с показате-

лями тяжести инсульта и степени снижения ежедневной активности у пациентов с различными параметрами ИП (Рисунок 6).

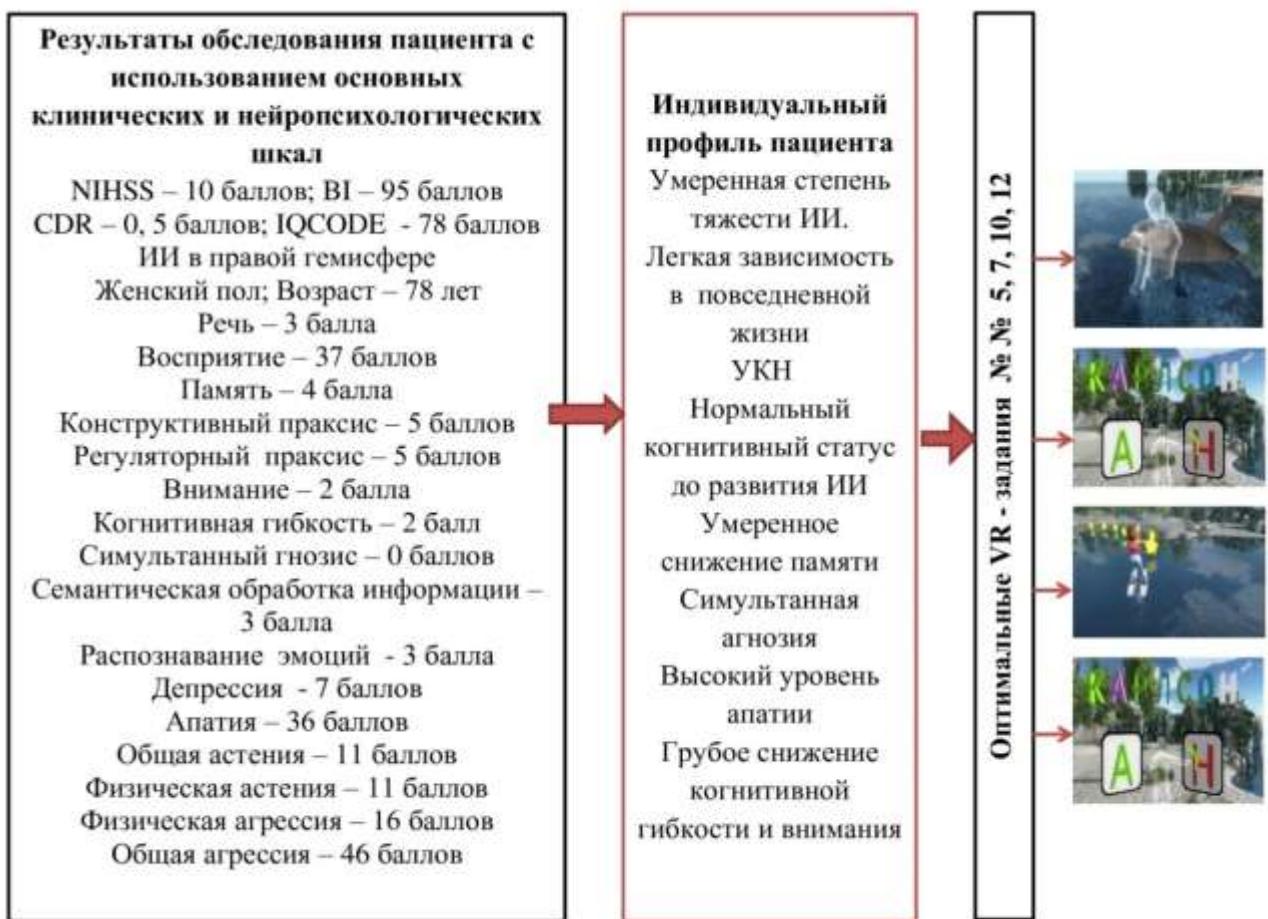


Рисунок 6 – Программа с использованием технологий виртуальной реальности (расширенное нейропсихологическое тестирование)

В отсутствии возможности проведения, расширенного нейропсихологического тестирования, программа с использованием различных сценариев АПК «Девирта-Делфи» базировалась на результатах оценки показателей основных клинических шкал (NIHSS, CDR, BI, IQCODE), демографических и анамнестических данных с учетом латерализации поражения.

Эффективность использования разнонаправленных программ виртуальной реальности у пациентов с легкими нарушениями в сферах перцепции и внимания связано с преимущественным влиянием виртуального пространства на сенсорные каналы и возможностями частичного погружения пациента в виртуальную среду при выполнении зрительно-проприоцептивных задач. В отношении функций праксиса, продемонстрирована эффективность применения двигательных и комбинированных программ у пациентов с конструктивной и регуляторной апраксией. Данные результаты связаны с действием кинематической составляющей про-

грамм VR, которая обеспечивает стимуляцию моторно-когнитивных и коммуникативных процессов, что дает возможность пациентам управлять виртуальной средой, инициировать и планировать автоматические целенаправленные двигательные реакции. Мультисенсорная стимуляция, ориентированная на решение задач различной модальности (планирование, смена установок), может быть полезным инструментом в восстановлении когнитивной гибкости и мnestической функции. Интеграция лингвистической составляющей (поиск слов, понимание инструкций, верbalная коммуникация) в мультисенсорную стимуляцию с использованием программ VR, положительно влияет на восстановление речевых навыков и семантической обработке информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило верифицировать предикторы неблагоприятного исхода, выявить особенности когнитивного и иммунного статуса пациентов с различной степенью тяжести когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Результаты исследования продемонстрировали эффективность использования технологий виртуальной реальности в коррекции легких и умеренных когнитивных нарушений в различных сферах и таких психопатологических симптомов, как агрессивное поведение, физическая астения, депрессия и апатия.

ВЫВОДЫ

1. В структуре индивидуального профиля пациентов с КН в остром периоде ИИ наблюдался мультифункциональный тип когнитивных нарушений смешанной этиологии ($IG > 0.1$, $p < 0.001$) с превалированием мnestических, зрительно-пространственных и речевых нарушений у больных с высоким показателем IQCODE и деменцией ($p < 0.05$), снижения управляющих функций - у пациентов с УКН ($p < 0.05$).

2. Латерализация ишемического поражения отражалась на структуре когнитивного статуса с формированием особенностей семантической обработки информации, преимущественным нарушением когнитивной гибкости у пациентов с левосторонней локализацией очага ишемии, развития когнитивного дефицита в сферах конструктивного праксиса и распознавания эмоций – у пациентов с ишемическим инсультом правого полушария головного мозга ($IG > 0.1$, $p < 0.001$).

3. Исходная степень неврологического дефицита, доинсультное когнитивное снижение, локализация очага ИИ, возрастной показатель, наличие сахарного диабета и повторного ишемического инсульта в совокупности с MTA/STRIVE критериями являлись предикторами развития КН и определяли структуру когнитивного расстройства в остром периоде ИИ ($IG > 0.1$, $p < 0.001$).

4. В качестве основных иммунологических индикаторов развития, тяжести и прогрессирования когнитивной дисфункции в остром периоде ИИ выявлены снижение плазменной концентрации GM-CSF и повышение уровня хемокинов IP-10/CXCL10 и Gro-a/CXCL1 ($IG > 0.1$, $p < 0.001$), что может стать основанием для рассмотрения данных цитокинов в качестве потенциальных молекулярных маркеров когнитивных нарушений смешанной этиологии.

5. Связь с показателями функционального статуса (NIHSS, BI) и коморбидными заболеваниями пациентов в остром периоде ишемического инсульта была выявлена в отношении концентраций интерлейкинов (IL-16, IL-8 и IL-6), IFN-g, хемокинов TECK/CCL25, MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, MCP-1/CCL2 и Gro-a/CXCL1 ($r > 0.400$, $p < 0.05$; $IG > 0.1$, $p < 0.001$).

6. Зрительно-пространственные, речевые и аффективно-мотивационные нарушения наряду со снижением когнитивной гибкости, доинсультным когнитивным дефицитом, демографическими параметрами, размером и латерализацией очага ИИ, экспрессией MPIF-1/CCL23, MCP-1/CCL2, Gro-a/CXCL1, IFN-g, снижением концентраций GM-CSF и TECK/CCL25 можно рассматривать в качестве индикаторов индивидуального профиля пациента, которые являются основными предикторами неблагоприятного прогноза функционального исхода пациента с КН в остром периоде ИИ ($r > 0.400$, $p < 0.05$).

7. Демографические показатели, нарушения перцепции, речи и внимания, аффективные и астенические нарушения в совокупности с наличием доинсультного когнитивного снижения, стороной поражения, гендерными и возрастными особенностями влияли на эффективность использования VR-технологий ($p < 0.05$) у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта.

8. Программное обеспечение для выбора VR – терапии АПК «Девирта», разработанное на основании математического моделирования, позволит оценить сочетание основных параметров индивидуального профиля, влияющих на эффективность VR – вмешательства и выбрать VR - программу с определенным уров-

нем сложности и модальности в соответствии с особенностями клинического, нейропсихологического и функционального статуса, что будет способствовать повышению вероятности хорошего прогноза за счет индивидуальной программы ведения пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования возможных функциональных исходов пациента с когнитивными нарушениями в остром периоде ИИ рекомендовано мультифункциональное обследование с оценкой нейропсихологических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

2. В методологию обследования пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ИИ рекомендовано внедрение опросника IQCODE с целью оценки уровня когнитивных возможностей пациента до развития инсульта, прогнозирования перспектив и долгосрочных результатов, объема и типов терапевтического вмешательства

3. Рекомендовано дальнейшее проведение клинических исследований для верификации цитокинов IP-10/CXCL10, MIP-1/CCL23, GM-CSF, TECK/CCL25 и Gro-a/CXCL1 в качестве потенциальных предикторов функционального и когнитивного исходов пациентов, перенесших ишемический инсульт.

4. С целью улучшения когнитивного состояния пациента в остром периоде ишемического инсульта рекомендовано использование программного обеспечения, разработанного для АПК «Девирта», которое путем оценки сочетания параметров, влияющих на эффективность VR – вмешательства, позволит выбрать иммерсивные программы с определенным уровнем сложности и оптимальным набором заданий в соответствии с особенностями нейропсихологического и функционального статуса, стороны поражения, гендерных и возрастных параметров пациента.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы рассматриваются в трех направлениях. Первое направление ориентировано на прогнозирование развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов в восстановительном периоде ИИ на основании разработки математических моделей, которые базируются на дискриминатном анализе факторов различной модальности. В рамках второго

направления актуальным является дальнейшее изучение роли хемокинов семейств СС и СХС в качестве предикторов функционального исхода и развития когнитивной дисфункции в различные сроки после перенесенного ишемического инсульта. Траектория третьего направления связана с разработкой программного обеспечения с целью создания унифицированного алгоритма диагностики и коррекции КН в остром периоде ИИ с использованием технологий виртуальной реальности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Tynterova, A.M. Personalized neurophysiological and neuropsychological assessment of patients with left and right hemispheric damage in acute ischemic stroke / A.M. Tynterova, S.A. Perepelitsa, A.M. Golubev // **Brain Sciences.** – 2022. – Vol. 12. – №. 5. – P. 554.
2. Tynterova, A.M. Virtual reality technology in personalized rehabilitation of patients with acute ischemic stroke/ A.M. Tynterova, N.N. Shusharina, E.R. Barantsevich [et al.] // **The European Physical Journal Special Topics.** – 2024. – P. 1-9.
3. Tynterova, A.M. Impact of early post-stroke affective and motivational disorders on functional outcome of ischemic stroke patients / A.M. Tynterova, N.N. Shusharina, E.R. Barantsevich [et al.] // **The European Physical Journal Special Topics.** – 2024. – P. 1-6.
4. Тынтерова, А.М. Персонифицированный подход в оценке функционального исхода острого ишемического инсульта / А.М. Тынтерова, Е.Р. Баранцевич, Н.Н. Шушарина, М.С. Хоймов // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.** – 2024. – Т. 6. – №. 1. – С. 5-15.
5. Тынтерова А. М. Иммунологические маркеры ранней когнитивной дисфункции в остром периоде ишемического инсульта / А.М. Тынтерова // **Российский неврологический журнал.** – 2024. – Т. 29. – №. 2. – С. 24-33.
6. Тынтерова А.М. Иммунологический статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта / А.М. Тынтерова // **Российский неврологический журнал.** – 2024. – Т. 29. – №. 3. – С. 24-31.
7. Тынтерова, А.М. Клинические проявления и метаболическая терапия астенического синдрома в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта / А.М. Тынтерова, Я.Д. Белоусова, Э.Я. Резник // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2023. – Т. 123. – №. 3-2. – С. 1-7.

8. Тынтерова А.М. Применение технологий виртуальной реальности в реабилитации пациентов с поражением правого и левого полушария в остром периоде ишемического инсульта / А.М. Тынтерова // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.** - 2024. - Т. 6. - №2. - С. 109-121.

9. Тынтерова, А.М. Индикаторы когнитивных нарушений различной степени тяжести в остром периоде ишемического инсульта / А.М. Тынтерова, Е.Р. Баранцевич // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.** – 2024. – Т. 124. – №. 8-2. – С. 14-20.

10. Тынтерова, А.М. Возможности применения инновационных немедикаментозных технологий в реабилитации пациентов с ранними постинсультными когнитивными нарушениями / А.М. Тынтерова, Е.Р. Баранцевич, Н.Н. Шушарина // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.** – 2024. – Т. 6. – № 3. – С. 230–242.

11. Тынтерова, А.М. Биомаркеры атеротромботического и кардиоэмболического подтипов острого ишемического инсульта / А.М. Тынтерова, Е.Р. Баранцевич, Н.Н. Шушарина // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2024. – Т. 124. – №. 12 - 2. – С. 20-26.

12. Тынтерова, А.М. Маркеры ранних постинсультных когнитивных нарушений / А.М. Тынтерова, Е.Р. Баранцевич // **Клиницист.** – 2024. – Т. 18. – №. 2. – С. 21-29.

13. Тынтерова, А.М. Клинические и иммунные маркеры возраст - зависимой церебральной микроангиопатии/ А.М. Тынтерова, Е.Р. Баранцевич, Н.Н. Шушарина [и др.] // **Российский неврологический журнал.** – 2024. – Т. 29. – №. 5. – С. 38-46.

14. Тынтерова, А. М. Диагностика психоэмоциональных и когнитивных нарушений в отром периоде ишемического инсульта /А.М. Тынтерова, С.А. Перепелица, Ю.Е. Скалин [и др.] // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.** – 2021. – Т. 3. – №. 3. – С. 270-280.

15. Тынтерова, А. М. Психоневрологическая диагностика пациентов в остром периоде ишемического инсульта / А.М. Тынтерова, С.А. Перепелица, Ю.Е. Скалин [и др.] // **Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.** – 2022. – Т. 56. – №. 1. – С. 54-62.

16. Тынтерова, А. М. Преморбидные факторы ранних постинсультных когнитивных нарушений /А.А. Гришина, А.М. Тынтерова, Ю.Е. Скалин // **Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.** – 2022. – Т. 56. – №. 1. – С. 54-62.

зрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. – 2022. – Т. 56. – №. 3. – С. 48-56.

17. Тынтерова, А.М. Роль эндотелинергических и нитроксидергических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта /А.М. Тынтерова, Е.М. Моисеева, А.М. Голубев, Н.Н. Шушарина // *Общая реаниматология*. – 2023. – Т. 19. – №. 5. – С. 13-20.

18. Тынтерова, А. М. Связь иммунологических показателей с восстановлением двигательной и когнитивной функций пациента в остром периоде ишемического инсульта /А.М. Тынтерова, Н.Н. Шушарина, А.М. Голубев [и др.] //*Общая реаниматология*. – 2024. – Т. 20. – №. 1. – С. 4-14.

19. Тынтерова, А. М. Влияние доинсультного когнитивного снижения на эффективность реабилитации и когнитивно-функциональный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта / А.М. Тынтерова // **Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2024. – Т. 58. – №. 3. – С. 63-73.**

20. Тынтерова, А.М. Предикторы и диагностические нейропсихологические критерии когнитивных нарушений в позднем возрасте у пациентов общетерапевтического профиля / Е.В. Трофимова, И.В. Реверчук, А.М. Тынтерова [и др.] // *Психиатрия*. – 2024. – Т. 22. – №. 3. – С. 47-54.

21. Тынтерова, А.М. Структура ранних постинсультных когнитивных нарушений у пациентов с поражением правого и левого полушарий головного мозга: когортное исследование. /А.М. Тынтерова, К.В. Шендеров, А.И. Васильева// *Коморбидная неврология*. – 2024. – Т. 1. – №. 1. – С. 47-54.

22. Тынтерова, А. М. Психоневрологическая диагностика пациентов с поражением доминантного и субдоминантного полушарий головного мозга в остром периоде ОНМК/ А.М. Тынтерова, И.В. Реверчук, О.А. Тихонова, Ю.Е. Скалин // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Д. Поленова*. – 2021. – Т. 13. – №. S1. – С. 44-45.

23. Tynterova, A. Predicting of functional results and rehabilitation efficiency of patients with cognitive impairments in the Ischemic Stroke Acute Period based on IQCODE parameters / A.M. Tynterova, E.R. Barantsevich, M.S. Khoymov [et al.] //**2023 7th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA)**. – IEEE, 2023. – P. 279-280.

24. Tynterova, A. Personalized approach in neurocognitive rehabilitation of patients in the acute period of ischemic stroke using virtual reality technologies / A.M. Tynterova, E.R. Barantsevich, M.S. Khoymov [et al.] // **2023 7th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA)**. – IEEE, 2023. – P. 277-278.
25. Tynterova, A. The Pathogenetic Significance of miR-143 in Atherosclerosis Development / M. Lopatin, M. Vulf, A. Tynterova [et al.] // **International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering**. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2023. – P. 443-455.
26. Tynterova, A.M. Evoked potentials in the assessment of early post-stroke cognitive impairment in patients with the damaged right and left hemispheres of the brain / A. M. Tynterova, Y. E. Skalin, M. S. Khoymov, A. A. Grishina // **2022 Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces**. – CNN), 2022. – P. 209-211.
27. Тынтерова, А.М. Технологии виртуальной реальности в терапии постинсультных эмоциональных расстройств / А.М. Тынтерова, Н.Н. Шушарина, М.С. Хоймов [и др.] // Коморбидная неврология. – 2024. – Т. 1. – №. 3. – С. 17-25.
28. Тынтерова, А. М. Применение технологий виртуальной реальности в ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом / А. М. Тынтерова, Н. Н. Шушарина. – Калининград: Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, 2024. – 38 с.
29. Тынтерова, А.М. Диагностика когнитивных и психических нарушений в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта: Учебно-методическое пособие для врачей / И. А. Вознюк, А. М. Тынтерова, Ю. Е. Скалин, А. К. Кутькова. – Калининград: Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, 2022. – 63 с.
30. Tynterova, A. Biomarkers of early post-stroke cognitive impairment / M. Khoymov, A. Tynterova, E. Reznik, N. Shusharina // **2024 8th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA)**. – 2024. – P. 123-124.
31. Tynterova, A. Indicators of functional outcome of patients with different degrees of cognitive deficit in the acute period of ischemic stroke / A. Tynterova, M. Khoymov, N. Shusharina // **2024 8th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA)**. – IEEE, 2024. – P. 241-242.

32. Tynterova, A. Possibilities of rehabilitation using virtual reality technologies in patients with post-stroke cognitive impairment / A.Tynterova, E. Barantsevich, M. Khoymov, N. Shusharina // **2024 8th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA).** – IEEE, 2024. – P. 239-240.
33. Tynterova, A. Immunological correlates of ischemic stroke severity / E. Reznik, M. Khoymov, N. Shusharina, A. Tynterova // **2024 8th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA).** – IEEE, 2024. – P.208-209.
34. Tynterova, A. Prospective immunological markers of cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease/ A.Tynterova, E. Barantsevich, M. Khoymov, L. Litvinova et al. // **The European Physical Journal Special Topics.** – 2024. – P. 1-12.
35. Тынтерова, А.М. МикроРНК -143 как биомаркер атерогенных острых сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Тынтерова, Л.В. Михайлова, А.А. Цапкова и др.// Коморбидная неврология. – 2024– Т. 1. – №. 4. – С. 12-19.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АПК – аппаратно-программный комплекс
 ВП – вызванные потенциалы
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
 ИИ – ишемический инсульт
 ИМТ – индекс массы тела
 ИП – индивидуальный профиль
 КН – когнитивные нарушения
 КТ – компьютерная томография
 МКФ - Международная классификация функционирования
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ПВА – передняя ворсинчатая артерия
 ПВП – периваскулярные пространства
 ПМА – передняя мозговая артерия
 СД – сахарный диабет
 СМА – средняя мозговая артерия
 ФК – функциональный коэффициент
 ХИМ – хроническая ишемия мозга
 ЦМА – церебральная микроангиопатия
 ML – машинное обучение
 TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
 VR – виртуальная реальность