

ШУБИНА
КРИСТИНА МАКСИМОВНА

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ПОДТИПА

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Воробьев Сергей Владимирович

Официальные оппоненты: Емелин Андрей Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор, доцент
кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Минобороны России

Ключева Елена Георгиевна
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «__»_____2026 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. проф. А.Л.
Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «_____»_____2026 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Стойкая утрата трудоспособности вследствие ОНМК в России достигает 3,2 случая на 10 000 населения в год (Ефремова М.Д., 2018; Пирадов М.А. и соавт., 2020; Голохвастов С.Ю. и соавт., 2021; Быхалова А.Д. и соавт., 2024; Николаев В.А. и соавт., 2025). За 2019 год в России зарегистрировано 435,2 тыс. случаев инсульта, данное заболевание стало причиной потери 1,7 млн лет жизни, а экономическое бремя составило более 490 млрд рублей (Игнатьева В.И. и соавт., 2023; Осиков М.В. и соавт., 2024; Li X.Y. et al., 2024). На долю КЭИ приходится около 20% инсультов (Грачев С.П. и соавт., 2020; Kato Y. et al., 2024). Инсульт представляет собой группу заболеваний, обладающих высоким дезадаптирующим действием (Тертышная Н.М. и соавт., 2020; Скоромец А.А. и соавт., 2024).

Нарушения ВМФ выявляются у 59–88% пациентов в остром периоде ИИ, а у 6–32% пациентов они прогрессируют в деменцию (Парфенов В.А., 2019; Droś J. et al., 2023; Sadigh Y. et al., 2024; Ibic M. et al., 2025; Levine D.A. et al., 2025). КН при инсульте часто сочетаются с нейродегенеративным процессом, что делает актуальной его верификацию в данной когорте пациентов (Кулеш А.А. и соавт., 2016; Banerjee G. et al., 2020; Бойцов С.А., Самородская И.В., 2022; Сорокоумов В.А., 2022; Митяева Е.В., 2023).

Ранняя и точная верификация КН с определением их профиля важна для прогнозирования функционального исхода инсульта, оценки прогрессирования дезадаптации и приверженности лечению (Драпкина О.М. и соавт., 2024; Zhang M. et al., 2022). К настоящему времени в арсенале практикующих специалистов находится комплекс методов диагностики на основе МР-нейровизуализации, таких как морфометрия, трактография (Одинак М.М. и соавт., 2022; Carnevale L, Lembo G., 2019; Dang M. et al., 2026).

Перспективным направлением является изучение роли субпопуляций цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов в развитии когнитивной дисфункции и возможностей оценки изменений их состава для дифференциальной диагностики

сосудистого и нейродегенеративного генеза ввиду их способности оказывать непосредственное повреждающее воздействие на нейроны с развитием апоптоза и нейродегенерации (Галагудза М.М. и соавт., 2024; Shokr M.M., 2025; Peng Y. et al., 2026).

Степень разработанности темы исследования

Важной задачей в комплексной диагностике КН в остром периоде КЭИ является поиск маркеров сопутствующего нейродегенеративного процесса (Самородская И.В., 2022; Сорокоумов В.А., 2022; Митяева Е.В., 2023; Karaca Ö. et al., 2025).

В критериях СКР VasCog-2-WSO, выпущенных в 2025 году, есть указания на выявление дополнительных маркеров нейродегенерации, таких как содержание бета-амилоида, фосфорилированного тау-протеина в СМЖ, наличие ауtosомной мутации, связанной с БА, изменения по данным ПЭТ (Sachdev P.S. et al., 2025). Такой подход технически сложен и включает дорогостоящие исследования (Воробьев С.В. и соавт., 2024; Knorman D.S., 2025). Рациональным является дополнение диагностики неинвазивными и менее дорогостоящими методами, в частности, МР-морфометрией и трактографией (Семибратов Н.Н. и соавт., 2025; Egle M. et al., 2022; Ribeiro M. et al., 2024; Schellekens M.M.I. et al., 2024).

В настоящее время существует ряд работ, изучающих влияние цитотоксических Т-лимфоцитов на развитие КН и их взаимосвязи с маркерами нейродегенерации (Esgalhado A.J. et al., 2020; Winford E. et al., 2024; Ma L. et al., 2024; Cao Y. et al., 2025). Однако сравнений субпопуляций при КЭИ и БА, а также их влияния на развитие нейродегенерации по данным МР-морфометрии в доступной литературе не встречается.

Цель исследования

Улучшить диагностику нарушений когнитивных функций у пациентов в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа.

Задачи исследования

1. Установить основные клинические проявления КН у пациентов в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа.

2. Определить влияние особенностей поражения вещества головного мозга, выявленных с помощью визуальных МР-шкал, на формирование КН и их степень тяжести в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа.

3. Провести сравнительный анализ изменений в когнитивно значимых отделах головного мозга у пациентов с ИИ кардиоэмболического, лакунарного подтипов и БА, полученных по данным МР-морфометрии и трактографии.

4. Определить различия изменений профиля субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов в периферической крови у пациентов в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа и пациентов с БА, а также установить их корреляцию с выраженностью нейродегенеративных изменений.

5. Разработать алгоритм диагностики КН у пациентов в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа.

Научная новизна

На основании комплексного нейropsychологического обследования получены новые данные о преобладании в структуре КН додементных форм (76,4%), при этом 65,5% приходится на НДТ ($p < 0,05$) у пациентов в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа.

С помощью визуальных МР-шкал установлено, что лейкоареоз и развитие селективной церебральной атрофии, в том числе в зоне очага инсульта, ассоциированы со снижением КФ у пациентов в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа ($p < 0,001$).

В ходе комплексного сравнительного анализа изменений морфометрических и трактографических показателей установлено, что при КЭИ отмечается выраженное снижение объёмных и диффузионных показателей, затрагивающее лобную и височную доли, гиппокамп, лимбическую кору, ряд базальных ганглиев, а также связывающие их ассоциативные волокна, по сравнению с нормой и ЛИ ($p < 0,05$); в то же время при БА поражение носит избирательный характер и соответствует структурам и связям лимбико-височных областей ($p < 0,05$).

При использовании МР-морфометрии и трактографии установлено высокое количество корреляционных связей между степенью выраженности атрофических

изменений, состоянием проводящих трактов преимущественно в лобной и височной долях, гиппокампе, таламусе и снижением качества выполнения нейропсихологических тестов ($p < 0,05$), что объясняет развитие отдельных клинических симптомов в рамках теории о динамической локализации ВМФ.

Выявлены различия изменений состава субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов при ИИ кардиоэмболического подтипа, которые заключаются в преобладании наиболее высокодифференцированных пулов клеток TEMRA и их субпопуляции эффекторов, обладающих максимальной цитотоксичностью, тогда как при БА фиксируется увеличение содержания клеток центральной памяти и наименее дифференцированных субпопуляций клеток эффекторной памяти и TEMRA ($p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках нейропсихологического обследования подтверждена значимость дифференцированного подбора тестов с учётом тяжести наблюдающихся КН и возможного наличия сопутствующего нейродегенеративного процесса; тесты FCSRT, тест «5 слов» и тест на категориальные ассоциации продемонстрировали высокую диагностическую значимость для АТ ($p < 0,05$).

В ходе исследования продемонстрировано, что повышение суммарного балла по визуальным МР-шкалам (Fazekas, Scheltens, Wahlund, GCA) ассоциировано со снижением КФ при НДТ ($p < 0,001$), в то же время суммарные баллы по шкалам GCA и МТА связаны со степенью тяжести когнитивной дисфункции при АТ ($p \leq 0,001$); выявленные закономерности улучшают объективизацию клинических проявлений когнитивных расстройств в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа.

Выявлены морфометрические и трактографические паттерны в виде снижения объёма структур и изменения диффузионных коэффициентов в области лобных и височных долей, гиппокампа, базальных ганглиев, отвечающих за реализацию нейродинамических и регуляторных функций ($p < 0,05$); это в существенной степени отличает их от изменений при БА, для которой характерно выраженное поражение медиальных отделов височных долей, гиппокампа,

парагиппокампа, энторинальной коры, лимбической системы, осуществляющих мнестические функции и реализующих интеграцию памяти и эмоций ($p < 0,05$), что отражается в различиях клинической картины КН.

Установлено, что субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов с максимальным цитолитическим потенциалом, преобладающие при КЭИ, способны оказывать выраженное воздействие на развитие нейродегенерации по данным МР-морфометрии ($p < 0,05$), в то же время субпопуляции с низким цитолитическим потенциалом, характерные для БА, обладают умеренным влиянием на формирование нейродегенерации ($p < 0,05$); данные различия позволяют повысить качество диагностики нейродегенеративного процесса.

Разработан алгоритм обследования пациентов для верификации КН в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа.

Методология и методы исследования

Выполнено проспективное обсервационное диагностическое исследование. В исследование включены 110 пациентов в остром периоде КЭИ, которые составляли основную группу и 3 группы сравнения: 30 пациентов без инсульта, которые соответствовали возрастной норме, 33 пациента с ЛИ, 44 пациента с БА.

При включении в исследование пациентам выполнялся комплекс обследований, включающий анализ факторов риска развития цереброваскулярной патологии, учет данных анамнеза, оценку неврологического статуса, проведение комплексного нейропсихологического обследования, позволяющего охарактеризовать состояние всех сфер когнитивной деятельности. Выполнена оценка по шкалам для определения течения инсульта: Бартел, Рэнкин, Ривермид, NIHSS, шкала исходов Глазго. Проведена оценка структурной МРТ (локализация и объём очага, наличие многоочагового поражения, признаки церебральной микроангиопатии согласно нейровизуализационным критериям стандарта отчётности о сосудистых изменениях при нейровизуализации, наличие ранее перенесенных инсультов, поражение «стратегических» для когнитивных функций зон). Выполнен анализ изменений согласно полуколичественным шкалам для выявления поражения белого и серого вещества (Fazekas, Wahlund, Scheltens, МТА,

Koedam, GCA), проведена МР-морфометрия с использованием программ volBrain, CAT12 для SPM12 в программной среде Matlab и трактография с использованием DSI Studio у пациентов с КЭИ и групп сравнения. Выполнено определение и сравнение уровней субпопуляций цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов флуорохром-мечеными моноклональными антителами с помощью метода проточной цитометрии с применением тактики «гейтирования» у пациентов с КЭИ и БА. Завершающим этапом являлись статистическая обработка данных и их анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. КН острого периода ИИ кардиоэмболического подтипа имеют полиморфную клиническую картину, структура которой зависит от сочетания степени выраженности лейкоареоза и ЦМА, топической локализации очага повреждения головного мозга, а также наличия сопутствующего нейродегенеративного процесса.

2. В формировании КН, наблюдающихся в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа, большую роль играет не только поражение серого вещества головного мозга, но и проводящих путей, участвующих в реализации связей основных структур функциональных блоков в рамках теории о динамической локализации ВМФ.

3. Дополнительная оценка содержания субпопуляций цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов в структуре комплексного диагностического алгоритма, включающего нейропсихологическое обследование, оценку по визуальным МР-шкалам, а также морфометрию и трактографию, позволяет эффективно выявлять сопутствующий нейродегенеративный процесс.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждена количеством пациентов в выборке (n=110), выверенностью цели, задач исследования, применением широкой диагностической панели нейропсихологических тестов, использованием современных лабораторных и нейровизуализационных методов, корректным статистическим анализом с уровнем достоверной значимости $p < 0,05$,

сопоставлением с литературными данными зарубежных и отечественных источников предшествующих лет.

Результаты работы были обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Неврология XXI века: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Санкт-Петербург, 2024 г., 2025 г., 2026 г.), Всероссийском конгрессе нейронауки: интеграция теории и практики (Санкт-Петербург, 2024 г.), XXIV, XXV, XXVI конгрессах с международным участием «Давиденковские чтения» (2022 г., 2023 г., 2024 г.), заседаниях Ассоциации «Общество неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (Санкт-Петербург, 2025 г.).

Личный вклад автора в исследование

Автором лично осуществлено планирование работы, а также сформулированы её цель и задачи, выполнено комплексное исследование, которое включало набор 110 пациентов в остром периоде КЭИ, а также групп сравнения и состояло из клинико-неврологического и нейропсихологического обследования. Совместно со специалистами в области нейроиммунологии автор принимала участие в определении уровней субпопуляций цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, совместно со специалистами в области нейровизуализационного исследования выполнила анализ данных структурной МРТ, постпроцессинговый анализ и оценку результатов МР-морфометрии и трактографии. В ходе работы автор произвела статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов, создала алгоритм диагностики когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде КЭИ, сформировала основные положения, выводы, практические рекомендации, написала текст диссертации и автореферата.

Личный вклад автора подтвержден актом проверки первичного материала и актами внедрения.

Публикации по теме диссертации

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 научных работах, среди которых 8 статей опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации.

Внедрение результатов

Результаты исследования реализованы в практике лечебно-диагностической работы отделения неврологии № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Сосудистого центра по лечению ОНМК, 11-го неврологического отделения с блоком ИТ и реанимации СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», неврологического отделения для больных ОНМК РСЦ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», РСЦ СПб ГБУЗ «Александровская больница». Результаты исследования внедрены в работу НИЛ неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, в учебный процесс кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа изложена на 221 странице машинописного текста, в работе представлено 46 таблиц и 36 рисунков. Список литературы включает 306 источника (149 отечественных и 157 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование включены 110 пациентов в остром периоде ИИ кардиоэмболического подтипа: 58 (52,7%) мужчин и 52 (47,3%) женщины, средний возраст мужчин составил $69,7 \pm 8,7$ лет, женщин – $73,2 \pm 8,9$ лет.

Самыми частыми жалобами являлись снижение скорости мыслительных процессов (85,5%), умственной работоспособности (83,6%), ухудшение концентрации внимания, его истощение и неустойчивость (64,6%), 42,7% отмечали нарушения памяти на текущие события. 67 пациентов (60,9%) наблюдали данные симптомы до возникновения инсульта, что может указывать на преморбидную когнитивную дисфункцию.

В структуре КР преобладали додементные нарушения (76,4%), включавшие ЛКН и УКН нейродинамического и дизрегуляторного типа (65,5%), которые проявлялись нарушением внимания, снижением скорости обработки информации, исполнительных навыков при отсутствии дезадаптации в профессиональной, бытовой и социальных сферах, указывающие на сосудистый характер КН вследствие ЦВЗ. Выраженные КН уровня деменции обнаруживались значительно реже (23,6%) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Структура КН пациентов в остром периоде КЭИ по степени тяжести

При определении типа КН у 72 человек (65,5%) диагностирован НДТ, а у 38 человек (34,5%) – ПАТ. Также выявлены операциональные КН в виде кинетической (39,1%), кинестетической (14,6%), конструктивной (31,8%) апраксии, зрительно-пространственной агнозии (30,0%), связанные с поражением II структурно-функционального блока по А.Р. Лурия, вследствие очагового поражения.

Для верификации додементных нарушений наиболее эффективным оказалось использование тестов: таблицы Шульте, слежения, МоСА, FCSRT, СЦТ; для выраженных КН уровня деменции – MMSE, FAB, ТРЧ, теста вербальных ассоциаций, повторения цифр, ШДМ. По результатам каждого нейропсихологического теста выявлены статистически значимые различия у пациентов с додементными формами и выраженными КН ($p < 0,001$). Пациенты с выраженными КН уровня деменции демонстрировали статистически достоверно худший балл по шкалам: CDR, GDS, IADL, CIBIC ($p < 0,001$).

ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую точность в отношении

ПАТ следующих нейропсихологических тестов: теста «5 слов», теста слежения, теста на литеральные и категориальные ассоциации, FCSRT ($p < 0,001$). Указанные тесты можно использовать для дифференциальной диагностики типов когнитивных расстройств в остром периоде КЭИ.

В общей структуре можно выделить 5 основных компонентов когнитивных нарушений: 1. Нейродинамические; 2. Дизрегуляторные; 3. Модально-специфические на фоне очагового поражения головного мозга; 4. Мнестические; 5. Нарушения зрительно-пространственных функций.

Особенности влияния изменений структуры вещества головного мозга у пациентов с КЭИ на возможность выполнения нейропсихологических тестов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты корреляционного анализа нейровизуализационных маркеров с основными нейропсихологическими тестами и со степенью тяжести КН

Нейровизуализационный маркер	МОСА	MMSE	FAB	Степень тяжести КН
Объем очага	$r = -0,07$ $p = 0,497$	$r = -0,03$ $p = 0,742$	$r = -0,17$ $p = 0,073$	$r = 0,05$ $p = 0,610$
Многоочаговое поражение	$r = -0,14$ $p = 0,132$	$r = -0,17$ $p = 0,069$	$r = -0,14$ $p = 0,152$	$r = -0,17$ $p = 0,079$
Признаки церебральной микроангиопатии	$r = -0,24$ $p = 0,014$	$r = -0,23$ $p = 0,016$	$r = -0,27$ $p = 0,004$	$r = -0,21$ $p = 0,028$
Ранее перенесенные инсульты	$r = -0,27$ $p = 0,005$	$r = -0,21$ $p = 0,028$	$r = -0,17$ $p = 0,082$	$r = -0,29$ $p = 0,002$
Поражение «стратегических» для когнитивных функций зон	$r = 0,03$ $p = 0,74$	$r = 0,04$ $p = 0,689$	$r = 0,03$ $p = 0,729$	$r = -0,00$ $p = 0,965$

ЦМА и наличие признаков инсультов в анамнезе по данным МРТ оказались связаны со снижением КФ по данным нейропсихологических тестов ($p < 0,05$).

Наиболее часто очаги ИИ встречались в лобных долях – у 60 пациентов (54,6%), в теменных – у 44 пациентов (40,0%), в височных – у 32 пациентов (29,1%). Другие области оказались вовлечены в патологический процесс реже. У 47 пациентов (42,7%) инсульт затрагивал несколько областей головного мозга.

Лейкоареоз и развитие селективной церебральной атрофии, в том числе в зоне очага инсульта по данным МР-шкал, ассоциированы со снижением КФ при НДТ ($p < 0,001$). Диффузная кортикальная атрофия (GCA), атрофия медиальных

отделов височных долей (МТА), а также наличие участков поражения белого вещества с признаками слияния связаны со степенью тяжести когнитивной дисфункции при ПАТ ($p \leq 0,001$) (Рисунок 2).

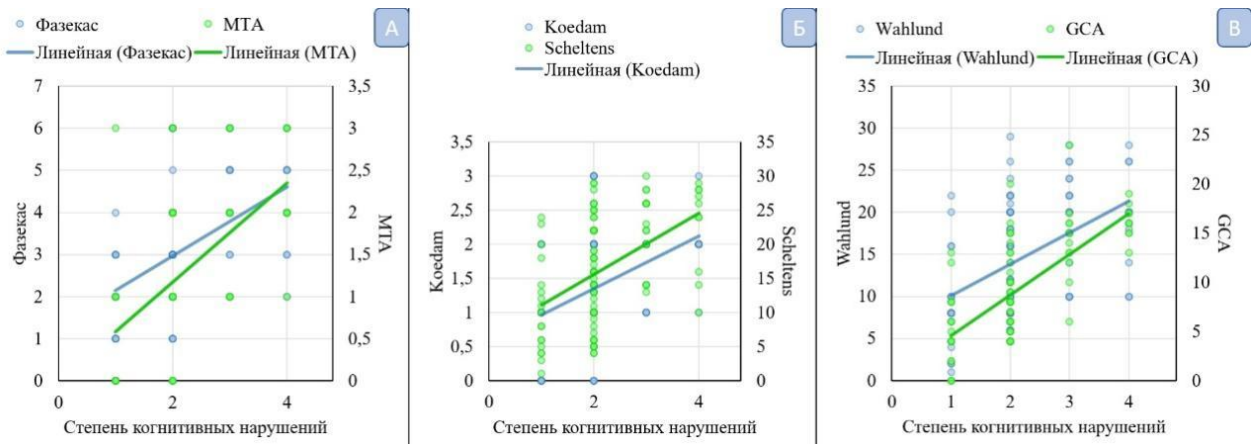


Рисунок 2 – Результаты корреляционного анализа визуальных полуколичественных МР-шкал со степенью тяжести КН

MoCA, MMSE, FAB имеют статистически значимые обратные корреляции со всеми оцениваемыми МР-шкалами. Наиболее сильные связи отмечаются в снижении показателей по MoCA ($r = -0,59$, $p < 0,001$), MMSE ($r = -0,59$, $p < 0,001$), FAB ($r = -0,59$, $p < 0,001$), которые коррелируют с повышением балла по GCA. Шкала МТА наиболее сильно коррелировала с результатами MoCA ($r = -0,54$, $p < 0,001$) и MMSE ($r = -0,54$, $p < 0,001$), а шкала Koedam с MMSE ($r = -0,44$, $p < 0,001$). Среди шкал, направленных на оценку состояния проводящих путей, наиболее сильная связь выявлена между шкалой Фазекас и тестом MoCA ($r = -0,55$, $p < 0,001$).

Результаты морфометрического анализа показали, что по сравнению со здоровыми лицами у пациентов с КЭИ отмечается выраженное снижение объёмных показателей, которые затрагивают различные отделы головного мозга. В наибольшей степени эти изменения выявлены в лобных и височных долях, гиппокампе, лимбической коре, в базальных ганглиях ($p < 0,05$) (Рисунок 3, 4).

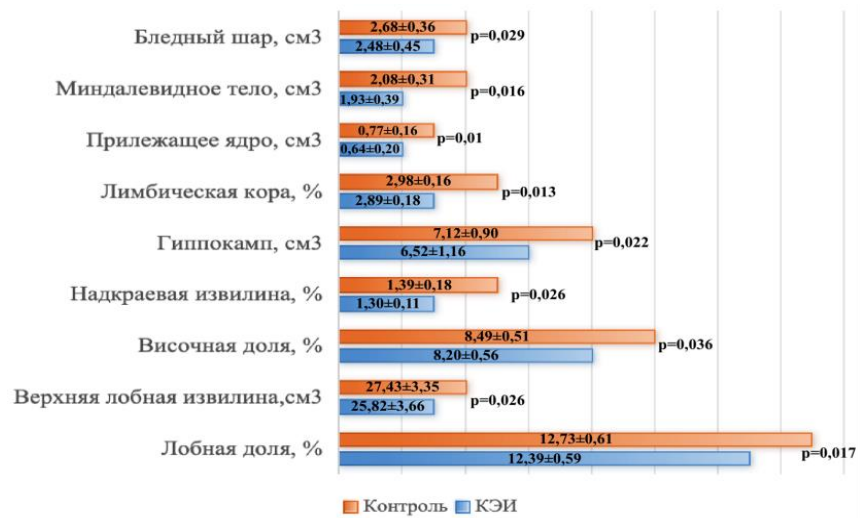


Рисунок 3 – Сравнительная оценка объёма структур головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с КЭИ и возрастной нормой

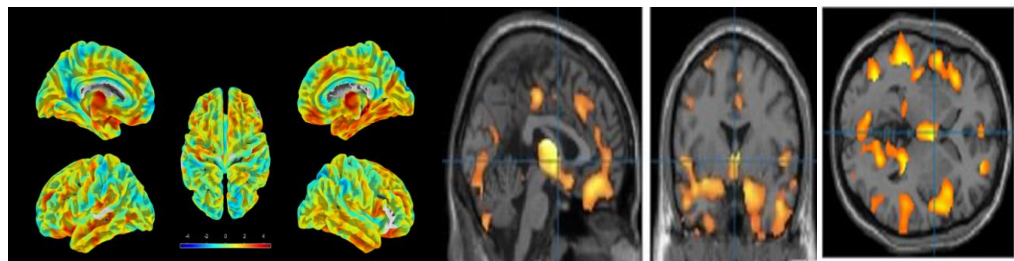


Рисунок 4 – Построение статистических t-карт с визуальным отображением областей головного мозга в SAT12 для SPM12 в программной среде Matlab у пациентов с КЭИ по сравнению с возрастной нормой

Сравнительный анализ с группой пациентов с ЛИ показал, что при ЛИ степень нейродегенеративных изменений меньше и затрагивает преимущественно лобные доли и базальные ганглии. Для КЭИ, в свою очередь, характерно достоверное уменьшение объёмов верхней лобной извилины, височного полюса, угловой извилины, гиппокампа, миндалевидного тела ($p < 0,05$) (Рисунок 5, 6).

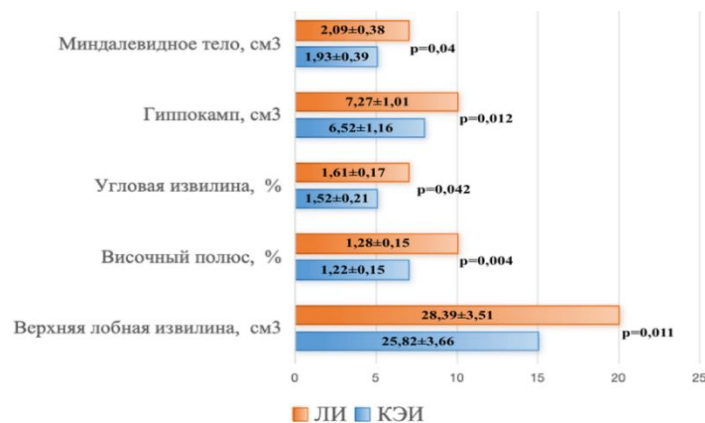


Рисунок 5 – Сравнительная оценка объёма структур головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с КЭИ и ЛИ

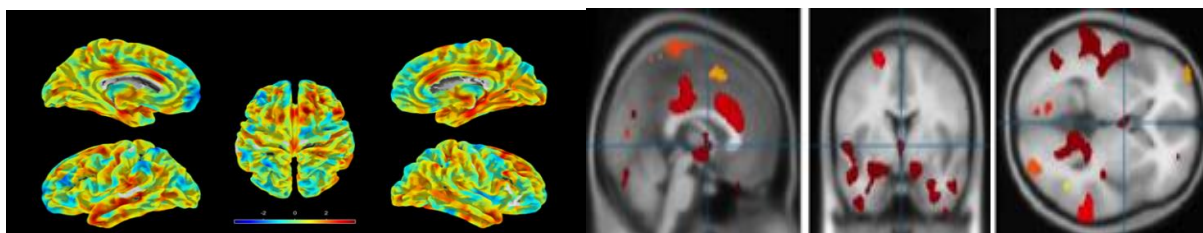


Рисунок 6 – Построение статистических t-карт с визуальным отображением областей головного мозга в CAT12 для SPM12 в программной среде Matlab у пациентов с КЭИ по сравнению с ЛИ

Картина МР-морфометрии у пациентов с БА характеризовалась наиболее выраженными нейродегенеративными изменениями. При этом статистически значимые различия касались, прежде всего, структур височной доли, гиппокампа, энторинальной коры и ряда других образований ($p < 0,05$) (Рисунок 7, 8).



Рисунок 7 – Сравнительная оценка объёма структур головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с КЭИ и БА

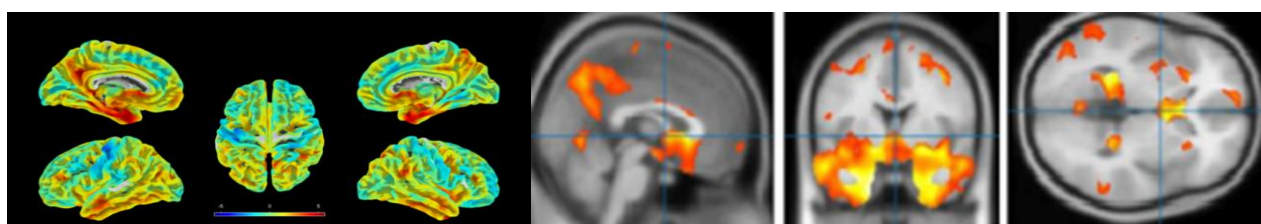


Рисунок 8 – Построение статистических t-карт с визуальным отображением областей головного мозга в CAT12 для SPM12 в программной среде Matlab у пациентов с КЭИ по сравнению с БА

Установлено, что развитие тяжелых КН в остром ИИ кардиоэмболического подтипа наблюдается на фоне достаточно выраженного снижения объёмных показателей ряда областей головного мозга. Среди них: структуры лобной,

височной, теменной, затылочной долей, элементы лимбической системы, гиппокамп, парагиппокамп, энторинальная кора, поясная извилина, островок и ряд базальных ганглиев (миндалевидное тело, бледный шар, таламус) ($p < 0,05$).

С помощью МР-трактографии у пациентов в остром периоде КЭИ выявлено значительное повреждение белого вещества, не связанное с очагом инсульта, проявляющееся изменением комплекса показателей анизотропии и диффузии.

При КЭИ наблюдается более выраженное повреждение ассоциативных путей, связывающих лобные, теменные, височные, затылочные доли и поясную кору, по сравнению с группой здоровых лиц и пациентами с ЛИ ($p < 0,05$). Данные изменения выявляются на стороне и в отдалении от очага инсульта (Рисунок 9, 10).

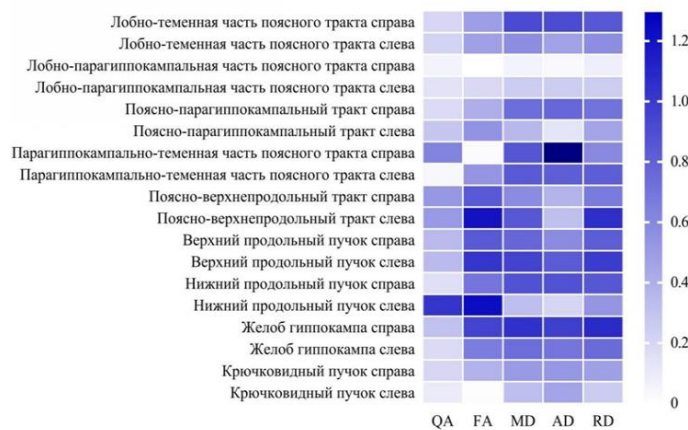


Рисунок 9 – Тепловая карта коэффициентов d Коэна при сравнении показателей пациентов с КЭИ и возрастной нормой



Рисунок 10 – Тепловая карта коэффициентов d Коэна при сравнении диффузионно-тензорных показателей пациентов с КЭИ и ЛИ

В отличие от КЭИ, для БА характерно избирательное поражение поясно-парагиппокампальных и парагиппокампальных трактов ($p < 0,05$), что позволяет использовать их показатели для дифференциальной диагностики когнитивных

нарушений сосудистого и нейродегенеративного генеза (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Тепловая карта коэффициентов d Коэна при сравнении диффузионно-тензорных показателей пациентов с КЭИ и БА

При оценке иммунологического профиля цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов выявлено, что при КЭИ отмечается увеличение содержания общего пула CD8⁺ Т-клеток популяции TEMRA, а также его наиболее дифференцированной субпопуляции эффекторов. Так, количество клеток TEMRA в группе пациентов с инсультом относительно общего содержания лимфоцитов составило $9,03 \pm 1,09\%$, а при БА достигало только $5,61 \pm 1,13\%$ ($p=0,017$). Аналогичная динамика изменений зафиксирована и при сравнении соотношений с общим количеством цитотоксических Т-лимфоцитов. При КЭИ оно достигало $34,93 \pm 2,98\%$, а при БА – $22,25 \pm 3,12\%$ ($p=0,009$). Также различия были установлены в соотношении TEMRA в рамках общего пула CD3⁺ Т-клеток ($11,79 \pm 1,29\%$ при инсульте и $7,72 \pm 1,48\%$ при БА, $p=0,024$).

При анализе отдельных субпопуляций клеток эффекторной памяти и клеток TEMRA установлено, что различия их соотношений при КЭИ и БА в полной мере коррелируют с изменениями содержания отдельных пулов CD8⁺ Т-лимфоцитов, имеющих различную степень дифференцировки. Характер этих различий отражает особенности иммунного ответа, формирующегося при остром повреждении мозговой ткани (ИИ) и хроническом повреждении (нейродегенерация). Так, выявлено преобладание высокодифференцированных клеток TEMRA и клеток эффекторной памяти (EM3) при КЭИ по сравнению с БА. В то же время, согласно полученным данным, наибольший вклад в развитие острой нейродегенерации вносят клетки TEMRA и их наиболее зрелая субпопуляция эффекторов (Eff). Их

высокое содержание достоверно коррелирует со степенью выраженности нейродегенерации ($p < 0,05$), что характерно для острого повреждения мозговой ткани. В то же время клетки центральной памяти (СМ), клетки эффекторной памяти (ЕМ1) и TEMRA (пре-эффекторы 1, pE1 и пре-эффекторы 2, pE2), преобладающие при БА, оказывают умеренное влияние на процессы нейродегенерации, что характеризует хронический, продолжительный во времени ответ.

По результатам исследования нами разработан алгоритм диагностики КН у пациентов в остром периоде КЭИ (Рисунок 12).

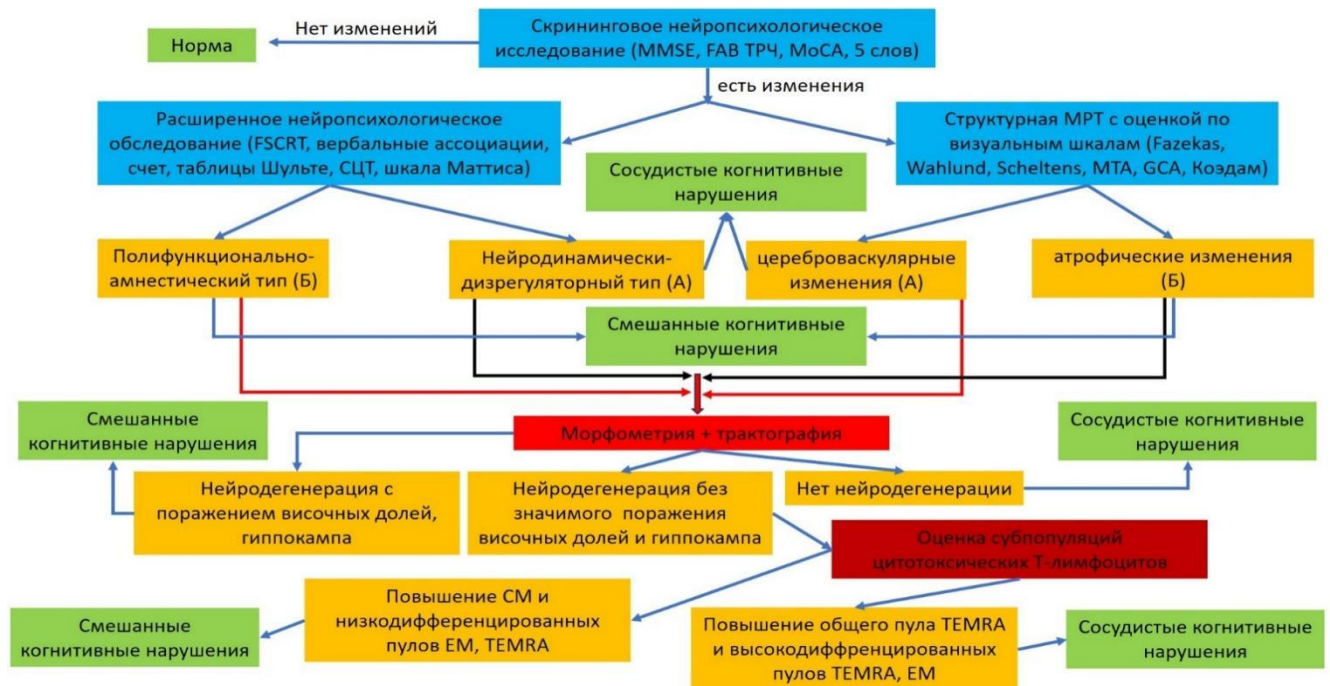


Рисунок 12 – Алгоритм диагностики КН в остром периоде КЭИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам исследования КН в остром периоде КЭИ представлены: ЛКН (17,3%), УКН (59,1%), КН уровня ЛД (14,5%) и СД (9,1%). ЦМА и наличие признаков перенесенных инсультов по данным МРТ связаны со снижением КФ. У 30,0% пациентов выявлено поражение «стратегических» для когнитивных функций зон, из них у 27,9% пациентов диагностированы операциональные нарушения в виде апраксий и агнозий. Выраженность КН в остром периоде КЭИ также зависит от сопутствующего хронического лейкоареоза и селективной церебральной атрофии. Повышение балла по МР-шкалам (Fazekas, Wahlund, Scheltens, MTA, Koedam, GCA) коррелирует со снижением КФ.

В структуре клинической картины преобладают НДТ (65,5%). У 34,5% пациентов выявлен ПАТ. Наилучшую чувствительность и специфичность для диагностики ПАТ продемонстрировали тест FCSRT, тест «5 слов» с отсроченным воспроизведением и подсказкой, тест на категориальные ассоциации в сочетании с использованием МР-шкал GCA, Фазекас и МТА.

По данным МР-морфометрии, снижение объёма структур когнитивно значимых зон при КЭИ занимает промежуточное положение между ЛИ и БА. Для ЛИ характерно уменьшение объёма лобных долей и базальных ганглиев. При КЭИ, кроме поражения данных областей, отмечается снижение объёмных характеристик лимбической коры, гиппокампа и височной доли. Для БА наиболее характерно поражение височных долей, гиппокампа, энторинальной коры, поясной извилины, лимбической области. Лобная доля страдает в меньшей степени.

При оценке МР-трактографии у пациентов с КЭИ наблюдается обширное повреждение путей, связывающих лобные, теменные, височные доли, гиппокампы, при сравнении с возрастной нормой и ЛИ, как на стороне, так и в отдалении от очага инфаркта. По сравнению с КЭИ для БА характерно избирательное поражение парагиппокампальной части поясного тракта и связей парагиппокампа.

Важным этапом диагностики является оценка субпопуляций цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов. В случае БА наблюдается доминирование клеток центральной памяти и субпопуляций клеток с незначительными эффекторными свойствами (Em1, Em2, Em4 и pE1), при КЭИ – увеличивается содержание клеток с максимальным цитолитическим потенциалом (Em3, pE2, Eff).

В ходе исследования разработан трехэтапный диагностический алгоритм обследования пациентов в остром периоде КЭИ. Данный алгоритм позволяет выявить скрытый нейродегенеративный процесс.

ВЫВОДЫ

1. Когнитивные нарушения в остром периоде кардиоэмболического инсульта имеют гетерогенную клиническую картину, ядро которой составляют нейродинамические и дизрегуляторные расстройства (65,5%) ($p < 0,05$); в качестве дополнительных проявлений выступают модально-специфические симптомы, обусловленные очаговым повреждением вещества головного мозга в виде

кинетической (39,1%), кинестетической (14,6%), конструктивной (31,8%) апраксии, зрительно-пространственной агнозии (30,0%), а также мнестические и зрительно-пространственные нарушения у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями (23,6%) ($p < 0,05$).

2. В структуре когнитивных расстройств острого периода кардиоэмболического инсульта преобладают додементные (легкие и умеренные) нарушения, на долю которых приходится 76,4% от всех форм синдрома; выраженные когнитивные нарушения уровня деменции встречаются значительно реже (23,6% случаев наших наблюдений); при этом основным типом является нейродинамически-дизрегуляторный (65,5%) ($p < 0,05$); в 34,5% случаев зарегистрирован полифункциональный тип с амнестическим компонентом ($p < 0,05$).

3. Распространенность очагов микроангиопатии и МР-признаки перенесенных инсультов ассоциированы с тяжестью когнитивных нарушений ($p < 0,05$); с уровнем нарушений высших мозговых функций коррелируют степень диффузной кортикальной атрофии и лейкоареоза при нейродинамически-дизрегуляторном типе ($p < 0,001$) и балл по шкалам атрофии медиальных отделов височной доли ($1,9 \pm 0,7$ vs $0,9 \pm 0,7$), глобальной кортикальной атрофии ($13,2 \pm 4,4$ vs $7,4 \pm 3,8$), а также наличие участков изменения белого вещества с признаками слияния ($4,1 \pm 1,2$ vs $2,6 \pm 1$) при полифункциональном типе с амнестическим компонентом ($p \leq 0,001$).

4. При лакунарном инсульте установлена наименьшая выраженность нейродегенеративных изменений ($p < 0,05$); для кардиоэмболического инсульта характерны промежуточные значения, уступающие по своей выраженности болезни Альцгеймера; при этом для лакунарного инсульта наиболее значимым является поражение лобных долей и базальных ганглиев ($p < 0,05$); у пациентов с кардиоэмболическим инсультом в патологический процесс также вовлекаются височная доля, гиппокамп и лимбическая кора ($p < 0,05$); в то же время болезнь Альцгеймера характеризуется наибольшими изменениями в области височной доли, гиппокампа, лимбической области, энторинальной коры и поясной извилины ($p < 0,05$) с незначительным поражением лобной доли.

5. Для кардиоэмболического инсульта характерно возрастание количества наиболее высокодифференцированных пулов цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, в том числе терминально дифференцированных (TEMRA) и их

субпопуляции Eff, коррелирующее с выраженной степенью нейродегенерации ($p < 0,05$); при болезни Альцгеймера отмечается высокое содержание клеток центральной памяти и наименее дифференцированных субпопуляций клеток эффекторной памяти (Em1), TEMRA (pE1) ($p < 0,05$), обладающих умеренным влиянием на процессы нейродегенерации.

6. Предложенный трехэтапный алгоритм, включающий нейропсихологическое обследование, структурную нейровизуализацию с использованием визуальных МР-шкал, морфометрию, трактографию, а также определение содержания субпопуляций цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови, позволяет эффективно проводить диагностику когнитивных нарушений в остром периоде кардиоэмболического инсульта и выявлять сопутствующий нейродегенеративный процесс.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения ЛКН и УКН в остром периоде КЭИ необходимо использование MoCA, FCSRT, таблиц Шульте, теста слежения и СЦТ; для диагностики выраженных когнитивных нарушений уровня деменции применяется комплекс, состоящий из MMSE, FAB, теста вербальных ассоциаций, счета, пяти слов и ТРЧ; при выявлении амнестического компонента дополнительно применяется ШДМ.

2. В комплексной диагностике КН острого периода КЭИ при проведении нейровизуализации необходимо использовать визуальные шкалы Fazekas, Wahlund, Scheltens, МТА, GCA, Коэдама, позволяющие охарактеризовать поражение белого и серого вещества головного мозга.

3. Выявление признаков возможного нейродегенеративного характера КН только по результатам нейропсихологического обследования или данных визуальных МР-шкал является основанием для выполнения МР-морфометрии и МР-трактографии, позволяющих оценить состояние когнитивно значимых областей и объединяющих их проводящих путей.

4. При наличии распространенной нейродегенерации, без значимых изменений в области медиобазальных структур височной доли и гиппокампа по данным МР-морфометрии и МР-трактографии, необходимо проводить оценку содержания субпопуляций CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов; превалирование

высокодифференцированных пулов клеток характерно для сосудистого процесса, а низкодифференцированных пулов – для нейродегенеративного процесса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

К направлениям дальнейшего исследования можно отнести поиск новых биомаркеров нейродегенерации в крови и ЦСЖ, в том числе с подробным изучением иммунологического профиля, сопоставлением с клинико-нейропсихологическими особенностями КН и течением инсульта.

Следующими направлениями являются изучение риска прогрессирования КН у пациентов после перенесенного инсульта, разработка предикторов исхода когнитивной дисфункции, признаков трансформации в тяжёлые формы, а также особенностей постинсультной деменции. Одним из направлений также может послужить дифференциальный подход к КН у пациентов с различными подтипами ИИ.

Перспективным вектором может служить выявление новых нейровизуализационных особенностей КН у пациентов после инсульта с использованием современных методов фМРТ и ПЭТ головного мозга с целью выявления доклинических стадий нейродегенеративных заболеваний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Шубина, К.М.** Особенности когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде кардиоэмболического инсульта / **К.М. Шубина**, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский // Материалы XXIV Конгресса с межд. участ. Давиденковские чтения. – 2022. – С. 349-350.

2. Воробьев, С.В. Распределение очагов ишемии в анатомических областях головного мозга у пациентов в остром периоде кардиоэмболического инсульта / С.В. Воробьев, **К.М. Шубина**, С.Н. Янишевский // Материалы XXV Юбил. конгресса с межд. участ. Давиденковские чтения. – 2023. – С. 70-71.

3. **Шубина К.М.**, Воробьев С.В., Янишевский С.Н. Нарушения когнитивных функций в остром периоде кардиоэмболического инсульта / **К.М. Шубина**, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский // **Артериальная гипертензия. – 2023. – Т.29, №2 – С. 201-210.**

4. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта / С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский, И.В. Кудрявцев, **К.М. Шубина**, М.С. Антушева, Р.Н.

Кузнецова, М.К. Серебрякова, О.В. Петухова // **Медицинский совет.** – 2023. – Т. 17, №3. - С. 8–16.

5. Возможности и перспективы метода магнитно-резонансной морфометрии в диагностике деменций / И.К. Терновых, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский, А.М. Танташева, **К.М. Шубина**, М.С. Антушева, М.Г. Сатиева // **Медицинский совет.** – 2024. – Т. 18, №12. - С. 22–30.

6. Биологические маркеры нейродегенерации / С.В. Воробьев, М.С. Антушева, С.Н. Янишевский, **К.М. Шубина**, И.К. Терновых, А.М. Танташева // **Госпитальная медицина: наука и практика.** – 2024. – Т. 7, №6. - С. 8-24.

7. **Шубина, К.М.** Корреляционная связь между цереброваскулярными факторами риска и выполнением нейропсихологических тестов у пациентов с ишемическим инсультом / **К.М. Шубина**, С.В. Воробьев // **Материалы XXVI конгресса с межд. участ. Давиденковские чтения.** – 2024. – С. 367-368.

8. **Шубина, К.М.** Особенности нейровизуализационной картины у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде кардиоэмболического инсульта / **К.М. Шубина**, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский // **Материалы II Всеросс. нейроконгресс с междунар. участием.** – М., 2024. – С. 10-11.

9. Шубина, К.М. Умеренные когнитивные нарушения у пациентов в остром периоде кардиоэмболического инсульта / К.М. Шубина // **Наука и инновации в медицине.** – 2025. – Т.10, №4 – С. 302-309.

10. Применение визуальных МР-шкал у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта лакунарного и кардиоэмболического подтипов / **К.М. Шубина**, К.А. Резаева, С.В. Воробьев [и др.] // **Артериальная гипертензия.** – 2025. – Т.31, №5 – С. 416-427.

11. Магнитно-резонансная трактография при ишемическом инсульте и болезни Альцгеймера / **К.М. Шубина**, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский [и др.] // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.** – 2025. – Т. 17, №2. С. 127- 138.

12. Функциональная магнитно-резонансная томография в диагностике когнитивных нарушений / А.М. Танташева, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский, А.Ю. Ефимцев, А.В. Соколов, И.К. Терновых, М.С. Антушева, К.С. Сейтказина, **К.М. Шубина** // **Consilium Medicum.** - 2025. - Т. 27. - №11. - С. 652-658.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – болезнь Альцгеймера
 ВМФ – высшие мозговые функции
 ВПП – верхний продольный пучок
 ИИ – ишемический инсульт
 КН – когнитивное нарушение
 КЭИ – кардиоэмболический инсульт
 ЛД – деменция легкой степени тяжести
 ЛИ – лакунарный инсульт
 ЛКН – легкие когнитивные нарушения
 МоСА – Montreal Cognitive Assessment – монреальская шкала оценки когнитивных функций
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НДТ – нейродинамически-дизрегуляторный тип
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ПАТ – полифункциональный тип с амнестическим компонентом
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 СД – деменция средней степени тяжести
 СКР – сосудистое когнитивное расстройство
 СЦТ – символично-цифровой тест
 ТРЧ – тест рисования часов
 УКН – умеренные когнитивные нарушения
 ЦМА – церебральная микроангиопатия
 А
 Б
 FAB – Fuld Dementia Assessment Battery – батарея тестов лобной дисфункции
 FCFRT – Free and Cued Selective Reminding – тест свободного и ассоциированного селективного распознавания
 GCA – Global Cortical Atrophy – шкала глобальной кортикальной атрофии
 GDS – Global Deterioration Scale – общая шкала нарушений
 IADL – The Lawton Instrumental Activities of Daily Living – шкала оценки инструментальной функциональной активности в повседневной жизни Лоутона
 MD – средняя диффузия
 MMSE – Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса
 MTA – Medial Temporal lobe Atrophy – шкала атрофии медиальных отделов височной доли
 NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национального института здоровья
 QA – количественная анизотропия
 RD – радикальная диффузия
 TEMRA – Terminally differentiated Effector Memory Receptor Accepting – терминально дифференцированные клетки