

На правах рукописи

КУРЕПИНА
Инна Сергеевна

Клинико-нейрофизиологические предикторы течения острого периода
нетравматических внутримозговых супратенториальных кровоизлияний

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

РЯЗАНЬ – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Зорин Роман Александрович

Официальные оппоненты:

Маслова Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии, заведующий кафедрой

Котов Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2022 года в ___ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.083.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

объединенного диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

И.А. Федотов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Нетравматические внутримозговые кровоизлияния супратенториальной локализации составляют около 15-20% форм острых нарушений мозгового кровообращения в России и мире, являясь одной из основных причин инвалидности и смертности [Feigin V. et al. 2016, 2017, Vos T. et al. 2016.]. Изучение предикторов выживаемости, причин смертности и инвалидизации больных, перенесших мозговой инсульт, а также уточнение факторов, влияющих на исход данного заболевания, является актуальной задачей современной медицины [Maceira-Elvira P. et al., 2019]. Среди факторов риска, предикторов течения и исходов нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации выделяются клинические, нейровизуализационные и лабораторные [Chen R. et al., 2016, Setyopranoto I. et al., 2019]. При этом остаётся недооценённой роль нейрофизиологических предикторов, являющихся как коррелятом очаговых неврологических нарушений, так и показателями, отражающими функционирование различных механизмов нервной регуляции, играющих значительную роль в динамике развития неврологического дефицита в остром периоде [Ghasemi M et al., 2019, Fountain N et al., 2007]. Клинические проблемы, возникающие в процессе диагностики и лечения полушарных гематом супратенториальной локализации, во многом связаны с оценкой клинического течения заболевания [Bernhardt J et al., 2016, Zipser C. et al., 2019].

Степень разработанности темы исследования

В современной литературе при оценке прогноза течения супратенториальных нетравматических кровоизлияний часто учитываются преимущественно нейровизуализационные данные (объем гематомы, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, локализация гематомы) и клиническо-неврологические характеристики пациента [Wagner A. et al. 2019].

При большом количестве исследований, такие факторы прогноза острого периода нетравматических гематом супратенториальной локализации как нейрофизиологические показатели, в том числе спектральные характеристики электроэнцефалограмм, вариабельность сердечного ритма, показатели потенциала, связанного с событием, изучены в существенно меньшей степени.

Цель исследования

Определение комплекса клинико-нейрофизиологических, нейровизуализационных и клинико-лабораторных предикторов течения острого периода первичных нетравматических внутримозговых гематом супратенториальной локализации.

Задачи исследования

1. На основе экспертных оценок и формализованных статистических процедур выделить относительно однородные клинические группы пациентов с различным течением и прогнозом исходов острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

2. На основе анализа нейрофизиологических, нейровизуализационных и клинико-лабораторных данных описать характеристики, типичные для групп пациентов с различным течением острого периода нетравматических гематом супратенториальной локализации.

3. Охарактеризовать особенности взаимосвязей клинико-нейрофизиологических показателей в группах пациентов с различным течением острого периода внутримозговых нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации, а также оценить взаимосвязь нейрофизиологических и клинических параметров в выделенных группах.

4. Разработать и апробировать алгоритмы, основанные на технологии искусственных нейронных сетей и логит-регрессионного анализа, позволяющие прогнозировать течение острого периода нетравматических гематом супратенториальной локализации на основе нейрофизиологических данных, данных нейровизуализации, клинико-лабораторных данных.

5. Выделить и ранжировать в порядке значимости нейрофизиологические, клиничко-лабораторные и нейровизуализационные предикторы и корреляты, определяющие прогноз течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационного исследования заключается в выделении однородных групп пациентов с различным течением острого периода внутримозговых кровоизлияний супратенториальной локализации с использованием, как метода экспертных оценок, так и методов статистического анализа, в том числе деревьев классификации и регрессии, дискриминантного и кластерного анализа, что позволяет объективизировать критерии гетерогенности группы пациентов с данной нозологической формой.

Определен комплекс нейрофизиологических параметров, характеризующих неблагоприятное течение острого периода внутримозговых кровоизлияний супратенториальной локализации. Данные параметры в комплексе с нейровизуализационными, клиничко-лабораторными данными позволяют описать специфические характеристики соответствующих групп пациентов.

Предложены алгоритмы, позволяющие на основе комплекса нейрофизиологических, нейровизуализационных, клиничко-лабораторных показателей, логит-регрессионного анализа и технологии машинного обучения прогнозировать особенности течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

Теоретическая значимость работы

Результаты проведенного исследования существенно дополняют данные о клиничко-нейрофизиологических, лабораторных, нейровизуализационных предикторах и коррелятах, определяющих особенности течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

Выделен комплекс нейрофизиологических показателей, ассоциированных с относительно благоприятным и неблагоприятным течением острого периода

нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации, включающих увеличение синхронизирующих стволовых влияний и редукцию основного коркового ритма, недостаточную активацию ассоциативных зон коры, относительную симпатикотонию.

Продемонстрирована специфика внутрисистемных взаимосвязей нейрофизиологических показателей у пациентов с различным исходом гематом супратенториальной локализации. Полученные данные являются основой для дальнейшего исследования специфики данных взаимосвязей у пациентов.

Практическая значимость работы

Предложены методические подходы, основанные на комбинации экспертных оценок и многомерной статистики, позволяющие оценивать клиническую гетерогенность группы пациентов в остром периоде нетравматических полушарных гематом супратенториальной локализации.

Выявлены особенности нейрофизиологических и клиничко-лабораторных показателей, ассоциированных с относительно благоприятным и неблагоприятным течением острого периода первичных нетравматических внутримозговых гематом супратенториальной локализации.

Предложены алгоритмы, основанные на технологии машинного обучения, позволяющие на основе комплекса нейрофизиологических, нейровизуализационных и клиничко-лабораторных данных оценивать динамику течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации, а также выживаемость данной группы пациентов.

Методы исследования

В решении указанных задач использовались следующие методы: клинические, нейровизуализационные (рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), нейрофизиологические (количественный анализ электроэнцефалограмм, регистрация когнитивных вызванных потенциалов, анализ вариабельности сердечного ритма),

лабораторные, статистические, методы моделирования с использованием технологии машинного обучения.

Положения, выносимые на защиту

1. Выделение групп пациентов с различным течением внутримозговых гематом супратенториальной локализации должно основываться на сочетании экспертных оценок и методов многомерной статистики.

2. Группы пациентов с неблагоприятным течением острого периода внутримозговых гематом супратенториальной локализации характеризуются комплексом клиничко-нейрофизиологических характеристик, включающих увеличение синхронизирующих стволовых влияний и редукцию основного коркового ритма, недостаточную активацию ассоциативных зон коры, относительную симпатикотонию, большой объём гематомы и недостаточность механизмов гемостаза.

3. Анализ корреляционных взаимосвязей клиничко-нейрофизиологических показателей позволяет оценить степень сопряжённости в деятельности механизмов нервной регуляции, степень выраженности функциональной нагрузки и ограничения функциональных резервов в группах с различным течением острого периода нетравматических супратенториальных кровоизлияний.

4. Комплекс нейрофизиологических, нейровизуализационных и клиничко-лабораторных данных позволяет на основе логит-регрессионного анализа и технологии искусственных нейронных сетей эффективно прогнозировать особенности течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

5. Применение комплекса нейровизуализационных, клиничко-нейрофизиологических и клиничко-лабораторных предикторов позволяет улучшить специфичность и чувствительность в определении особенностей течения, острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом выполненных исследований (40 пациентов контрольной группы и 96 больных с нетравматическими кровоизлияниями супратенториальной локализации), применением современных методов клиничко-нейрофизиологического, клинического исследований, соответствующих поставленной цели и задачам; комплексным использованием методов статистической обработки данных на основе современного пакета статистических программ Statistica 10.0 Ru.

Результаты работы представлены на VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов (Рязань, 2018); на VI научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2018); на II Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Естественнонаучные основы медико-биологических знаний» (Рязань, 2019); на XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе национальной организации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019); на Конгрессе с международным участием XXI «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2019); на VII научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2019); на V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов (Рязань, 2019); на VIII научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2020); на VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов (Рязань, 2020); на междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Крым 2020); на ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания вуза на Рязанской земле (Рязань, 2020); на

XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2020).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделений неврологического профиля Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», в работу терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Поликлиника завода Красное знамя», в работу отделений неврологического профиля Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11». Основные положения диссертации используются в образовательном процессе на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России; 1 статья в журнале, индексируемом в международной цитатно-аналитической базе данных Web of Science, получен 1 патент РФ на изобретение.

Личный вклад автора

Все результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно: проанализированы современные литературные источники по исследуемой проблеме, при участии автора сформулирована тема исследования, определены цели и задачи, разработаны материалы и методы. Автором самостоятельно собрана вся первичная информация по исследованию, сформирована база данных, проведена математическая и статистическая обработка полученных данных, выполнен анализ результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации, написан текст диссертации и печатных работ, оформлены иллюстрации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список включает 286 источников, в том числе 225 иностранных и 61 отечественный. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами и 15 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных пациентов

В диссертационное исследование включено 136 человек; из них 40 пациентов контрольной группы и 96 больных с нетравматическими полушарными кровоизлияниями супратенториальной локализации (НТКМ). Средний возраст пациентов с НТКМ составил 66 лет. Среди обследуемых пациентов с НТКМ 50 пациентов мужского пола и 46 пациентов женского пола.

В контрольную группу включено 40 пациентов, имеющие хронические болевые синдромы в области шеи без очаговых неврологических выпадений, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой. Контрольная группа позволила дополнительно оценить валидность используемых нейрофизиологических параметров для характеристики пациентов с НТКМ.

Критериями включения в исследование являлись: подтвержденная РКТ головного мозга, нетравматическая полушарная гематома супратенториальной локализации, верифицированная в день поступления, отказ от проведения хирургического лечения пациентов с нетравматической гематомой супратенториальной локализации. Критериями исключения являлись: субтенториальная локализация гематом; субарахноидальные кровоизлияния, кровоизлияния аневризматического характера; вентрикулярные кровоизлияния, заболевания дыхательной системы в стадии декомпенсации; ИБС, в том числе острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия в анамнезе.

При первом осмотре пациентам проведено физикальное обследование, неврологическое обследование, лабораторные общеклинические и

биохимические исследования. Всем обследованным с НТКМ в качестве клинических критериев оценки неврологического дефицита, была проведена оценка по следующим шкалам: NIHSS, шкала комы Глазго, шкала исходов Глазго. В первые сутки от момента поступления в стационар проводилось клиничко-неврологическое обследование, спектр методов лабораторной диагностики, РКТ головного мозга. В рамках данной работы пациентам, включённым в исследование, выполнялась электроэнцефалография (ЭЭГ), регистрация потенциалов, связанных с событием (когнитивный потенциал P300), исследование variability сердечного ритма (VSR). Регистрация ЭЭГ осуществлялась при помощи 19-канального цифрового электроэнцефалографа «Нейро-Спектр-3», расположение электродов по схеме 10-20; осуществлялся спектральный анализ ЭЭГ и анализ кросскорреляционной функции. Регистрация потенциала P300 проводилась в рамках вероятностной парадигмы со значимыми и незначимыми стимулами (odd-ball): в условиях опознания значимого (редкого) стимула, который был представлен в виде тона высотой 2000 Гц среди частых незначимых слуховых стимулов высотой 1000 Гц. Анализировались следующие параметры: латентность N2; амплитуда N2 как межпиковая амплитуда P2N2; латентность P3, амплитуда P3 как межпиковая амплитуда N2P3. Для регистрации 5 минутных отрезков ЭКГ использовался прибор Варикард 2.51. Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (РКТ) головного мозга с определением локализации и объёма гематомы. РКТ головного мозга выполнено при помощи томографа Toshiba aquilion 64. На 3 сутки от начала заболевания на втором визите пациентам также оценивался клиничко-неврологический статус, лабораторные обследования и VSR. Третий визит был проведен через 14 дней наблюдения и включал заключительное контрольное клиничко-неврологическое обследование пациентов.

Обработка полученных данных осуществлялась с применением методов многомерной статистики (кластерный, дискриминантный, логит-регрессионный анализ, деревья классификации и регрессии), технологии машинного обучения. Описание групп пациентов осуществлялось с

использованием медианы (Me), нижнего квартиля (LQ), верхнего квартиля (UQ). Сравнение групп осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни U (Z), дисперсионного анализа с использованием критерия Краскелла-Уоллиса (H). Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена (R). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из основных задач данной работы являлось решение проблемы выделения относительно однородных групп пациентов в зависимости от особенностей течения острого периода НТКМ. Исходно, на основе экспертных оценок, осуществлено разделение пациентов на группы: погибшие в острый период НТКМ; выжившие в острый период с благоприятным течением, выжившие с неблагоприятным течением острого периода (выраженная неврологическая симптоматика).

Дискриминантный и кластерный анализ (метод k-средних) осуществлялся как на основе динамики NIHSS на 1, 3, 14 день, так и избирательно динамики уровня сознания по ШКГ. Выделено 2 группы пациентов на основе динамики NIHSS: различия по данным показателям между группами статистически достоверны, данные кластеры обозначены как группы с относительно благоприятным и неблагоприятным течением острого периода НТКМ. Выделенные группы достоверно различались по объёму гематомы с преобладанием в группе 2: $U=259$; $p=0,001$.

При оценке статистических различий отдельных нейрофизиологических показателей между группами выявлена достоверно большая мощность тета-колебаний, меньшая средняя частота тета-колебаний и мощность альфа-колебаний в группе пациентов с НТКМ по сравнению с контрольной группой. Мощность тета-колебаний превалировала в группе пациентов 2 с неблагоприятным течением заболевания, в этой же группе определялась меньшая частота тета-колебаний и альфа-колебаний, меньшая мощность альфа-колебаний. Аналогичные особенности данных спектрального анализа ЭЭГ

выявлены и при проведении пробы с открыванием и закрыванием глаз. Увеличение мощности тета-колебаний, а также снижение частоты и мощности альфа-колебаний ЭЭГ в группе пациентов с неблагоприятным течением острого периода НТКМ отражает как непосредственное влияние патоморфологического субстрата заболевания на активность головного мозга, так и увеличение активности синхронизирующих стволовых влияний [Burgess N., 2002].

При анализе показателей *потенциала P300 связанного с событиями* выявлены достоверно большие показатели латентности P3 компонента в группе пациентов с НТКМ (для отведения Cz по данным дисперсионного анализа $H=21,3$, $p=0,001$). При анализе межпиковой амплитуды P2N2 достоверные различия с минимальной амплитудой в группе больных с НТКМ выявлены по отведениям Fz ($H=10,7$, $p=0,004$), C4 ($H=8,7$; $p=0,013$); P4 ($H=13,5$; $p=0,001$); также установлены достоверные различия с минимальной межпиковой амплитудой N2P3 в группе больных с НТКМ для отведения Cz ($H=9,4$; $p=0,009$). Достоверно меньшие показатели амплитуды N2P2 определяются в кластере 2 пациентов с НТКМ.

Показатели когнитивного вызванного потенциала P300 оценивались, как характеристики функциональной активности ассоциативных субсистем головного мозга [Гнездицкий В.В., Корепина О.С., 2011]. Установлено, что большая амплитуда и меньшая латентность основных компонентов потенциала P300 указывает на лучший исход острого периода заболевания, что соответствует данным литературы [Ehlers M.R., Herrero C.L., Kastrup A., Hildebrandt H., 2015].

При исследовании *вариабельности сердечного ритма* выявлена достоверно меньшая мощность VLF в группе пациентов с НТКМ ($H=6,45$, $p=0,040$). При попарном сравнении групп выявляется достоверно меньшие значения R-R интервалов кардиоцикла и соответственно большая частота сердечных сокращений в группе 2 пациентов с НТКМ.

Нами был проведён анализ корреляций между показателями шкалы NIHSS и нейрофизиологическими показателями в выделенных группах пациентов. В таблице 1 представлены данные корреляций в группе 1.

Таблица 1 – Корреляции между балльной оценкой NIHSS и отдельными нейрофизиологическими показателями в группе 1

№	Показатель	Rs	p
1	NIHSS 1 сутки–средняя частота функции когерентности ЭЭГ O1 O2	0,338	0,042
2	NIHSS 3 сутки–средняя частота функции когерентности ЭЭГ O1O2	0,404	0,027
3	NIHSS 14 сутки–мощность тета-колебаний F3	-0,415	0,029

При анализе взаимосвязи отдельных нейрофизиологических показателей с показателями NIHSS в группе с относительно благоприятным течением определяется положительная корреляция средней силы, что указывает на связь замедления основного коркового ритма с тяжестью инсульта в данной группе.

Среди клинико-нейрофизиологических корреляций в группе пациентов с неблагоприятным течением большое значение имеют показатели, характеризующие альфа-ритм и бета-колебания: в целом отрицательные корреляции средней частоты альфа- и бета-1 колебаний, мощности бета-1 колебаний в специфичных для них зонах с уровнем неврологического дефицита по NIHSS указывают роль нарушений биоэлектrogenеза корковых структур в день поступления в определении неблагоприятной динамики течения острого периода [W. Klimesch, P. Sauseng, S. Hanslmayr, 2007].

На рисунках 1 и 3 представлены графические модели взаимосвязей физиологических показателей в группе пациентов с НТКМ с относительно благоприятным течением острого периода и неблагоприятным прогнозом. Числами обозначены следующие показатели: 1 – 6 – спектральные показатели ЭЭГ; 7–12 – показатели когерентности ЭЭГ; 13–16 – показатели потенциалов P300; 17 – 21 – параметры variability сердечного ритма; сплошные линии – статистически достоверные положительные корреляции, прерывистые отрицательные корреляции.

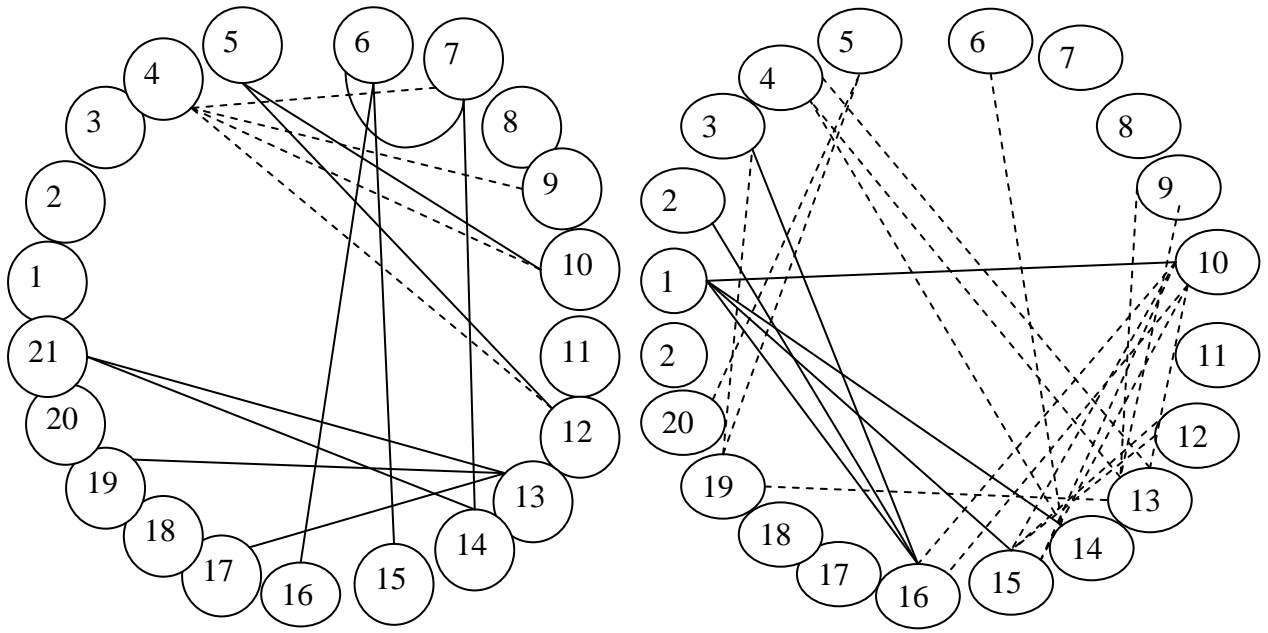


Рисунок 1 – Графические модели взаимосвязей физиологических показателей в 1 (СЛЕВА) и 2 группе (СПРАВА) пациентов

Как следует из представленных графических моделей, в группе пациентов 2 определяется увеличение числа линейных корреляций по сравнению с группой пациентов 1. Данные феномены отражают увеличение сопряжения в функционировании нейрофизиологических механизмов, и, следовательно, ограничение функциональных резервов в группе пациентов с неблагоприятным течением.

Нами проводилась сравнительная характеристика групп пациентов с различной динамикой уровня сознания в остром периоде НТКМ супратенториальной локализации. На основе динамики суммарного балла шкалы комы Глазго в остром периоде НТКМ методом кластерного анализа, выделены 2 группы пациентов. В первую группу было включено 56 пациентов, во вторую 40 пациентов. Следует отметить, что данные группы не совпадали полностью с группами, выделенными на предыдущем этапе: 31% пациентов распределились в группы альтернативным путём по отношению к кластерам, выделенным на основе динамики преимущественно очаговой неврологической синдромологии. Группа 1 была обозначена как группа с относительно благоприятной динамикой уровня сознания; группа 2 как группа с

неблагоприятной динамикой уровня сознания. Данные представлены на рисунке 2.

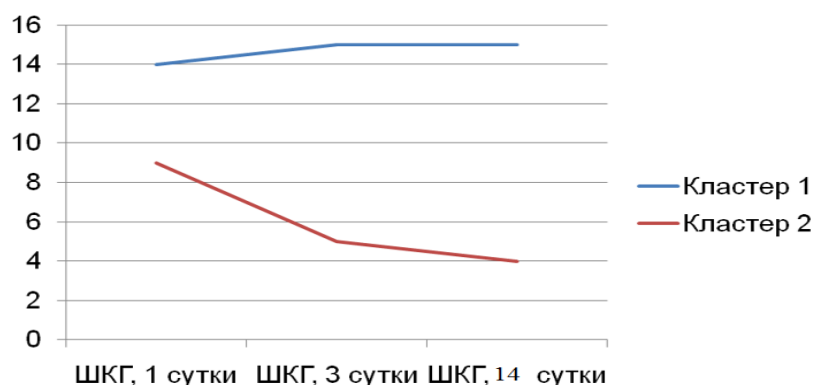


Рисунок 2 – Показатели шкалы комы Глазго в выделенных группах пациентов по динамике уровня сознания (кластерный анализ)

При сравнительном анализе, отдельных нейрофизиологических показателей в данных группах, выявлены достоверно более низкие показатели средней частоты тета-колебаний, снижение мощности альфа- и бета1-колебаний, а также замедление основного альфа-ритма в группе с неблагоприятной динамикой уровня сознания (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика нейрофизиологических показателей в группах пациентов с НТКМ с различной динамикой уровня сознания

Показатели	Кластер 1			Кластер 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Средняя частота тета-колебаний F3, Гц	6,0	5,3	6,5	5,5	5,3	5,9	589	0,001
Мощность альфа-колебаний O1, мкВ ²	17	11	27	9	5	15	573	0,001
Средняя частота альфа-колебаний O2, Гц	10,2	9,8	10,5	10,0	9,7	10,3	721	0,018
Когерентность альфа-колебаний O1O2	0,70	0,60	0,77	0,58	0,50	0,69	667	0,005
Средняя частота общей когерентности O1O2, Гц	16,6	15,5	17,4	15,5	14,3	16,9	741	0,028
A P2N2 F4, мкВ	10	5	14	7	2	11	541	0,034
A N2P3 Fz, мкВ	13	6	12	7	3	14	529	0,025

Данные феномены отражают снижение уровня активации головного мозга и являются типичными нейрофизиологическими коррелятами угнетения сознания. При этом в группе пациентов с благоприятным течением острого периода геморрагического инсульта выявлен достоверно более высокий уровень межполушарной когерентности ЭЭГ сигнала и средней частоты когерентности [Schorr B., Schlee W., Arndt M., Bender A., 2016]. Недостаточность механизмов опознания и принятия решения по отношению к предъявляемому сигналу в группе пациентов с неблагоприятной динамикой уровня сознания отражается снижением амплитуды N2 и P3 компонента когнитивного вызванного потенциала P300. Достоверных различий по показателям ВСР не выявлено. Нами также был проведён анализ корреляций отдельных нейрофизиологических показателей и общего балла ШКГ у пациентов с различной динамикой уровня сознания: данные представлены в таблице 3 и 4.

Таблица 3 – Корреляции между балльной оценкой ШКГ и отдельными нейрофизиологическими показателями в группе 1 пациентов

№	Показатель	Rs	p
1	Шкала комы Глазго, 1 сутки – средняя частота альфа-колебаний O1	0,431	0,005
2	Шкала комы Глазго, 1 сутки – средняя частота альфа-колебаний O2	0,367	0,002

Как следует из таблицы 3 определяются единичные корреляции, отражающие роль сохранного основного ритма (альфа-колебаний) в затылочных отведениях при более высоком уровне сознания как психофизиологической функции.

В группе пациентов 2, количество корреляций значительно увеличивается: положительные корреляции мощности и частоты альфа- и бета1-колебаний указывают на роль основного коркового ритма и активирующих стволовых влияний в обеспечении адекватного уровня сознания; при этом данные показатели имеют и прогностическое значение, коррелируя с уровнем ШКГ на 3 сутки и 14 сутки наблюдения.

Таблица 4 – Корреляции между балльной оценкой ШКГ и отдельными нейрофизиологическими показателями в группе 2

№	Показатель	Rs	p
1	ШКГ 1 сутки – мощность бета-1 колебаний F3	0,359	0,043
2	ШКГ 3 сутки – средняя частота тета-колебаний F4	-0,534	0,002
4	ШКГ, 14 сутки – СКО ВСР	0,407	0,025

Индикатором угнетения сознания (отрицательные корреляции с уровнем ШКГ) является мощность и частота тета-колебаний в лобных отведениях, характеризующая роль медленно-волновой составляющей спектра. Специфической корреляцией является связь СКО ВСР и ШКГ на 14 сутки; возможно, данная связь указывает на компенсаторную роль активации парасимпатического контура вегетативной нервной системы в определении динамики уровня сознания, что отражает защитную роль парасимпатических влияний, учитывая роль пароксизмальной симпатической гиперактивности в неблагоприятных исходах.

Нами также проводился анализ корреляций между отдельными группами показателей у пациентов с различной динамикой уровня сознания. При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с благоприятной динамикой уровня сознания описано 19 статистически достоверных парных линейных корреляций между анализируемыми физиологическими показателями; в группе пациентов с неблагоприятной динамикой сознания - 12 корреляций. Выявляется большая сопряженность показателей ЭЭГ с характеристиками потенциала P300 в группе пациентов с благоприятной динамикой уровня сознания; при этом в группе пациентов с неблагоприятной динамикой уровня сознания меньшее число корреляционных взаимосвязей отражает уменьшение сопряженности деятельности нейрофизиологических механизмов и, возможно, соответствующий нейрофизиологический паттерн, нарушение сознания в этой группе пациентов [Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С. и др., 2011].

Кроме того нами была предложена модель логит-регрессионного анализа, позволяющая описать взаимосвязи между нейрофизиологическими и нейровизуализационными показателями и благоприятной или неблагоприятной динамикой уровня сознания на основе бинарной классификации.

Независимые переменные модели включали 2 показателя: объём гематомы и частоту тета-колебаний в лобных отведениях (F3). Использовалась функция потерь максимального правдоподобия, модель оказалась статистически достоверной: критерий хи-квадрат 25,7; $p=0,0001$.

Процент верных распределений пациентов на основе предложенной модели в группу с благоприятной динамикой уровня сознания составил 83%, в группу с неблагоприятным течением только 65%, то есть более сложной задачей для данной модели оказалось выделение пациентов с неблагоприятной динамикой уровня сознания. Объём гематомы является наиболее значимым предиктором исходов острого периода НТКМ, при этом нарастание медленно-волновой активности на ЭЭГ отражает снижение уровня активации головного мозга [Kaplan P.W., Rossetti A.O., 2011].

Кроме того, нами были выделены группы пациентов с летальным исходом в острый период НТКМ, и выживших: выжившими оказались 58 человек; погибли вследствие отёка-набухания головного мозга 38 человек.

Модели, основанные на искусственных нейронных сетях, создавались в автоматическом режиме при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru. При использовании полного комплекса показателей был создан многослойный персептрон с 31 входным нейроном, 4 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными; производительность обучения составила 100%, контрольной выборки 85%, тестовой – 100%. Среди нейровизуализационных показателей наибольшее значение имели локализация гематомы; среди нейрофизиологических мощность тета-колебаний как медленно-волновой составляющей ЭЭГ в F4, а также характеристики недостаточности механизмов опознания и принятия решения по отношению к стимулу (показатели потенциала P300). Были оценены особенности взаимосвязей отдельных

нейрофизиологических показателей в группах пациентов, выживших в острый период НТКМ и погибших (рисунок 3).

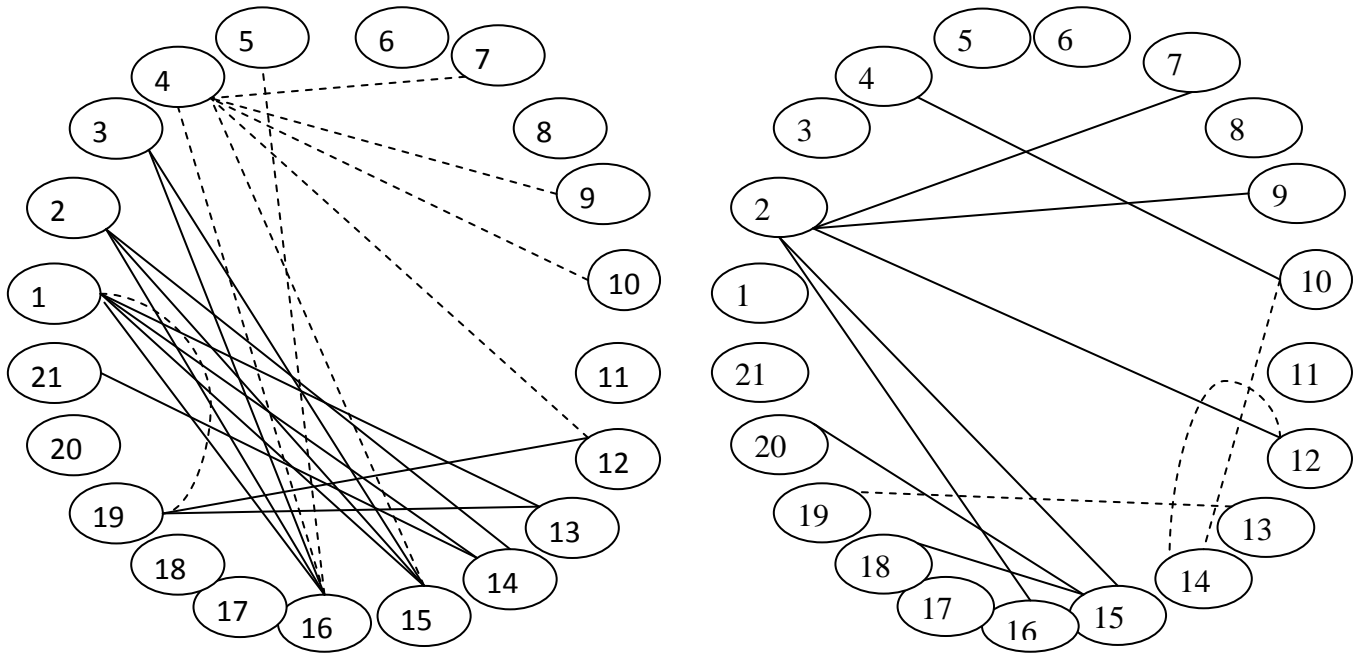


Рисунок 3 – Графические модели взаимосвязи нейрофизиологических показателей в группе пациентов, выживших в острый период заболевания (слева) и погибших (справа)

Анализ корреляционных взаимосвязей между нейрофизиологическими показателями выживших и погибших пациентов в остром периоде НТКМ позволил выявить снижение числа и силы корреляционных связей в группе погибших пациентов, что отражает распад внутрисистемных отношений в данной группе.

ВЫВОДЫ

1. Методы многомерной статистики позволяют выделить группы пациентов с супратенториальными гематомами неоднородными по течению: с относительно благоприятной динамикой неврологического статуса и группу с неблагоприятной динамикой, проявляющейся нарастанием уровня очаговой неврологической синдромологии, гибелью пациентов в остром периоде заболевания.

2. Выделены нейрофизиологические корреляты неблагоприятного течения острого периода нетравматических полушарных

гематом супратенториальной локализации, а именно увеличение медленно-волновой активности по данным электроэнцефалографии, нарушение механизмов детекции предъявляемых стимулов, а также избыточная активация симпатического отдела автономной нервной системы; среди клинко-лабораторных показателей наибольшее значение имеет повышенный уровень глюкозы крови.

3. Взаимосвязи клинко-нейрофизиологических показателей в группах пациентов с неблагоприятным течением острого периода внутримозговых нетравматических кровоизлияний характеризуются увеличением сопряжённости деятельности отдельных нейрофизиологических механизмов, ограничением функциональных резервов.

4. Алгоритмы, основанные на технологии логит-регрессионного анализа и технологии искусственных нейронных сетей, позволяют эффективно прогнозировать динамику очаговой неврологической синдромологии, уровень сознания, а также выживаемость пациентов.

5. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного течения острого периода супратенториальных гематом являются показатели мощности медленно-волновой активности электроэнцефалографии в тета-диапазоне, снижение когерентности альфа и бета-колебаний по данным количественной электроэнцефалографии; показатели межпиковой амплитуды P2N2 потенциала P300 в лобных отведениях как характеристики недостаточности активации ассоциативных зон коры и показатели механизмов вегетативной регуляции, а также данные нейровизуализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценку гетерогенности группы пациентов в остром периоде нетравматических внутримозговых гематом супратенториальной локализации целесообразно осуществлять на основе мультипараметрической характеристики неврологического статуса с

применением как методов многомерной статистики, так и экспертных оценок.

2. Целесообразно проводить комплексную нейрофизиологическую оценку с применением методов электроэнцефалографии, регистрации когнитивных вызванных потенциалов, анализа variability сердечного ритма, для более точной характеристики групп с благоприятным и неблагоприятным течением острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

3. Анализ взаимосвязи показателей электроэнцефалограмм, потенциала P300, показателей variability сердечного ритма, позволяет оценить степень сопряженности в деятельности регуляторных механизмов и функциональные резервы в группах с различным течением острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

4. Следует использовать созданные и обученные искусственные нейронные сети, на основе выделенного комплекса нейрофизиологических показателей, в комбинации с нейровизуализационными и клинко-лабораторными данными, которые позволяют прогнозировать динамику уровня сознания, очаговой неврологической синдромологии, а также выживаемости в остром периоде нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

5. Целесообразно включать в набор предикторов, определяющих особенности течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации как нейрофизиологические данные (показатели электроэнцефалограмм, потенциала P300, характеристики variability сердечного ритма), так и данные нейровизуализации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Исследование и разработка данной темы имеют дальнейшие перспективы в направлении изучения особенностей нейрофизиологических характеристик пациентов с нетравматическими

полушарными гематомами. Исследование нейрофизиологических предикторов течения и исходов заболевания играет большую роль в усовершенствовании помощи пациентам с нетравматическими полушарными гематомами на всех этапах диагностики и лечения.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зорин Р.А. Вегетативное обеспечение целенаправленной деятельности и ее результативность у практически здоровых лиц / Р.А. Зорин, Ю.И. Медведева, И.С. Курепина, М.М. Лапкин, В.А. Жаднов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т.7, № 1. – С. 38-45.
2. Курепина И.С. Предикторы неоднородности течения острого периода полушарного геморрагического инсульта и особенности вегетативного обеспечения / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2019. – № 8. – С. 46-51.
3. Курепина И.С. Геморрагический инсульт: нейрофизиологические предикторы острого периода / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. –Т. 5, №. 5. – С. 47-52.
4. Курепина И.С. Неоднородность течения острого периода геморрагического инсульта: анализ при помощи методов многомерной статистики / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин, Г.А. Леонов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т.9, №. 1. – С. 59 - 67.
5. Kurepina I.S. Neurophysiological and Neuroimaging Correlates of the Consciousness' Dynamic in Acute period of Parenchymal Hemorrhagic Stroke / I.S. Kurepina, R.A. Zorin, V.A. Zhadnov, O.A. Sorokin // P J M H S. – 2020. - Vol. 14, №. 1. – P. 474-476.
6. Курепина И.С. Оценка вегетативного обеспечения целенаправленной деятельности у здоровых лиц / И.С. Курепина, Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов // VI Научно-практическая конференция с международным участием клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация – 2018. – С. 93.
7. Курепина И.С. Прогнозирование динамики уровня сознания у пациентов в остром периоде нетравматических внутримозговых гематом супратенториальной локализации на основе нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей // И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // Конгресс с международным участием XXI Давиденковские чтения. – 2019. – С. 155-156.
8. Курепина И.С. Предикторы неоднородности течения острого периода геморрагического инсульта / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // V Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. – 2019. – С. 70-71.

9. Курепина И.С. Особенности вегетативного обеспечения острого периода геморрагического инсульта и его предикторы / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // VII Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». – 2019. – С. 39.

10. Курепина И.С. Особенности вегетативного обеспечения при геморрагическом инсульте / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // VI Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. – 2020. – С. 88-91.

11. Курепина И.С. Критерии неоднородности течения острого периода полушарного геморрагического инсульта на основе C&RT анализа / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // XI Всероссийский съезд неврологов и IV конгресс национальной организации по борьбе с инсультом. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. – С. 432.

12. Курепина И.С. Нейрофизиологические аспекты геморрагического инсульта / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // VIII Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». – 2020. – С. 73-75.

13. Курепина И.С. Нейрофизиологические изменения у пациентов в остром периоде геморрагического инсульта / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // XVI международный междисциплинарный конгресс. Нейронаука для медицины и психологии. – 2020. – С. 290.

14. Курепина И.С. Неоднородность острого периода нетравматических гематом супратенториальной локализации на основании нейровизуализационных и клинических данных. / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.А. Сорокин // XIX Всероссийская научно-практическая конференция. «Поленовские чтения». – 2020. – С. 118.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВП – вызванные потенциалы

BCP – вариабельность сердечного ритма

НТКМ – нетравматическое кровоизлияние в головной мозг

СКО BCP - среднее квадратичное отклонение динамического ряда кардиоинтервалов

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭЭГ – электроэнцефалография

NIHSS – шкала инсульта национального института здоровья

R-R – кардиоинтервалы

VLF – очень низкочастотная составляющая спектра вариабельности R-R интервалов