

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУРЕПИНА

Инна Сергеевна

Клинико-нейрофизиологические предикторы течения острого периода
нетравматических внутримозговых супратенториальных кровоизлияний

3.1.24. Неврология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
ЗОРИН Роман Александрович

РЯЗАНЬ – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	15
1.1. Социально-экономические, клинические аспекты течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.....	15
1.2. Факторы риска и предикторы течения нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации: фундаментальные механизмы, клинические и лабораторные данные	18
1.3. Данные нейровизуализации как предикторы течения острого периода нетравматических гематом супратенториальной локализации.....	30
1.4. Нейрофизиологические показатели в определении прогноза течения острого периода кровоизлияний супратенториальной локализации	32
1.5. Методы многомерной статистики в определении характера течения острого периода кровоизлияний супратенториальной локализации	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Дизайн клинического исследования	46
2.2. Объект обследования.....	46
2.3. Методы исследования.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
3.1. Результаты C&RT анализа, дискриминантного и кластерного анализа: выделение однородных групп пациентов по характеру течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.....	65
3.2. Сравнительная характеристика нейрофизиологических, нейровизуализационных и лабораторных показателей в группах с различной клинико-неврологической динамикой в остром периоде нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации	72
3.3. Внутрисистемные корреляции в группах исследуемых	86

3.4. Прогнозирование течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации на основе технологии ИНС	93
3.5. Анализ нейрофизиологических показателей, внутрисистемных отношений, решение задачи прогнозирования в группах пациентов с различной динамикой уровня сознания. Предикторы выживаемости и гибели пациентов в остром периоде кровоизлияний супратенториальной локализации	96
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136

ВВЕДЕНИЕ

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 [85, 134, 136, 269, 271]. Тяжесть течения острого периода кровоизлияний супратенториальной локализации определяется в первую очередь высокой летальностью: по данным разных авторов она варьирует от 38 до 73%, 30–дневная летальность составляет 44–52% и при этом половина пациентов умирает в течение первых трех суток [48]. С 2008 по 2016 г. смертность от инсульта в Российской Федерации снизилась на 45% и составила 123 случая на 100 тыс. населения, в то время, как в период с 2000 по 2016 г. этот показатель составлял 190,8 случаев на 100 тысяч населения [49].

Поскольку супратенториальные кровоизлияния имеет большую степень тяжести, чем ишемический инсульт, неблагоприятные исходы непропорционально выше: 49% всех смертей и, приблизительно, 42% (47 миллионов) инвалидизации во всем мире каждый год [133].

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 [201].

Среди факторов риска, предикторов течения и исходов нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации выделяют клинические, нейровизуализационные и лабораторные [109, 239]. При этом остаётся недооценённой роль нейрофизиологических предикторов, являющихся как

коррелятом очаговых неврологических нарушений, расстройств интегративных психофизиологических функций, и в первую очередь сознания, так и показателями, отражающими функционирование различных механизмов нервной регуляции (активирующих и деактивирующих стволовых влияний, ассоциативных зон коры, механизмов вегетативной регуляции), играющих значительную роль в динамике развития неврологического дефицита в острый период геморрагического инсульта [2].

Клинические проблемы, возникающие в процессе диагностики и лечения полушарных гематом супратенториальной локализации во многом связаны с решением проблемы прогнозирования, то есть вероятностного суждения о дальнейшем течении и исходе расстройства в отношении жизни, восстановления функции и трудоспособности больного [35].

В связи с этим, прогнозирование течения острого периода гематом супратенториальной локализации, в форме нетравматического полушарного кровоизлияния, является важной прикладной задачей, решение которой должно основываться не только на клинических показателях, данных нейровизуализации, но и на нейрофизиологических показателях.

Степень разработанности темы исследования

В современной литературе, при оценке прогноза супратенториальных нетравматических кровоизлияний, часто учитываются преимущественно нейровизуализационные данные (объем гематомы при первоначальном осмотре, продолжающееся кровотечение, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, локализация гематомы) и клиничко-неврологические характеристики пациента [170].

При большом количестве исследований в данной сфере, такие факторы прогноза острого периода нетравматических гематом супратенториальной

локализации как нейрофизиологические показатели изучены в существенно меньшей степени. Практически не определена взаимосвязь клинических изменений, спектральных характеристик электроэнцефалографии в остром периоде, variability сердечного ритма, изменений гемореологии и гемостаза с прогнозом данного заболевания.

Цель исследования

Определение комплекса клиничко-нейрофизиологических, нейровизуализационных и клиничко-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 клиничко-лабораторных данных, описать характеристики, типичные для групп с различным течением острого периода нетравматических гематом супратенториальной локализации.

3. Охарактеризовать особенности взаимосвязей клиничко-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 локализацией на основе нейрофизиологических данных, данных нейровизуализации, клинико-лабораторных данных.

5. Выделить и ранжировать в порядке значимости нейрофизиологические, клинико-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.

Выделен комплекс нейрофизиологических, нейровизуализационных и клинико-лабораторных предикторов и коррелятов, определяющих течение острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

Определен комплекс нейрофизиологических характеристик, характеризующих неблагоприятное течение острого периода внутримозговых

кровоизлияний супратенториальной локализации, включающий увеличение медленно-волновой активности по данным количественного анализа электроэнцефалограмм, недостаточность активации ассоциативных зон коры, определяющих детекцию стимула и принятие решения по отношению к нему. Данные параметры в комплексе с нейровизуализационными, клиничко-лабораторными данными позволяют описать специфические характеристики соответствующих групп пациентов.

Описаны особенности взаимосвязи нейрофизиологических показателей в группах с различным течением острого периода нетравматических гематом супатенториальной локализации, при этом группы с относительно благоприятным течением характеризуются меньшей сопряженностью деятельности отдельных нейрофизиологических механизмов и функциональной нагрузкой на регуляторные системы; в то же время неблагоприятная динамика уровня сознания предполагает распад взаимосвязи отдельных механизмов деятельности регуляторных систем.

Предложены алгоритмы, позволяющие на основе комплекса нейрофизиологических, нейровизуализационных, клиничко-лабораторных показателей, технологии логит-регрессионного анализа и искусственных нейронных сетей 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 клинико-лабораторных показателей, ассоциированных с относительно благоприятным и неблагоприятным течением острого периода первичных нетравматических внутримозговых гематом супратенториальной локализации.

Выявленная специфика взаимосвязи физиологических показателей, в группах с нетравматическими кровоизлияниями супратенториальной локализации, может быть использована для оценки физиологической стоимости деятельности, а также функциональных резервов в данных группах обследуемых.

Предложены алгоритмы, основанные на технологии машинного обучения, позволяющие на основе комплекса нейрофизиологических,

нейровизуализационных и клинико-лабораторных данных прогнозировать особенности течения острого периода нетрауматических кровоизлияний супратенториальной локализации, а также выживаемость данной группы пациентов.

Внедрение в практику

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.

Методология и 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 variability сердечного ритма), лабораторные (общий анализ крови, газовый состав крови, коагулограмма, биохимический анализ крови), статистические методы, методы моделирования с использованием технологии искусственных нейронных сетей.

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, психофизиологического, клинического исследований, соответствующих поставленной цели и задачам; комплексным использованием методов статистической обработки данных на основе современного пакета статистических программ Statistica 10.0 Ru.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основываются на убедительных фактических данных, представленных в приведенных таблицах и рисунках.

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).

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.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно выполнены обзор и анализ литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Отбор пациентов с учетом критериев включения и исключения из исследования проведен лично автором. Самостоятельно выполнено клиническое обследование (оценка неврологического дефицита по шкалам: шкала комы Глазго, шкала

инсульта национального института здоровья (NIHSS), Coma recovery scale (CRS), шкала Бартела, расширенная ШКГ; оценка РКТ головного мозга и лабораторных показателей). Основная работа по проведению и анализу результатов инструментального обследования больных, включая выполнение электроэнцефалографии, регистрацию потенциала Р300, регистрацию и анализ variability сердечного ритма. Самостоятельно сформирована электронная база данных, проведен статистический анализ полученных результатов. Выполнено написание диссертации и научных публикаций по теме исследования.

Структура и объем работы

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 255 иностранных и 61 отечественный. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Социально-экономические, клинические аспекты течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации

Американская кардиологическая ассоциация / Американская ассоциация инсульта (АНА / ASA) определяет нетравматическое кровоизлияние головного мозга (НТКМ) как очаговое скопление крови в паренхиме мозга или желудочковой системе, которая не является результатом черепно-мозговой травмы. НТКМ часто называют «спонтанным», «нетравматическим» или «первичным» [273]. В целом внутримозговые гематомы супратенториальной локализации являются видом нарушения мозгового кровообращения, при котором возникает повреждение мозговой ткани вследствие разрыва артерии с кровотечением в мозговую ткань, под оболочки или в желудочковую систему [9].

По данным ВОЗ НТКМ по-прежнему занимает второе место в мире среди причин смертности: в 2011 г. смертность от НТКМ составила 6,2 млн человек. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23%). Ежегодная смертность от инсульта в Российской Федерации составляет 374 человека на 100000 населения; заболеваемость внутримозговыми гематомами составляет 5-40 на 100000 человек. Согласно статистическим исследованиям American Heart Association у 7,2 миллионов американцев старше 20 лет зафиксировано нарушение мозгового кровообращения за период 2011 – 2014 г.

Каждый год около 795000 человек переносят первый или рецидивирующий инсульт. Примерно 610 000 из них – впервые выявленная гематома [1]. Из всех

инсультов 87% – это ишемические инсульты; 10% - геморрагические инсульты и 3% – субарахноидальные кровоизлияния [85].

НТКМ является важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации при данном заболевании [2]. НТКМ является вторым по распространенности типом инсульта, что составляет 10–50% случаев острых нарушений мозгового кровообращения, в зависимости от населения, расы и региона. Диапазон летальности при данном заболевании составляет от 35% в течение 7 дней до 59% в течение одного года. Половина смертельных случаев происходит в течение 48 часов после появления первых клинических симптомов. У оставшихся в живых пациентов часто сохраняется тяжелая инвалидность, менее чем у 40% пациентов возвращается функциональная независимость [205].

Отмечается, что в Российской Федерации с 2000 по 2016 год снизилась смертность от цереброваскулярных заболеваний – с 318 до 190 случаев на 100 тысяч населения. Согласно данным эпидемиологического исследования с 2008 по 2016 годы смертность от инсультов среди мужчин снизилась на 45% - составила 123 случая на 100 тысяч населения. Ежегодно в России диагностируется более 400 тысяч инсультов. Лишь 8-10% из них оказываются относительно лёгкими и заканчиваются восстановлением нарушенных функций в первые три недели заболевания. По сведениям Федеральной службы государственной статистики, в структуре общей смертности населения доля инсульта составляет 21%. По оценкам экспертов в 2013 году инсульт в нашей стране обусловил потерю 5,3 миллиона лет полноценной жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смертности [49].

Первичные внутримозговые кровоизлияния супратенториальной локализации составляют до 85% всех форм НТКМ и наиболее часто ассоциированы с артериальной гипертензией или с церебральной амилоидной

ангиопатией [10, 76]. Вторичные внутримозговые кровоизлияния ассоциированы с наличием и разрывом аневризм сосудов головного мозга, артерио-венозными мальформациями, коагулопатиями (в том числе вторичными вследствие приёма антикоагулянтов), васкулопатиями, кровоизлияниями в опухоли [114, 126].

В соответствии с локализацией выделяют следующие **типы геморрагического инсульта**: 1) субарахноидальное кровоизлияние, которое в большинстве случаев вызвано разрывом аневризмы; 2) внутримозговое кровоизлияние, развивающееся при кровоизлиянии в паренхиму мозга; 3) вентрикулярное кровоизлияние; 4) смешанные формы [58].

В подавляющем большинстве случаев (до 90%) гематомы локализуются в супратенториальных отделах мозга. Среди паренхиматозных различают лобарные, латеральные, медиальные и смешанные внутримозговые гематомы. Лобарными называют кровоизлияния, при которых кровь не выходит за пределы коры и белого вещества соответствующей доли или долей головного мозга, что составляет около 20% от всех случаев. Кровоизлияния в подкорковые ядра (кнаружи от внутренней капсулы) принято обозначать как латеральные подкорковые гематомы (40%), а кровоизлияния в таламус, как медиальные субкортикальные гематомы (кнутри от внутренней капсулы) – 30% от всех случаев. На практике чаще всего встречаются смешанные внутримозговые гематомы, когда кровь распространяется в пределах нескольких анатомических структур. Следует отметить, что кровоизлияния в медиальные отделы больших полушарий мозга, а также гематомы задней черепной ямки приблизительно в 30% случаев сопровождаются прорывом крови в желудочковую систему. Важно, что большая часть субкортикальных гематом ассоциирована с артериальной гипертензией; вторая по значимости первичная форма НТКМ связана с амилоидной ангиопатией и характеризуется поражением лептоменингеальных и кортикальных сосудов.

Однозначно установлено, что внутрижелудочковое кровоизлияние ассоциировано с более высокой смертностью, при этом ряд исследователей указывает на тот факт, что динамический процесс диапедезного внутрижелудочкового кровоизлияния присутствует у 38% пациентов с НТКМ в начале заболевания и у 45% в течение заболевания [100].

Распределение гематом по объему весьма условно. Принято деление на небольшие (до 20-30 мл; диаметр по данным РКТ не более 3 см), средние (от 20 мл до 50-60 мл, диаметр по РКТ 3-4,5 см) и большие (более 50-60 мл, диаметр по РКТ более 4,5 см) гематомы [14].

Следует отметить, что клинические задачи, возникающие в процессе диагностики и лечения нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации, во многом связаны с решением проблемы прогнозирования, то есть вероятностного суждения о дальнейшем течении и исходе расстройства в отношении жизни, восстановления функции и трудоспособности больного.

1.2. Факторы риска и предикторы течения нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации: фундаментальные механизмы, клинические и лабораторные данные

Наиболее фундаментальными предикторами течения и исходов острых нарушений мозгового кровообращения являются системные и региональные церебральные сосудистые реакции, а также тканевые реакции вещества мозга на фактор повреждения.

Как показывают результаты ранее проведенных исследований, морфология артериальных сосудов мозга более чем в половине случаев отличается от общепринятой нормы [40, 47, 59,].

Несомненно определяющая роль системных гемодинамических характеристик, в том числе среднего артериального давления, в патологических и компенсаторных реакциях при геморрагическом инсульте, при высокой значимости механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения [95, 196].

Ауторегуляция в системе мозгового кровообращения опосредуется и модулируется несколькими механизмами, такими как церебральные миогенные вазомоторные реакции, парциальное артериальное давление углекислого газа в артериальной крови, уровень рН, механизмы нейрогенного контроля, а их целенаправленная коррекция является одним из эффективных подходов в тактике лечения пациентов в остром периоде инсульта. Примером данного подхода является коррекция церебральной ангиоспастической ишемии после субарахноидального кровоизлияния, вызывающей значительную отсроченную смертность после субарахноидального кровоизлияния [188]. В целом регулирование внутримозгового кровотока является интегративным феноменом, который тесно связан с функцией внешнего дыхания и системными гемодинамическими показателями [66, 259].

Первичные патоморфологические изменения сосудов, ассоциированные с внутримозговыми гематомами, включают липогиалиноз, микроаневризмы (милиарные аневризмы – аневризмы Шарко-Бушара), микроатеромы, артериолосклероз [192], фибриноидный некроз, амилоидоз стенки сосуда; аневризмы, артериовенозные мальформации [83].

При гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях чаще происходит разрыв пенетрирующих артерий, которые отходят от артерий большего калибра под прямым углом. Следует отметить, что эти же сосуды повреждаются при диабетических ангиопатиях и гипертензивных ангиопатиях, поражение которых лежит в основе хронической ишемии головного мозга [273]. Наиболее типична при этом субкортикальная (область подкорковых структур) локализация гематом

вследствие поражения лентикулостриарных ветвей. При церебральных амилоидных ангиопатиях наиболее типично развитие лобарных гематом [9].

После разрыва сосуда последующие патофизиологические процессы можно разделить на три фазы: (1) накопление экстраваскулярной крови, ведущее к образованию гематомы; (2) продолжение или возобновление кровотечения, приводящее к расширению гематомы; и (3) развитие перигематомального отека. Увеличение гематомы вследствие повторного кровотечения, привлекает внимание в последние годы из-за возможности терапевтических вмешательств, с применением гемостатических препаратов на ранней стадии спонтанного внутримозгового кровоизлияния. Показано, что внутримозговые гематомы супратенториальной локализации, увеличиваются в размере примерно на 33% у трети пациентов в пределах первых четырех часов от начала заболевания, еще у 12% пациентов гематома расширяется в течение следующих 20 часов; к клиническим факторам возможного расширения гематомы относится большой начальный объем гематомы, нечёткие контуры гематомы, хронические заболевания с дисфункцией печени, неконтролируемая гипергликемия [76].

Важно отметить, что прогрессирующее увеличение объёма гематомы является наиболее значимым предиктором неблагоприятного прогноза при геморрагическом инсульте; при этом в механизме данного процесса играет роль как продолжающееся кровотечение, так и вторичный лавинообразный разрыв артерий на периферии гематомы [193].

Роль роста гематомы при неблагоприятном прогнозе определяет ключевую роль механизмов гемостаза в компенсаторно-приспособительных реакциях при НТКМ [5].

Одним из ведущих патогенетических факторов, определяющих течение острого периода НТКМ, является перифокальный отёк мозговой ткани, который может наблюдаться как в острой, так и в подострой стадии геморрагического

инсульта. Отек обычно прогрессирует до 14 дней после начала инсульта. Однако, данные нейровизуализации (магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография), продемонстрировали, что отек играет незначительную роль в инициации перифокальной ишемии (в отличие от более значимой патофизиологической роли отека мозга при ишемическом инсульте). Считается, что перифокальный отёк может запускать механизм локальной гиперкоагуляции [173].

Клеточно-биологические и тканевые реакции при геморрагическом инсульте однотипны и опосредуются дефицитом пластических и энергетических субстратов, оксидантным стрессом, эксайтотоксичностью (с гиперактивностью комплекса NMDA-рецепторов), запуском кальциевого каскада, продукцией и дисбалансом цитокинов, а также прямым компрессионным действием гематомы на ткань или имбибицией тканей кровью, которые описываются как феномен трофической дисрегуляции и приводят к дистрофии, некрозу, апоптозу [46, 277, 221, 186]. Кроме того, кровоизлияние сопровождается спазмом артериол, плазматическим пропитыванием их стенок, изменением тонуса капилляров, появлением мелких периваскулярных геморрагий [57, 182].

Показана роль других нейротрансмиттерных систем в патогенезе, формировании клинической синдромологии и течении внутримозговых гематом, в том числе серотонинергических, ГАМК-ергических; отмечается роль стресс-протективных белков (белки теплового шока, HSP70) в компенсаторно-приспособительных реакциях [61, 144].

Таким образом, среди сосудистых, местных клеточных и тканевых факторов, влияющих на течение НТКМ, ведущее значение имеют патоморфологические изменения сосудистой стенки, механизмы ауторегуляции, определяющие реактивность сосудов, факторы, определяющие рост гематомы и выраженность периваскулярного отёка, а также местные как патологические

реакции (эксайтотоксичность, оксидантный стресс), так и защитные (активация экспрессии белков теплового шока, тромбоспондинов).

Наиболее доступны для оценки *клинические факторы и предикторы течения* острого периода НТКМ.

Факторы риска НТКМ традиционно разделяют на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам относят возраст (заболеваемость инсультом увеличивается экспоненциально с возрастом, каждое последующее десятилетие старше 55 лет приводит к удвоению риска инсульта, при этом в возрасте до 50 лет частота инсультов равномерно представлена между геморрагическим и ишемическим типами, но первый уменьшается с возрастом, в результате чего в большинстве случаев 85% всех инсультов имеют ишемическое происхождение); пол (мужчины имеют более высокий риск развития НТКМ чем женщины; однако, хотя риск инсульта выше у мужчин, чем у женщин, больше женщин умирает от инсульта вследствие большей продолжительности жизни; показано, что в целом, у женщин выявляется более тяжелое течение инсульта с более высокой частотой инвалидизации, постинсультной депрессии и деменции); этническая принадлежность [206]. К немодифицируемым факторам риска можно отнести некоторые патологические процессы и состояния: церебральная амилоидная ангиопатия, церебральные микрокровоизлияния, хронические заболевания почек [9, 131, 170].

К модифицируемым факторам риска относят артериальную гипертензию, некомпенсированную гипергликемию и сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, снижение уровня липопротеидов низкой плотности, приём антикоагулянтов и антиагрегантов, применение ряда наркотических препаратов с симпатомиметическим действием [79]. В настоящее время в оценке модифицируемых факторов риска особую роль приобретает оценка вариабельности артериального давления [56, 89].

Гипертония является наиболее важным изменяемым фактором риска развития инсульта с сильной, прямой, линейной взаимосвязью с формированием инсульта; эффективный контроль данного фактора позволяет предотвращать инсульт (по данным литературы до 20 000 инсультов в год во Франции и 51 000 в США [229, 90]). Считается, что высокое артериальное давление связано с расширением гематомы и плохими исходами, с нарастанием очаговой неврологической синдромологии, уровнем смертности и инвалидизации, однако терапевтический уровень для снижения артериального давления до конца не определён [262, 265].

Среди клинико-биохимических факторов течения НТКМ большую роль играет уровень холестерина: низкий уровень общего сывороточного холестерина является фактором риска развития геморрагического инсульта (в отличие от ишемического инсульта, для которого, наоборот, высокий уровень холестерина является фактором риска). Кроме того, измерение концентраций С-реактивного белка, являющегося индикатором воспалительного процесса на начальных стадиях в стенках сосудов, позволяет оценивать риск острых коронарных событий и инсультов в последующие 5-7 лет [8, 232].

Нарушение электролитного обмена, в том числе гипонатриемия, также значимо для определения течения НТКМ и связано с неадекватной секрецией антидиуретического гормона встречающегося при в 10-30% субарахноидальных кровоизлияний [25, 161, 193].

Исследование Snarska, показало, что гипергликемия при поступлении связана с ухудшением клинического исхода и, повышенным риском смерти пациентов с НТКМ [244].

Гипергликемия часто встречается во время острого периода инсульта и может возникнуть у пациентов с диабетом или без него [199, 244, 263]. Диабет увеличивает риск госпитализации и смерти у пациентов с НТКМ, но не в случае

ишемического инсульта. Farrohknia и др. сообщили, что средняя концентрация глюкозы в крови выше 6,2 ммоль/л (113 мг / дл) определили 30-дневную летальность у пациентов с инсультом [133]. Однако у пациентов, с предшествующим сахарным диабетом, повышенная смертность возникала при более высокой концентрации глюкозы 10,3 ммоль/л (185 мг / дл). Распространенность сахарного диабета оценивается на уровне 15% – 25% пациентов с ишемическим инсультом [118], а не диагностированный диабет и нарушение толерантности к глюкозе составляют 5–28% [222, 223]. То есть гипергликемия является независимым фактором риска неблагоприятного клинического исхода НТКМ [260].

Поиск молекулярных биомаркеров, определяющих тяжесть течения НТКМ, а также имеющих прогностическое значение является одним из актуальных направлений современной ангионеврологии.

Среди местных тканевых регуляторных факторов, в последнее время, внимание исследователей привлекает семейство тромбоспондинов (TSP1-TSP4), регулирующих межклеточные и внутриклеточные взаимодействия путем связывания с различными мембранными рецепторами, другими белками внеклеточного матрикса и цитокинами, и за счёт этого, опосредующих синаптогенез, ангиогенез, апоптоз, агрегацию тромбоцитов, в том числе при НТКМ [108, 168, 195, 248, 250,252].

Продемонстрирована роль тромбоспондина-1 (TSP-1) в определении тяжести и клинического исхода субарахноидальных кровоизлияний [242, 258]. Уровень TSP-1 рассматривается как независимый предиктор 1-недельной смертности, 6-месячной смертности, общей выживаемости и плохого прогноза после НТКМ [128], при этом значимость данного показателя на основе кривых операционных характеристик соответствует значимости оценке динамики National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) и объёма гематомы [128]. Более

высокой чувствительностью обладало определение концентрации уровня TSP-1 в спинномозговой жидкости; данный биомаркер считается одним из наиболее прогностически значимых предикторов течения НТКМ [108, 147, 238].

В качестве других молекулярно-биологических индикаторов развития НТКМ, предложено определение NDKA (нуклеозиддифосфокиназы) и PARK7, продемонстрировавших высокую чувствительность в первые 3 часа от возникновения любого типа инсульта (54–91 % для PARK7 и 70–90 % для NDKA) [68], однако повышение концентрации PARK7 не позволяло дифференцировать ишемический инсульт от геморрагического [68].

В качестве возможных биомаркеров предлагается определение галактена-3, имеющего сильные корреляции с уровнем С-реактивного белка, объемом гематомы [282]. Биомаркер продемонстрировал высокий уровень связи со смертностью в течение 6 месяцев после возникновения НТКМ. Данный биомаркер наряду с балльной оценкой неврологических нарушений на основе NIHSS, объёма гематом предложен для оценки исходов инсульта [62, 249]

В качестве других биомаркеров предложены уровень GFAP (биомаркер, указывающий на НТКМ в течение 6 часов с момента появления симптомов с чувствительностью 79% и специфичностью 98%) для дифференциации НТКМ от ишемического [139, 67].

Протеин S100B играет большую роль в диагностике и прогнозировании неврологических расстройств, связанных с эксайтотоксичностью глутамата и астроглиозом [78, 183, 226]. Повышенные уровни тау-белка в сыворотке крови были продемонстрированы у пациентов после НТКМ, а также при легкой и тяжелой ЧМТ [175].

Предложены диагностические панели, например, Triage Panel Stroke, включавшей D-димер, мозговой натрийуретический пептид (BNP), MMP-9 (матриксная металлопротеиназа-9) и S-100b протеин. Данная панель показала

высокую чувствительность — 86 % и низкую специфичность — 37 % для дифференциальной диагностики инсульта [39, 189, 261].

Антикоагулянтная терапия увеличивает риск НТКМ в 5 раз, что непосредственно коррелирует с выраженностью антикоагулянтного эффекта; тем не менее, большинство, связанных с варфарином НТКМ, происходят при значениях международного нормированного ответа (МНО) в пределах обычного терапевтического диапазона. Показано, что средний возраст пациентов с варфарин-ассоциированным НТКМ находится в пределах 70 лет. Почти у половины пациентов гематома медленно увеличивается в начальные 12-24 часа с сопутствующим прогрессированием неврологического дефицита. Более того, показано, что увеличение гематомы в период от 6 до 12 часов от манифестации чаще всего связано с применением антикоагулянтов [65, 187]. Внутрочерепные гематомы, ассоциированные с антикоагулянтами, обычно имеют более неблагоприятный прогноз, до 76% пациентов либо умирают, либо навсегда теряют трудоспособность.

В последнее время все чаще выявляются внутримозговые гематомы супратенториальной локализации, связанные с пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К. В небольшом наблюдательном исследовании пациенты с NOAC-ассоциированным внутримозговыми гематомами по сравнению с пациентами с варфарин-ассоциированным НТКМ имели меньшие объемы внутримозгового кровоизлияния и лучшую динамику клинической картины [279].

Среди вредных привычек как факторов риска симпатомиметические препараты, такие как кокаин, являются факторами риска развития НТКМ, и пациенты, активно использующие кокаин, имеют более высокий шанс развития инсульта, а также худшие прогнозы [100, 207].

Специфичность клинических данных в диагностике НТКМ не высока. Как правило, начало НТКМ острое, возможно подострое начало с прогрессированием клинической синдромологии в течение нескольких часов [9]. Клинические синдромы, которыми проявляется НТКМ принято разделять на общемозговые (внутричерепная гипертензия, расстройство сознания по глубине, менингеальный синдром), очаговые синдромы, в отдельную группу выделяют дислокационные феномены [136]. При этом очевидна роль очаговых расстройств в топической диагностике поражения, верифицируемого при дальнейшей процедуре нейровизуализации, общемозговые и дислокационные синдромы остаются определяющими в описании тяжести общего состояния пациента, коррелируя в определённой степени с выраженностью кровотечения [70,132, 204, 262].

Особое значение в качестве клинических коррелятов тяжести течения имеет уровень сознания у пациентов. Многие авторы ассоциируют угнетение сознания с дисфункцией ретикулярной формации стволовых структур головного мозга [179, 247]. Следует отметить, что ряд авторов связывает регресс расстройств сознания с лизированием крови и уменьшением объема гематомы, однако показано, что при таламических кровоизлияниях в основе нарушения сознания лежит недостаточность активирующих влияний ретикулярной формации ствола [9].

Острые симптоматические приступы имеют большую встречаемость при НТКМ по сравнению с ишемическим, при этом ряд авторов ассоциирует большую частоту развития приступов с увеличением объёма гематомы и преимущественно лобарной её локализацией [213].

Как правило, нарастание как очаговой, так и общемозговой неврологической симптоматики, а также появление признаков дислокационного синдрома в клинической неврологии связывают с увеличением объёма гематомы или увеличением перифокального отёка. При этом отёк головного мозга,

внутричерепная гипертензия, дислокационные расстройства являются потенциально курабельными состояниями [251].

Наиболее значимыми прогностическими предикторами неблагоприятного исхода при НТКМ, являются низкая оценка по шкале комы Глазго, возраст от 80 лет и больше, низкая масса тела, а также ряд соматических заболеваний (хронические заболевания почек) [9].

Предложено большое количество шкал, позволяющих оценить прогноз развития внутримозговых гематом, динамику течения НТКМ. Так, шкала SICN позволяет прогнозировать вероятность НТКМ на основе группы клинических признаков и данных нейровизуализации (возраст, пол, факторы наличия гипертензии и свёртываемости крови, ряд знаков по данным бесконтрастной РКТ) с выделением низкой, умеренной, высокой вероятности [123]. Хорошо известна шкала Hunt-Hess для оценки тяжести состояния пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, основанная на оценке выраженности менингеального синдрома, очаговой неврологической синдромологии и уровня сознания [9], шкала функциональной независимости после НТКМ (ICH Func Score), основывающаяся преимущественно на оценке объёма внутримозгового кровоизлияния, возрасте, локализации гематомы (лобарное, латеральное, капсулярное, медиальное, субтенториальное), уровня сознания, наличии когнитивных нарушений до внутримозгового кровоизлияния [9]. Предполагается оценка процента достижения функциональной независимости на основе балльной оценки вышеперечисленных параметров [233].

Шкала оценки смертности после внутримозгового кровоизлияния (Intracerebral hemorrhage Score - ICH) учитывает наряду с нейровизуализационными факторами (объём гематомы, наличие внутримозгового кровоизлияния, субтенториальных кровоизлияний) также и клинические факторы (уровень балльной оценки по шкале комы Глазго, возраст) [113, 162].

Шкала инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) является наиболее часто используемой шкалой оценки инсульта в рутинной клинической практике и клинических испытаниях. Несмотря на большой успех, у данной шкалы есть и недостатки. Например, она содержит элементы с низкой надежностью и подвергалась критике за свою избыточность и сложность, однако общая надежность NIHSS очевидна [87]. Элементы с более низкой надежностью NIHSS включают оценку функции лицевого нерва, атаксию, дизартрию и уровень сознания: среди более чем 15000 человек, прошедших онлайн-сертификацию NIHSS, пункты NIHSS с более низкой межэкспертной надежностью включали паралич мимических мышц ($k = 0,25$), атаксию ($k = 0,15$), уровень сознания ($k = 0,43$), дизартрию ($k = 0,46$) и глазодвигательные функции ($k = 0,44$). Эти элементы NIHSS с низкой межэкспертной надежностью также были выявлены в испанской, итальянской и китайской версиях шкалы [142]. Шкала включает оценку сознания, движения глазных яблок, изменения полей зрения, парез мимической мускулатуры, движения в верхних и нижних конечностях, атаксию, дизартрию, афазию, агнозию.

Изначально шкала восстановления после комы (Coma Recovery Scale — CRS) была разработана в 1991 г. J. Giacino и соавт. [146] для отслеживания минимальных изменений состояния пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы и определения прогноза. Тогда она использовалась для оценки динамики состояния больного и эффективности его реабилитации в остром периоде после выхода из комы и получила широкое распространение в США. Теперь с помощью CRS-R стало возможно не только отслеживать динамику минимальных изменений состояния, но и проводить полноценный осмотр и дифференциальную диагностику. Пересмотренный вариант шкалы стал использоваться не только в США и англоязычных странах, но и в других регионах мира. В Европе были проведены валидационные исследования с переводом CRS-R и адаптацией шкалы

на местные языки [88, 105]. Специалистами ФГБНУ «Научный центр неврологии» была разработана русскоязычная версия CRS-R. Этот вариант шкалы был согласован с разработчиком оригинальной версии, профессором J. Giacino (США).

Было проведено исследование валидности шкалы [145]. Шкала разделена на 6 функциональных блоков (подшкал): слуховая, зрительная, двигательная, вербальная функции, коммуникация и бодрствование [48].

1.3. Данные нейровизуализации как предикторы течения острого периода нетравматических гематом супратенториальной локализации

Данные нейровизуализации непосредственно отражают эволюцию гематомы, отчасти определяя периодизацию течения острого периода НТКМ. Выявление вентрикулярного, а также стоволового кровоизлияния, является признаком неблагоприятного исхода НТКМ. Кроме того, предикторами увеличения размера гематомы, и соответственно, неблагоприятного исхода является симптом «водоворота» на бесконтрастной рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и симптом «кляксы» при внутримозговых гематомах на РКТ с контрастным усилением, которые соответствуют зонам продолжающегося кровотечения. Наиболее значимым предиктором является количество данных знаков [9, 11].

Основным субстратом, определяющим изменение сигнала при внутримозговых гематомах, как при проведении рентгеновской компьютерной томографии, так и при магнитно-резонансной томографии является гем и продукты его деградации. Выделяют оксигемоглобин, деоксигемоглобин, метгемоглобин и гемихромы. Превращение оксигемоглобина в деоксигемоглобин и в последующем в метгемоглобин сопровождается изменением третичной структуры молекулы глобина, окислением железа до трехвалентного состояния,

что изменяет параметры продольной и поперечной релаксации [152]. Предложена периодизация течения гематом на основе изменений сигнала: сверхострая – первые несколько часов (8-10 часов) после кровоизлияния, связанная с наличием оксигемоглобина внутри эритроцитов и завершающаяся с формированием дезоксигемоглобина на периферии гематомы; острая – 1–3 сутки, отражающая интенсивное формирование дезоксигемоглобина, ранняя подострая – 3–7 сутки; поздняя подострая – 7–21 сутки; хроническая – позднее 3 недель [27]. Процесс перехода одной формы гемоглобина в другую, особенно при массивных инкапсулированных кровоизлияниях, идет поэтапно от периферии к центру гематомы, поэтому несколько стадий гематомы могут сосуществовать.

По данным РКТ головного мозга, возможно математически определить объем гематомы, в зависимости от которого, гематомы подразделяются на: – незначительные – до 9 см^3 ; минимальные – $10\text{--}19 \text{ см}^3$; малые – $20\text{--}39 \text{ см}^3$; средние – $40\text{--}59 \text{ см}^3$; большие – $60\text{--}79 \text{ см}^3$; гигантские – более 80 см^3 [43].

Наиболее мощным предиктором неблагоприятного исхода и гибели пациентов является объем гематомы, однако, прогноз течения внутримозгового кровоизлияния зависит от множества факторов.

Объем гематомы по данным РКТ головного мозга является наиболее мощным фактором и вносит наибольший вес в прогнозирование неблагоприятных исходов, так же, как и при стволовой локализации или тенденции к увеличению гематомы. К другим значимым факторам относят смещение срединных структур, расширение желудочков (внутренняя гидроцефалия), баллы по шкале комы Глазго менее 8 баллов при поступлении.

ICH является наиболее известной шкалой, для оценки прогноза инсульта. Она включает уровень оценки по шкале комы Глазго, объем гематомы, локализацию кровоизлияния, возраст, наличие вентрикулярного кровоизлияния [94, 162]. Однако показано, что плохой прогноз по данным ICH (5-6 баллов) не

всегда сопровождается летальным исходом. Известно, что пациенты с внутримозговой гематомой могут иметь неврологическое улучшение даже в течение 6 месяцев от момента возникновения [76].

Таким образом, к факторам неблагоприятного исхода НТКМ относят объём кровоизлияния более 30 мл (30 см^3), наличие вендрикулярного кровоизлияния или кровоизлияния в субтенториальные структуры. Дополнительными предикторами является расширение желудочковой системы, дислокация срединных структур, специфические знаки «кляксы», «водоворота», как индикаторы продолжающегося кровотечения.

1.4. Нейрофизиологические показатели в определении прогноза течения острого периода кровоизлияний супратенториальной локализации

Применение электроэнцефалографии (ЭЭГ) рекомендовано для пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, при этом основными показаниями к реализации данной процедуры является угнетение сознания, оцениваемое по шкале комы Глазго, в том числе в ассоциации с бессудорожными эпилептическими приступами и клинически манифестными эпилептическими приступами [140, 143].

Роль ЭЭГ в оценке функционального состояния пациентов с НТКМ предполагает, как визуальный анализ ЭЭГ с выделением специфическим паттернов, отражающих расстройство сознания у пациентов, так и количественный анализ электроэнцефалограмм с применением методов спектрального анализа, кросскорреляционного анализа ЭЭГ, исследование функции когерентности ЭЭГ. В ангионеврологии количественный анализ электроэнцефалограмм широко применяется для прогнозирования вторичного ишемического повреждения; данные спектрального анализа (отношение мощности альфа-дельта колебаний), характеризуют нарастание медленно-волновой

активности, являются одними из наиболее мощных показателей увеличивающегося вторичного ишемического повреждения [193].

Характерные особенности ЭЭГ при НТКМ, неспецифичны и отражают в большей степени тяжесть поражения головного мозга, включая в себя снижение индекса, уменьшение амплитуды (мощности) и замедление основного коркового ритма (альфа-колебаний), увеличение межполушарной асимметрии ритма; региональное или диффузное увеличение медленно-волновой активности в тета- или дельта диапазоне; появление относительно специфичных паттернов интермиттирующей лобной дельта-активности (FIRDA), появление региональной, латерализованной, билатерально-синхронной эпилептиформной активности, формирование периодических, трёхфазных волн, периодических латерализованных эпилептиформных разрядов (PLEDS), вплоть до формирования феноменов вспышка-подавление или биоэлектрического молчания [21, 30, 243]

При проведении спектрального анализа ЭЭГ авторами указывается на связь степени замедления основного ритма и нарастания медленно-волновой активности с объёмом (массивностью) внутримозгового кровоизлияния; при этом степень распространённости изменений биоэлектрической активности также ассоциирована с объёмом гематомы [24].

Количественный анализ ЭЭГ является достаточно перспективным методом верификации неврологического дефицита у пациентов с расстройством сознания; верификации бессудорожных эпилептических приступов. При этом нормализация альфа-ритма, в том числе на фоне введения препаратов, блокирующих ангиоспастические механизмы (нимодипин), является прогностически благоприятным фактором в отношении исходов субарахноидального кровоизлияния [165]. По данным литературы тета-колебания ЭЭГ отражают как усиление активности синхронизирующих стволовых структур, так и активность корково-лимбических нейросетей; с активностью лимбической системы и прежде

всего с гиппокампом многие авторы связывают процессы контекстного кодирования информации, то есть интеграции актуальной полимодальной информации для сохранения в памяти новых эпизодов [98]. Следует отметить, что вероятность локальной регистрации данных феноменов при рутинной скальповой ЭЭГ остаётся дискуссионной [1].

Усиление (увеличение мощности и амплитуды) затылочного альфа-ритма при закрытых глазах, отражает состояние пассивной инактивации зрительных нейросетей в условиях отсутствия сенсорного входа в зрительную кору. Генерация альфа ритма связана с реверберацией импульсной активности по интеркортикальным и таламо-кортикальным нейронным сетям, а выраженность его обуславливает синхронизацию функциональной активности различных мозговых систем, в частности определяет связь получаемой от афферентной системы организма информации с механизмами оперативной памяти, регулируя адаптационные процессы [1, 116, 117, 153].

Бета-колебания связаны с механизмами моторного контроля [228]. Снижение мощности бета-колебаний ассоциировано с более высокой возбудимостью в первичной моторной коре при тестировании методом транскраниальной магнитной стимуляции [214]. Падение амплитуды текущих бета-колебаний возникает при активных и пассивных движениях, а также при воображении движения и его ожидании [93]. При сокращении мышц от слабого до умеренного, корреляция мышечной активности и показателей спектрального анализа ЭЭГ особенно заметна в бета-диапазоне [116] и связана с конкретными параметрами движения, такими как точность и ограничения силы [110]. На основании нейропсихологических исследований было показано, что увеличенное количество нейронных взаимодействий, в данном частотном диапазоне, обнаружено в большей степени в ассоциативных зонах коры при поступлении сенсорной информации [17]. Показано, что изменения мощности бета-колебаний

при регистрации ЭЭГ головного мозга в значительной степени зависят от уровня артериального давления [31].

Существуют тесные отношения между ЭЭГ в бета-диапазоне частот и метаболической активностью в соответствующей корковой области головного мозга человека при выполнении одновременной регистрации многоканальной ЭЭГ и позитронной эмиссионной томографии у здоровых взрослых людей в состоянии покоя и при выполнении простой двигательной задачи, что показано как для спонтанной ЭЭГ, так и при регистрации вызванных потенциалов [22]. Данные ЭЭГ были обработаны с использованием трех различных монтажей. Оценивались значения как относительной, так и абсолютной мощности ЭЭГ. Результаты исследования продемонстрировали, что мощность ЭЭГ в бета-диапазоне частот, положительно коррелирует с метаболической активностью в соответствующей локальной корковой области [249].

Показано, что регресс расстройств сознания на ЭЭГ коррелирует с уменьшением медленно-волновой активности, появлением диффузной альфа-активности; описываются связи тета- и бета-колебаний с активностью ряда церебральных дофаминергических нейромедиаторных структур (орально-стволовые отделы мозга, миндалина, гиппокамп) [60].

Показатели функции когерентности ЭЭГ позволяют дифференцированно оценивать уровень сознания с высоким уровнем точности в состоянии относительного функционального покоя [164]. Рядом авторов показано, что как линейные, так и нелинейные методы в оценке синхронизации деятельности зон коры демонстрируют связь увеличения внутрислоушарной корреляции ЭЭГ сигнала с положительным исходом, а межполушарной - с негативным исходом (высокой летальностью) у пациентов с постгипоксической энцефалопатией, а при благоприятном течении данных расстройств с регрессом клинических проявлений

продемонстрировано постепенное восстановление основного ритма ЭЭГ [23, 30 286].

Таким образом, клинико-нейрофизиологическими предикторами неблагоприятного течения НТКМ, ассоциированными с объёмом гематомы и, в меньшей степени, с выраженностью перифокального отёка, является увеличение индекса медленно-волновой активности, что при визуальном анализе проявляется региональным замедлением в лобных отведениях, формированием паттернов FIRDA [174]. Интермиттирующее региональное замедление, может трансформироваться в продолженное замедление основной активности; как правило, данный феномен имеет высокую корреляцию с объёмом структурного поражения [172, 173, 174, 215, 254].

Среди основных методов, позволяющих оценить реактивность ЭЭГ у пациентов с НТКМ, выделяют пробу с открыванием глаз (реакция активации), фотостимуляцию, гипервентиляционную пробу. Следует отметить, что даже при кратковременной интенсивной гипервентиляции гипоксия мозга может быть значительной [200], в неспецифических ядрах уровень кислорода может снижаться до критического значения. В экспериментальных работах на животных [280], показано наличие полнокровия мозга и мозговых оболочек в результате длительной гипервентиляции, наряду с этим обнаружена ишемия подкорковых ганглиев и продолговатого мозга. Таким образом, длительная гипоксемия вызывает развитие гипоксии мозга, которая обуславливает не только функциональные, но и морфологические изменения [15].

Потенциалы, связанные с событиями, также называют эндогенными вызванными потенциалами (ВП). Когнитивные ВП являются индикаторами психофизиологических процессов, связанных с механизмами восприятия и обработки информации, ориентировочной реакции, внимания, обучения, процессами опознания и принятия решения, прогнозирования событий, записи и

считывания информации из памяти, выбора и подготовки поведенческого ответа в норме, а также нарушения данных когнитивных процессов при патологии [26, 45].

На сегодняшний день, методика регистрации и анализа потенциала P300 широко применяется в неврологии и психиатрии для диагностики и оценки широкого спектра неврологических расстройств [11, 29, 53, 77, 115, 118, 129, 139, 150, 160, 163, 167, 194, 198, 245,] в том числе в ангионеврологии, для оценки состояния пациентов, находившихся в условиях отделений интенсивной терапии [53, 167, 198], а также для оценки динамики когнитивных нарушений в процессе лечения. Методика регистрации и анализа потенциала P300 ключена Международной и Американской ассоциациями клинических нейрофизиологов в рекомендуемые методы обследования ВП для клинического использования [16].

Генерация потенциала P300 определяется активацией гетерогенных ассоциативных зон коры: префронтальной, височно-париетальной, медиобазальной и гиппокампальной [208, 230].

Показана роль основных компонентов потенциала, связанного с событием, таких как нейрофизиологический коррелят опознания стимула, компонент N2 и принятия решения в отношении предъявляемого стимула – компонент P3, в оценке не только когнитивных процессов, но и характеристик уровня сознания у пациентов с острым поражением головного мозга [50, 71].

Применение метода регистрации и анализа P300 и MMN позволяет оценить динамику восстановления уровня сознания от вегетативного статуса до состояния минимального сознания с использованием шкалы восстановления сознания (Coma Recovery Scale) и оценкой предикционного значения латентности основных компонентов [274]. При анализе прогностической значимости отдельных параметров потенциала P300 в определении возможностей восстановления сознания (исходный уровень по шкале комы Глазго менее 12 баллов) и при использовании метода логит-регрессионного анализа с оценкой отношения

шансов была выявлена достаточно высокая значимость латентности компонента P3 (отношение шансов 10,29; 95% доверительный интервал 2,0-52,79) [120, 154, 270]. При исследовании когнитивных функций и их корреляции с показателями когнитивного вызванного потенциала наиболее значимыми в оценке динамики восстановления когнитивных функций после перенесённого ишемического инсульта оказались показатели латентности потенциала P300 по сравнению с амплитудными показателями [122]. Следует отметить, что в целом последующий риск развития когнитивной дисфункции выше при внутримозговом кровоизлиянии по сравнению с другими формами инсульта [225].

Таким образом, основным показателем, характеризующим нарушение соответствующих нейрофизиологических процессов, в том числе при НТКМ является увеличение латентности основных компонентов потенциала, связанного с событием (N2 и P3) [107, 124, 127, 185,].

Для оценивания показателей вегетативного обеспечения при НТКМ, используется метод исследования **вариабельности сердечного ритма**.

Метод оценки вегетативной регуляции, основанный на исследовании вариабельности сердечного ритма (ВСР), разработанный в большей степени отечественными учёными нашёл широкое применение во всем мире как в форме статистического анализа динамического ряда кардиоинтервалов, так и в виде спектрального анализа ВСР, оценки нелинейной динамики кардиоинтервалов [4, 82, 148, 264]. Метод изучения ВСР является одним из основных в оценке цереброкардиальных эффектов как при ишемическом, так и при НТКМ, данный метод в ангионеврологии является адекватным способом оценки симпатико-парасимпатических влияний, механизмов вегетативной регуляции, в том числе степени напряжения регуляторных систем [13, 54].

По длительности регистрации в настоящее время предложены как 24 часовые записи, кратковременные (около 5 мин) и ультракороткие записи

(длительность менее 5 минут), с последующим анализом ВСР. Поскольку более длительные периоды записи лучше характеризуют процессы с более медленными флуктуациями (например, суточными ритмами) и реакцию сердечно-сосудистой системы на более широкий диапазон стимулов окружающей среды, краткосрочные и ультра-краткосрочные записи имеют ряд недостатков по сравнению с 24-часовыми значениями [241]; вместе с тем 5 минутные записи позволяют адекватно оценивать состояние вегетативной регуляции [41].

Показатели ВСР зависят от возрастных особенностей пациентов: определяется снижение variability динамического ряда R-R интервалов с возрастом [69, 151, 224], от пола с большей variability сердечного ритма у женщин по показателям спектрального анализа ВСР [72, 80, 181, 284].

Вегетативная дисрегуляция является одним предикторов неблагоприятных исходов ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе НТКМ при этом относительная симпатикотония как правило является более мощным предиктором неблагоприятного исхода [5, 64, 72, 209].

Вместе с тем данные об особенностях вегетативной регуляции по показателям ВСР при внутримозговых кровоизлияниях противоречивы. При спектральном анализе динамического ряда кардиоинтервалов показано, что у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в остром периоде определяется достоверно меньшая мощность высокочастотной составляющей (HF) и низкочастотной составляющей (LF), соответственно низким отношением LF/HF; объём гематомы, расширение желудочков, исходная тяжесть НТКМ являются параметрами, тесно ассоциированными с вегетативной дисрегуляцией [253].

Одним из современных методов анализа ВСР является оценка нелинейной динамики кардиоинтервалов. Показано, что данные характеристики связаны с объёмом гематомы, тяжестью проявлений, функциональным исходом; при этом по данным логит-регрессионного анализа с использованием многофакторных

моделей показано, что лобарные внутримозговые кровоизлияния предполагают минимальную сложность нелинейной динамики ВСП, к другим ассоциируемым факторам относятся также среднее квадратичное отклонение динамического ряда кардиоинтервалов; отношение LF/HF спектральных составляющих ВСП [106].

Метод анализа ВСП позволяет выявить и такие феномены как пароксизмальная симпатическая гиперактивность, характерная для пациентов с тяжёлым НТКМ; большая продолжительность данного феномена ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Основные симптомы включают тахикардию (более чем 120 ударов в минуту), гипервентиляцию (более чем 30 дыхательных движений в минуту), лихорадку (более чем 38,5 градусов), повышение артериального давления (систолическое артериальное давление более 160 ударов в минуту), расширение зрачков. Патофизиологические механизмы данного феномена не известны, нарушение взаимодействия (деафферентация и дезафферентация) между медиобазальными центрами корковых отделов, промежуточным мозгом, стволовыми структурами может являться основой данного состояния [112].

1.5 Методы многомерной статистики, в определении характера течения острого периода кровоизлияний супратенториальной локализации

Построение прогностических моделей, основанных на учёте большого количества признаков, предполагает использование технологий и методик, основанных на анализе многомерных данных. Подобный подход предполагает использование адекватных методов, включающих кластерный анализ, корреляционный, факторный анализ, методы логит-регрессионного анализа и технологии искусственных нейронных сетей (ИНС).

Кластерный анализ в модификации метода k-средних и иерархических деревьев позволяет выделить однородные группы среди общей выборки исследуемых [84, 96, 99, 101, 102, 137, 138, 146, 148, 269,].

Кластерный анализ является эффективным методом оценки неоднородности групп на основе комплекса показателей [19, 23, 220]. Данный метод позволяет в ангионеврологии выделить факторы развития осложнений при ишемическом инсульте и внутримозговых кровоизлияниях, в частности психических расстройств [285]. Технология кластерного анализа широко применяется в решении задач диагностики и дифференциальной диагностики при ишемическом инсульте и внутримозговых кровоизлияниях [97, 141].

Оценка особенностей течения острых нарушений мозгового кровообращения и НТКМ в частности может быть реализована при помощи современных компьютерных технологий реализации методов многомерной статистики [20]. Одним из данных методов является технология деревьев классификации и регрессии (C&RT). Так, методом C&RT анализа установлен ряд факторов, влияющих на эффективность реабилитационных мероприятий при ишемическом инсульте [86]. Данная технология применена для прогнозирования летального исхода, функционального дефицита и необходимости проведения вентрикулоперитонеального шунтирования при субарахноидальном аневризматическом кровоизлиянии; при этом наиболее значимыми факторами оказываются уровень цитокинов (интерлейкин-6), уровень прокальцитонина, гипергликемия при поступлении [166]. При помощи метода деревьев классификации и регрессии установлены предикторы развития ангиоспастической ишемии при аневризматических субарахноидальных кровоизлияниях, в частности такие факторы как повышение пиковой скорости кровотока по данным ультразвуковой диагностики, а также сочетание внутримозгового кровоизлияния с субарахноидальным; при этом, как ни странно, повышенный индекс массы тела

оказался фактором защиты от развития данного осложнения [231]. Данная технология была применена для оценки прогнозирования хирургических вмешательств при инфаркте головного мозга в бассейне средней мозговой артерии (показания для декомпрессивной трепанации) на основе данных нейровизуализации [81].

В выборе значимых для выделения подгрупп параметров большие возможности имеются у метода дискриминантного анализа [177, 203].

Методом дискриминантного анализа оцениваются функциональные двигательные возможности у пациентов с инсультом на основе шкалы равновесия Берга [202], эмоциональные расстройства после перенесённого ишемического инсульта [267].

Предложены модели прогнозирования течения НТКМ с использованием дискриминантного анализа, с выделением прогностически неблагоприятных показателей (глубина расстройства сознания, патологические типы дыхания, выраженная тахикардия, нарушения регуляции мышечного тонуса, а также степени выраженности пареза); выделены показатели, определяющие качество жизни у данных пациентов при выписке из стационара [42].

Технология машинного обучения представляет собой разновидность «искусственного интеллекта». Наиболее характерной чертой машинного обучения является то, что процесс принятия решений осуществляется с минимальным вмешательством человека. Алгоритм может развиваться, анализируя данные обучения, а затем осуществлять прогноз, когда вводятся новые данные. Особый тип машинного обучения - искусственная нейронная сеть (ИНС), которая напоминает многослойную систему восприятия человека. В настоящее время уделяется большое внимание использованию ИНС при работе с большими данными в медицине. Следует отметить, что развитие технологии ИНС прошло длительный путь от первичных линейных и однослойных сетей, до создания

многослойных персептронов, преодоления целого спектра сложностей теоретического обоснования и практической реализации данной методики [210, 235, 256]. Тем не менее, многие ограничения в настоящее время устранены, что позволило внедрить методику в различных областях клинической медицины, в том числе неврологии [156, 159, 191].

Искусственные нейронные сети как модели, позволяющие реализовывать задачи классификации, кластеризации, распознавания образов и прогнозирования во многих клинических сферах являются одним из типов моделей для машинного обучения, обладающих высокой конкурентной способностью по отношению к моделям регрессионного анализа [63, 122, 156, 159]. Машинное обучение определяется как набор методов, которые автоматически обнаруживают шаблоны в данных, а затем используют обнаруженные шаблоны для прогнозирования будущих данных или обеспечения возможности принятия решений в неопределенных условиях [155, 255, 276].

Технологии машинного обучения в настоящее время достаточно широко используются для диагностики, лечения и предупреждения осложнений и исходов различных неврологических заболеваний [171]. Формально являясь разновидностью искусственного интеллекта, данная технология основывается на распознавании образов.

Новожилова М.А., в 2011 году, предложила использовать комплекс клинических показателей для анализа течения геморрагического инсульта при помощи нейросетевых алгоритмов [42]. В исследовании выделены группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением; в качестве предикторов применялись в основном клинические показатели (глазодвигательная функция, бульбарные и псевдобульбарные нарушения, речевые расстройства, нарушения мышечного тонуса, рефлекторной сферы). Установлены сильные корреляции между тяжестью состояния пациентов,

расстройством дыхания, выраженной тахикардией, степенью угнетения сознания при поступлении и исходом заболевания [42].

В клинической ангионеврологии данная технология широко используется для решения задач нейровизуализации при ишемическом инсульте, для анализа степени выраженности перифокального отёка, прогнозирования осложнений и исходов лечения у пациентов.

Для внутримозговых нетравматических гематом аналогичные алгоритмы применяются также для решения задач нейровизуализации, такие же модели были разработаны для прогнозирования внутримозговых кровоизлияний на основе клинических данных с учётом возраста, лабораторных показателей, уровня NIHSS, шкалы комы Глазго, а также для прогнозирования гибели пациентов при спонтанных внутримозговых кровоизлияниях [104, 227].

Обсуждая вопросы прогнозирования течения НТКМ необходимо охарактеризовать и современное состояние проблемы хирургического лечения данной нозологической формы для улучшения прогноза заболевания. Хотя роль хирургических методов лечения НТКМ остается спорной, использование краниотомии для дренажа супратенториальной гематомы является наиболее распространенной стратегией и применяется во многих центрах, а также остается наиболее изученным методом лечения до сих пор [76, 75], хотя выбор методики лечения остается спорным [120, 157, 158, 211, 266]. Неоднократно проводились исследования, с целью выяснить, какая тактика лечения лучше: хирургическая или терапевтическая, но единого мнения нет и сейчас [73, 74, 141, 236, 276].

Таким образом, совокупность методов многомерной статистики позволяет оценить неоднородность групп пациентов с острым периодом нарушений мозгового кровообращения, в зависимости от клинических, нейровизуализационных и лабораторных характеристик.

Анализ литературных данных демонстрирует активное изучение проблемы НТКМ в российских и зарубежных исследованиях. В современной литературе достаточно полно отражены вопросы факторов риска, клинических проявлений, методов диагностики НТКМ. Вместе с тем окончательно не решены вопросы прогнозирования острого периода геморрагического инсульта на основе комплекса нейровизуализационных, клинико-лабораторных, нейрофизиологических данных.

Описанию конкретных методологических и методических подходов для достижения данной цели посвящена следующая глава.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн клинического исследования

Исследование выполнено в соответствии с основным планом научной деятельности ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Исследования выполнены при добровольном информированном согласии пациентов или родственников пациентов, а также, на основе решения медицинского консилиума в случае нахождения пациента в коме и при отсутствии родственников по этическим нормам Хельсинской декларации (2013 г.). Работа одобрена локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава Российской Федерации, протокол № 3 от 04.10.2018 г.

Исследование выполнялось на кафедре неврологии и нейрохирургии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор В.А. Жаднов) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России) (ректор – д.м.н., профессор Р.Е. Калинин) и ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязань в период с 01.09.2018 г. по 31.12.2020 г. (главный врач Карпунин А.Ю.).

2.2 Объект обследования

В диссертационное исследование включено 136 человек; из них 40 пациентов контрольной группы и 96 больных НТКМ. Средний возраст пациентов с НТКМ составил 66 лет, стандартная ошибка средней 1,2 лет. Среди

обследуемых пациентов с НТКМ 50 пациентов мужского пола и 46 пациентов женского пола.

В контрольную группу включено 40 пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении с хроническими болевыми синдромами в области шеи без очаговых неврологических выпадений, без проявлений вертебробазилярной недостаточности, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой. Средний возраст обследуемых составил 64 года, стандартная ошибка средней 1,9 лет. Среди данной группы 21 мужчина и 19 женщин.

Всем пациентам проведено физикальное обследование, неврологическое обследование, общеклинические и биохимические исследования. Всем обследованным с НТКМ в качестве клинических критериев оценки неврологического дефицита, а также для динамического наблюдения была проведена оценка по следующим шкалам: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта национального института здоровья), CRS (Coma Recovery Scale – шкала восстановления после комы), шкала комы Глазго, шкала исходов Глазго, модифицированная шкала Рэнкина, индекс повседневной активности Бартела.

Всем пациентам с НТКМ в первые сутки от момента поступления в стационар проводилось клиничко-неврологическое обследование, спектр методов лабораторной диагностики с проведением общеклинического анализа крови, стандартного биохимического профиля с определением уровня гликемии, печеночных ферментов, креатинина, мочевины, липидного спектра, уровня натрия и калия; определялся уровень тромбоцитов, активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), международное нормированное отношение (МНО). Всем больным с НТКМ при поступлении проводилось РКТ головного мозга, по показаниям РКТ ангиография, осуществлялась консультация нейрохирурга. В рамках данной работы пациентам, включённым в исследование, выполнялась

ЭЭГ, регистрация потенциалов, связанных с событием (потенциал P300), исследование variability сердечного ритма (VSR).

Исследование по дизайну представляло собой клиническое когортное продольное проспективное открытое нерандомизированное в группах консервативно пролеченных пациентов с НТКМ супратенториальной локализации.

Критериями включения в исследование являлись:

1. подтвержденная компьютерной томографией головного мозга, нетравматическая полушарная гематома супратенториальной локализации, верифицированная в день поступления;

Критериями исключения являлись:

1. субтенториальная локализация гематом (мозжечковая, стволовая);
2. субарахноидальные кровоизлияния, кровоизлияния аневризматического характера;
3. вентрикулярные кровоизлияния, в том числе, смешанные, паренхиматозно-вентрикулярной локализации);
4. заболевания дыхательной системы в стадии декомпенсации;
5. ИБС, в т. ч. острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия в анамнезе;
6. Отказ от проведения хирургического лечения пациентов с нетравматической гематомой супратенториальной локализации.

На рисунке 1 представлен дизайн клинического исследования.

Скрининг: оценка неврологического дефицита по шкалам: шкала комы Глазго, шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), Coma recovery scale (CRS), шкала Бартела, расширенная ШКГ; РКТ головного мозга; лабораторные показатели



1 осмотр (1 сутки поступления)

Рентгеновская компьютерная томография головного мозга
 Оценка общеклинических и неврологических проявлений.
 Оценка липидного спектра, уровня глюкозы, газового состава крови; показателей системы гемостаза.
 Оценка по шкалам NIHSS; ШКГ; CRS.
 Электроэнцефалография; регистрация потенциала Р300
 Оценка вариабельности сердечного ритма



2 осмотр (на 3 сутки заболевания)

Оценка общеклинических и неврологических проявлений;
 Оценка неврологического статуса пациентов на основе шкал (ШКГ и NIHSS).
 Оценка вариабельности сердечного ритма.

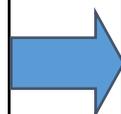


3 осмотр (14 сутки течения заболевания)

Оценка общеклинических анализов;
 Оценка неврологического статуса вышеперечисленными шкалами (ШКГ и NIHSS).



Выделение групп пациентов с различным течением заболевания на основе экспертных оценок



Выделение групп пациентов с различным течением заболевания на основе формализованных статистических процедур

Рисунок 1 - Дизайн клинического исследования

Исследование состояло из 4 основных этапов. На этапе скрининга осуществлялся отбор пациентов для включения в исследование путем определения локализации гематомы, необходимости оперативного лечения.

В результате скрининг-обследования было отобрано 96 пациентов для участия в исследовании.

На первом осмотре пациентам были проведены клинические, лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с дизайном исследования. Все обследования первого этапа у пациентов в коме проводились до проведения интубационного наркоза. РКТ головного мозга выполнено при помощи томографа Toshiba aquilion 64.

Все пациенты были проконсультированы нейрохирургом с целью отбора на хирургическое лечение. Затем пациенты, не нуждающиеся в оперативном лечении, были обследованы, согласно 2 этапу.

Далее, на 3 сутки от начала заболевания на втором визите пациентам также оценивался клиничко-неврологический статус, в том числе с использованием шкал NIHSS и ШКГ. Всем пациентам было выполнено контрольное лабораторное обследование и оценка вариабельности сердечного ритма.

Третий визит был проведен через 14 дней наблюдения и включал заключительное контрольное клиничко-неврологическое обследование пациентов.

Всем пациентам в процессе наблюдения были проведены клинические и лабораторно-инструментальные исследования (таблица 1). Далее пациенты были разделены на подгруппы по динамике очаговой и общемозговой неврологической симптоматики (уровень сознания).

Таблица 1 – Перечень диагностических исследований пациентов с НТКМ в ходе исследования

Мероприятия	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Осмотр нейрохирурга	+	-	-
Осмотр кардиолога	+	-	-
Осмотр терапевта	+	+	+
Липидный спектр	+	-	-
Коагулограмма	+	-	-
Биохимический анализ крови	+	-	-
Общий анализ крови	+	-	-
Газовый состав крови	+	-	-
РКТ органов грудной клетки	+	-	-
РКТ головного мозга	+	-	-
Шкала комы Глазго	+	+	+
Шкала Coma recovery scale	+	+	+
Шкала Бартела	+	+	+
Шкала исходов Глазго	+	+	+
Шкала NIHSS	+	+	+
Регистрация и анализ ЭЭГ	+	-	-
Регистрация и анализ ВСП	+	+	+
Регистрация и анализ потенциала, связанного с событием P300	+	-	-

2.3. Методы исследования

Клиническое исследование

Клиническое обследование пациентов проводилось на всех этапах исследования и включало стандартный осмотр с оценкой анамнестических данных, жалоб, общего состояния и нейропсихологического статуса по общепринятым методикам [52]. Все пациенты, для определения уровня сознания, оценивались по шкале комы Глазго, CRS, которые включают в себя оценку двигательной активности, движение глазами и речевой контакт. Неврологический дефицит оценивался по шкале NIHSS и шкале Бартела.

В таблице 2 представлены показатели динамики шкалы комы Глазго в исследованной группе пациентов.

Таблица 2 – Показатели ШКГ в группе исследуемых пациентов

Показатели	Шкала комы Глазго, баллы			
	М	Ме	LQ	UQ
ШКГ, 1 сутки	12	15	11	15
ШКГ, 3 сутки	11	15	3	15
ШКГ, 14 сутки	10	15	3	15

Ме - медиана

Различия показателей статистически достоверны для динамики показателей на 1, 3 и 14 сутки: различия ШКГ 1 сутки – 3 сутки: $Z=3,9$; $p=0,0001$; различия близки к статистически достоверным ШКГ 3 сутки – 14 сутки $Z=1,81$; $p=0,070$; ШКГ 1 сутки – 14 сутки $Z=4,3$; $p=0,001$).

В таблице 3 представлена динамика показателей неврологического статуса у пациентов по шкале NIHSS.

Таблица 3 – Показатели NIHSS в группе исследуемых пациентов

Показатели	Шкала NIHSS, баллы			
	М	Ме	LQ	UQ
NIHSS, 1 сутки	15	13	7	20
NIHSS, 3 сутки	13	9	4	18
NIHSS, 14 сутки	11	7	4	30

Различия статистически достоверны: для сравнения переменных NIHSS, 1 сутки – NIHSS, 3 сутки (критерий Вилкоксона $Z=4,2$; $p=0,0001$); между показателями NIHSS на 3 сутки и 14 сутки – $Z=4,6$, $p=0,0001$; между показателями NIHSS на 1 и 14 сутки – $Z=3,7$; $p=0,0002$).

Метод рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) позволил оценить локализацию гематомы (выделялись медиальные, латеральные, лобарные и смешанные кровоизлияния). Дополнительно оценивалось наличие перифокального отёка, развитие дислокации головного мозга. При наличии дополнительно оценивался симптом «водоворота», отражающего признаки кровотечения в виде гиподенсных зон в области гематомы с повышенным сигналом.

Оценка величины, локализации и характера очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга проводилась с помощью нейровизуализационного обследования. Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (РКТ) головного мозга на аппарате Aquilion Lightning 40 (Toshiba), выполняющего 64 среза, с минимальной толщиной среза до 0,5 мм. Исследование проводилось в сагитальной, аксиальной и коронарной плоскостях. При анализе КТ-картины учитывалось геморрагические изменения вещества головного мозга, расширение ликворных и периваскулярных пространств, гиперинтенсивности перивентрикулярного белого вещества, очагов сосудистого генеза. После сопоставления клинических и анамнестических данных, результатов неврологического осмотра и нейровизуализационной картины диагноз «полушарная нетравматическая гематома супратенториальной локализации» считался достоверным.

Объём гематомы рассчитывался по формуле $A \cdot B \cdot C / 2$, где А – наибольший диаметр гематомы по данным РКТ [125], В – размер гематомы в плоскости перпендикулярной плоскости А, С- приблизительное число РКТ срезов с наличием гематомы, умноженное на толщину срезов [184].

У всех пациентов была диагностирована гематома супратенториальной локализации. У 54 пациентов (56,2%) был объём гематомы до 20 мл; у 16 (16,6%) – в пределах 21-40 мл; у 5 пациентов (5,2%) - 41-60 мл; у 8 пациентов (8,3%) – 61-80 мл; у 3 пациентов (3,125%) – 81-100 мл; у 4 пациентов (4,1%) – 101-120 мл; у 2 пациентов (2,1%) – 141-160 мл; у 3 (3,1%) пациентов – 181-200 мл; и в пределах 201-220 мл у 1 пациента (1,0%).

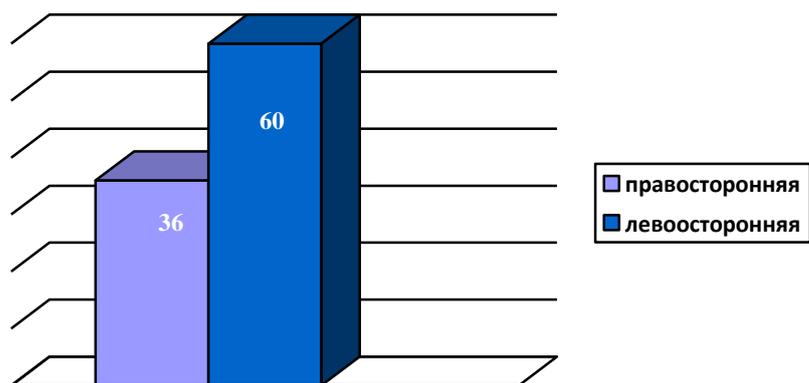


Рисунок 2 – Латерализация гематомы

У пациентов превалировала левосторонняя локализация над правосторонней 58,3% к 34,4% (рис.2) и латеральное расположение (рис.3)

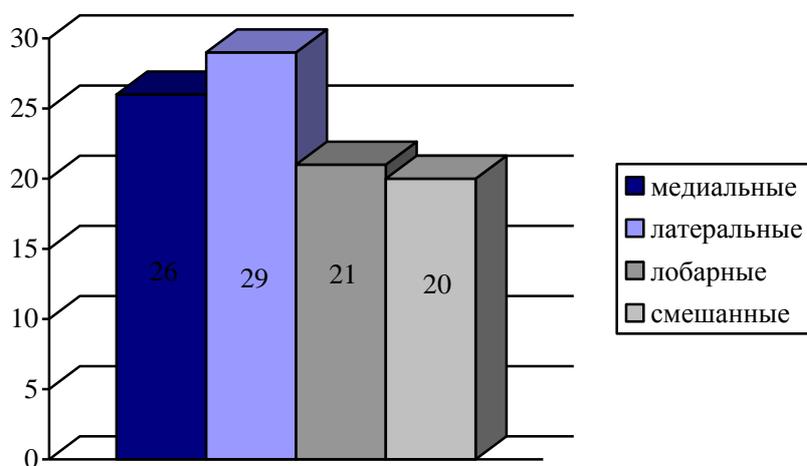


Рисунок 3 – Распределение пациентов по локализации гематомы

С целью изучения исходной сопоставимости групп сравнения были проанализированы анамнестические данные, показатели клинического, инструментального и лабораторного обследований пациентов. Среди пациентов, включенных в исследование (n=96), преобладали мужчины (n=52 / 55,2%).

В таблице 4 представлена характеристика встречающихся синдромов у пациентов с внутримозговыми гематомами нетравматического происхождения в день поступления.

Таблица 4 – Клинические синдромы у пациентов с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями супратенториальной локализации

Клинические синдромы и симптомы	Число пациентов (%)
Нарушение сознания	42,7%
Нарушения чувствительности, у пациентов в ясном сознании	65,5%
Речевые нарушения, в виде моторной афазии и дизартрии, у пациентов в ясном сознании	92,7%
Центральные парезы	86,4%
Нарушение полей зрения	9%

Нарушение сознания было диагностировано у 41 пациента (42,7%): 23 пациента находились в коме, из них кома 1 наблюдалась у 6 пациентов; кома 2 – у 5 пациентов; кома 3 – у 12 пациентов, 18 пациентов – в сопоре, у остальных 55 пациентов наблюдалось ясное сознание. Следует отметить, что только у 9 (21,9%) пациентов, уровень сознания, на фоне проводимой терапии, был восстановлен до ясного. Синдром речевых нарушений был представлен дизартрией у 51 пациента (92,7%) и моторной афазией у 27 пациентов (49%) тяжелой степени выраженности. Парезы наблюдались у 86,4% пациентов от общего количества пациентов.

У ряда пациентов с нетравматическими внутримозговыми гематомами присутствовали факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так у 11 (1,14%) пациентов был диагностирован тромбоцитоз; у 30 человек (31%) значительно повышен уровень ЛПВП; у 40 пациентов (41,6%) увеличены печеночные ферменты; у 39 (40,6%) пациентов – повышен уровень холестерина в крови; только в 2 случаях было увеличение электролитов К и Na в сыворотке крови; 96 пациентов (100%) страдали артериальной гипертензией.

Лабораторные исследования. Всем пациентам, находящимся под наблюдением, проводили исследование липидного спектра крови, включающее определение уровня общего холестерина сыворотки, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности в единицах измерения ммоль/л. Исходный уровень показателей липидного спектра и печеночных трансаминаз в виде аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), определение газового состава крови определяли перед началом терапии. Лабораторные исследования крови выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе Dimension RxL® Max (Siemens, Германия) в клинико-диагностической лаборатории.

В таблице 5 представлены показатели общего анализа крови и гемостаза в исследуемой группе пациентов.

Таблица 5 – Характеристики системы гемостаза и общего анализа крови в группе исследуемых

Показатели	М	Ме	LQ	UQ
Гемоглобин, г/л	145	143	136	155
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	177	173	111	232
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	11,0	11,0	4,0	26,6
Фибриноген, г/л	5,5	5,1	4,0	7,4
АЧТВ, с	29	28	24	34
МНО	1,0	1,0	0,9	1,1

Уровень тромбоцитов был снижен у 37 пациентов; у 4 пациентов повышен уровень тромбоцитов; у 55 пациентов уровень тромбоцитов находился в пределах референсных значений.

При анализе коагулограммы у пациентов с НТКМ в остром периоде показатели имели следующие значения. Так средний уровень фибриногена равнялся 5,5 г/л (4,0; 7,4); активированного частичного тромбопластинового времени – 29 сек (24; 34); МНО 1,0 (0,9; 1,1), протромбиновый индекс 1,14 (0,38; 1,2)

В таблице 6 отображены биохимические показатели пациентов.

Таблица 6 – Биохимические показатели пациентов с НТКМ

Показатели	M	Me	LQ	UQ
ЛПВП, ммоль/л	2,1	1,8	1,3	2,8
ЛПНП, ммоль/л	2,5	2,5	1,6	3,4
ТАГ, ммоль/л	1,6	1,3	1,0	2,1
Холестерин, ммоль/л	6,4	5,7	5,0	6,3
Na, ммоль/л	138	140	138	142
K, ммоль/л	4,9	4,4	4,0	5,0
Глюкоза	7,2	7,2	2,5	23,6

В таблице 7 представлены показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния у пациентов с НТКМ.

Таблица 7 – Показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния крови

Показатели	Me	LQ	UQ
pH	7,38	7,33	7,41
pCO ₂ , мм.рт.ст.	35	34	38
pO ₂ , мм.рт.ст.	88	66	89
Htct%	43,8	39,5	45,2
pH(t)	7,37	7,33	7,39
pCo ₂ (t)	35	34	38
pO ₂ (t)	88	66	88
СBase(ect)	-4,9	-6,8	-1,2
cHCO ₃ ⁻ (P st), с	20,5	19,0	23,1
cHCO ₃ ⁻ (P), с	19,3	18,0	24,5

Примечание: СBase(ect) – стандартный избыток оснований; cHCO₃⁻ (P st) – стандартный бикабонат; cHCO₃⁻(P) – актуальный бикарбонат.

Уровень pH был в пределах референсных значений в обеих группах [278].

Парциальное давление кислорода в газовой фазе, находящейся в равновесии с кровью (pO₂) отражает лишь небольшую часть (1 – 2 %) всего кислорода крови, растворенную в плазме [103]. Остальные 98 – 99 % кислорода крови связаны с гемоглобином в эритроцитах. pO₂ в основном отражает поглощение кислорода в легких. Референсные значения находятся в пределах 83 – 108 мм Hg [212].

Также были выполнены инструментальные методы исследования пациентов с НТКМ.

Электроэнцефалография. Регистрация и анализ ЭЭГ проводились с целью оценки состояния неспецифических модулирующих систем ствола мозга, корковых нейронных структур. Регистрация электроэнцефалограмм проводилась при помощи 19-канального цифрового электроэнцефалографа «Нейро-Спектр-3» и соответствующего программного обеспечения «Нейрон-спектр» (ООО «Нейрософт», Россия).

Монтаж электродов проводился по схеме «10-20» (Fp1, Fp2, F7, F3, F4, F8, T3, C3, C4, T4, T5, P3, P4, T6, O1, O2, Fz, Cz, Pz) с референтными электродами на ушах (A1 и A2). Частота квантования аналогово-цифрового преобразователя составляла 200 Гц, фильтр высоких частот (постоянная времени) – 0,5 Гц (0,32 с), фильтр нижних частот – 75 Гц. Средняя эпоха анализа составила 20,48 секунд (4096 отсчетов).

Регистрация ЭЭГ проводилась в следующих функциональных состояниях: фоновое состояние, проба с открыванием и закрыванием глаз, 3-минутная гипервентиляционная проба (при возможности выполнения данного теста) и в течение 3 минут после нее.

Перед проведением математического анализа ЭЭГ проводилось выделение и исключение из анализа артефактов. Для анализа использовались фрагменты записи без эпилептиформной активности и артефактов.

Анализ ЭЭГ проводился методами спектрального анализа на основании быстрого преобразования Фурье с выделением следующих частотных диапазонов: дельта- (0,5-3,9 Гц), тета- (4,0-7,9 Гц), альфа- (8-13 Гц), бета-1-(14-19,9 Гц), бета-2- (20-35 Гц).

При спектральном анализе исследовались следующие показатели: полная мощность, средняя мощность, средняя амплитуда и средняя частота альфа-колебаний; бета1-колебаний и бета2-колебаний, тета- и дельта колебаний.

Проводился кросскорреляционный анализ с расчетом межполушарных и внутриполушарных показателей.

Анализ функции когерентности осуществлялся для межполушарных и внутриполушарных монтажей как для показателя общей когерентности, а также по отдельным частотным диапазонам с определением когерентности и средней частоты по диапазонам тета-, альфа-, бета-1-, бета-2 колебаний.

Регистрация связанного с событием потенциала P300. Данные обрабатывались при помощи программного обеспечения «Нейро-МВП». Проводилась регистрация потенциала P300 в рамках вероятностной парадигмы со значимыми и незначимыми стимулами (odd-ball): в условиях опознания значимого (редкого) стимула, который был представлен в виде тонового щелчка с частотой 2000 Гц среди частых незначимых слуховых стимулов частотой 1000 Гц. Длительность подаваемых стимулов составляла 50 мс, интенсивность – 80 дБ, частота подачи стимула – один раз в секунду. Стимулы подавались бинаурально и появлялись в псевдослучайной последовательности в соотношении 70:30.

Отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне F3, Fz, F4, C3, C4, Cz, P3, Pz, P4; референтные электроды – A1, A2 (ушные), заземляющий электрод располагался на лбу (Fpz). Уровень подэлектродного импеданса составлял не более 10 кОм.

В структуре потенциала P300 осуществлялась идентификация поздней волны N2-P3-N3, то есть когнитивной составляющей ответа на значимый стимул. Анализировались следующие параметры: латентность N2; амплитуда N2 как межпиковая амплитуда P2N2; латентность P3, амплитуда P3 как межпиковая

амплитуда N2P3, также оценивалось среднее время реакции на значимый стимул, число верных и неверных нажатий (при возможном выполнении инструкций).

Анализ variability сердечного ритма (BCP). Для регистрации 5 минутных отрезков ЭКГ использовался прибор Варикард 2.51 и программное обеспечение ИСКИМ 6.0 фирмы Рамена. Статистические методы анализа применялись для количественной оценки variability сердечного ритма в исследуемый промежуток времени, при котором кардиоинтервалограмма рассматривается как совокупность последовательных временных промежутков – интервалов RR. К ним относят такие показатели, как SDNN, CV, RMSD, pNN 50 (%). SDNN – это суммарный показатель variability интервалов RR в миллисекундах (NN означает ряд нормальных интервалов normal to normal с исключением экстрасистолии), при отсутствии патологии равный 40-80 мс. Увеличение данного показателя указывает на преобладание парасимпатических влияний на сердечный ритм, снижение его – на преобладание симпатической нервной системы.

CV – это коэффициент вариации, который представляет нормированную оценку SDNN и определяется по формуле $CV = SDNN/M * 100$, где M – это среднее значение интервалов RR. Для оценки разницы между двумя NN-интервалами (нормальные интервалы RR) используют показатели RMSSD и pNN 50 (%). RMSSD – это квадратный корень из суммы квадрата разницы величин последовательных пар интервалов NN, отражающий парасимпатическую активность вегетативной регуляции: чем выше RMSD, тем активнее звено парасимпатической регуляции. В покое этот показатель имеет референтные значения 20-50 мс. Аналогичную информацию можно получить, проанализировав pNN 50 (%), который показывает процент NN-интервалов от общего количества всех последовательных пар интервалов в записи, различающихся более чем на 50 мс. Геометрические методы оценивают форму и параметры распределения RR-

интервалов за исследуемый промежуток времени с помощью построения вариационной кривой (кривая распределения кардиоинтервалов и гистограмма *RR*-интервалов, и оценки таких характеристик, как мода (M_o), амплитуда моды (AM_o), вариационный размах ($MxDMn$) и индекс напряжения регуляторных систем (стресс-индекс).

Полоса ULF ($\leq 0,003$ Гц) индексирует колебания в период от 5 минут до 24 часов и измеряется с использованием 24-часовых записей. Диапазон VLF (0,0033–0,04 Гц) состоит из ритмов с периодом от 25 до 300 с. Диапазон НЧ (0,04–0,15 Гц) состоит из ритмов с периодами от 7 до 25 с и зависит от дыхания, от 3 до 9 ударов в минуту. На HF или дыхательную полосу (0,15–0,40 Гц) влияет дыхание от 9 до 24 дыхательных движений в минуту [18]. Отношение мощности LF к HF (отношение LF / HF) может оценить соотношение между активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в контролируемых условиях. Общая мощность спектральных составляющих (TP) - это сумма мощности в диапазонах ULF, VLF, LF и HF в течение 24 часов и диапазонах VLF, LF и HF для кратковременных записей [240].

Статистическая обработка данных. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0 Ru. Для анализа категориальных переменных использовался частотный анализ с применением таблиц 2×2 (критерий хи-квадрат).

Для классификации пациентов применялись два *метода кластерного анализа*: иерархический кластерный анализ (метод иерархического дерева) и метод К-средних [36, 217].

Иерархический кластерный анализ использовался для принятия решения о числе кластеров (групп), на которое было разделено исходное множество данных. Процесс определения количества кластеров устанавливался при помощи анализа графика пошагового изменения межкластерного расстояния (график схемы объединения).

Метод К-средних использовался для дальнейшего изучения различия показателей в кластерах, основываясь на выделенном исходно числе кластеров. Проводилась идентификация элементов, входящих в кластеры, оценивалась описательная статистика для каждого кластера [51].

Методом кластерного анализа решалась задача разделения пациентов с НТКМ на группы с различным течением острого периода.

Для *описательной характеристики подгрупп* пациентов применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ), среднее значение (M), стандартная ошибка среднего значения. Для попарного сравнения выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни (U) (с поправкой на множественность сравнений). При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса (H), являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа (значимым считался достигнутый уровень $p < 0,05$).

Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R_s) с целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, парные корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [7]. По данным парного

корреляционного анализа отдельных показателей строились графы в виде корреляционных плеяд. Узлами корреляционных плеяд являлись нейрофизиологические параметры, соединительные линии отражали силу и значение корреляционных связей между элементами (узлами).

Технология нейронных сетей. Создание, обучение и тестирование искусственных нейронных сетей проводилось при помощи пакета программ Statistica 10.0 (Ru) и Statistica Neural Networks 4.0. Наблюдения разделялись на три выборки: обучающие, контрольные, тестовые. Обучающее множество являлось основой для обучения нейронной сети, контрольное – для независимой оценки хода обучения, тестовое – для окончательной оценки после завершения серии обучения и тестирования. Выделялись выходные переменные (номер выделенных кластеров испытуемых), а также входные переменные (нейрофизиологические показатели, нейровизуализационные данные, клиничко-лабораторные данные). Создание нейронных сетей проводилось в режиме автоматического конструктора сети с определением типа нейронной сети, входных данных. Использовались нейронные сети типа многослойный персептрон (трехслойный и четырехслойный), а также сети, основанные на радиальных базисных функциях.

Процедура проектирования ИНС реализовывалась в расширенном режиме, в процессе проектирования оценивалось 1000 ИНС, предлагалось для сохранения 10 нейронных сетей с оптимальными свойствами с представлением данных суммарной статистики классификации лучшей нейронной сети.

Тестирование нейронной сети проводилось как при помощи обработки по одному наблюдению, а также по всему набору данных с оценкой фактических выходных данных и сопоставлением их с целевыми выходными значениями. Описывалась чувствительность и специфичность ИНС. Для оценки качества модели использовались ROC-кривые с определением площади под кривой. Для оценки точности и правильности результатов прогнозирования использовались

значения целевой выходной переменной, соответствие между целевым вектором характеристик и реальным выходным вектором в процентах для обучающей, тестовой и контрольной выборок и для всех выборок в целом.

Современные методы многомерной статистики позволяют решать сложные задачи, с целью формирования классификации пациентов с НТКМ, методов прогнозирования данного заболевания. Многообразие механизмов заболевания и их внутренняя противоречивость представляют необходимость системного подхода в изучении НТКМ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты C&RT анализа, дискриминантного и кластерного анализа: выделение однородных групп пациентов по характеру течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации

Одним из аспектов исследования являлось выделение наиболее значимых клинических характеристик для определения групп пациентов с различным вариантом течения острого периода НТКМ, как на основе формализованных математических процедур, так и с учётом экспертных оценок.

На основе экспертных оценок (два независимых эксперта, сотрудники кафедры неврологии и нейрохирургии, сотрудники ОРИТ для больных с нарушением мозгового кровообращения) осуществлено разделение пациентов на группы: первый вариант выделения предполагал очевидное разделение на пациентов, выживших в течение 14 дней и погибших в острый период НТКМ; второй вариант предполагал выделение подгрупп с различным исходом в группе выживших пациентов; таким образом, выделено три группы: погибшие в первые 14 дней, с неблагоприятным течением, с относительно благоприятным течением острого периода.

Алгоритм отбора значимых для статического выделения групп представлен на рисунке 4.

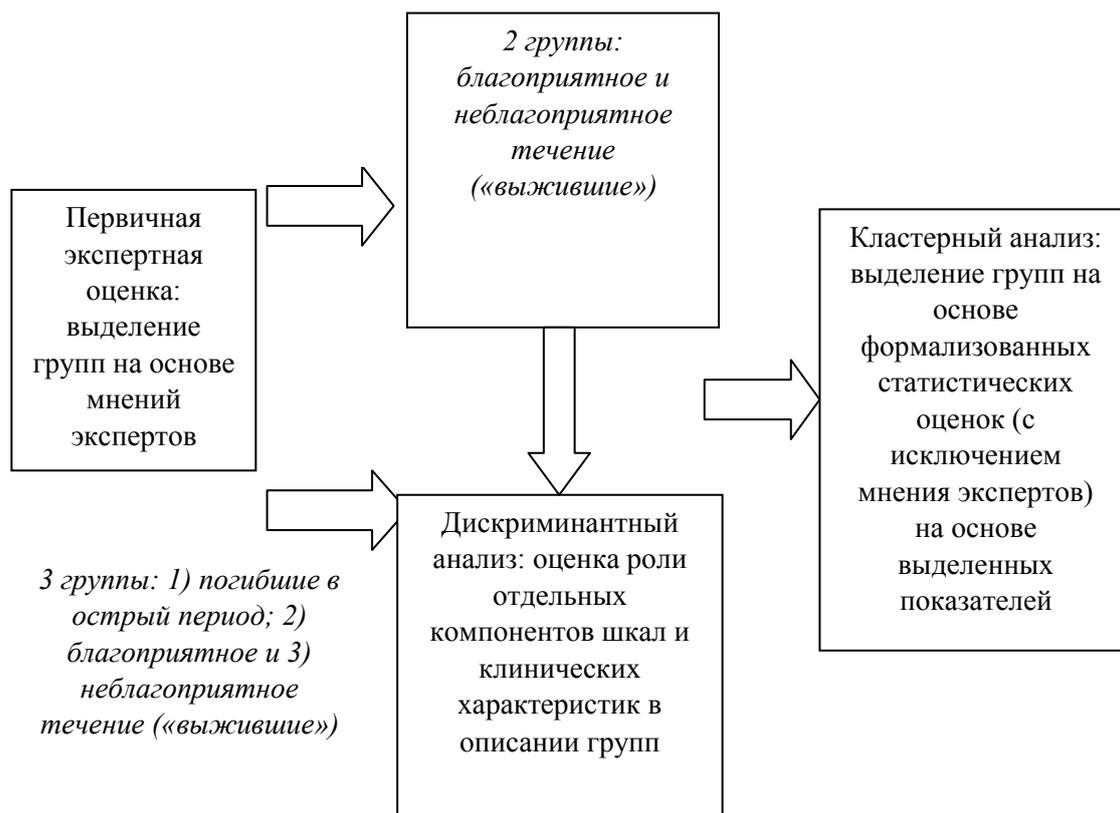


Рисунок 4 – Алгоритм отбора значимых показателей

В первую очередь на основе *дерева решений и классификации* (Classification and regression tree – C&RT) нами были проанализированы возможности последовательного пошагового распределения пациентов в подгруппы на основе предложенного комплекса показателей: в группу параметров были включены показатели NIHSS (за исключение шкал, оценивающих уровень сознания), шкала комы Глазго, а также объём гематомы, как наиболее значимые в плане прогноза течения заболевания по данным литературы [87].

Выделены следующие узлы классификации: объём гематомы, определяющий разделение на группу 1 (смешанная по течению группа – объём гематомы менее 45 мл и группу с однозначно неблагоприятным течением – объём гематомы более 45 мл). При этом неоднородная группа 1 на основе балльной оценки уровня очаговой неврологической симптоматики (NIHSS без описания расстройств сознания) была разделена на группу с благоприятным течением

(данный показатель менее 10 баллов) и смешанную группу 2. В свою очередь группа 2 на основе балльной оценки шкалы комы Глазго разделялась на группу с неблагоприятным течением (шкала комы Глазго менее 11 баллов при поступлении) и группу с благоприятным течением (более 11 баллов). Данные C&RT анализа распределения пациентов по клинко-нейрофизиологическим данным представлены на рисунке 5.

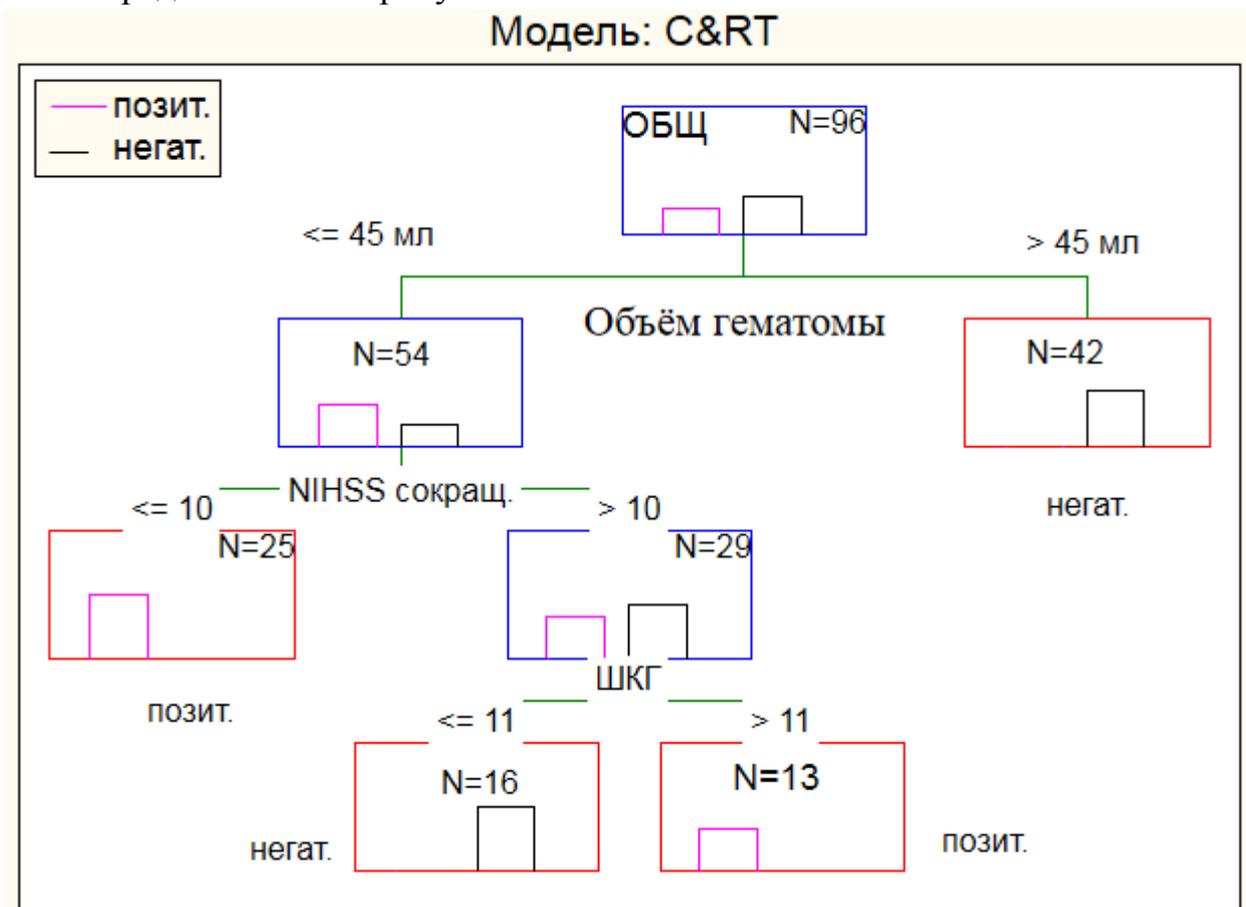


Рисунок 5 – Результаты C&RT анализа распределения пациентов в группы на основе показателей ШКГ, NIHSS, объема гематомы

В связи с большой ролью данных показателей в разделении пациентов на группы, они были использованы в качестве критериев для проведения кластерного анализа и исследования дискриминантных функций.

На следующем шаге методом дискриминантного анализа мы оценили роль различных разделов шкалы NIHSS и шкалы комы Глазго в описании выделенных экспертным путем групп пациентов.

Выполнение анализа дискриминантных функций основывалось на результатах балльной оценки отдельных разделов NIHSS на первый день наблюдения, а также отдельных субшкал шкалы комы Глазго для определения особенностей клинической синдромологии, связанной с дальнейшей динамикой состояния пациентов. Осуществлялся пошаговый анализ с включением постепенного ввода переменных в анализ с выбором переменных, вносящих наибольший вклад в дискриминацию.

На втором шаге нам удалось получить корректное описание дискриминантных функций: лямбда Уилкса – характеристика статистической значимости мощности дискриминации в модели составила 0,023; $F=3,61$; $p<0,0012$), данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристики дискриминантных функций

Дискриминантная функция	Собственное значение	Каноническое R	Хи-квадрат	p-уровень
№ 1	16,4	0,97	71,6	0,0001
№ 2	5,5	0,774	17,3	0,036

Показатели канонических (дискриминантных) переменных (параметры взаимосвязи дискриминантной функции с оцениваемыми клиническими характеристиками) представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристики дискриминантных функций по показателям NIHSS

Переменная	Дискриминантная функция 1	Дискриминантная функция 2
Выполнение команд NIHSS	-2,61	-0,52
Парез (наиболее выраженная сторона) NIHSS	-2,03	-0,55
Парез ноги (наиболее выраженная сторона) NIHSS	-1,91	0,84
Ответы на вопросы NIHSS	-1,11	-0,38
Движения глазных яблок NIHSS	-1,35	-0,73
Речь (Шкала комы Глазго)	-1,03	-0,76
Собственные значения	16,36	1,49
Кумулятивная доля	0,916	1,000

Как следует из таблицы, первая дискриминантная функция объясняет до 91% дисперсии показателей.

В дальнейшем, оценивались коэффициенты факторной структуры – корреляции между переменной и факторной функцией, данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Коэффициенты факторной структуры для 1 функции

Дискриминантная функция 1		Дискриминантная функция 2	
Переменная	Коэффициент	Переменная	Коэффициент
NIHSS; ответы на вопросы	-0,201	NIHSS; уровень сознания	0,484
NIHSS; парез руки (сторона большей выраженности)	-0,450	ШКГ; двигательные реакции	-0,646
NIHSS; парез ноги (сторона большей выраженности)	-0,240	ШКГ; речь	-0,484
Выполнение команд NIHSS	-0,350	ШКГ; глазодвигательные реакции	-0,429

Как следует из таблиц дискриминантные функции полярны по описываемым феноменам, при этом первая характеризует преимущественно

очаговую неврологическую симптоматику; вторая в основном описывает показатели уровня сознания.

При рассмотрении средних значений канонических переменных нами было установлено, что функция № 1 наиболее значима для выделения группы 2 (выжившие пациенты с относительно благоприятным течением) и для группы 3 (выжившие пациенты с неблагоприятным течением) по отношению к 1-й группе; 2 функция имела наибольшее значение в выделении группы 1 (пациенты, погибшие в течение первых 14 дней) (таблица 11).

Таблица 11 – Средние значения канонических переменных

Группа	Функция 1	Функция 2
Группа 1	-1,57	3,45
Группа 2	-4,30	-0,57
Группа 3	3,75	-0,23

Данные характеристики дискриминантных функций отражает и график рассеяния (рисунок 6).

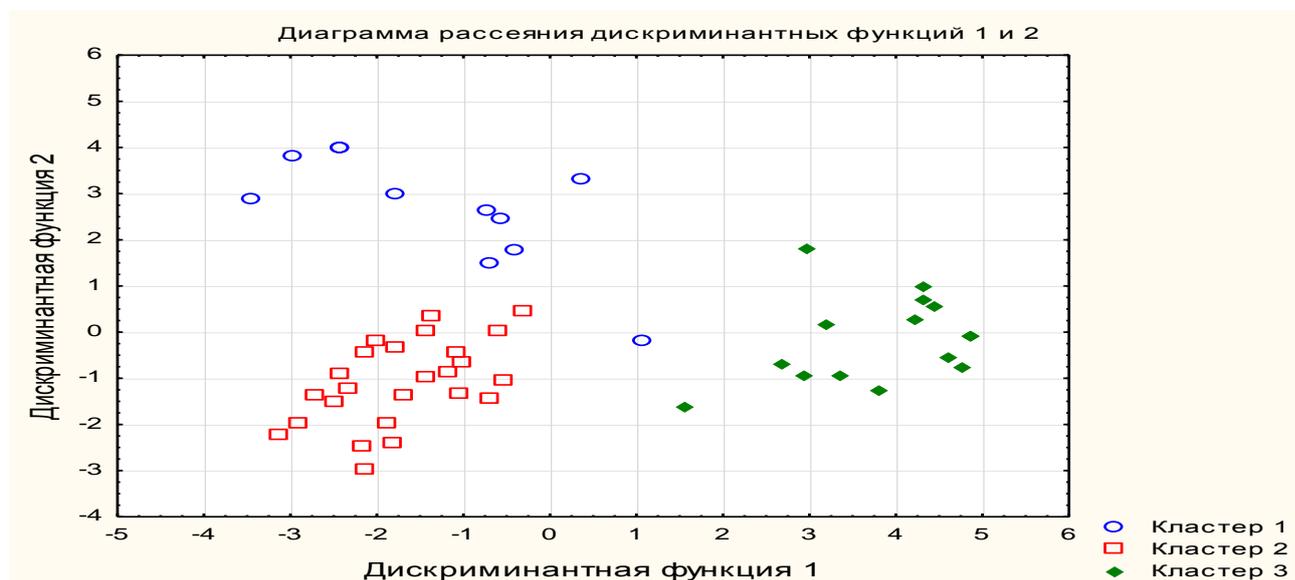


Рисунок 6 – Диаграмма рассеяния для дискриминантных функций (кластер 1, 2, 3 – группы 1, 2 и 3 соответственно)

При рассмотрении средних значений канонических переменных нами было установлено, что 1 функция наиболее значима для выделения кластера 2 и 3 по

отношению к 1 (средние значения соответствующих канонических переменных - 4,3; 3,75); функция 2 – для выделения кластера 1 (среднее значение канонической переменной 3,45).

Соответственно, на следующем шаге *методом кластерного анализа* мы повторно вернулись к исходной выборке и выделили группы данным методом: число групп определялось на основе метода иерархических деревьев; идентификация элементов кластеров и их сравнительная характеристика осуществлялись методом К-средних.

В первую очередь мы осуществили разделение на группы на основе суммарной балльной оценки на шкалы NIHSS (без включения данных, описывающих уровень сознания) и шкалы комы Глазго на 1, 3 и 14 сутки. Было выделено 2 кластера пациентов; данные о различии показателей в группах представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Клинические показатели в выделенных кластерах

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	U (Z)	p
	Me;LQ;UQ	Me;LQ;UQ		
NIHSS 1 сутки	6;4;8	18;12;27	51 (-6,2)	0,001
NIHSS 3 сутки	4;3;6	17;11;35	39 (-5,6)	0,001
NIHSS 14 сутки	4;2;6	20;13;36	49 (-5,8)	0,001
Шкала комы Глазго, 1 сутки	15;14;15	10;4;12	124 (5,19)	0,001

Данные группы достоверно различались по уровню очаговой неврологической симптоматики на всём протяжении острого периода, а также глубины расстройства сознания в день поступления.

Показатели данного кластера представлены на рисунке 7.

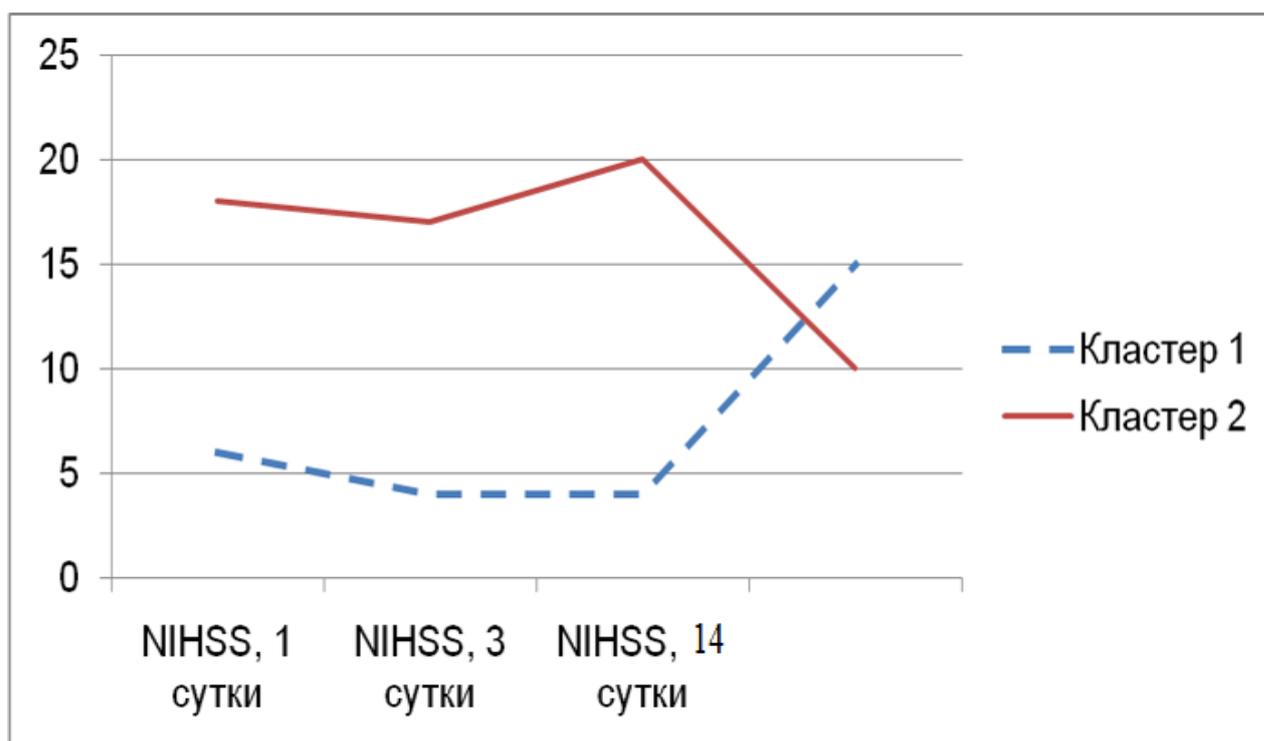


Рисунок 7 – Клинические характеристики выделенных групп пациентов

При этом кластер 1 можно описать как кластер с относительно благоприятным течением; кластер 2 как группу с неблагоприятным течением.

Помимо этого, нами были выделены группы на основе избирательного описания динамики уровня сознания (учитывая значимость данного показателя), а также группы в зависимости от критерия выживания/гибели в остром периоде НТКМ. Описанию данных групп посвящён раздел 4 данной главы.

3.2. Сравнительная характеристика нейрофизиологических, нейровизуализационных и лабораторных показателей в группах с различной клинико-неврологической динамикой в остром периоде нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации

При выполнении *анализа ЭЭГ* в фоновом состоянии и множественных сравнениях между группами выявлено достоверно наименьшее значение мощности тета-колебаний в отведениях F3 и F4 в контрольной группе (N=6,23; $p=0,043$). Характеристики показателей мощности тета-колебаний в группах

пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением острого периода представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Мощность тета - колебаний (мкВ^2) в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	15	5	27	26	12	60	323	0,058
F4	13	7	28	26	10	82	894	0,018
T3	12	6	23	23	9	52	878	0,056
T4	11	7	23	17	7	44	898	0,057
P3	14	6	26	25	9	60	888	0,102
P4	11	8	22	27	5	58	916	0,085

Выявлена достоверно большая мощность тета-колебаний в обеих группах, с превалированием мощности тета-колебаний в группе 2 с неблагоприятным течением заболевания.

При анализе средней частоты тета-колебаний выявлено наибольшее значение средней частоты тета-колебаний в контрольной группе (критерий Краскелла-Уоллиса в F3 $H=22,7$, $p=0,001$; отведении F4 $H=12,9$, $p=0,002$), различия также достоверны с наибольшим значением в контрольной группе по отведениям T3, T4, P3, P4.

В таблице 14 представлены показатели средней частоты тета-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 14 – Средняя частота тета - колебаний (Гц) в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	6,3	5,6	7,0	5,5	5,1	5,9	213	0,001
F4	6,2	5,6	6,9	5,4	5,1	5,8	206	0,001
T3	6,3	5,6	7,0	5,5	5,3	6,0	249	0,001
T4	6,1	5,7	6,9	5,5	5,3	5,8	209	0,001
P3	6,4	5,7	6,9	5,5	5,1	5,9	220	0,001
P4	6,4	5,7	6,9	5,5	5,4	5,8	179	0,001

Достоверные различия найдены во всех исследуемых отведениях: средняя частота тета-колебаний выше в группе пациентов 1.

Проведён анализ средней частоты альфа-колебаний в контрольной группе и группе пациентов с НТКМ – выявлены наибольшие значения данного показателя в группе пациентов контрольной группы: для отведения О1 $H=18,9$; $p=0,001$; для отведения О2 $H=14,7$, $p=0,001$.

В таблице 15 представлены показатели мощности альфа-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 15 – Мощность альфа - колебаний в фоновом режиме (мкВ^2) в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
T3	11	6	19	7	4	15	496	0,096
T4	13	8	20	10	5	20	495	0,093
P3	16	8	25	10	5	17	468	0,048
P4	17	10	27	11	6	18	453	0,032
O1	16	8	25	9	6	18	459	0,038
O2	19	11	28	12	7	20	444	0,025

Статистически достоверные различия обнаружены по отведениям P3, P4, O1, O2: мощность альфа-колебаний достоверно выше в группе пациентов 1 ($p<0,05$). Пространственное распределение альфа-колебаний в фоновом состоянии различалось в группах пациентов с различным течением заболевания: в теменно-затылочных отделах в группе больных с благоприятным течением средняя амплитуда и полная мощность данной частотной составляющей спектра ЭЭГ были достоверно выше, чем в группе с неблагоприятным течением.

При непараметрическом ANOVA анализе средней частоты альфа-колебаний выявлены наибольшие значения в контрольной группе. Так, для отведения O1 $H=7,8$; $p=0,020$; для отведения O2 $H=9,6$; $p=0,008$.

В таблице 16 представлены средние частоты альфа-колебаний в группах пациентов.

Таблица 16 – Частота альфа - колебаний (Гц) в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
T3	10,3	10,1	10,5	10,0	9,7	10,3	430	0,016
T4	10,2	10,1	10,6	10,0	9,6	10,3	491	0,084
P3	10,3	10,1	10,5	10,0	9,7	10,5	467	0,046
P4	10,2	10,0	10,5	10,0	9,7	10,3	473	0,054
O1	10,2	10,1	10,6	9,9	9,7	10,3	438	0,020

Достоверные различия обнаружены по отведениям T3, P3, O1; средняя частота альфа-колебаний выше в группе пациентов 1 ($p < 0,05$).

При оценке различий, между контрольной группой и 2 группами пациентов с НТКМ, выявлены наибольшие значения мощности бета-1 колебаний в отведении F3 ($N=17,1$; $p=0,002$), F4 ($N=13,9$; $p=0,001$); аналогично выявлены большие показатели частоты бета1-колебаний (в отведениях F4 соответственно $N=6,9$; $p=0,032$).

В таблице 17 представлены показатели бета1-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 17 – Мощность бета1 - колебаний (Гц) в группах пациентов с различным течением заболевания ($\text{мкВ}^2/\text{с}^2$)

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	4,1	2,7	5,6	2,3	1,1	4,9	461	0,040
F4	4,3	2,6	6,7	2,3	1,3	5,8	447	0,027
C3	4,3	2,5	6,5	2,3	1,2	4,7	414	0,010
C4	4,1	2,7	7,2	2,5	1,3	6,5	471	0,052
T3	3,9	2,1	6,0	2,2	1,3	5,2	496	0,095
T4	3,4	2,4	5,4	3,0	1,4	6,3	515	0,145

Статистически достоверные различия в диапазоне бета1 - колебаний выявлены в лобно-центральных отведения с преобладанием мощности колебаний в группе пациентов 1.

В таблице 18 представлены показатели средней частоты бета1 - колебаний в группах пациентов.

Таблица 18 – Частота бета1 - колебаний (Гц) в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	16,5	16,3	16,8	16,5	16,1	16,8	580	0,470
F4	16,5	16,1	16,8	16,5	16,1	16,7	624	0,818
C3	16,5	16,2	16,7	16,5	16,1	16,7	621	0,792
C4	16,3	16,1	16,8	16,5	16,1	16,6	603	0,642
T3	16,5	16,2	16,7	16,5	16,1	16,9	641	0,964
T4	16,5	16,1	16,9	16,5	16,1	16,6	549	0,284

Статистически достоверных различий частоты бета1 - колебаний между группами пациентов с различным течением заболевания не обнаружено.

Анализ функции когерентности у пациентов с различным течением заболевания включал анализ показателей когерентности, средней частоты когерентности. При анализе полной когерентности достоверные различия на основе непараметрического аналога ANOVA выявлены для пары отведений F3F4 (N=6,8; p=0,034) – наибольшие значения выявлены в группе пациентов с благоприятным течением инсульта по сравнению с контрольной группой, однако достоверных различий между группами пациентов с НТКМ не выявлено.

Достоверных различий по показателям функции когерентности в диапазоне тета-колебаний не обнаружено. Выявлены достоверные различия средней частоты когерентности тета-колебаний в паре отведений O1O2 с преобладанием данного показателя в группе пациентов 1 (U=325, p=0,043).

При анализе средней частоты общей когерентности наибольшая частота когерентности выявлена в контрольной группе (средняя частота тета-колебаний F3F4 – N=7,7, p=0,021; средняя частота тета-колебаний O1O2 N=18,2, p=0,001; средняя частота альфа-колебаний F3F4 N=10,5; p=0,005).

В таблице 19 представлены различия показателей когерентности в диапазоне альфа-колебаний в группе пациентов с инсультом.

Таблица 19 – Показатели функции когерентности альфа-колебаний ЭЭГ в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3F4	0,66	0,59	0,72	0,58	0,45	0,66	443	0,024
T3T4	0,56	0,49	0,66	0,52	0,39	0,64	515	0,145
O1O2	0,70	0,60	0,78	0,61	0,48	0,75	465	0,044

В таблице 20 представлены показатели когерентности бета-1 колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 20 – Когерентность колебаний бета-1 диапазона в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3F4	0,59	0,50	0,69	0,52	0,41	0,62	448	0,028
T3T4	0,50	0,40	0,64	0,46	0,38	0,56	556	0,318
O1O2	0,64	0,54	0,70	0,56	0,43	0,65	467	0,047

Различия показателей когерентности в диапазоне бета1-колебаний между группами больных с НТКМ достоверны по представленным выше отведениям; средняя частота бета1-колебаний ниже в группе пациентов 2.

Кроме того, определяется достоверно меньшее значение средней частоты функции когерентности в диапазоне бета2 – колебаний в группе пациентов 2 (U=300; p=0,030).

При анализе ЭЭГ в функциональной пробе с *открыванием глаз*, выявлены ниже описанные особенности.

В таблице 21 представлены показатели мощности тета-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 21 – Мощность тета - колебаний ($\mu\text{В}^2$) в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при открывании глаз

Отведение	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	20	11	35	23	11	99	354	0,320
F4	20	12	43	25	14	69	337	0,213
T3	15	9	22	22	10	62	322	0,138
T4	19	9	31	34	12	62	296	0,060
P3	16	8	24	23	16	48	291	0,052
P4	16	8	36	24	17	73	267	0,020

Достоверные различия отмечаются только в правом теменном отведении. Во всех отведениях в обеих группах отмечается большая мощность, по сравнению с контрольной группой, различия статистически достоверны.

В таблице 22 представлены показатели амплитуды тета-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 22 – Амплитуда тета - колебаний ($\mu\text{В}$) в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при открывании глаз

Отведение	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	21,9	16,6	27,6	26,3	16,3	47,3	324	0,147
F4	21,5	16,9	32,7	25,0	18,9	38,0	344	0,251
T3	19,1	14,6	22,8	23,1	15,8	36,9	313	0,105
T4	19,5	13,6	26,0	27,4	17,3	44,0	261	0,016
P3	20,1	13,6	24,1	23,6	19,4	45,9	294	0,056
P4	22,6	14,2	29,6	26,3	20,5	44,4	298	0,065

Достоверные различия отмечаются только в правом височном отведении.

В таблице 23 представлены показатели средней частоты тета-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 23 – Средняя частота тета - колебаний (Гц) в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при открывании глаз

Отведение	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	5,9	5,7	6,2	6,1	5,6	6,1	414	0,930
F4	6,0	5,7	6,2	5,8	5,6	6,1	350	0,290
T3	6,0	5,7	6,5	5,7	5,6	6	292	0,050
T4	6,0	5,7	6,2	6,1	5,7	6,1	376	0,500
P3	6,0	6,0	6,5	5,8	5,6	6,1	250	0,010
P4	6,1	5,8	6,3	6,0	5,8	6,2	358	0,350

Достоверные различия отмечаются только в теменном отведении слева; при этом показатели средней частоты ниже в группе 2.

В таблице 24 представлены показатели мощности бета 2-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 24 – Мощность бета2-колебаний (мкВ^2) в группах пациентов с различным течением заболевания при открывании глаз

Отведение	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	3	2	5	3	2	9	392	0,484
F4	3	2	4	5	2	9	330	0,108
C3	3	2	5	3	1	9	411	0,680
C4	3	2	4	5	3	8	301	0,041
P3	4	2	6	3	2	9	424	0,819
P4	3	2	5	5	3	9	336	0,129

Достоверные различия показателей наблюдаются в центральном правом отведении; показатели мощности ниже в группе 1.

В таблице 25 представлены показатели амплитуды бета2 – колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания при открывании глаз.

Таблица 25 – Амплитуда бета2 - колебаний (мкВ) в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при открывании глаз

Отведения	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	17,2	13,7	20,1	16,9	13,9	28,7	382	0,397
F4	15,8	12,8	19,5	21,9	14,9	26,1	327	0,097
C3	16,6	12,9	20,7	17,5	11,5	29,0	407	0,632
C4	15,1	13,4	18,5	20,6	15,2	25,5	292	0,030
T3	17,8	12,5	22,1	16,8	13,6	29,3	423	0,813
T4	16,2	12,2	22,1	21,4	15,7	27,9	337	0,131

Статистически достоверный результат наблюдается только в теменном отведении справа.

В таблице 26 представлены показатели средней частоты бета2 -колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания при открывании глаз.

Таблица 26 – Частота бета2 - колебаний (Гц) в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при открывании глаз

Отведения	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	23,9	23,3	24,5	25,0	24,0	25,4	242	0,003
F4	23,9	23,4	24,5	24,9	23,9	25,6	299	0,039
C3	23,9	23,3	24,4	24,4	23,4	25,1	316	0,070
C4	23,5	23,2	24,3	24,6	23,6	25,5	263	0,009
T3	23,5	23,0	24,4	23,9	23,4	24,3	910	0,500
T4	24,1	23,4	24,8	24,6	23,8	25,4	331	0,100

Достоверные значения определяются в лобных отведениях с обеих сторон и в правом центральном отведении, с преобладанием частоты бета2 – колебаний в группе 1.

В таблице 27 представлены показатели анализа функции когерентности в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 27 – Показатели когерентности тета - колебаний в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при открывании глаз

Отведения	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3F4	0,78	0,67	1,00	0,66	0,61	0,77	274	0,027
C3C4	0,77	0,65	1,00	0,68	0,64	0,79	329	0,171
P3P4	0,73	0,60	1,00	0,72	0,64	0,77	382	0,534

Выявлено достоверное преобладание данного показателя в группе пациентов 1.

При анализе ЭЭГ при функциональной пробе с закрыванием глаз, определяются следующие особенности: в таблице 28 представлены показатели мощности тета-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 28 – Мощность тета-колебаний в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при функциональной пробе-закрывание глаз (мкВ^2)

Отведения	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	18	10	27	27	14	59	353	0,035
F4	19	10	38	25	14	45	401	0,142
T3	15	8	20	23	10	44	383	0,089
T4	16	9	31	23	12	40	367	0,055
P3	19	10	23	24	16	37	363	0,048
P4	21	9	37	26	18	48	373	0,066

Достоверные различия по показателям мощности тета-колебаний выявлены по отведениям F3, P3.

В таблице 29 представлены показатели когерентности альфа-колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания острого периода НТКМ.

Таблица 29 – Когерентность альфа – колебаний в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при закрывании глаз

Отведения	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3F4	10,80	10,65	10,90	10,90	10,80	11,10	378	0,102
T3T4	10,80	10,40	10,90	10,90	10,70	10,90	363	0,049
O1O2	10,90	10,70	11,00	10,90	10,80	11,00	466	0,543

Достоверные различия показателей функции когерентности в альфа-диапазоне представлены в височных отведениях, более высокие показатели когерентности определяются в группе 2.

В таблице 30 представлены показатели когерентности бета2- колебаний в группах пациентов с различным течением заболевания.

Таблица 30 – Когерентность колебаний бета-2 диапазона в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом при закрывании глаз

Отведения	Группа пациентов 1 (относительно благоприятное течение)			Группа пациентов 2 (неблагоприятное течение)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3F4	27,20	27,00	27,40	27,40	27,30	27,60	338	0,021
T3T4	27,30	27,10	27,50	27,40	27,40	27,60	344	0,026
O1O2	27,20	26,90	27,50	27,40	27,20	27,60	389	0,105

Когерентность бета2-колебаний выше в лобных и височных отведениях в группе 2.

Нами был проведен анализ *связанного с событиями потенциала P300* в группах пациентов с различным течением заболевания.

При анализе показателей латентности потенциала P300 выявлены достоверно меньшие показатели латентности P3 компонента в контрольной группе: так для отведения Fz $H=14,5$, $p=0,001$; Cz $H=21,3$; $p=0,001$; Pz $H=16,2$, $p=0,001$).

При анализе различий латентности компонента N2 и P3 когнитивного вызванного потенциала P300 достоверных различий между группами пациентов с НТКМ не выявлено.

При анализе межпиковой амплитуды P2N2 достоверные различия с преобладанием по амплитуде в контрольной группе выявлены в отведении Fz (H=10,7, p=0,004), C4 (H=8,7; p=0,013); P4 (H=13,5; p=0,001). Также выявлены достоверные различия с преобладанием межпиковой амплитуды N2P3 в контрольной группе: так для отведения Fz (H=7,9; p=0,019), для отведения Cz (H=9,4, p=0,009), для отведения Pz (H=6,7; p=0,035).

В таблице 31 представлены показатели амплитуды когнитивного вызванного потенциала P300 в группах пациентов с НТКМ.

Таблица 31 – Показатели амплитуды потенциала P300 в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
AP2N2 F3	3,8	1,7	7,0	2,1	0,7	3,8	163	0,047
A P2N2 Fz	4,5	2,8	10,2	2,6	1,3	4,5	148	0,021
A P2N2 F4	5,0	3,3	14,6	2,9	0,8	3,9	140	0,013
A P2N2 C3	4,1	1,5	6,5	3,2	1,2	5,3	219	0,441
A P2N2 Cz	4,1	1,8	8,6	3,2	1,3	5,4	210	0,329
A P2N2 C4	4,9	1,9	7,8	2,7	1,1	5,8	166	0,055
A P2N2 P3	4,0	2,4	6,0	2,9	1,2	5,0	206	0,288
A P2N2 Pz	2,9	1,0	5,8	2,5	1,0	4,0	256	0,747
A P2N2 P4	4,9	1,4	7,4	3,1	1,9	4,8	209	0,324

Примечание: А – амплитуда

Показатели когнитивного вызванного потенциала P300 оценивались как характеристики деятельности ассоциативных корково-подкорковых механизмов в группах исследуемых.

Выявлены достоверные различия между группами исследуемых по межпиковой амплитуде P2N2 P300 в лобных отведениях, при этом определяется достоверно большая амплитуда в группе 1 пациентов.

При анализе различий межпиковой амплитуды N2P3 выявлено достоверно большее значение показателя в группе 1 в отведении Fz: Me в группе 1 6,1 мкВ, LQ=3,5 мкВ, UQ=13,2 мкВ; в группе 2 Me = 3,5 мкВ, LQ=1,5 мкВ, UQ=8,1 мкВ; U=255, p=0,022.

При исследовании *вариабельности сердечного ритма* при помощи статистического критерия Краскелла-Уоллиса выявлена наибольшая мощность VLF в контрольной группе; различия статистически достоверны (H=6,45, p=0,040).

В таблице 32 представлены показатели вариабельности сердечного ритма в группах исследуемых.

Таблица 32 – Показатели ВСР в группах пациентов с различным течением заболевания

Отведения	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
R-R, мс	808	750	897	727	617	861	294	0,035
ЧСС, в мин	75	67	80	83	70	97	297	0,032
Mo, мс	815	737	893	751	600	850	303	0,045
A Mo	41	38	54	44	40	53	391	0,471
Стресс-индекс, у.е.	223	98	683	180	88	662	434	0,936
HF, мс ²	184	63	1098	293	83	810	426	0,843
LF, мс ²	403	84	1565	666	132	1518	432	0,912
VLF, мс ²	257	93	859	328	145	876	406	0,622

Достоверные различия между группами больных с НТКМ по показателям спектрального анализа ВСР (TP, HF, LF) выявлены не были.

Выявляются достоверно меньшие значения R-R интервалов кардиоцикла и соответственно большая частота сердечных сокращений в группе 2 пациентов с НТКМ.

В таблице 33 представлены лабораторные показатели в исследуемых группах.

Таблица 33 – Лабораторные показатели в исследуемых группах

Показатели	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			Z	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
АЧТВ, с	27	24	36	29	23	33	511	0,558
МНО	1,00	0,95	1,09	0,99	0,92	1,08	523	0,664
Лipopротейны высокой плотности, ммоль/л	2,0	1,2	3,3	1,7	1,2	2,5	177	0,290
Лipopротейны низкой плотности, ммоль/л	2,5	1,5	3,6	2,3	1,5	3,0	185	0,384
Триглицериды, ммоль/л	1,1	0,8	1,3	1,8	1,0	2,4	119	0,032
Бета-лиipopротейны, ммоль/л	43	38	80	57	44	99	119	0,407
Холестерин, ммоль/л	5,8	5,0	6,3	5,3	4,8	6,2	557	0,163
Натрий, ммоль/л	140,1	137,5	141,8	140,0	138,5	142,8	528	0,790
Калий, ммоль/л	4,2	4,0	4,7	4,4	4,0	5,1	490	0,880

Примечание: $SB_{base}(ect)$ – стандартный избыток оснований; $sHCO_3-(P_{st}),c$ – стандартный бикарбонат; $sHCO_3-(P),c$ – актуальный бикарбонат; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

Определяются достоверно меньшие значения pH в группе 2 пациентов с НТКМ.

Полученные показатели были использованы в дальнейшем для анализа взаимосвязей и степени сопряженности нейрофизиологических показателей между собой, а также включения данных показателей в качестве предикторов прогноза течения острого периода НТКМ.

3.3. Внутрисистемные корреляции в группах исследуемых

Для оценки особенностей внутрисистемных взаимосвязей в группах пациентов проводился анализ парных линейных корреляций нейрофизиологических показателей.

В таблице 34 представлены корреляции между нейрофизиологическими показателями в группе пациентов 1 в исходном состоянии.

Таблица 34 – Показатели взаимосвязи отдельных физиологических показателей в группе 1 пациентов

№	Показатель	Rs	p
Корреляция спектральных показателей ЭЭГ и характеристик функции когерентности ЭЭГ			
1	Fr тетаF3 - CohTotal F3F4	-0,619	0,003
2	Fr тетаF3 - CohTotal O1O2	-0,609	0,003
3	Fr тетаF3 - FrCohTotal F3F4	-0,478	0,018
4	Fr тетаF3 - FrCohTotal O1O2	-0,530	0,008
5	Fr альфаO1 - FrCohTotal O1O2	0,618	0,001
6	Fr альфаO2 - FrCohTotal F3F4	0,523	0,009
7	Fr бета1 F4 - CohTotal F3F4	0,436	0,033
Корреляция показателей ЭЭГ и характеристик когнитивного вызванного потенциала P300			
1	Fr бета1 F3 - A P2N2 Cz	0,587	0,021
2	Fr бета1 F3 – A N2P3 Cz	0,571	0,026
Корреляция показателей функции когерентности ЭЭГ когерентности и характеристик когнитивного вызванного потенциала P300			
1	CohTotal F3F4 – LatP300 Fz	0,553	0,049
Корреляция показателей когнитивного вызванного потенциала P300 и характеристик variability сердечного ритма			
1	Lat N2 Cz – HF	0,643	0,018
2	Lat N2 Cz – VLF	0,599	0,031
3	Lat N2 Pz – SDNN	0,658	0,014
4	Lat P300 Fz – VLF	0,567	0,043

<i>Продолжение таблицы 34</i>			
5	A N2P3 Cz – R-R	-0,648	0,017

Примечание: Fr тета – средняя частота тета – колебаний ЭЭГ; Fr бета1 – средняя мощность бета-1 колебаний ЭЭГ; CohTotal – общая когерентность; A – амплитуда; Lat – латентность; HF – высокочастотный компонент ритма сердца; VLF – очень низкочастотные волны ВСП; SDNN – стандартное отклонение динамического ряда R-R интервалов; R-R – кардиоинтервалы.

При графическом изображении парных линейных корреляций в виде корреляционных плеяд предложена упрощенная схема: представлены комплексы характеристик различных нейрофизиологических функций, не учитывались корреляции внутри групп однородных параметров (спектральные характеристики ЭЭГ, показатели корреляции ЭЭГ, P300, ВСП). Число достоверных корреляционных взаимосвязей отражено в виде толщины линий, сплошными линиями отражены положительные корреляции, штриховыми – отрицательные корреляции. На рисунке 8 представлены корреляционные плеяды взаимосвязей физиологических показателей в группе пациентов с НТКМ с относительно благоприятным течением (группа 1).

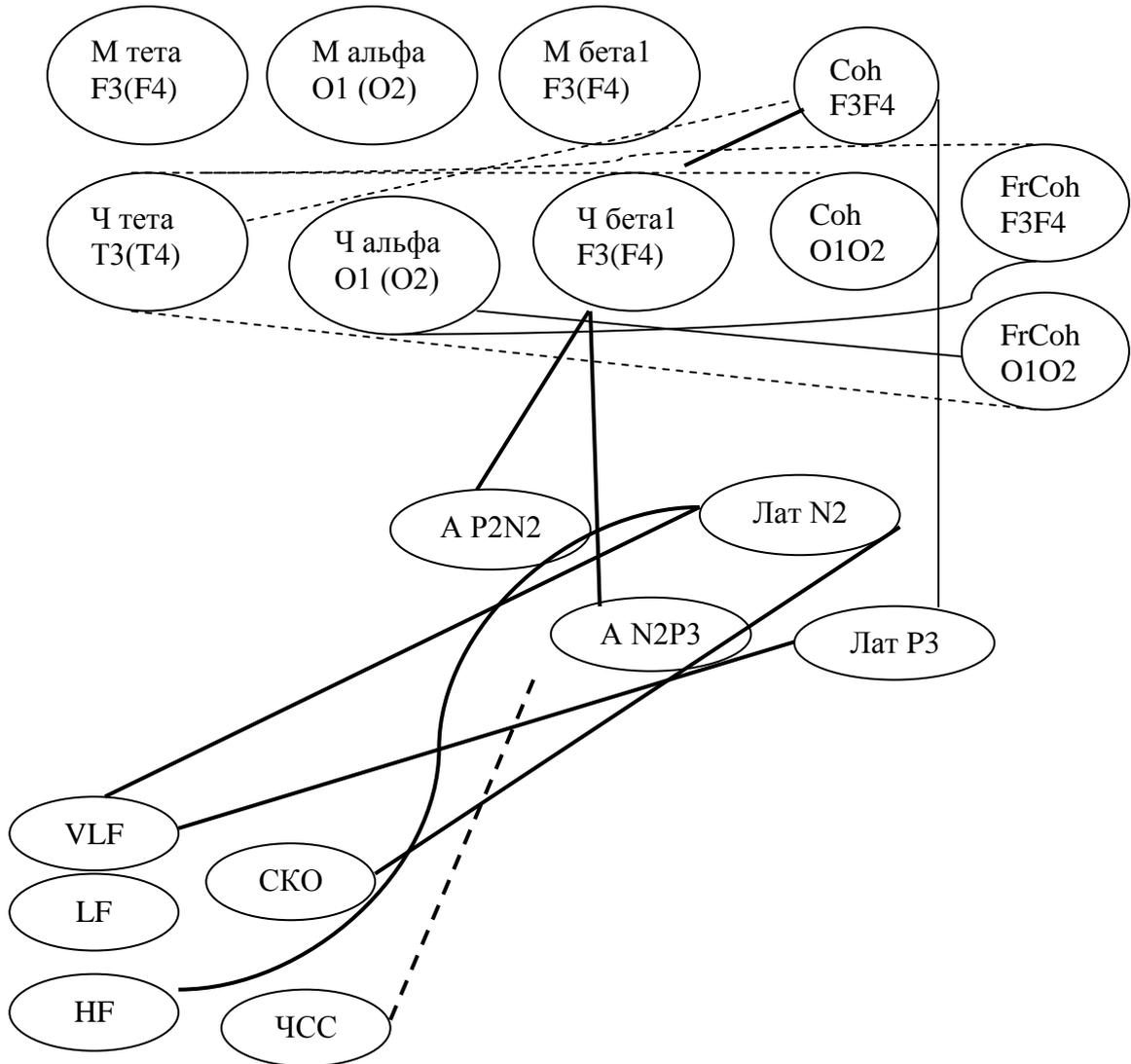


Рисунок 8 – Корреляционные плеяды взаимосвязей нейрофизиологических показателей в группе 1 пациентов с НТКМ

На рисунках 8, 9 приняты следующие обозначения показателей: М – показатели мощности спектральных диапазонов ЭЭГ, где тета – тета-колебания, альфа – альфа-колебания, бета-1 – бета-1 колебания, Ч ЭЭГ – показатели средней частоты спектральных диапазонов ЭЭГ, А – межпиковые амплитудные характеристики компонентов P2N2 или N2P3 когнитивного ВП P300, Лат – показатели латентности N2 или P3 когнитивного ВП P300, Coh – когерентность, FrCoh – средняя когерентность, VLF – мощность очень низко частотной составляющей спектра ВСП, LF – мощность низко частотной составляющей спектра ВСП, HF – мощность высокочастотной составляющей спектра ВСП; ЧСС

– частота сердечных сокращений; СКО - среднее квадратичное отклонение динамического ряда кардиоинтервалов сплошные линии – положительные корреляции, прерывистые линии – отрицательные корреляции; толщина линий отражает силу корреляции. В таблице 35 представлены корреляции между нейрофизиологическими показателями в группе 2 пациентов с относительно неблагоприятным прогнозом НТКМ в исходном состоянии.

Таблица 35 – Показатели взаимосвязи отдельных нейрофизиологических показателей в группе 2 пациентов с НТКМ

№	Показатель	Rs	p
Корреляция спектральных показателей ЭЭГ и характеристик функции когерентности ЭЭГ			
1	Fr тетаF4 - Fr Coh Total F3F4	0,374	0,019
Корреляция показателей ЭЭГ и характеристик когнитивного вызванного потенциала P300			
1	М тетаF3 - AmpP2N2 Pz	0,349	0,043
2	М тетаF3 – LatP300 Pz	0,391	0,022
3	М тетаF3 – AmpN2P3 Fz	0,434	0,010
4	Fr тетаF4 – LatN2 Fz	-0,371	0,031
5	Fr тетаF4 – LatN2 Pz	-0,378	0,027
6	Fr тетаF4 – LatP300 Cz	-0,412	0,016
7	М альфа O1 – A N2P3 Cz	0,344	0,047
8	М бета1F3 – A N2P3 Cz	0,349	0,043
9	Fr бета1 F4 – Лат P300 Pz	-0,349	0,046
Корреляция показателей ЭЭГ и характеристик вариабельность сердечного ритма			
1	Fr альфа O1 - HF	-0,334	0,047
2	Fr альфа O1 - LF	-0,349	0,036
3	М бета1F3 - HF	-0,381	0,021
Корреляция показателей анализ функции когерентности ЭЭГ и когнитивного вызванного потенциала P300			
1	CohTotal O1O2 – Lat N2 Cz	-0,408	0,017
2	CohTotal O1O2 – Lat N2 Pz	-0,369	0,032
3	FrCoh Total F3F4 – Lat N2 Pz	-0,341	0,048
4	FrCoh Total F3F4 – A P2N2 Fz	-0,350	0,042
5	FrCoh Total F3F4 – A P2N2 Cz	-0,391	0,022
6	FrCoh Total F3F4 - A N2P3 Fz	-0,366	0,033
7	FrCoh Total F3F4 – A N2P3 Cz	-0,463	0,005

<i>Продолжение таблицы 35</i>			
8	FrCoh Total O1O2 – A P2N2 Fz	-0,438	0,009
9	FrCoh Total O1O2 – A P2N2 Cz	-0,392	0,021
Корреляция показателей variability сердечного ритма и характеристик когнитивного вызванного потенциала P300			
1	Lat N2 Pz - R-R	0,408	0,016
2	Lat N2 Pz - HF	-0,353	0,041
3	A P2N2 Fz - R-R	0,393	0,022

Примечание: Fr альфа – средняя частота альфа – колебаний ЭЭГ; Fr бета1 – средняя мощность бета-1 колебаний ЭЭГ; Fr Coh – средняя когерентность всего диапазона; A – амплитуда; Lat – латентность; M – тета – мощность тета-диапазона; M – альфа – мощность альфа диапазона; M – бета1 – мощность бета1-диапазона; HF – высокочастотный компонент ритма сердца; VLF – мощность очень низко частотной составляющей спектра BCP; R-R – среднее интервала R-R.

На рисунке 9 представлены корреляционные плеяды в группе 2.

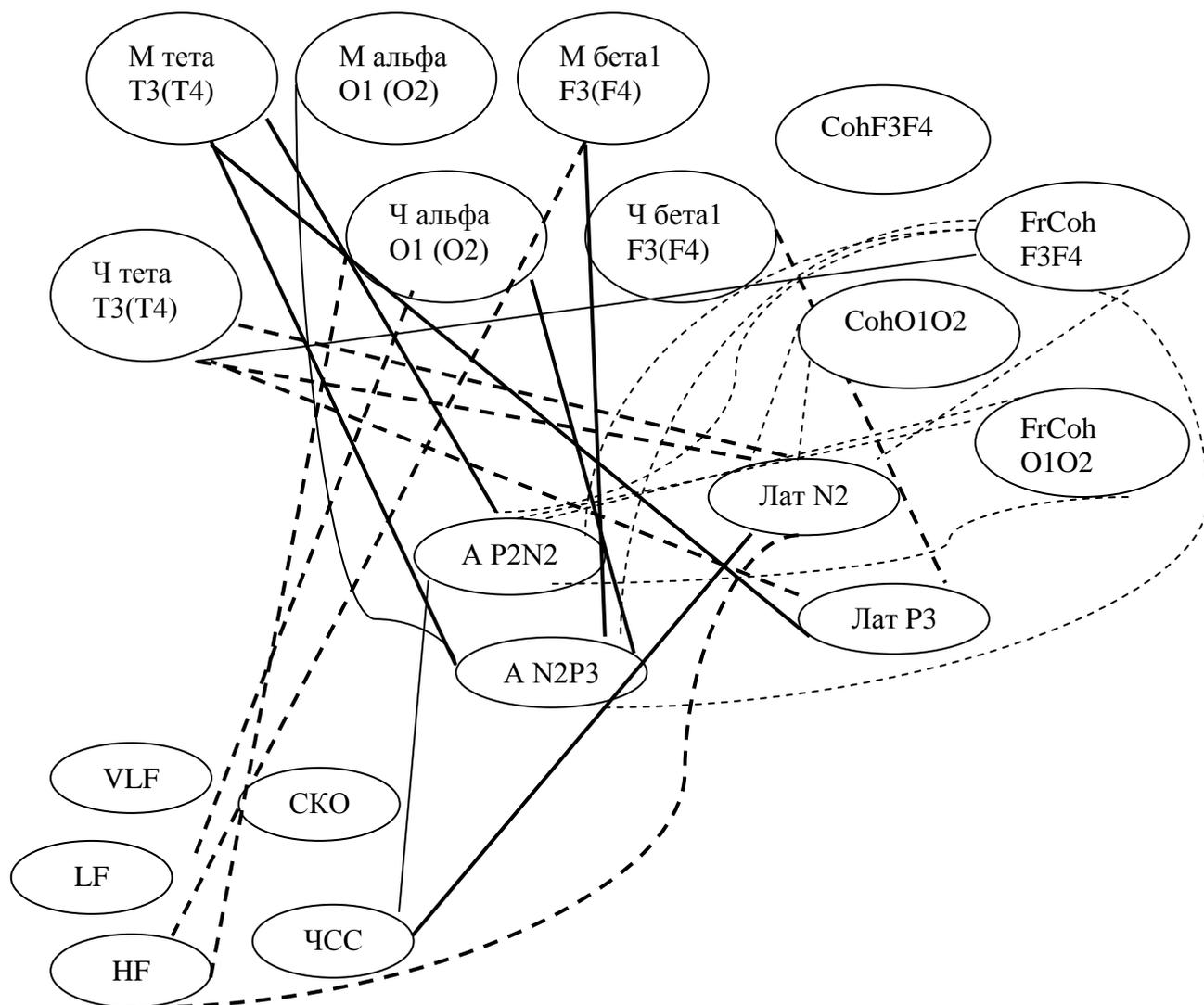


Рисунок 9 – Корреляционные плеяды взаимосвязей нейрофизиологических показателей в группе пациентов с НТКМ с неблагоприятным течением

Как следует из представленных графических моделей в виде корреляционных плеяд, 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 данной группе.

Дополнительно нами были оценены достоверные корреляции между балльной оценкой NIHSS и нейрофизиологическими показателями в группах исследуемых. Данные для группы 1 приведены в таблице 36.

Таблица 36 – 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 – средняя частота функции когерентности ЭЭГ O1O2	0,414	0,028

В таблице 37 представлены корреляции между балльной оценкой NIHSS и отдельными нейрофизиологическими показателями в группе 2.

Таблица 37 – Корреляции между балльной оценкой NIHSS и отдельными нейрофизиологическими показателями в группе 2

№	Показатель	Rs	p
1	NIHSS 1 сутки – мощность альфа-колебаний O2	-0,360	0,017
2	NIHSS 1 сутки – мощность бета1 колебаний F3	-0,431	0,004
3	NIHSS 1 сутки – частота бета-1 колебаний F3	-0,332	0,029
4	NIHSS 3 сутки – частота бета-1 колебаний F3	-0,385	0,033
5	NIHSS 14 сутки – мощность бета-1 колебаний F4	-0,523	0,045

В целом, как следует из таблиц, наибольшее значение имеет связь показателей ЭЭГ с балльной оценкой уровня нарушений в группах.

3.4. Прогнозирование течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации на основе технологии ИНС

Технология ИНС использовалась для решения задачи классификации исследуемых на группы на основе комплекса нейрофизиологических показателей, данных нейровизуализации, а также для ранжирования групп показателей по их значимости. ИНС создавались, обучались и тестировались на основе групп показателей спектральных характеристик ЭЭГ, показателей функции когерентности ЭЭГ, потенциала P300, показателей анализа ВСР, клинко-лабораторных данных, а также нейровизуализационных методов исследований. Вышеописанные группы показателей характеризуют соответственно деятельность неспецифических модулирующих структур головного мозга, синхронизацию корковой активности, функционирование ассоциативных структур, а также механизмы вегетативного обеспечения деятельности. Среди набора ИНС отбирались сети с оптимальными характеристиками.

Создание, обучение и тестирование искусственных нейронных сетей осуществляли при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru. Технология машинного обучения предполагала создание 2 групп нейронных сетей: 1 группа – для решения задачи прогнозирования только на основе показателей нейровизуализации, 2 группа – для решения задачи прогнозирования на основе комплекса как нейрофизиологических, так и нейровизуализационных показателей.

Таким образом, предполагалась оценка роли группы нейрофизиологических показателей в решении задачи предикции.

Исходно была создана ИНС, использующая в качестве предикторов только данные нейровизуализации: объём гематомы (в мл), локализация гематомы (выделены – лобарные, латеральные (путаменальные), медиальные

(таламические), смешанные, сторона гематомы (правосторонняя и левосторонняя).

Созданная модель имела следующие характеристики: многослойный персептрон, архитектура 3:7:2 (3 входных нейрона, 7 нейронов промежуточного слоя, 2 выходных нейрона). Данная нейронная сеть имела 87% производительности в обучающей выборке, 67% в контрольной, 81% в тестовой. Закономерно, что наибольшую чувствительность (значимость) в решении задачи предикции имели локализация гематомы (чувствительность - 10), объём гематомы (показатель чувствительности - 6), сторону гематомы (чувствительность - 1). Площадь ROC кривой составила 0,779; порог классификации - 0,780.

Для улучшения качества модели было расширено количество предикторов за счёт параметров (нейрофизиологических коррелятов) уровня взаимодействия стволовых модулирующих и корковых структур (мощность и частота тета-колебаний в лобных отведениях), механизмы опознания предъявляемого слухового стимула (амплитуда и латентность N2 компонента эндогенного вызванного потенциала P300), а также механизмов вегетативной регуляции (показатели вариабельности сердечного ритма).

Данная нейронная сеть представляла собой многослойный персептрон с 22 входными нейронами, 9 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными нейронами. Производительность обучающей выборки составила 100%, контрольная – 85%, тестовой 95% (MLP 22-9-2; 100:85:95).

В таблице 38 представлены результаты классификации ИНС пациентов с НТКМ.

Таблица 38 – Результаты классификации пациентов ИНС MLP 22-9-2

Результат решения	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение	Общий исход
Правильно	85%	100%	95%
Неправильно	15%	0%	5%

В таблице 39 представлены предикторы, используемые для решения задачи прогнозирования.

Таблица 39 – Ранжированный (в соответствии с чувствительностью) перечень показателей, используемых ИНС MLP 22-9-2 для прогнозирования исходов паренхиматозного НТКМ

Ранг	Показатель	Чувствительность*
1	Частота тета-колебаний в отведении F3	1,258
2	Межпиковая амплитуда когнитивного вызванного потенциала P2N2 в Pz	1,016
3	Частота тета-колебаний в F3	1,013
4	Амплитуда P2N2 Cz P300	1,005
5	Латентность N2 P300 в Fz	1,003
6	SDNN	1,000
7	Очень низко частотная (VLF) составляющая variability сердечного ритма	1,000
8	Мощность тета-колебаний F4	1,000
9	Мощность низкочастотной составляющей ВСР	1,000
10	Сторона локализации гематомы (категориальный признак): левая	1,000
11	Латентность N2 компонента потенциала P300 в отведении Pz	0,999
12	Латентность N2 компонента потенциала P300 в отведении Cz	0,999
13	Амплитуда P2N2 потенциала P300 в Fz	0,999
14	Мощность тета-колебаний в F3	0,999
15	Объём гематомы	0,999
16	R-R ЭКГ	0,999

**-значения округлены до тысячных (при ранжировании показателей по чувствительности учитываются различия в других разрядах)*

Кривая операционных характеристик для данной ИНС представлена ниже (рис.10).

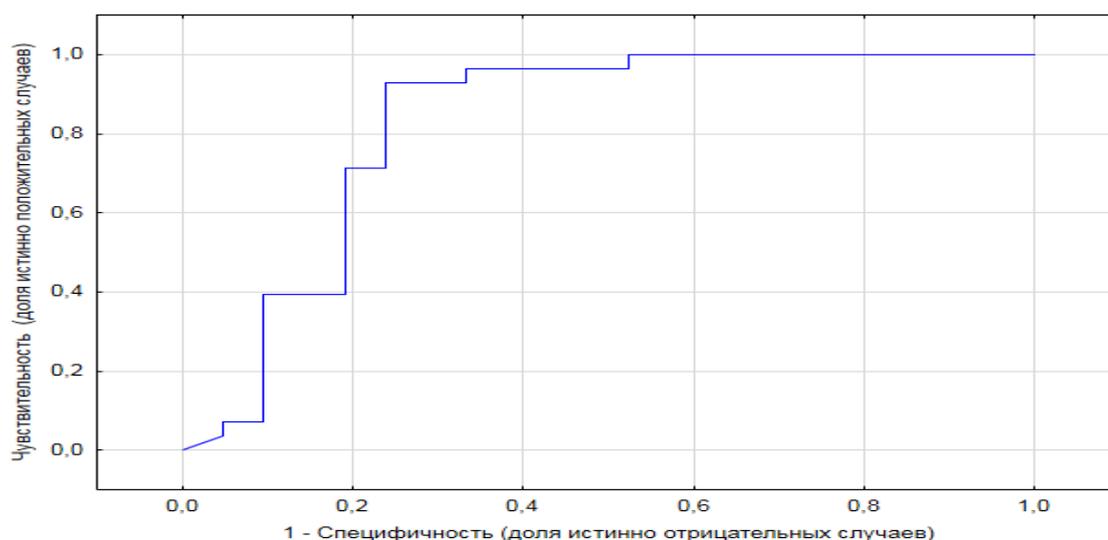


Рисунок 10 – ROC – кривая для ИНС MLP 22-9-2; 100:85:95

Таким образом, включение дополнительных нейрофизиологических предикторов позволило создать более оптимальную модель для прогнозирования течения острого периода НТКМ.

3.5. Анализ нейрофизиологических показателей, внутрисистемных отношений, решение задачи прогнозирования в группах пациентов с различной динамикой уровня сознания. Предикторы выживаемости и гибели пациентов в остром периоде кровоизлияний супратенториальной локализации

Проводилась сравнительная характеристика групп пациентов с различной динамикой уровня сознания в остром периоде НТКМ супратенториальной локализации.

Последовательно применяя также методы кластерного анализа, как иерархические деревья и К-средние нами были выделены 2 группы пациентов с различной динамикой уровня сознания пациентов в остром периоде НТКМ.

В первую группу было включено 56 пациентов, во вторую 40 пациентов.

Характеристики показателей шкалы комы Глазго в группах представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Клинические показатели в группах, выделенных на основе динамики уровня сознания

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	U (Z)	p
	Me;LQ;UQ	Me;LQ;UQ		
Шкала комы Глазго, 1 сутки	14;13;15	9;4;14	262 (6,4)	0,001
Шкала комы Глазго, 3 сутки	15;14;15	5;3;4	97 (7,6)	0,001
Шкала комы Глазго, 14 сутки	15;14;15	4;3;4	103 (7,6)	0,001

Данные представлены на рисунке 11.

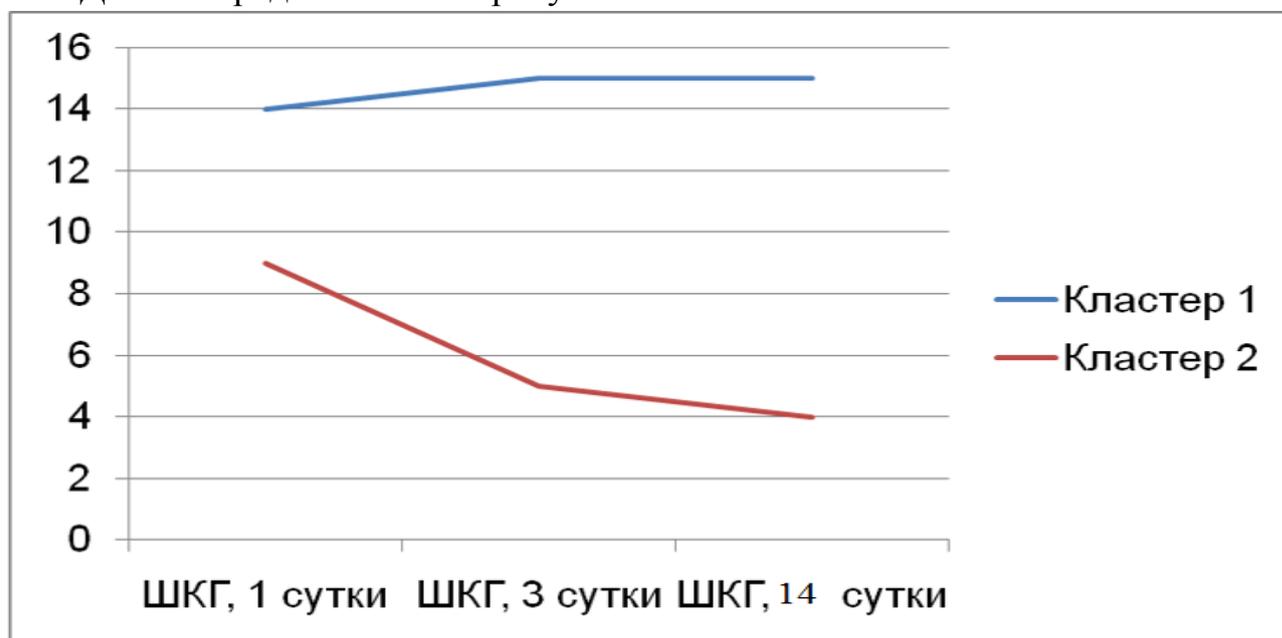


Рисунок 11 – Показатели шкалы комы Глазго в выделенных группах пациентов по динамике уровня сознания

Нами был проведён анализ основных нейрофизиологических показателей в выделенных группах пациентов.

В таблице 41 представлены характеристики спектрального анализа ЭЭГ в группах пациентов с различной динамикой уровня сознания.

Таблица 41 – Характеристики спектрального анализа ЭЭГ в группах с различной динамикой уровня сознания

Отведения	Группа пациентов 1 (изменение уровня сознания 1)			Группа пациентов 2 (изменение уровня сознания 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
Средняя частота тета-колебаний F4, Гц	6,0	5,5	6,5	5,4	5,3	5,8	496	0,001
Мощность альфа-колебаний O1, мкВ ²	17	11	27	9	5	15	573	0,001
Мощность альфа-колебаний O2, мкВ ²	20	13	32	11	6	17	549	0,001
Средняя частота альфа-колебаний O2, Гц	10,2	9,8	10,5	10,0	9,7	10,3	721	0,018
Мощность бета-1 колебаний F3, Гц	4	3	7	2	1	5	562	0,001

Как следует из таблицы, определяется достоверно большая частота тета-колебаний, мощность и частота альфа-колебаний, а также мощность бета-1 колебаний в представленных отведениях в группе 1 пациентов.

При анализе функции когерентности ЭЭГ в выделенных группах было установлено, что группа 2 характеризуется снижением уровня когерентности ЭЭГ-сигнала и уменьшением средней частоты когерентности (таблица 42).

Таблица 42 – Показатели функции когерентности ЭЭГ в группах пациентов с различной динамикой уровня сознания

Отведения	Группа пациентов 1 (динамика уровня сознания 1)			Группа пациентов 2 (динамика уровня сознания 2)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Общая когерентность F3F4	0,58	0,47	0,68	0,55	0,42	0,61	735	0,025
Общая когерентность O1O2	0,59	0,49	0,70	0,56	0,43	0,60	715	0,016
Когерентность альфа-колебаний F3-F4	0,64	0,53	0,71	0,57	0,49	0,64	689	0,009
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

В таблице 43 представлены характеристики потенциала P300 в выделенных группах пациентов с различной динамикой уровня сознания в остром периоде НТКМ супратенториальной локализации.

Таблица 43 – Показатели потенциала P300 в группах исследуемых

Отведения	Группа пациентов 1 (динамика уровня сознания 1)			Группа пациентов 2 (динамика уровня сознания 2)			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
A P2N2 F4, мкВ	10	5	14	7	2	11	541	0,034
A P2N2 Cz, мкВ	10	6	16	6	3	10	556	0,048
A N2P3 F3, мкВ	12	6	13	7	3	14	521	0,020
A N2P3 Fz, мкВ	13	6	12	7	3	14	529	0,025

Примечание: A – амплитуда

Показатели когнитивного вызванного потенциала P300 характеризуются снижением амплитуды как компонента N2 (P2N2), так и P3 (N2P3) в группе 2 пациентов.

Достоверных различий по показателям ВСР не выявлены: имеется тенденция к преобладанию частоты сердечных сокращений в группе пациентов с неблагоприятной динамикой уровня сознания: в группе 1 $Me=78$; $LQ=67$; $UQ=86$; в группе 2 $Me=86$; $LQ=73$; $UQ=99$; однако различия не достигли статистически достоверного уровня ($U=631$; $p=0,089$).

При анализе различий по лабораторным показателям достоверность различий выявлена только по уровню фибриногена: в группе 1 $Me=5,7$ г/л; $LQ=5,0$ г/л; $UQ=7,4$ г/л; в группе 2 $Me=4,0$ г/л, $LQ=3,1$ г/л, $UQ=4,6$ г/л; $U=49$; $p=0,010$).

Нами был проведён анализ корреляционных взаимосвязей в группах пациентов с различной динамикой уровня сознания.

В таблице 44 представлены параметры, используемые в графических моделях.

Таблица 44 – Параметры характеристик корреляций

№ п/п	Наименование показателя
1	Мощность тета-колебаний ЭЭГ (отведения F3 или F4)
2	Мощность альфа-колебаний ЭЭГ (отведения O1 или O2)
3	Мощность бета1 –колебаний ЭЭГ (отведения F3-F4)
4	Частота тета-колебаний ЭЭГ (отведения F3 или F4)
5	Частота альфа-колебаний ЭЭГ (отведения O1 или O2)
6	Частота бета-1-колебаний (отведения F3 или F4)
7	Когерентность ЭЭГ F3-F4
8	Когерентность ЭЭГ T3-T4
9	Когерентность ЭЭГ O1-O2
10	Частота когерентности ЭЭГ F3-F4
11	Частота когерентности ЭЭГ T3-T4
12	Частота когерентности ЭЭГ O1-O2
13	Латентность N2 P300
14	Латентность P3 P300
15	Амплитуда P2N2 P300
16	Амплитуда N2P3 P300
17	СКО ВСР
18	Амплитуда моды ВСР
19	HF ВСР

<i>Продолжение таблицы 44</i>	
20	LF BCP
21	VLF BCP

На рисунке 12 представлены корреляционные взаимосвязи в группе пациентов 1.

В группе пациентов с благоприятным прогнозом описано 19 статистически достоверных парных линейных корреляции между анализируемыми физиологическими показателями; в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом - 12, то есть определяется увеличение числа парных линейных корреляций между физиологическими показателями в группе пациентов с благоприятным прогнозом. При этом показатели 1 – 6 – спектральные показатели ЭЭГ; 7–12 – показатели когерентности ЭЭГ; 13–16 – показатели потенциалв P300; 17 – 21 – параметры вариабельности сердечного ритма.

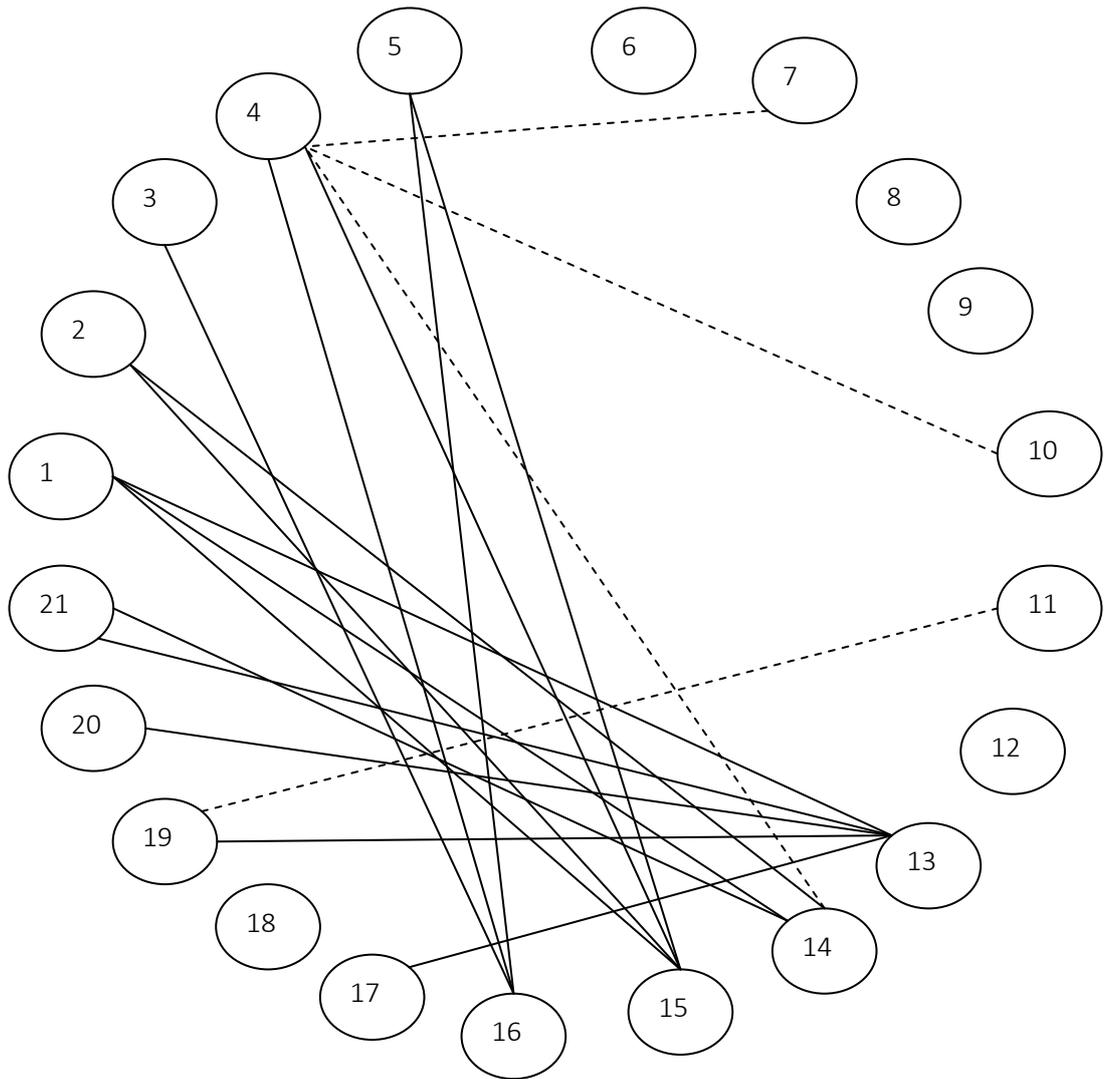


Рисунок 12 – Корреляционные взаимосвязи в группе 1 пациентов с положительной динамикой уровня сознания в острый период НТКМ

На рисунке 13 представлены корреляционные взаимосвязи в группе пациентов 2.

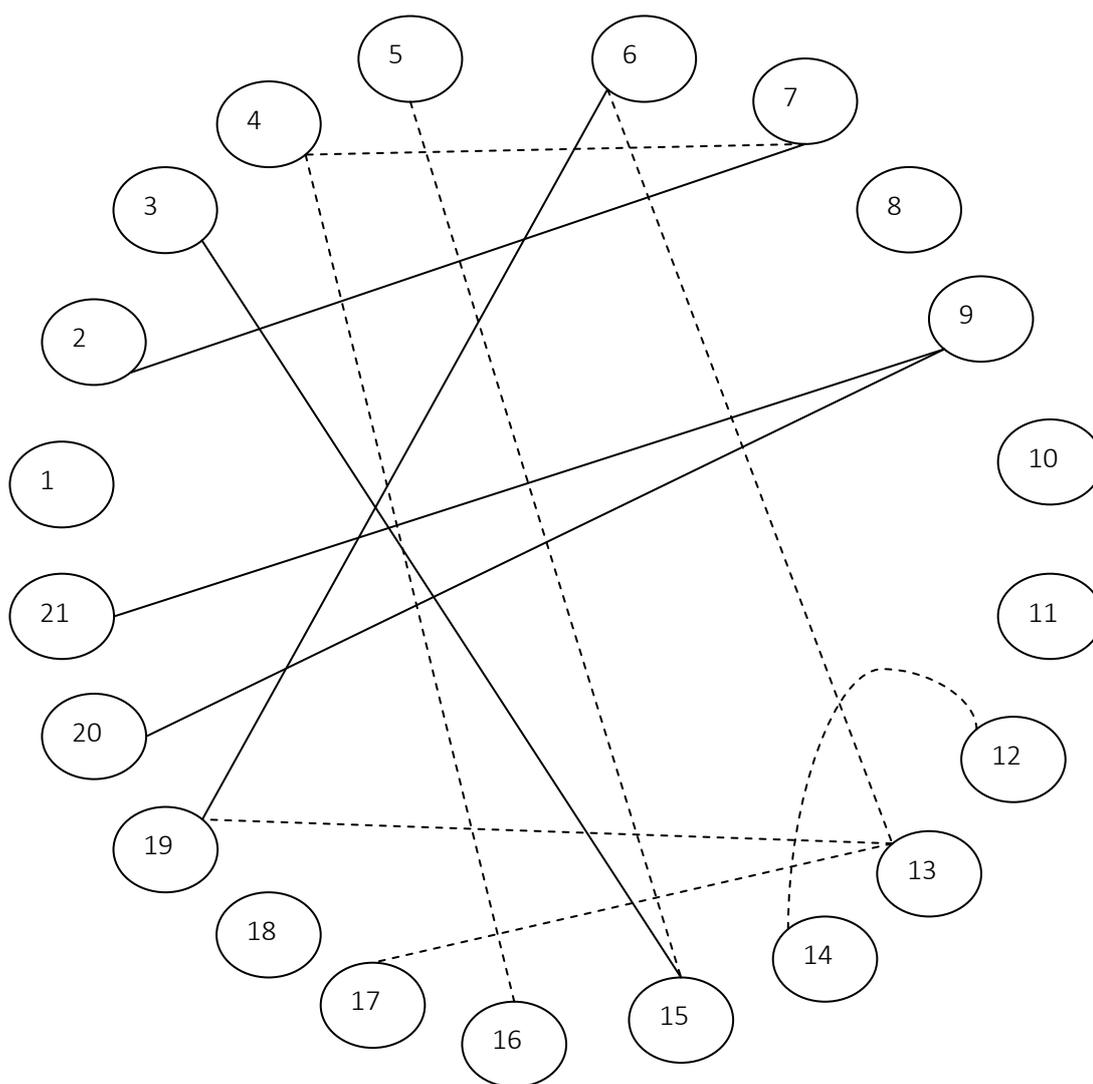


Рисунок 13 – Корреляционные взаимосвязи в группе 2 пациентов с неблагоприятной динамикой уровня сознания в острый период НТКМ

Как следует из представленных графических моделей, у пациентов группы 1 с положительной динамикой уровня сознания определяется большее число корреляций, особенно корреляций группы показателей когнитивного вызванного потенциала Р300 с другими нейрофизиологическими показателями.

Дополнительно нами были оценены достоверные корреляции между балльной оценкой ШКГ и нейрофизиологическими показателями. Данные для группы 1 приведены в таблице 45.

Таблица 45 – 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 колебаний O2	0,367	0,002

Как следует из таблицы, определяются единичные корреляции между уровнем сознания по ШКГ и показателями спектрального анализа ЭЭГ.

В таблице 46 представлены корреляции между балльной оценкой ШКГ и отдельными нейрофизиологическими показателями в группе 2.

Таблица 46 – Корреляции между балльной оценкой ШКГ и отдельными нейрофизиологическими показателями в группе 2

№	Показатель	Rs	p
1	ШКГ 1 сутки – мощность альфа-колебаний O2	0,437	0,012
2	ШКГ 1 сутки – мощность бета-1 колебаний F3	0,359	0,043
3	ШКГ 3 сутки – средняя частота тета-колебаний F4	-0,534	0,002
4	ШКГ 3 сутки – мощность альфа-колебаний O2	0,505	0,033
6	ШКГ 3 сутки – частота бета-1 колебаний F3	0,502	0,003
7	ШКГ 14 сутки – мощность тета-колебаний F3	-0,816	0,013
8	ШКГ 14 сутки – мощность бета-1 колебаний F3	0,351	0,048
9	ШКГ, 14 сутки – СКО ВСР	0,407	0,025

В данной группе определяется большее число статистически достоверных корреляций, кроме того выявляются достоверные корреляции не только с показателями ЭЭГ, но и с характеристиками ВСР.

Нами были предложены **алгоритмы прогнозирования динамики уровня сознания** у пациентов в остром периоде НТКМ на основе распределения пациентов в группы с известными клиническими характеристиками.

В первую очередь нами было оценено влияние только данных нейровизуализации на классификацию испытуемых в выделенных группах пациентов с определённой динамикой уровня сознания.

В таблице 47 представлена характеристика ИНС с оптимальными характеристиками, реализующей распределение пациентов в группы только на основе данных нейровизуализации: многослойный персептрон с 3 входными нейронами, 9 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными нейронами.

Таблица 47 – Характеристика ИНС, позволяющей классифицировать пациентов в остром периоде НТКМ в группы с известными характеристиками динамики уровня сознания

Архитектура нейронной сети	Производительность обучения	Контрольная производительность	Тестовая производительность	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации скрытых нейронов	Функция активации выходных нейронов
MLP 3:9:2	76	76	78	BGFS 34	Энтропия	Логистическая	Софт макс

Примечание: MLP – многослойный персептрон; F - функция

Данные работы соответствующей ИНС представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Характеристики ИНС для распределения пациентов в группы с разной динамикой уровня сознания на основе данных нейровизуализации

Результат решения	Динамика уровня сознания 1	Динамика уровня сознания 2	Общий исход
Правильно	71%	84%	78%
Неправильно	29%	16%	22%

При этом наибольшие ранги в определении прогноза динамики уровня сознания имели характеристики объёма гематомы (показатель чувствительности 2,01);

2-е место занимала внутрислоушарная локализация гематомы (чувствительность 1,0), 3-е – сторона локализации гематомы (чувствительность 1,0).

После этого мы значительно расширили число используемых показателей с включением данных регистрации когнитивных вызванных показателей, спектрального анализа ЭЭГ, а также данных variability сердечного ритма. Это позволило создать, обучить и тестировать ИНС со следующими характеристиками: многослойный персептрон (MLP 31:12:2), производительность обучения 100%, контрольная производительность 89%, тестовая производительность 89%; алгоритм обучения BFGS 10; функция ошибки – энтропия; функция активации скрытых нейронов – экспонента; функция активации выходных нейронов – софтмакс.

Площадь под ROC-кривой составила 0,99; порог классификации составил 0,5.

Данные о работе ИНС представлены в таблице 49.

Таблица 49 – Характеристика искусственной нейронной сети MLP 31:12:2, реализующая распределение пациентов в группы с различной динамикой уровня сознания на основе нейрофизиологических данных и данных нейровизуализации

Результат решения	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение	Общий исход
Правильно	100%	72%	95%
Неправильно	0%	28%	5%

В таблице 50 представлен ранжированный перечень показателей, используемых данной ИНС в качестве предикторов.

Таблица 50 – Ранжированный список показателей для искусственной нейронной сети MLP 31:12:2, реализующей распределение пациентов в группы с различной динамикой уровня сознания на основе нейрофизиологических данных и данных нейровизуализации

Ранг	Показатель	Чувствительность*
1	Объём гематомы	1,500
2	Мощность тета-колебаний F4	1,499
3	Локализация гематомы внутрислоушарная	1,375
4	Латентность P3 P300 Fz	1,229
5	Латентность P3 P300 Pz	1,000
6	Латентность P3 P300 Cz	1,000
7	Локализация гематомы (сторона)	1,000
8	VLF BCP	1,000
9	LF BCP	1,000
10	HF BCP	1,000
11	СКО BCP	1,000
12	Средний R-R интервал	1,000
13	Амплитуда N2P3 Pz	1,000
14	Амплитуда N2P3 Cz	1,000
15	Амплитуда N2P3 Fz	1,000
16	Амплитуда P2N2 Fz	1,000
17	Амплитуда P2N2 Pz	1,000
18	Амплитуда P2N2 Cz	1,000
19	Латентность N2 Pz	1,000
20	Латентность N2 Cz	1,000
21	Латентность N2 Fz	1,000
22	Когерентность общая O1O2	1,000
23	Когерентность общая T3T4	1,000
24	Когерентность общая F3F4	1,000
25	Средняя частота альфа-колебаний O2	1,000
26	Средняя частота альфа-колебаний O1	1,000
27	Мощность альфа-колебаний O2	1,000
28	Мощность альфа-колебаний O1	1,000
29	Средняя частота F3 тета	1,000
30	Мощность тета-колебаний F4 тета	1,000
31	Мощность тета-колебаний F3 тета	1,000

Важно, что среди первой трети ранжированных по значимости предикторов 3 отражали данные нейровизуализации, 3 – характеристики потенциала,

связанного с событием, 3 – данные variability сердечного ритма и лишь 1 – показатели спектрального анализа ЭЭГ.

Кроме того, нам удалось построить логит-регрессионную модель, позволяющую реализовывать решение задачи распределения пациентов в группы с относительно благоприятной и неблагоприятной динамикой уровня сознания. 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; $p=0,0001$.

Общая характеристика модели представлена в таблице 51.

Таблица 51 – Характеристика логит-регрессионной модели, позволяющей классифицировать пациентов в группы с различной динамикой уровня сознания

Параметры	Коэффициент	Хи-квадрат Вальда	P	Отношение шансов
B0 (постоянный член)	4,69	3,7	0,048	109,6
Объём гематомы	0,02	8,8	0,003	1,0
Частота тета-колебаний F3	-1,01	5,5	0,019	0,4

Процент верных распределений пациентов 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.

Таким образом, данная модель позволила значительно упростить алгоритм прогнозирования, однако это привело к значительному снижению классификационных возможностей модели.

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. Были оценены

особенности взаимосвязей отдельных нейрофизиологических показателей в группах пациентов, выживших в острый период НТКМ и погибших.

На рисунке 14 представлены взаимосвязи нейрофизиологических показателей в группе выживших пациентов (обозначения параметров представлены в таблице).

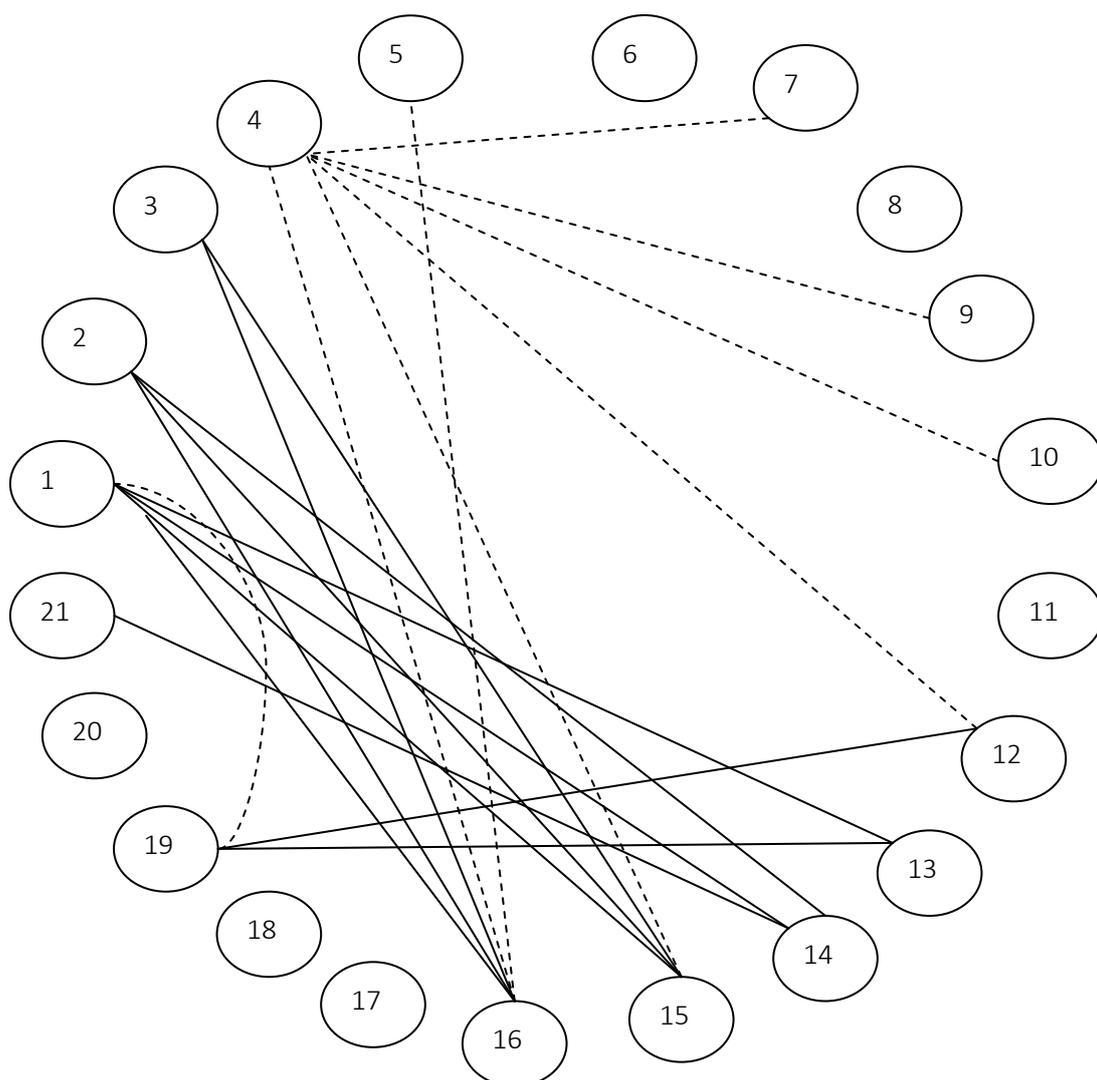


Рисунок 14 – Взаимосвязи отдельных нейрофизиологических показателей в группе выживших пациентов

На рисунке 15 представлены нейрофизиологические показатели в группе погибших пациентов.

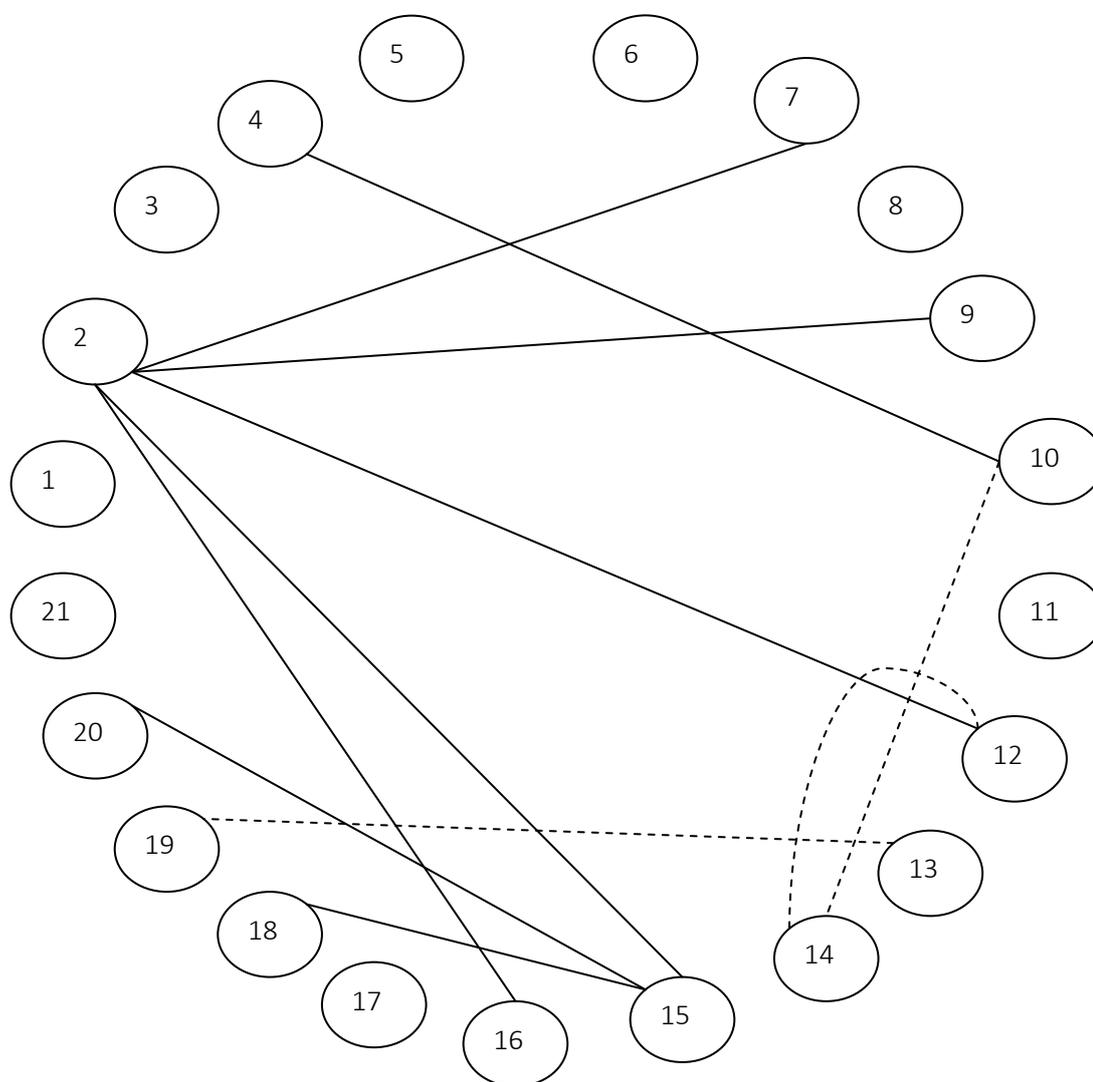


Рисунок 15 – Взаимосвязей отдельных нейрофизиологических показателей в группе пациентов, погибших в острый период заболевания

Решение задачи прогнозирования выживаемости пациентов реализовано последовательно при помощи 3 типов ИНС: 1) ИНС основывающихся только на данных нейровизуализации; 2) ИНС применяющих в качестве входных показателей данные нейровизуализации и лабораторных тестов; 3) основывающихся на данных нейровизуализации, лабораторных тестах и нейрофизиологических данных.

Сравнительная характеристика соответствующих ИНС представлена в таблице 52.

Таблица 52 – Сравнительная характеристика ИНС, обеспечивающих прогнозирование исхода острого периода НТКМ

Результат решения	Производительность обучения	Производительность контрольная	Производительность тестовая
ИНС 1	73%	76%	72%
ИНС 2	100%	91%	82%
ИНС 3	100%	85%	100%

Примечания: ИНС 1 – входные показатели - данные нейровизуализации; ИНС 2 – входные показатели – данные нейровизуализации и лабораторные данные; ИНС 3 – входные показатели - данные нейровизуализации, лабораторные показатели, нейровизуализационные характеристики.

В таблице 53 обобщены данные о группах предикторов, значимых для прогнозирования исходов острого периода НТКМ.

Таблица 53 – Сравнительная характеристика ИНС

Ранг	Показатель
1	Локализация гематомы
2	Средняя частота тета-колебаний F4
3	Уровень глюкозы крови
4	Усреднённый R-R интервал
5	Латентность P3 P300 Fz
6	Средняя частота тета-колебаний F3
7	Латентность P3 P300 Pz
8	Мощность тета-колебаний F3
9	Латентность P300 Cz
10	Мощность альфа-колебаний O1
11	Амплитуда P2N2 Pz
12	СКО ВСР
13	Мощность тета-колебаний F4
14	Латентность N2 P300 Fz
15	LF ВСР
16	Амплитуда N2P3 P300 Fz
17	Уровень натрия крови
18	Амплитуда P2N2 Cz

<i>Продолжение таблицы 53</i>	
19	Амплитуда P2N2 Fz
20	Латентность N2 P300 Pz
21	VLF BCP
22	Амплитуда N2P3 P300 Cz
23	Амплитуда N2P3 P300 Pz
24	HF
25	Мощность альфа O2
26	Средняя частота альфа-колебаний O2
27	Латентность N2 P300 Cz
28	Холестерин
29	Тромбоциты
30	Локализация гематомы (сторона)
31	Средняя частота альфа-колебаний O1

Как следует из таблицы, 1-е место, с наибольшим значением в решении данной задачи имели показатели нейровизуализации (локализация гематомы), 2-е место по значимости среди первой 1/3 показателей занимали показатели спектрального анализа ЭЭГ, 3-е место – показатели когнитивного вызванного потенциала P300. Наиболее значимым показателем из лабораторных показателей является уровень глюкозы.

Сравнительная характеристика 3-х последовательно отобранных и обученных для решения данной задачи нейронных сетей представлена в таблице 53.

Как следует из таблицы 53, расширение спектра используемых предикторов, в решении задачи прогнозирования исходов, с применением данных РКТ, нейрофизиологических и лабораторных показателей закономерно позволяет улучшить качество решения данной задачи.

Таким образом, в данной главе последовательно представлены данные о клинических критериях выделения однородных групп пациентов с относительно благоприятным и неблагоприятным течением острого периода НТКМ динамикой

уровня сознания; сравнительная характеристика нейровизуализационных, клинико-лабораторных данных, нейрофизиологических данных; анализ взаимосвязей между нейрофизиологическими данными на основе корреляционного анализа, а также решение задачи прогнозирования на основе логит-регрессионного анализа и технологий ИНС.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные достижения ангионеврологии и реаниматологии определяют положительные тенденции клинического исхода и качества восстановления функциональных нарушений, самообслуживания и возвращения к привычной деятельности у пациентов с НТКМ. Значительный рост числа больных НТКМ и возрастающая доля молодых пациентов в общем контингенте больных с острым нарушением мозгового кровообращения требуют выявления факторов, влияющих не только на риски развития полушарных кровоизлияний супратенториальной локализации, но и на их течение и исход, а также прогноз выживаемости в острый период заболевания [275]. Течение острого периода НТКМ определяет не только выживаемость пациентов при данной нозологии, но и во многом уровень функциональной активности и качества жизни [119].

На сегодняшний день продемонстрировано значение клинических, нейровизуализационных, лабораторных показателей в развитии острых нарушений мозгового кровообращения, однако комплексные предикторы прогноза НТКМ в остром периоде не всегда оказываются достаточно ясными [115]. Данные обстоятельства побудили нас провести комплексный анализ нейрофизиологических предикторов течения острого периода НТКМ. Была проанализирована как специфика нейрофизиологических механизмов, определяющих различия между группами и их системная организация, так и связь данных феноменов с клиническими особенностями НТКМ.

При включении пациентов в исследование проведено изучение анамнеза, клинических особенностей течения заболевания, нейровизуализационных признаков нетравматических полушарных гематом супратенториальной локализации и данных лабораторного обследования 96 пациентов. В целом общие клинические характеристики группы соответствовали литературным данным: наиболее высокая заболеваемость НТКМ среди взрослого населения наблюдается

у пациентов мужского пола в возрасте 50-59 лет; у женского в возрасте 70-79 лет. В нашем исследовании НТКМ выявлен у 11 пациентов в возрасте 40-49 лет. Соотношение мужчин и женщин в нашей работе равнялось 1:1,1 (на долю представителей мужского пола приходилось 54% пациентов).

Факторами риска развития НТКМ являются артериальная гипертензия, низкий уровень холестерина, пол, употребление наркотиков и курение. В настоящее время описано множество различных факторов риска, ассоциированных с развитием НТКМ [283]. Ведущим фактором развития НТКМ остается гипертоническая болезнь [262]. В нашей работе факторы риска были представлены возрастом, гипертонической болезнью, которая выявлена у 100% пациентов.

Оценка неоднородности группы пациентов осуществлялась нами на основе сочетания метода экспертных оценок; методов многомерной статистики и, в конечном виде, методами кластерного анализа.

При этом исходно было проведено выделение значимости отдельных клинических и нейровизуализационных показателей: на основе экспертных оценок были выделены группы пациентов с различным течением заболевания, методом деревьев классификации и регрессии (C&RT) были выделены показатели, определяющие различия между группами.

Методика деревьев классификации и регрессии позволила повторно оценить роль уровня очаговой неврологической семиотики, уровня сознания и объёма гематомы в дифференциации пациентов на группы с различным течением острого периода. Важно, что клинические данные и нейровизуализационные характеристики были аналогичны характеристикам, выделенным в предыдущих исследованиях [180, 213].

Дискриминантный анализ позволил выделить конкретные компоненты используемых шкал, значимые для описания групп. Были выделены две

дискриминантные функции: первая из них тесно связана с характеристиками очаговой неврологической симптоматики (преимущественно двигательные нарушения) и с показателями уровня сознания; 2-я дискриминантная функция коррелировала с характеристиками уровня сознания.

Это позволило в дальнейшем обоснованно выделять кластеры пациентов на основе следующих характеристик: шкал, отражающих уровень очаговой неврологической синдромологии (NIHSS) и уровня сознания (ШКГ), а также отдельно по динамике уровня сознания в остром периоде НТКМ.

Данная процедура была успешно реализована на основе *кластерного анализа*. Первый вариант разделения пациентов на подгруппы предполагал выделение кластеров с различной динамикой очаговой неврологической синдромологии и уровня сознания; выделены группы, которые были охарактеризованы как группы с благоприятным течением (относительно благоприятным) – сохраненный уровень сознания, стабильный или регрессирующий уровень двигательных нарушений и с неблагоприятным течением (нарастание очаговой неврологической синдромологии, сохранность выраженной неврологической синдромологии, гибель пациентов). Данный вариант разделения пациентов на группы являлся основным при дальнейшем проведении сравнительного и корреляционного анализа.

Другим вариантом анализа было выделение групп по динамике уровня сознания у пациентов в остром периоде НТКМ; выделено 2 кластера; данные кластеры не были полностью адекватны группам, определенным при первом варианте классификации.

Дополнительно были выделены группы пациентов, погибших в остром периоде заболевания (вследствии отёка-набухания головного мозга с вторичным стволовым синдромом) и выживших. Данные группы были включены в процедуру создания алгоритмов, прогнозирующих данные исходы заболевания.

Установленные различия нейрофизиологических показателей в группах пациентов с НТКМ с различным прогнозом, а также связь данных показателей с клиническими особенностями пациентов с инсультом предполагают необходимость сравнительного анализа отдельных нейрофизиологических показателей в группах. При этом последовательно анализировалась деятельность модулирующих функциональную активность головного мозга неспецифических стволовых структур (на основе ЭЭГ), ассоциативных корково-подкорковых механизмов (потенциал Р300), вегетативного обеспечения деятельности (показатели ВСР).

Выбранные для исследования диапазоны спектрального анализа ЭЭГ (тета-, альфа-, бета-1, бета-2) являются стандартными для клинической ЭЭГ и в то же время дают суммарную характеристику взаимодействия стволовых модулирующих влияний и функциональной активности корковых нейронных популяций [18, 24].

Увеличение мощности и снижение частоты тета-колебаний в группе пациентов с неблагоприятным течением отражает как увеличение активности синхронизирующих стволовых влияний, так и непосредственное влияние нейроморфологического субстрата заболевания на биоэлектрическую активность головного мозга [91, 98].

Также отмечается достоверное увеличение показателей анализа функции когерентности альфа – колебаний в дорсолатеральной префронтальной и затылочной зонах. Эти данные отражают усиление функционального напряжения во взаимосвязи корковых зон, связанных с диэнцефальным уровнем, стволовых структур мозга.

В нашем исследовании при неблагоприятном течении острого периода НТКМ определяется снижение частоты и мощности альфа-колебаний. Группа пациентов с относительно благоприятным течением заболевания характеризуется

высокой частотой доминирующей активности в альфа-диапазоне и преобладанием ее в теменных и затылочных долях. В группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания фоновая активность была представлена так называемым медленным вариантом альфа-ритма.

Выявленное снижение амплитуды и частоты бета1 - колебаний в группе пациентов с неблагоприятным течением может быть интерпретировано с позиции редукции бета-колебаний при поражении коры головного мозга. Ряд авторов ассоциирует изменение бета-колебаний с активацией ГАМК-ергических механизмов, обеспечивающих латеральное корковое торможение, имеющее значение в снижении метаболических потребностей мозговой ткани. Наличие высокочастотных ритмов (бета-1, бета-2) также является критерием патологии, выраженной тем больше, чем больше частота сдвинута в сторону высоких частот и чем больше увеличена амплитуда высокочастотного ритма. Высокочастотную компоненту обычно связывают с явлениями ирритации мозговых структур, что в процессе активации коры проявляется в виде дисфункции таламокортикальных синхронизирующих механизмов и является причиной десинхронизированной ЭЭГ [19, 28, 121, 169].

Увеличение медленноволновой активности с замедлением ее частоты и увеличением амплитуды ряд авторов рассматривает как недостаточность сосудистой регуляции стволовых структур и снижение уровня общей активации. Увеличение индекса медленно-волновой активности (тета- и дельта колебаний) характерно для лобарных, латеральных гематом, при этом механизм нарастания медленно-волновой активности ассоциируют как с непосредственным повреждением мозговой ткани (лобарные гематомы), так и феноменами изменения модулирующих стволовых влияний, корковой деафферентации [135].

Обсуждая роль фактора повреждения мозговой ткани можно рассмотреть вариант ишемического повреждения и его влияние на биоэлектрическую

активность головного мозга. Так, при субарахноидальном кровоизлиянии, в связи с отсроченной церебральной ишемией, значительно ухудшается отсроченный прогноз, при этом снижение мощности альфа-ритма при пролонгированной ЭЭГ и количественной оценке ЭЭГ параметров является предиктором неблагоприятного исхода [149].

Выявление, в группе пациентов с неблагоприятным течением, снижения когерентности альфа- и бета-колебаний, указывает на нарушение внутрикортикальных взаимосвязей, а также большую сохранность и распространённость альфа- и бета1-колебаний в группе с благоприятным течением заболевания. Показано, что при увеличении общей когерентности ЭЭГ сигнала также повышаются показатели корреляции в дельта, тета-, альфа-, бета-диапазоне, как для внутрислоушарных связей, так и для межполушарных связей, что является индикатором с высокой чувствительностью и специфичностью в положительном прогнозе восстановления сознания у пациентов в коме и состояния синдрома ареактивного бодрствования [33, 237].

Показатели когнитивного вызванного потенциала P300 оценивались как характеристики функциональной активности ассоциативных субсистем [12]. При анализе деятельности данных механизмов по данным латентности N2 и P3 показателей P300 во 2 группе пациентов (с неблагоприятным прогнозом) выявляется большее время реализации нейрофизиологических механизмов опознания стимула. Также у больных с неблагоприятным прогнозом опознание стимула сопровождается меньшим биоэлектrogenезом (по показателю амплитуды N2), что отражает вовлечение меньшего числа нейронных корковых популяций в реализацию ответа [37]. В группе пациентов с благоприятным прогнозом определяется высокий уровень биоэлектrogenеза в ассоциативных зонах коры при опознании стимула по характеристике амплитуды N2 компонента. То есть, высокая амплитуда N2 компонента в группе с благоприятным прогнозом может

отражать компенсаторную реакцию увеличения мощности биоэлектrogenеза в ассоциативных зонах коры при реализации перцептивных процессов.

Наличие P3 компонента P300 в теменных отведениях у пациентов со структурными поражениями головного мозга отражает сохранность процессов, лежащих в основе детекции стимулов и большую вероятность восстановления из состояния комы [219]. Согласно данным литературы, наличие достаточной амплитуды когнитивных вызванных потенциалов P300 и MMN (mismatch negativity – негативность рассогласования) указывает на функциональную целостность высших корковых уровней обработки информации и сохранные возможности для реализации когнитивных процессов [130, 272]. В целом стимулы с большей информационной (эмоциональной) значимостью приводят к более выраженному паттерну активации, отражающемуся в показателях амплитуды P300 [29, 190, 281]. При анализе влияния амплитуды P3 компонента когнитивного вызванного потенциала на исходы острого периода внутрислоушарного кровоизлияния показано, что пациенты с лучшим исходом демонстрировали более высокий уровень амплитуды когнитивного вызванного потенциала P300 электродов в лобных отведениях, а снижение амплитуды коррелировало с нарастанием неблагоприятных исходов в повседневной активности по опроснику ADL score (оценка нарушений жизнедеятельности). Следует отметить, что повреждение верхневисочной области, префронтальной области приводило к уменьшению амплитуды ответов, что ассоциируется с недостаточностью механизмов внимания [130].

При анализе особенностей механизмов вегетативного обеспечения деятельности по данным статистических показателей динамического ряда R-R интервалов выявлен большой уровень активации симпатического отдела автономной нервной системы в обеих группах пациентов с НТКМ.

Специфика течения острого периода НТКМ связана с особенностями вегетативной регуляции. При этом развитие НТКМ полушарной локализации характеризуется снижением мощности VLF-компонента спектра ВСР.

Мощность спектра в диапазоне VLF как нейрофизиологический показатель остается предметом дискуссий. Экспериментальные данные указывают на зависимость мощности данного диапазона спектра от парасимпатической регуляции и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [92, 257]. Рядом авторов показано, что при НТКМ определяется снижение как VLF, LF спектральных составляющих ВСР, так и показателей SDNN, RMSSD; фактором неблагоприятного прогноза по мнению авторов является недостаточность симпатических механизмов, при котором механизмы вегетативной регуляции не могут обеспечить высокие трофические потребности и поддержание гомеостаза [55, 284].

Анализ взаимосвязи отдельных нейрофизиологических показателей позволяет оценить сопряженность деятельности механизмов нервной регуляции, при этом большая их сопряженность с одной стороны отражает увеличение нагрузки на данные механизмы (функциональной напряженности), особенно при росте числа и силы внутрисистемных взаимосвязей в состоянии покоя, а с другой стороны характеризует ограничение функциональных резервов [34]. Большое число корреляций в группе 2 пациентов с НТКМ супратенториальной локализации (с неблагоприятным течением острого периода) указывает на значительно большее напряжение деятельности механизмов нервной регуляции в состоянии покоя и ограничение функциональных резервов в данной группе. Интерпретация отдельных корреляций является сложной задачей, однако обращает на себя внимание большое количество корреляций между показателями спектрального анализа ЭЭГ и характеристиками функции когерентности ЭЭГ в группе 1, в группе 2 выявляется большое число связей между показателями

спектрального анализа, показателями функции когерентности ЭЭГ и характеристиками когнитивного вызванного потенциала P300, отражающими деятельность механизмов детекции стимула, дифференцированной реакцией на него. Данные корреляции характеризуют своеобразные паттерны взаимосвязи нейрофизиологических параметров в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением острого периода НТКМ соответственно.

При выявлении клиничко-нейрофизиологических корреляций в группе пациентов с неблагоприятным течением острого периода 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 на связь тяжести проявлений НТКМ супратенториальной локализации в группе пациентов с неблагоприятным течением [178].

При анализе взаимосвязи отдельных нейрофизиологических показателей в группе 1 с показателями NIHSS определяется корреляции средней частоты функции когерентности с уровнем выраженности неврологической симптоматики, что может указывать на связь замедления основного коркового ритма с тяжестью инсульта в данной группе. Кроме того, имеется отрицательная корреляция мощности тета-колебаний в лобных отведениях с уровнем балльной оценки NIHSS на 14 сутки, которая может указывать на защитную ингибирующую роль увеличения медленноволновой активности у пациентов с относительно благоприятным течением заболевания [164, 174]. При этом корреляции данных нейрофизиологических показателей с балльной оценкой неврологического статуса на 3, 14 сутки может отражать предикционную значимость соответствующих показателей.

Создание алгоритмов, основывающихся на технологии ИНС, позволило ранжировать параметры, используемые входными нейронами, по их значимости в решении задачи классификации пациентов в остром периоде НТКМ на группы с благоприятным и неблагоприятным течением. Наиболее значимым как коррелятом, так и предиктором неблагоприятного течения НТКМ являлись характеристики локализации и объёма гематомы как основного патологического субстрата заболевания. Однако включение в модель дополнительных параметров (нейрофизиологических показателей ЭЭГ, P300, ВСП) позволило увеличить чувствительность в выявлении неблагоприятного течения острого периода НТКМ супратенториальной локализации. Наибольшую чувствительность при этом продемонстрировали характеристики когнитивного вызванного потенциала P300 и характеристики спектрального анализа ЭЭГ, отражая роль недостаточности активирующих влияний ретикулярной формации, как в определении общей функциональной активности головного мозга, так и деятельности ассоциативных зон коры при неблагоприятном течении заболевания [172].

Учитывая высокую значимость **уровня сознания** как характеристики компенсации или декомпенсации состояния пациента, а также предиктора исхода острого периода НТКМ нами было проведено разделение выборки пациентов на группы с различной динамикой уровня сознания. Данная задача была реализована при помощи метода кластерного анализа на основе оценки динамики балльной оценки по шкале комы Глазго на 1 сутки, 3 сутки и 14 сутки наблюдения пациентов. В группе 1 определялось незначительное угнетение сознания при поступлении (до уровня умеренного оглушения) с восстановлением его при последующем контроле до ясного. Данная группа может быть обозначена как группа с положительной динамикой уровня сознания в острый период НТКМ. Группа 2 характеризовалась более глубоким уровнем угнетения сознания с

последующей неблагоприятной его динамикой. Данная группа обозначена как группа с неблагоприятной динамикой уровня сознания.

Следует отметить, что данные группы не совпадали полностью с кластерами, выделенными на предыдущем этапе: 31% пациентов распределились в группы альтернативным путём по отношению к кластерам, выделенным на основе динамики преимущественно очаговой неврологической синдромологии.

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. Данные феномены отражают снижение уровня активации головного мозга и являются типичными нейрофизиологическими коррелятами угнетения сознания [268]. При этом в группе пациентов с благоприятным течением острого периода НТКМ выявлен достоверно более высокий уровень межполушарной когерентности ЭЭГ сигнала и средней частоты когерентности. Высокий уровень функции когерентности ЭЭГ в психофизиологии ассоциируется с более высоким уровнем активации головного мозга и в тоже время может отражать более высокий уровень пространственной распространённости колебаний определённого спектрального диапазона [178, 237]. Известно, что уровень сознания часто оценивается по выполнению инструкций, что позволяет определить особенности взаимодействия отдельных корковых полей, при тестировании, в том числе, при помощи метода фМРТ во взаимосвязи с когерентным анализом ЭЭГ [208]. В литературе, различия у пациентов с угнетением сознания на фоне внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний выявлены в сети default state (сеть пассивного режима работы головного мозга), при этом, в комбинации с исследованием функции когерентности ЭЭГ выявлены нарушения взаимосвязи корковых полей в

орбитофронтальной коре; а также между корковыми областями нейронных сетей исполнительных функций и зрительных функций; авторы связывают данные феномены с потерей ингибиторных влияний со стороны зон моторного контроля на сеть пассивного режима работы мозга [111].

Следует отметить, что, несмотря на активное развитие методов функциональной нейровизуализации, нейрофизиологические корреляты уровня сознания остаются значимыми показателями, в том числе для оценки осознанного восприятия стимулов. При этом показано, что латентность N2 компонента P300 является одним из индикаторов детекции предъявляемых стимулов [234]. 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. Показано, что даже при нераспознаваемых мотивационно-значимых словесных раздражителях у всех исследуемых регистрируется поздняя волна P300 с достоверно большим латентным периодом, увеличением амплитуды при дополнительной активации корковых нейронов, связанной с эмоционально значимым стимулом и с более диффузной активацией коры [3, 127, 208].

Анализ корреляционных взаимосвязей, нейрофизиологических показателей в группе пациентов с различной динамикой уровня сознания, позволил выявить большую сопряженность показателей ЭЭГ с характеристиками потенциала P300 в группе с благоприятным течением; при этом в группе пациентов с неблагоприятной динамикой уровня сознания уменьшается число корреляционных взаимосвязей, что отражает уменьшение сопряженности деятельности нейрофизиологических механизмов и, возможно, соответствующий нейрофизиологический паттерн, отражающий нарушение сознания в данной группе пациентов [44].

При анализе взаимосвязи уровня бальной оценки по ШКГ и нейрофизиологических показателей в группе 1 пациентов (благоприятная динамика уровня сознания) 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 предикционное значение, коррелируя с уровнем ШКГ на 3 сутки и 14 сутки наблюдения. Коррелятом угнетения сознания (отрицательные корреляции с уровнем ШКГ) является мощность и частота тета-колебаний в лобных отведениях, характеризующая роль медленно-волновой составляющей спектра как маркера угнетения сознания. Интересной корреляцией является связь СКО ВСР, характеризующая преимущественно сегментарные парасимпатические регуляторные влияния, и уровня ШКГ на 14 сутки. Возможно, данная связь указывает на компенсаторную роль активации парасимпатического контура вегетативной нервной системы в определении динамики уровня сознания, что имеет значение, учитывая влияния пароксизмальной симпатической гиперактивности в неблагоприятных исходах у пациентов с внутримозговыми гематомами.

Принципиально важным для нас было выделение предикторов, позволяющих прогнозировать динамику уровня сознания пациентов. При использовании моделей логит-регрессионного анализа в качестве основных предикторов были выделены объём гематомы и частота тета-колебаний в лобных отведениях. Объём гематомы является наиболее значимым предиктором исходов острого периода НТКМ [70], при этом нарастание медленно-волновой активности на ЭЭГ отражает

снижение уровня активации головного мозга. Данная модель продемонстрировала удовлетворительную прогностическую способность (81% производительности в тестовой выборке) при выделении группы с благоприятной динамикой уровня сознания, и низкую классификационную способность в выделении группы с неблагоприятной динамикой.

Использование алгоритмов, основанных на технологии ИНС, позволило создать набор сетей, основывающихся как на данных нейровизуализации, так и их комбинации с нейрофизиологическими параметрами. Среди наиболее значимых показателей оказался объём гематомы и её локализация; при этом включение дополнительных нейрофизиологических показателей позволило увеличить специфичность алгоритма в выделении группы пациентов с неблагоприятной динамикой уровня сознания. Наиболее значимыми нейрофизиологическими показателями являлись характеристики потенциала, связанного с событием P300, а также показатели, характеризующие механизмы вегетативной регуляции, что соответствует данным литературы [32, 44].

Анализ корреляционных взаимосвязей между нейрофизиологическими показателями выживших пациентов 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.

Решение задачи прогнозирования летального исхода в остром периоде НТКМ полушарной локализации предполагало последовательное включение в модели ИНС параметров нейровизуализации, нейрофизиологических показателей и лабораторных показателей. При этом увеличение сложности модели закономерно приводит к улучшению чувствительности модели в выделении летального исхода с незначительным снижением показателя специфичности.

Среди наиболее значимых предикторов, в решении данной задачи, на первое место выходят данные нейровизуализации, среди нейрофизиологических показателей наиболее значимыми являются показатели мощности медленно-волновой составляющей ЭЭГ, а также показатели, отражающие недостаточность механизмов опознания и принятия решения по отношению к стимулу (показатели потенциала P300), наиболее значимым среди лабораторных показателей является нарушение обмена глюкозы.

Таким образом, включение в прогностические модели комплекса как нейровизуализационных показателей, характеризующих внутримозговую гематому как патологический субстрат, так и нейрофизиологических показателей, отражающих комплексную реакцию модулирующих функциональную активность головного мозга стволовых структур, ассоциативных зон коры, механизмов вегетативной регуляции в ответ на развитие патологического процесса, а также лабораторных показателей, отражающих нарушение гомеостаза, позволяет эффективно прогнозировать динамику состояния пациентов в остром периоде НТКМ. Комплексный анализ нейрофизиологических показателей, в группах пациентов с НТКМ, позволяет анализировать нейрофизиологические паттерны благоприятного и неблагоприятного течения острого периода НТКМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из основных задач данного исследования являлось выделение клинических параметров, позволяющих выделить достаточно однородные группы пациентов с различным течением острого периода НТКМ. Данная задача решалась на основе комбинации методов экспертных оценок и формализованных статистических процедур (дерева классификации и регрессии, дискриминантный анализ, кластерный анализ). Были выделены группы на основе динамики преимущественного очаговой неврологической синдромологии (шкала NIHSS), динамики уровня сознания (ШКГ), а также группы пациентов, выживших и погибших в острый период инсульта.

При сравнительном анализе отдельных показателей в группах пациентов с НТКМ с неблагоприятной динамикой очаговой неврологической синдромологии и уровня сознания выявлен более высокий уровень медленно-волновой активности по данным электроэнцефалографии, недостаточность механизмов детекции предъявляемых стимулов по данным когнитивных вызванных потенциалов, а также избыточная активация симпатического отдела автономной нервной системы.

Анализ взаимосвязи между нейрофизиологическими показателями в исследуемых группах пациентов с НТКМ позволил оценить степень сопряжённости в деятельности механизмов нервной регуляции, а также ограничение функциональных резервов. Установленные паттерны взаимосвязи нейрофизиологических показателей, в группе пациентов с благоприятной и неблагоприятной динамикой очаговой неврологической синдромологии, характеризуют увеличение сопряжённости в деятельности механизмов нервной регуляции и ограничение функциональных резервов во второй группе. Кроме того выявлены различия нейрофизиологических коррелятов неврологической синдромологии: в группе с неблагоприятным течением выраженность клинических признаков ассоциирована со снижением мощности основных ритмов ЭЭГ в специфических зонах коры больших полушарий головного мозга.

Анализ сопряженности нейрофизиологических показателей в группе пациентов с неблагоприятной динамикой уровня сознания продемонстрировал снижение числа корреляций, отражающих снижение уровня внутрисистемных отношений в данной группе. Нейрофизиологическими коррелятами неблагоприятной динамики уровня сознания у пациентов с НТКМ оказались замедление основного ритма ЭЭГ и избыточная активация симпатических вегетативных влияний.

При анализе предикторов течения острого периода НТКМ (нейровизуализационных, нейрофизиологических, клинико-лабораторных) методами логит-регрессионного анализа и технологий машинного обучения установлено, что наиболее значимыми показателями неблагоприятного течения являются объём гематомы, показатели мощности медленно-волновой активности по данным ЭЭГ, снижение амплитуды компонентов когнитивного вызванного потенциала в лобных отведениях, а также характеристики R-R интервалов кардиоцикла. Полученные, в результате исследования, данные свидетельствуют о том, что включение в прогностические модели комплекса нейровизуализационных, нейрофизиологических показателей, а также лабораторных показателей, позволяет прогнозировать динамику состояния пациентов в остром периоде НТКМ. Комплексный анализ данных показателей позволяет анализировать нейрофизиологические паттерны благоприятного и неблагоприятного течения острого периода НТКМ.

Особенности долговременного прогноза, клинической синдромологии и качества жизни пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями супратенториальной локализации, их корреляция с нейрофизиологическими и нейровизуализационными параметрами, зарегистрированными в острый период заболевания, спецификой взаимоотношения нейрофизиологических показателей, а также возможность долгосрочного прогнозирования являются перспективой дальнейших исследований в данной сфере.

ВЫВОДЫ

1. Методы многомерной статистики позволяют выделить группы пациентов с супратенториальными гематомами неоднородными по течению: с относительно благоприятной динамикой неврологического статуса, характеризующейся регрессом очаговой неврологической синдромологии и нарушения уровня сознания и группы с неблагоприятной динамикой, проявляющейся нарастанием или стабилизацией уровня очаговой неврологической синдромологии, угнетением до сопора и более глубоких уровней угнетения сознания, гибелью пациентов в остром периоде заболевания.

2. Выделены нейрофизиологические корреляты неблагоприятного течения острого периода нетравматических полушарных гематом супратенториальной локализации внутриполушарной 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 супратенториальной локализации характеризуются увеличением сопряжённости деятельности отдельных нейрофизиологических механизмов, ограничением функциональных резервов, в то же время при анализе группы с благоприятной динамикой уровня сознания большая сопряжённость отдельных нейрофизиологических показателей, в том числе связей с показателями когнитивного вызванного потенциала отражает относительную сохранность уровня сознания.

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 в остром периоде нетравматических гематом супратенториальной локализации.

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 электроэнцефалографии; показатели межпиковой амплитуды P2N2 потенциала P300 в лобных отведениях как характеристики недостаточности активации ассоциативных зон коры и показатели механизмов вегетативной регуляции в виде изменений значений R-R интервалов кардиоцикла, а также данные нейровизуализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценку гетерогенности группы пациентов с острым периодом нетравматических полушарных 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 количественной электроэнцефалографии, регистрации когнитивных вызванных потенциалов, анализа вариабельности сердечного ритма, для более точной характеристики групп с благоприятным и неблагоприятным течением острого периода нетравматических полушарных гематом супратенториальной локализации.

3. Следует проводить анализ взаимосвязи показателей электроэнцефалографии, потенциала P300, показателей вариабельности сердечного ритма, что позволяет оценить степень сопряжённости в деятельности регуляторных механизмов и функциональные резервы в группах с различным течением острого периода нетравматических полушарных гематом супратенториальной локализации.

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

5. Целесообразно включать в набор предикторов, определяющих особенности течения острого периода НТКМ полушарной локализации как данные нейровизуализации, так и нейрофизиологические данные (показатели

электроэнцефалографии, потенциала P300, характеристики variability сердечного ритма).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВП – вызванные потенциалы

BCP – вариабельность сердечного ритма

ИН (SI) – индекс напряжения (стресс-индекс) регуляторных систем

ИНС – искусственная нейронная сеть

НТКМ – нетравматическое кровоизлияние головного мозга

СКО (SDNN) – среднее квадратичное отклонение динамического ряда кардиоинтервалов (standard deviation of normal to normal intervals)

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЭГ – электроэнцефалография

CohTotal – общая когерентность

F β 1 – средняя мощность бета1 - колебаний ЭЭГ

F θ – средняя частота тета – колебаний ЭЭГ

H – статистический критерий Краскела-Уоллиса

HF – высокочастотный компонент ритма сердца

HF – мощность дыхательных волн в спектре BCP

LF – мощность медленных волн в спектре BCP

LQ – нижний квартиль

Lat – латентность

Me – медиана

R-R – кардиоинтервалы

SDNN – стандартное отклонение интервалов N-N

U – статистический критерий Манна-Уитни

UQ – верхний квартиль

VLF – низкочастотные волны сердечного ритма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, М.В. Электроэнцефалография: руководство / М.В. Александров, Л.Б. Иванов, С.А. Лытаев [и др.]. – Санкт-Петербург, 2020. – 224 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
2. Александров, Ю.И. Основы психофизиологии: учебник / Ю.И. Александров; отв. ред. Ю.И. Александров. – М.: ИНФРА-М., 1997. – Текст (визуальный): непосредственный.
3. Арзуманов, Ю.Л. Роль неосознаваемых мотивационно-значимых раздражителей при героиновой наркомании / Ю.Л. Арзуманов, А.А. Абакумова, Е.В. Борисова, А.В. Адамова. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 5–2 (Спецвып.). – С.15–18.
4. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, А.П. Гаврилушкин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 65–86.
5. Бельская, Г.Н. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта / Г.Н. Бельская, Н.В. Пизова, М.А. Соколов, И.А. Измайлов. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2016. – № 11. – С. 26–31.
6. Бельская, Г.Н. Влияние целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта / Г.Н. Бельская, Л.Г. Крылова. – Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. – 2015. – Т. 306, № 13. – С. 17–20.
7. Боев, В.М. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0 / В.М. Боев, Е.Л. Борщук, А.К. Екимов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Оренбург: Южный Урал, 2004. – 208 с.

8. Вельков, В.В. Преди́кторы: инфаркты и инсульты можно предотвратить, если вовремя оценить их риск / В.В. Вельков. – Текст (визуальный): непосредственный // Главный врач юга России. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 12–16.

9. Виноградов, О.И. Геморрагический инсульт / О.И. Виноградов, С.С. Кучеренко, Д.А. Гуляев, М.А. Яблонский. – М.: ИД Третьяковъ, 2020. – Текст (визуальный): непосредственный.

10. Виноградов, О.И. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти / О.И. Виноградов, Е.Д. Карташева. – М.: Третьяковъ, 2017. –144 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

11. Власенко, А.Н. Исследование когнитивных вызанных потенциалов P300 у пациентов с эпилепсией / А.Н. Власенко, Е.В. Мирошникова, Г.В. Одинцова. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 3. – С. 222–225.

12. Гнездицкий, В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина. – Иваново: ПресСто, 2011. – 532 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

13. Горбачев, В.И. Методы неинвазивного мониторинга внутричерепного давления / В.И. Горбачев, Н.В. Лихолетова. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114, № 7. – С. 61–66.

14. Гусев, Е.И. Неврология: национальное руководство / Е. И. Гусев; под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 688 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

15. Дёмин, Д.Б. Значимость уровня гипокапнии в изменении электроэнцефалограммы при длительной гипервентиляции у человека / Д.Б. Дёмин, Л.В. Поскотинова. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал медико-биологических исследований. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 24–32.

16. Джос, Ю.С. Когнитивные вызванные потенциалы в нейрофизиологических исследованиях (обзор) / Ю.С. Джос, Л.П. Калинина. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 223–235.

17. Заиченко, А.А. Особенности ритмической активности головного мозга при разных синестетических переживаниях / А.А. Заиченко. – Текст (визуальный): непосредственный // Известия Южного федерального университета. Технические науки. – 2011. – Т. 123, № 10. – С. 194–205.

18. Зенков, Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л.Р. Зенков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 405 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

19. Зорин, Р.А. Нейрофизиологический анализ болезни Паркинсона с позиции теории функциональных систем / Р.А. Зорин, В.А. Жаднов. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2007. – Т.15, № 1. – С.76–80.

20. Зорин, Р.А. Физиологическая стоимость как фактор результативности умственной деятельности человека / Р.А. Зорин, М.М. Лапкин, Е.А. Трутнева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Доктор.Ру. – 2012. – Т. 78, № 10. – С.24–28.

21. Зорин, Р.А. Физиологические механизмы целенаправленной деятельности у больных с эпилепсией / Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин. – Текст (визуальный): непосредственный // Физиология человека. – 2016. – Т. 42, № 3. – С.110–119.

22. Изнак, А.Ф. Особенности спектральных параметров ЭЭГ у больных с депрессией с разной эффективностью принятия решений / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Т.И. Медведева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Физиология человека. – 2018. – Т. 4, №6. – С. 27–35.
23. Изнак, А.Ф. Сравнительная динамика электроэнцефалографии у пожилых с депрессией в процессе монотерапии и комбинированной терапии / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Я.Б. Калын [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т.116, № 1. – С. 47–50.
24. Изнак, А.Ф. ЭЭГ – корреляты лобной дисфункции как предикторы относительной фармакорезистентности при терапии эндогенных аффективных расстройств / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, И.В. Олейчик [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т.114, № 12. – С.54–59.
25. Камчатнов, П.Р. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом / П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов. – Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. – 2014. – № 9. – С. 1–5.
26. Кануников, И.Е. Современные представления о психофизиологической значимости P300 / И.Е. Кануников, В.И. Ветошева. – Текст (визуальный): непосредственный // Физиология человека. – 1988. – Т. 14, № 2. – С. 314–323.
27. Ковалева, М.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике геморрагического инсульта / М.В. Ковалева, М.Ю. Мартынов, Т.П. Горина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Лечебное дело. – 2008. – № 1. – С. 47–51.
28. Коробейникова, И.И. Спектрально-пространственные показатели бета-2 ритма и результативность интеллектуальной деятельности человека с

различными характеристиками фоновой ЭЭГ / И.И. Коробейника. – Текст (визуальный): непосредственный // Академический журнал западной Сибири. – 2015. – Т. 11, № 5 (60). – С. 85-87.

29. Кузнецова, Е.А. Изменения когнитивных вызванных потенциалов (P300) при хронических ежедневных головных болях / Е.А. Кузнецова, Э.З. Якупов. – Текст (визуальный): непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 1. – С. 17–19.

30. Кулаичев, А.П. Изменения корреляционной синхронности ЭЭГ при депрессивных расстройствах психогенного типа / А.П. Кулаичев, А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. – 2014. – Т. 64, № 2. – С.181.

31. Курданова, М.Х. Бета-ритм головного мозга и регуляция ритма сердца и гемодинамики у больных артериальной гипертонией / М.Х. Курданова, И.А. Бесланнев, Л.М. Батырбекова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 2, № 12. – С. 128–135.

32. Мартынов, И.Д. Вариабельность ритма сердца у больных с нейрогенными обмороками / И.Д. Мартынов, А.Н. Флейшман. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, Клиническая медицина. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 25–29.

33. Мельникова, Т.С. Коэффициент межполушарной когерентности как показатель интегративных процессов головного мозга у здоровых людей юношеского возраста. Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии / Т.С. Мельникова, И.А. Лапин, В.В. Саркисян. – Текст (визуальный): непосредственный // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 90–94.

34. Меркулова, М.А. Использование кластерного анализа для решения вопросов классификации испытуемых, воспроизводящих зрительные образы с различной результативностью / М.А. Меркулова, М.М. Лапкин, Р.А. Зорин. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т.26, №1. – С.124–128.

35. Меркулова, М.А. Использование кластерного анализа и теории искусственных нейронных сетей для прогнозирования результативности целенаправленной деятельности человека / М.А. Меркулова, М.М. Лапкин, Р.А. Зорин. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 374–382.

36. Миркин, Б.Г. Методы кластер-анализа для поддержки принятия решений: обзор / Б.Г. Миркин. – М.: Изд. дом НИУ "Высшая школа экономики", 2011. – 88 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

37. Мнацакян, Е.В. Дипольные модели источников поздних компонентов вызванных потенциалов в вербальных задачах на интермодальное внимание и память человека / Е.В. Мнацакян, И.Р. Ильюченко, Г.А. Иваницкий, А.М. Иваницкий. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2005. – Т. 55, № 3. – С. 315–321.

38. Мочалова, Е.Г. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы – стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания / Е.Г. Мочалова, Л.А. Легостаева, А.А. Зимин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, №3–2. – С. 25–31.

39. Нестерова, Е.С. Нейрональные биомаркеры у пациентов с острой симптоматикой инсульта / Е.С. Нестерова, Е.В. Нестеров. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицина и образование в Сибири. – 2016. – № 2. – С. 4.

40. Николенко, В.Н. Варианты конструкции артериального круга большого мозга человека и интегральная классификация индивидуально-типологической изменчивости / В.Н. Николенко, А.В. Павлов, В.Е. Тимофеев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сеченовский вестник. – 2018. – Т. 34, № 4. – С.41–49.

41. Новиков, Е.М. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (Обзорная статья) / Е.М. Новиков, С.В. Стеблецов, В.Н. Ардашев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 81–89.

42. Новожилова, М.А. Прогноз ранних исходов у больных с геморрагическими инсультами (по материалам нейросоудистых отделений многопрофильной больницы: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.11 / М.А. Новожилова. – Санкт-Петербург, 2010. – 25 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

43. Нуднов, Н.В. Компьютерно-томографические критерии в определении тактики лечения и прогноза геморрагического инсульта / Н.В. Нуднов, В.А. Кузьменко, К.В. Дорош. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинская визуализация. – 2011. – № 5. – С. 55–63.

44. Окнина, Л.Б. Длиннолатентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200, P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Л.Б. Окнина, Е.В. Шарова, О.С. Зайцев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2011. – Т.75, № 3. – С.19–30.

45. Окнина, Л.Б. Особенности «пассивного» восприятия слуховой информации при прослушивании звуков у здоровых людей молодого и старшего возраста (анализ слуховых вызванных потенциалов и психологического

тестирования) / Л.Б. Окнина, С.В. Купцова, Е.Л. Машеров [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Физиология человека. – Т. 42, №5. – С. 23-30.

46. Орлова, А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни / А.С. Орлова. – Текст (визуальный): непосредственный // Fundamental research. – 2012. – № 8. – С. 220–224.

47. Пажинский, Л.В. Вариативная анатомия артерий головного мозга человека / Л.В. Пажинский, И.В. Гайворонский, А.И. Гайворонский, К.В. Боля. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицина. XXI век. – 2007. – №7. – С. 72–78.

48. Пирадов, М.А. Геморрагический инсульт: Новые подходы к диагностике и лечению / М.А. Пирадов. – Текст (визуальный): непосредственный // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – Т. 1. – С. 17–19.

49. Пирадов, М.А. Инсульт. Пошаговая инструкция / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян. – М.: ГеотарМЕДИА, 2019. – 250 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

50. Савельева, Н.А. Показатели когнитивных вызванных потенциалов у детей с речевым дизонтогенезом / Н.А. Савельева, Г.В. Анисимов, Т.П. Калашникова. – Текст (визуальный): непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 346–349.

51. Савченко, Т.Н. Применение методов кластерного анализа для обработки данных психологических исследований / Т.Н. Савченко. – Текст (визуальный): непосредственный // Экспериментальная психология. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 67–85.

52. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – СПб.: Политехника, 2012. – 623 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

53. Стафеева, И.В. Параметры когнитивно вызванных потенциалов (P300) у пациентов в зависимости от локализации ишемического очага в полушариях большого мозга / И.В. Стафеева, И.П. Дуданов. – Текст (визуальный): непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – С. – 95.
54. Суслина, З.А. Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления / З.А. Суслина, А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 4–10.
55. Уточкина, И.М. Значение автономной дизрегуляции сердца в прогнозе исхода при церебральных инсультах / И.М. Уточкина, В.А. Миронова, Ю.С. Шамуров. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2012. – Т. 3, № 18. – С. 106–109.
56. Фадеев, П.А. Инсульт / П.А. Фадеев. – М.: ООО «Издательство Оникс»; ООО «Издательство «Мир и Образование», 2008. – 160 с. – (Энциклопедия медицинских знаний). – Текст (визуальный): непосредственный.
57. Хама–Мурад, А.Х. Геморрагический инсульт: молекулярные механизмы патогенеза и перспективные терапевтические мишени / А.Х. Хама – Мурад, Л.И. Павлинова, А.А. Мокрушин. – Текст (визуальный): непосредственный // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 3. – С. 45–65.
58. Хеннерици, М.Дж. Инсульт. Клиническое руководство: пер. с англ. / М.Дж. Хеннерици, Ж. Богуславски, Р.Л. Сакко; под общ. ред. В. И. Скворцовой. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 223 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
59. Чаплыгина, Е.В. Развитие, аномалии и вариантная анатомия артерий головного мозга / Е.В. Чаплыгина, О.А. Каплунова, В.И. Домбровский [и др.]. –

Текст (визуальный): непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 52–59.

60. Челяпина, М.В. Клинические и электроэнцефалографические эффекты сульфата амантадина (ПК-мерц) на фоне угнетенного сознания вследствие тяжелой травмы головного мозга / М.В. Челяпина, Е.В. Шарова, О.С. Зайцев. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 11, №5. – С. 24–29.

61. Черний, В.И. Исследование ЭЭГ – предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза / В.И. Черний, И.А. Андропова, Г.А. Городник [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицина неотложных состояний. – 2016. – Т. 75, № 4. – С.45–56.

62. Abel, W. Galectins in the Pathogenesis of Cerebrovascular Accidents: An Overview / W.F. Abel, C.R. Funk, A.V. Blenda. – Text: visual // Journal of Experimental Neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 1–14.

63. Abiodun, O.I. State-of-the-art in artificial neural network applications: A survey / O.I. Abiodun, A. Jantan, A.E. Omolara [et al.]. – Text: visual // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, № 11. – P. 00938.

64. Aeschbacher, S. Heart Rate Variability and Inflammatory Biomarkers. Among Young and Healthy Adults / S. Aeschbacher, T. Schoen, L. Dörig [et al.]. –Text: visual // Annals of medicine. – 2017. – Vol. 49, №1. – P. 32–41.

65. Aguilar, M.I. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion / M.I. Aguilar, R.G. Hart, C.S. Kase [et al.]. – Text: visual // Mayo Clinic Proceeding. – 2007. – Vol. 82, № 1. – P. 82–92.

66. Ainslie, P.N. Integrated Human Physiology: Breathing, Blood Pressure and Blood Flow to the Brain / P.N. Ainslie, K.J. Smith. –Text: visual // Journal of physiology. – 2011. – Vol. 589, № 12. – P. 2917.

67. Alatas, Ö.D. Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage / Ö.D. Alatas, M. Gürger, M. Ateşçelik [et al.]. – Text: visual // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, №45. – P. 2007.
68. Allard, L. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke / L. Allard, P.R. Burkhard, P. Lescuyer [et al.]. – Text: visual // *Clinical Chemistry*. – 2005. – Vol. 51, №11. – P. 2043–2051.
69. Almeida-Santos, M.A. Heart Rate Variability and Patterns of Autonomic Regulation of the Heart / M.A. Almeida-Santos, J.A. Barreto-Filho, J.L.M. Oliveira [et al.]. – Text: visual // *Aging Archives of gerontology and geriatrics*. – 2016. – Vol. 63. – P. 1–8.
70. An, S. Epidemiology, Risk Factors and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update / S.J. An, T.J. Kim, J. B.-W. Yoon. – Text: visual // *Stroke*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 3–10.
71. Araki, T. Association Between Lower P300 Amplitude and Smaller Anterior Cingulate Cortex Volume in Patients with Posttraumatic Stress Disorder: A Study of Victims of Tokyo Subway Sarin Attack. – Text: visual / T. Araki, K. Kasai, H. Yamasue [et al.] // *Neuroimage*. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 43–50.
72. Aubert, A.E. Heart rate variability in athletes / A.E. Aubert, B. Seps, F. Beckers. – Text: visual // *Sports Medicine*. – 2003. – № 33. – P. 889–919.
73. Auer, L.M. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study / W. Deinsberger, K. Niederkorn [et al.]. – Text: visual // *Journal Neurosurgery*. – 1989. – № 70. – P. 530–535.
74. Awad, I.A. MISTIE III Trial Investigators. Surgical performance determines functional outcome benefit in the minimally invasive surgery plus recombinant tissue plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation

(MISTIE) procedure / I.A. Awad, S.P. Polster, J. Carrión-Penagos [et al.]. – Text: visual / *Neurosurgery*. – 2019. – № 84. – P. 1157–1168.

75. Babi, M-A. Peri-Hemorrhagic Edema and Secondary Hematoma Expansion after Intracerebral Hemorrhage: From Benchwork to Practical Aspects / M.-A. Babi, M.L. James. – Text: visual // *Frontiers of neurology*. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 1–4.

76. Babi, M-A. Spontaneous intracerebral hemorrhage: should we operate / M.-A. Babi, M.L. James. – Text: visual // *Frontiers in neurology*. – 2017. – №8. – P.394.

77. Bachiller, A. Auditory P3a and P3b Neural Generators in Schizophrenia: An Adaptive sLORETA P300 Localization Approach / A. Bachiller, S. Romero, V. Molina [et al.]. – Text: visual // *Schizophrenia research*. – 2015. – Vol. 169, № 1–3. – P. 318–325.

78. Baudier, J. Calcium- and zinc-binding properties of bovine brain S100 alpha alpha, S100a (alpha beta), and S100b (beta beta) protein: Zn²⁺ regulates Ca²⁺ binding on S100b protein / J. Baudier, N. Glasser, D. Gerard. – Text: visual // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1986. – Vol. 261. – P. 8192–8203.

79. Baumbach, G.L. Effects of Sympathetic Stimulation and Changes in Arterial Pressure on Segmental Resistance of Cerebral Vessels in Rabbits and Cats / G.L. Baumbach, D.D. Heistad. – Text: visual // *Circulation Research*. – 1983. – Vol. 52, № 5. – P. 527–533.

80. Beauchaine, T.P. Heart rate variability as a transdiagnostic bio-marker of psychopathology / T.P. Beauchaine, J.F. Thayer. – Text: visual // *International journal of psychophysiology*. – 2015. – № 98, № 2 (Pt 2). – P. 338–350.

81. Beck, C. A simple brain atrophy measure improves the prediction of malignant middle cerebral artery infarction by acute DWI lesion volume / C. Beck, A. Krutzmann, N.D. Forkert [et al.]. – Text: visual // *Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 261, № 6. – P. 1097–1103.

82. Beckers, F. Aging and Nonlinear Heart Rate Control in a Healthy Population / F. Beckers, B. Verheyden, A.E. Aubert. – Text: visual // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2006. – Vol. 290, № 6. – P. 2560 – 2570.
83. Behrouz, R. Complication of acute stroke. A Concise Guide to Prevention, Recognition and Management / R. Behrouz, L.A. Birnbaum. – Demos Medical Publishing, LLC, 2019. – 464 p. –Text: visual.
84. Bell, M.L. Practical and Statistical Issues in Missing Data for Longitudinal Patient-Reported Outcomes / M.L. Bell, D.L. Fairclough. – Text: visual // Statistical methods in medical research. – 2014. – Vol. 23, №5. – P. 440–459.
85. Benjamin, E.J. Heart Disease and Stroke Statistics - 2018 Update. A report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway, A.M. Chamberlain. –Text: visual // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 12. – P. 67 – 492.
86. Bernhardt, J. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT) / J. Bernhardt, L. Churilov, F. Ellery [et al.]. – Text: visual // Neurology. – 2016. – Vol. 86, № 23. – P. 2138–45.
87. Berthier, E. Reliability of NIHSS by telemedicine / E. Berthier, P. Decavel, F. Vuillier [et al.]. – Text: visual // Internation Journal of stroke. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 11.
88. Binder, M. A validation of the Polish version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRSR) / M. Binder, U. Gorska, A. Wojcik-Krzemien, K. Gociewicz. –Text: visual // Brain injury. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 242–246.
89. Boehme, A. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention / A.K. Boehme, C. Esenwa, M.S.V. Elkind. – Text: visual // Circulation research. – 2017. – Vol. 120, № 3. – P. 472–495.

90. Bogousslavsky, J. World Federation of Neurology Seminars in Clinical Neurology Stroke: selected topics / J. Bogousslavsky, L.R. Caplan, M.T. Medina [et al.]. – New York: Demos, 2007. – 65 p. – Text: visual.
91. Bollimunta, A. Neuronal mechanisms and attentional modulation of corticothalamic α oscillations / A. Bollimunta, J. Mo, C.E. Schroeder, M. Ding. – Text: visual // Journal of Neuroscience. – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 4935-43.
92. Bornemann, B. Voluntary upregulation of heart rate variability through biofeedback is improved by mental contemplative training / B. Bornemann, P. Kovacs, T. Singer. – Text: visual // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9, №1. – P.7860.
93. Brinkman, L. Distinct roles for alpha- and beta-band oscillations during mental simulation of goal-directed actions / L. Brinkman, A. Stolk, H.C. Dijkerman [et al.]. – Text: visual // Journal of Neuroscience. – 2014. – Vol. 34, № 44. – P. 14783–14792.
94. Broderick, J.P. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality / J.P. Broderick, T.G. Brott, J.E. Duldner [et al.]. – Text: visual // Stroke. – 1993. – № 24. – P. 987–993.
95. Brown, A.M. Astrocyte Glycogen and Brain Energy Metabolism / A.M. Brown, B.R. Ransom. – Text: visual // Glia. – 2007. – Vol. 55, № 12. – P. 1263–71.
96. Brown, A.W. Best (but oft-forgotten) practices: designing, analyzing, and reporting cluster randomized controlled trials / A.W. Brown, P. Li, M.M.B. Brown [et al.]. –Text: visual //The American journal of clinical nutrition. – 2015. – Vol. 102, № 2. – P. 241–248.
97. Burduja, M. Accurate and Efficient Intracranial Hemorrhage Detection and Subtype Classification in 3D CT Scans with Convolutional and Long Short-Term Memory Neural Networks / M. Burduja, R.T. Ionescu, N. Verga. – Text: visual // Sensors (Basel). – 2020. – Vol. 20, № 19. – P. 5611.

98. Burgess, N. The human hippocampus and spatial and episodic memory / N. Burgess, E.A. Maguire, J. O'Keefe. – Text: visual // *Neuron*. – 2002. – Vol. 35, № 4. – P. 625–641.
99. Buuren, S. Multiple imputation of multilevel data / S. Van Buuren. – Text: visual // *Handbook of advanced multilevel analysis* / eds.: J. J. Hox, J. K. Roberts. – New York: Routledge, 2011. – P. 173–196.
100. Caceres, J. Intracranial Hemorrhage / J.A. Caceres, J.N. Goldstein. – Text: visual // *Emergency medicine clinics of North America*. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 771–794.
101. Campbell, M.J. Developments in cluster randomized trials and statistics in medicine / M.J. Campbell, A. Donner, N. Klar. – Text: visual // *Statistics in medicine*. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 2–19.
102. Campbell, M.K. Analysis of cluster randomized trials in primary care: a practical approach / M.K. Campbell, J. Mollison, N. Steen [et al.]. – Text: visual // *Family practice*. – 2000. – Vol. 17, № 2. – P. 192–196.
103. Castro, D. Arterial Blood Gas / D. Castro, M. Keenaghan. – Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020. – Text: visual.
104. Chang, P.D. Hybrid 3D/2D Convolutional Neural Network for Hemorrhage Evaluation on Head CT / P.D. Chang, E. Kuoy, J. Grinband [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 39, № 9. – P. 1609-1616.
105. Chatelle, C. Detection and Interpretation of Impossible and Improbable Coma Recovery Scale-Revised Scores / C. Chatelle, Y.G. Bodien, C. Carlowicz [et al.]. – Text: visual // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 2016. – Vol. 97, №8. – P. 1295-1300.
106. Chen, C.-H. Impact of Supratentorial Cerebral Hemorrhage on the Complexity of Heart Rate Variability in Acute / C.-H. Chen, S.-C. Tang, D.-Y. Lee [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2018. – № 8. – P.11473.

107. Chen, L. Cortical event-related potentials in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration / L. Chen, Y. Zhou, L. Liu [et al.]. – Text: visual // Journal of the neurological sciences. – 2015. – Vol. 359, № 1–2. – P. 88-93.
108. Chen, Q. Elevated cerebrospinal fluid levels of thrombospondin-1 correlate with adverse clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Q. Chen, Z.-N. Ye, J.-P. Liu [et al.]. – Text: visual // Journal of the Neurological Sciences. – 2016. – №369. – P. 126–130.
109. Chen, R. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes / R. Chen, B. Ovbiagele, W. Feng. – Text: visual // American Journal of the Medical Sciences. – 2016. – Vol. 351, № 4. – P. 380–386.
110. Chen, R. Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements / R. Chen, Z. Yaseen, L.G. Cohen, M. Hallett. – Text: visual // Annals of Neurology. – 1998. – Vol. 44, № 3. – P. 317–325.
111. Chen, S. Functional Corticospinal projections from human supplementary motor area revealed by Corticomuscular coherence during precise grip force control / S. Chen, J. Entakli, M. Bonnard [et al.]. – Text: visual // PLoS ONE. – 2013. – № 8. – P.60291.
112. Choi, H.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acute brain injury / H.A. Choi, S.-B. Jeon, S. Samuel [et al.]. – Text: visual // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2013. – № 13. – P. 370.
113. Clarke, J.L. External validation of the ICH score / J.L. Clarke, S.C. Johnston, M. Farrant [et al.]. – Text: visual // Journal of Neurocritical Care. – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 53–60.
114. Connolly, S.J. ANNEXA-4 Investigators Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors / S.J. Connolly, T.J. Milling Jr, J.W. Eikelboom [et al.]. – Text: visual // The New England journal medicine. – 2016. – № 375. – P. 1131–1141.

115. Covey, T.J. Improved Cognitive Performance and Event-Related Potential Changes Following Working Memory Training in Patients with Multiple Sclerosis / T.J. Covey, J.L. Shucard, R.Hb. Benedict [et al.]. – Text: visual // *Multiple Sclerosis Journal - Experimental translation Clinical*. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P.2055217317747626.
116. Crandall, S.R. A corticothalamic switch: Controlling the thalamus with dynamic synapses / S.R. Crandall, S.J. Cruikshank, B.W. Connors. – Text: visual // *Neuron*. – 2015. – № 86. – P. 768–782.
117. Crunelli, V. Dual function of thalamic low-vigilance state oscillations: Rhythm regulation and plasticity. *Nature review* / V. Crunelli, M.L. Lőrincz, W.M. Connelly [et al.]. – Text: visual // *Neuroscience*. – 2018. – № 19. – P. 107–118.
118. Cruz-Herranz, A. Is diabetes an independent risk factor for in-hospital complications after a stroke? / A. Cruz-Herranz, B. Fuentes, P. Martínez-Sánchez [et al.]. – Text: visual // *Diabetes*. – 2015. – № 7. – P. 657–663.
119. Cumming, T.B. Early mobilization and quality of life after stroke: Findings from AVERT / T.B. Cumming, L. Churilov, J. Collier [et al.]. – Text: visual // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93, № 7. – P. 717–728.
120. Daltrozzo, J. Predicting coma and other low responsive patient's outcome using event-related brain potentials: A meta-analysis / J. Daltrozzo, N. Wioland, V. Mutschler, B. Kotchoubey. – Text: visual // *Clinical Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 118, № 3. – P. 606–614.
121. Davidson, R.J. Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology / R.J. Davidson, P. Ekman, C.D. Saron [et al.]. – Text: visual // *Friesen Journal of Personality and Social Psychology*. – 1990. – Vol. 58, № 2. – P. 330–341.

122. Dejanović, M. The role of P300 event-related potentials in the cognitive recovery after the stroke / M. Dejanović, V. Ivetić, V. Nestorović [et al.]. – Text: visual // *Acta Neurologica Belgica*. – 2015. – Vol. 115, № 4. – P. 589–95.

123. Delgado Almandoz, J.E. Frequency of adequate contrast opacification of the major intracranial venous structures with CT angiography in the setting of intracerebral hemorrhage: comparison of 16- and 64-section CT angiography techniques / J.E. Delgado Almandoz, H.S. Su, P.W. Schaefer [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 839-845.

124. Delle-Vigne, D. The P300 component wave reveals differences in subclinical anxious-depressive states during bimodal oddball tasks: an effect of stimulus congruence / D. Delle-Vigne, C. Kornreich, P. Verbanck, S. Campanella. – Text: visual // *Clinical neurophysiology*. – 2015. – Vol. 126, № 11. – P. 2108–2123.

125. Demchuk, A.M. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study / A.M. Demchuk, D. Dowlatshahi, D. Rodriguez-Luna [et al.]. – Text: visual // *The Lancet Neurology*. – 2012. – № 11. – P. 1307–1314.

126. Dennis, M. CLOTS (Clots in Legs or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial / CLOTS (Clots in Legs or sTockings after Stroke) Trials Collaboration / M. Dennis, P.S.J. Reid [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2013. – № 382. – P. 516–524.

127. Didoné, D.D. Auditory evoked potential P300 in adults: reference values. / D.D. Didoné, M.V. Garcia, S.J. Oppitz [et al.]. – Text: visual // *Einstein (Sao Paulo)*. – 2016. – Vol. 14. – №2. – P. 208–212.

128. Dong, X.-Q. Changes in plasma thrombospondin-1 concentrations following acute intracerebral hemorrhage / X.-Q. Dong, W.-H. Yu, Q. Zhu [et al.]. – Text: visual // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – № 450. – P. 349–355.
129. Duncan, C.C. Event-Related Potentials in Clinical Research: Guidelines for Eliciting, Recording, and Quantifying Mismatch Negativity, P300, and N400 / C.C. Duncan, R.J. Barry, J.F. Connolly [et al.]. – Text: visual // *Clinical neurophysiology*. – 2009. – Vol. 120, №. 11. – P. 1883–1908.
130. Ehlers, M.R. The P300 in middle cerebral artery strokes or hemorrhages: Outcome predictions and source localization / M.R. Ehlers, C.L. Herrero, A. Kastrup, H. Hildebrandt. – Text: visual // *Clinical Neurophysiology*. – 2015. – Vol. 126, № 8. – P. 1532–1538.
131. Eikelboom, J.W. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran / J.W. Eikelboom, D.J. Quinlan, J. van Ryn, J.I. Weitz. – Text: visual // *Circulation*. – 2015. – № 132. – P. 2412–2422.
132. Fam, M.D. Surgical Performance in Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Intracerebral Hemorrhage Evacuation Phase III / M.D. Fam, D. Hanley, A. Stadnik [et al.]. – Text: visual // *Clinical Trial Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 81, № 5. – P. 860–866.
133. Farrokhnia, N. Blood glucose in acute stroke. Different therapeutic targets for diabetic and non-diabetic patients? / N. Farrokhnia, E. Björk, J. Lindbäck, A. Terent. – Text: visual // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2005. – № 112. – P. 81–87.
134. Feigin, V. A new approach to stroke prevention in Russia / V. Feigin, Y. Varakin, M. Kravchenko [et al.]. – Text: visual // *Human physiology*. – 2016. – Vol. 42, № 8. – P.854–857.
135. Feigin, V.L. Global burden of stroke / V.L. Feigin, B. Norrving, G.A. Mensah. – Text: visual // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120, № 3. – P. 439–448.

136. Fekadu, G. Risk factors, clinical presentations and predictors of stroke among adult patients admitted to stroke unit of Jimma university medical center, south west Ethiopia: prospective observational study / G. Fekadu, L. Chelkeba, A. Kebede. – Text: visual // BMC Neurology. – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 187.
137. Fernández-Bouzas, A. Sources of abnormal EEG activity in spontaneous intracerebral hemorrhage / A. Fernández-Bouzas, T. Harmony, T. Fernández [et al.]. – Text: visual // Clinical Electroencephalography. – 2002. – Vol. 33, № 2. – P. 70–76.
138. Fiero, M.H. Statistical analysis and handling of missing data in cluster randomized trials: a systematic review / M.H. Fiero, S. Huang, E. Oren, M.L. Bell. – Text: visual // Trials. – 2016. – № 17. – P. 72.
139. Foerch, C. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke / C. Foerch, M. Niessner, T. Back [et al.]. – Text: visual // Clinical chemistry. – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 237–245.
140. Fountain, N.B. Is it time for routine EEG monitoring after intracerebral hemorrhage? / N.B. Fountain. – Text: visual // Neurology. – 2007. – Vol. 69, №13. – P. 1312–1313.
141. Gautam, A. Automatic Segmentation of Intracerebral Hemorrhage from Brain CT Images / A. Gautam, B. Raman. – Text: visual // Machine Intelligence and Signal Analysis: proceedings of MISP. – 2019. – P. 753–764.
142. Ghandehari, K. Challenging comparison of stroke scales / K. Ghandehari. – Text: visual // Journal of research in medical sciences. – 2013. – Vol. 18, № 10. – P. 906–910.
143. Ghasemi, M. Prescription patterns for routine EEG ordering in patients with intracranial hemorrhage admitted to a neurointensive care unit / M. Ghasemi, M.U. Azeem, S. Muehlschlegel [et al.]. – Text: visual // Journal of Critical Care. – 2019. – Vol. 50. – P. 262–268.

144. Ghosh, S. Changes in cytosolic Ca²⁺ levels correspond to fluctuations of lactate levels in crosstalk of astrocyte neuron cell lines / S. Ghosh, D.K. Kaushik, J. Gomes [et al.]. – Text: visual // Indian journal of experimental biology. – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 529–537.
145. Giacino, J.T. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility / J.T. Giacino, K. Kalmar, J. Whyte. – Text: visual // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2004. – Vol. 85, № 12. – P. 2020–2029.
146. Giacino, J.T. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients / J.T. Giacino, M.A. Kezmarsky, J. DeLuca [et al.]. – Text: visual // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 1991. – Vol. 72, № 11. – P. 897–901.
147. Glushakova, O.Y. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units / O.Y. Glushakova, A.V. Glushakov, E.R. Miller [et al.]. – Text: visual // Brain Circulation. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 28–47.
148. Goldberger, A.L. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? / A.L. Goldberger. – Text: visual // News of Physiological Sciences. – 1991. – № 6. – P. 87–91.
149. Gollwitzer, S. Quantitative EEG After Subarachnoid Hemorrhage Predicts Long-Term Functional Outcome / S. Gollwitzer, T.M. Müller, R. Hopfengärtner [et al.]. – Text: visual // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2019. – Vol. 36, №1. – P. 25–31.
150. Gregory, L. Auditory Evoked Potentials in Children and Adolescents with Down Syndrome / L. Gregory, R.F.M. Rosa, P.R.G. Zen, P. Sleifer. – Text: visual // American Journal of medical genetics. Part A. – 2018. – Vol. 176, № 1. – P. 68–74.
151. H. Bonnemeier, H. Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects: Differing Effects of Aging and Gender on Heart Rate

Variability / H. Bonnemeier, G. Richardt, J. Potratz [et al.]. – Text: visual // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2003. – Vol. 14, №8. – P. 791–799.

152. Hakimi, R. Imaging of Hemorrhagic Stroke / R. Hakimi, A. Garg. –Text: visual // *Continuum (Minneapolis Minn)*. – 2016. – Vol. 22, №5. – P. 1424–1450.

153. Halgren, M. The generation and propagation of the human alpha rhythm / M. Halgren, I. Ulbert, H. Bastuji, D. Fabó. – Text: visual // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2019. – Vol. 116, № 47. – P. 23772–23782.

154. Han, J.-H. Auditory cortical activity to different voice onset times in cochlear implant users / J.-H. Han, F. Zhang, D.S. Kadis [et al.]. – Text: visual // *Clinical neurophysiology*. – 2016. – Vol. 127, №2. – P. 1603–1617.

155. Han, S.-H. Artificial Neural Network: Understanding the Basic Concepts Without Mathematics / S.-H. Han, K.W. Kim, S.Y. Kim, Y.C. Youn. –Text: visual // *Dementia and Neurocognitive Disorders*. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 83–89.

156. Hanley, D.F. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial / D.F. Hanley, R.E. Thompson, M. Rosenblum [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2019. – № 393. – P. 1021–1032.

157. Hanley, D.F. Hemorrhagic stroke: introduction / D.F. Hanley, I.A. Awad, P.M. Vespa [et al.]. –Text: visual // *Stroke*. – 2013. – № 44. – P. 65-66.

158. Hanley, D.F. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial / D.F. Hanley, R.E. Thompson, J. Muschelli [et al.]. – Text: visual // *Lancet Neurology*. – 2016. – №15. – P. 1228–1237.

159. Hassabis, D. Neuroscience-inspired artificial intelligence / D. Hassabis, D. Kumaran, C. Summerfield, M. Botvinick. – Text: visual // *Neuron*. – 2017. – Vol. 19, № 95(2). – P. 245–258.

160. Hedges, D. P300 Amplitude in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression / D. Hedges, R. Janis, S. Mickelson [et al.]. – Text: visual // *Clinical EEG and neuroscience*. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 48–55.

161. Hemphill, J.C. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / J.C. Hemphill, S.M. Greenberg, C.S. Anderson [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2015. – № 46. – P. 2032–2060.

162. Hemphill, J.C. The ICH Score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage / J.C. Hemphill, D.C. Bonovich, L. Besmertis [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2001. – Vol 32. – P. 891–897.

163. Hénon, H. Poststroke Dementia / H. Hénon, F. Pasquier, D. Leys. – Text: visual // *Cerebrovascular diseases*. – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 61–70.

164. Höller, Y. Connectivity biomarkers can differentiate patients with different levels of consciousness / Y. Höller, A. Thomschewski, J. Bergmann [et al.]. – Text: visual // *Clinical Neurophysiology*. – 2014. – Vol. 125. - № 8. – P. 1545-1555.

165. Hong, J.-H. Protocol based real-time continuous electroencephalography for detecting vasospasm in subarachnoid hemorrhage / J.-H. Hong, J.S. Bang, J.-H. Chung, M.-K. Han. – Text: visual // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2016. – № 59. – P. 154–157.

166. Hostettler, I.C. Decision tree analysis in subarachnoid hemorrhage: prediction of outcome parameters during the course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage using decision tree analysis / I.C. Hostettler, C. Muroi, J.K. Richter [et al.]. – Text: visual // *Journal Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 129, № 6. – P. 1499–1510.

167. Houston, R.J. Event-Related Potentials as Biomarkers of Behavior Change Mechanisms in Substance Use Disorder Treatment / R.J. Houston, N.J. Schlienz. – Text: visual // *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 30–40.

168. Isenberg, J.S. Thrombospondins: From structure to therapeutics - Thrombospondin-1: A physiological regulator of nitric oxide signaling / J.S. Isenberg, W.A. Frazier, D.D. Roberts. – Text: visual // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2008. – Vol. 65, № 5. – P. 728–742.
169. Jensen, O. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition / O. Jensen, A. Mazaheri. – Text: visual // Frontiers in human neuroscience. – 2010. – № 4. – P. 186.
170. Jr, C.V.P. Idarucizumab for dabigatran reversal / C.V.P. Jr, P.A. Reilly, J. Eikelboom [et al.]. – Text: visual // The New England Journal of Medicine. - 2015. – № 373. – p. 511–520.
171. Kamal, H. Machine Learning in Acute Ischemic Stroke Neuroimaging / H. Kamal, V. Lopez, S.A. Sheth. – Text: visual // American Journal of Neuroradiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 945.
172. Kaplan, P.W. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy. Part II / P.W. Kaplan, A.O. Rossetti. – Text: visual // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 233–251.
173. Kaplan, P.W. Electrophysiological prognostication and brain injury from cardiac arrest / P.W. Kaplan. – Text: visual // Seminars in Neurology. – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 403–12.
174. Kaplan, P.W. The EEG in metabolic encephalopathy and coma / P.W. Kaplan. – Text: visual // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2004. – Vol. 21, № 5. – P. 307–18.
175. Kavalci, C. The value of serum tau protein for the diagnosis of intracranial injury in minor head trauma / C. Kavalci, M. Pekdemir, P. Durukan [et al.]. – Text: visual // The American Journal of Emergency Medicine. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 391–395.

176. Kellner, C.P. The stereotactic intracerebral hemorrhage underwater blood aspiration (SCUBA) technique for minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation / C.P. Kellner, A.G. Chartrain, D.A. Nistal [et al.]. – Text: visual // *Journal of Neurointerventional Surgery*. – 2018. – №10. – P. 771–776.
177. Kholodov, S.A. Recurrent hemorrhage in rupture of intracranial arterial aneurysms in the acute period / S.A. Kholodov, V.V. Lebedev, T.K. Platonova, V.V. Krylov. – Text: visual // *Zhurnal nevroptologii I psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. – 1988. – Vol. 88, № 9. – P. 3–6.
178. Klimesch, W. EEG alpha oscillations: The inhibition/timing hypothesis / W. Klimesch, P. Sauseng, S. Hanslmayr. – Text: visual // *Brain Research Reviews*. – 2007. – № 53. – P. 63–88.
179. Knappich, C. Associations of Perioperative Variables With the 30-Day Risk of Stroke or Death in Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis / C. Knappich, A. Kuehnl, B. Haller [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50, № 12. – P. 3439–3448.
180. Koch, S. Atlas registration for edema-corrected MRI lesion volume in mouse stroke models / S. Koch, S. Mueller, M. Foddis [et al.]. – Text: visual // *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 313–323.
181. Koenig, J. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis / J. Koenig, J.F. Thayer. – Text: visual // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2016. – Vol. 64. – P. 288–310.
182. Koh, S.-H. Neurogenesis in Stroke Recovery / S.-H. Koh, H.-H. Park. – Text: visual // *Translation Stroke Research*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 3–13.
183. Koh, S.X. S100B as a marker for brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise / S.X. Koh, J.K. Lee. – Text: visual // *Sports Medicine*. – 2014. – № 44. – P. 369–85.

184. Kothari, R.U. The ABC of measuring intracerebral hemorrhage volumes / R.U. Kothari, T. Brott, J.P. Broderick [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 1996. – № 27. – P. 1304–1305.
185. Kraus, N. Auditory event-related potentials / N. Kraus, T. McGee // *Kat J. Hand book of clinical audiology / J. Kat*. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1994. – P. 406–26. – Text: visual.
186. Krebs, C. Neuroscience: Lippincott Illustrated reviews / C. Krebs, J. Weinberg, E. Akesson, E. Dilli. – Second edition. – Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 445 p.
187. Kuramatsu, J.B. Anticoagulant reversal, blood pressure levels and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage / J.B. Kuramatsu, S.T. Gerner, P.D. Schellinger [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313, № 8. – P.824–836.
188. Laan, M. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review / M. ter Laan, J.M.C. van Dijk, J.W.J. Elting [et al.]. – Text: visual // *British Journal of Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 111, № 3. – P. 361–367.
189. Laskowitz, D.T. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) Study / D.T. Laskowitz, S.E. Kasner, J. Saver [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 1. – P. 77–85.
190. Laureys, S. Cerebral processing in the minimally conscious state / S. Laureys, F. Perrin, M.-E. Faymonville, C. Schnakers. – Text: visual // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63, № 5. – P. 916–918.
191. Lee, J.-G. Deep Learning in Medical Imaging: General Overview / J.-G. Lee, S. Jun, Y.-W. Cho [et al.]. – Text: visual // *Korean journal of radiology*. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 570–584.

192. Lee, J.J.Y. A role of serum-based neuronal and glial markers as potential predictors for distinguishing severity and related outcomes in traumatic brain injury / J.J.Y. Lee, L.C. Young, K.H. Rye [et al.]. –Text: visual // Journal of Korean Neurosurgical Society. – 2015. – Vol. 58, № 2. – P. 93–100.
193. Lee, S.-L. Stroke Revisited Hemorrhagic Stroke / S.-L. Lee, D.-W. Kang. – Text: visual // Springer Science + Business Media Singapore. – 2018. – P. 231.
194. Lepock, J.R. Event-Related Potentials in the Clinical High-Risk (CHR) State for Psychosis: A Systematic Review / J.R. Lepock, R. Mizrahi, M. Korostil [et al.]. – Text: visual // Clinical EEG Neuroscience. – 2018. – Vol. 49, № 4. – P. 215–225.
195. Liao, F. LSKL peptide alleviates subarachnoid fibrosis and hydrocephalus by inhibiting TSP1-mediated TGF- β 1 signaling activity following subarachnoid hemorrhage in rats / F. Liao, G. Li, W. Yuan [et al.]. – Text: visual // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 2537–2543.
196. Lieshout, J.J. Syncope, Cerebral Perfusion, and Oxygenation / J.J. Van Lieshout, W. Wieling, J.M. Karemaker, N.H. Secher. – Text: visual // Journal of Applied Physiology. – 2003. – Vol. 94, № 3. – P. 833–48.
197. Lisa, R.P. International neurology a clinical approach / R.P. Lisa, D.D. Truong, W.M. Carroll, R. Bhidayasiri. – 2nd ed. – Wiley-Blackwell, 2016. – 786 p. – Text: visual.
198. Luijten, M. Event-Related Potentials Reflecting Smoking Cue Reactivity and Cognitive Control as Predictors of Smoking Relapse and Resumption / M. Luijten, M. Kleinjan, I.H. Franken. – Text: visual // Psychopharmacology (Berl.). – 2016. – Vol. 233, № 15–16. – P. 2857–2868.
199. Luitse, M.J. Diabetes, hyperglycaemia and acute ischaemic stroke / M.J. Luitse, G.J. Biessels, G.E. Rutten, L.J. Kappelle. – Text: visual // The Lancet Neurology. – 2012. – № 11. – P. 261–271.

200. Ma, X. Effect of Graded Hyperventilation on Cerebral Metabolism in a Cisterna Magna Blood Injection Model of Subarachnoid Hemorrhage in Rats / X. Ma, R. Bay-Hansen, J. Hauerberg [et al.]. – Text: visual // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 1, № 1. – P. 18–23.
201. Maceira-Elvira, P. Wearable technology in stroke rehabilitation: towards improved diagnosis and treatment of upper-limb motor impairment / P. Maceira-Elvira, T. Popa, A.-C. Schmid [et al.]. – Text: visual // *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 142.
202. Maeda, N. Discriminant analysis for predictor of falls in stroke patients by using the Berg Balance Scale Observational Study / N. Maeda, Y. Urabe, M. Murakami [et al.]. – Text: visual // *Singapore Medical journal*. – 2015. – Vol. 56, № 5. – P. 280–283.
203. Makridakis, S. Statistical and Machine Learning for ecasting methods: Concerns and ways for ward / S. Makridakis, E. Spiliotis, V. Assimakopoulos. – Text: visual // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 0194889.
204. Manno, E.M. Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage / E.M. Manno, J.L. Atkinson, J.R. Fulgham, E.F. Wijdicks. – Text: visual // *Mayo Clinical Proceedings*. – 2005. – № 80. – P. 420–433.
205. Manoel, A.L. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: A contemporary review / A.L. Manoel, A. Goffi, F.G. Zampieri, D. Turkel-Parrella. – Text: visual // *Critical Care*. – 2016. – Vol. 272, № 20. – P. 2–29.
206. Markus, H. *Handbooks in Neurology Stroke Medicine* / H. Markus, A. Pereira, G. Cloud. – Second Edition. – Oxford: University Press published, 2017. – 609 p. – Text: visual.

207. Martin-Schild, S. Intracerebral Hemorrhage in Cocaine Users / S. Martin-Schild, K.C. Albright, H. Halleivi [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 4. – P.680–684.
208. Massa, C.G. P300 com estímulo verbal e não verbal em adultos normo-ouvintes / C.G. Massa, C.M. Rabelo, C.G. Matas [et al.]. – Text: visual // *Sameli Brazilian journal of Otorhinolaryngology*. – 2011. – Vol. 77, № 6. – P. 686–90.
209. McCraty, R. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk / R. McCraty, F. Shaffer. – Text: visual // *Global Advances in Health and Medicine*. – 2015. – Vol. 4. – P. 46–61.
210. McCulloch, W.S. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity / W.S. McCulloch, W.H. Pitts. –Text: visual // *Bulletin of mathematical biology*. – 1990. – Vol. 52, № 1–2. – P. 99–115.
211. Mckissock, W. Primary intracerebral haemorrhage / W. Mckissock, A. Richardson, J.Taylor. – Text: visual // *Lancet*. – 1961. – № 278. – P. 221–226.
212. Mclellan, S.A. Oxygen delivery and haemoglobin / S.A. Mclellan, T.S. Walsh. – Text: visual // *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. – 2004. –Vol. 4, № 4. – P. 123–126.
213. Mencarelli, L. Network Mapping of Connectivity Alterations in Disorder of Consciousness: Towards Targeted Neuromodulation / L. Mencarelli, M.C. Biagi, R. Salvador [et al.]. – Text: visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 828.
214. Mikell, C.B. Frontal networks associated with command following after hemorrhagic stroke / C.B. Mikell, G.P. Banks, H.-P. Frey [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 49-57.
215. Mills, K.R. *Oxford Textbook of Clinical Neurophysiology* / K.R. Mills. – Oxford: University Press, 2017. – 512 p. –Text: visual.

216. Mima, T. Corticomuscular coherence: A review / T. Mima, M. Hallett. – Text: visual // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 1999. – № 16. – P. 501–511.
217. Mishra, P. Selection of appropriate statistical methods for data analysis / P. Mishra, C.M. Pandey, U. Singh [et al.]. – Text: visual // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 22, № 3. – P. 297–301.
218. Morie, K.P. Feedback Processing in Adolescents with Prenatal Cocaine Exposure: An Electrophysiological Investigation / K.P. Morie, J. Wu, N. Landi [et al.]. – Text: visual // *Developmental Neuropsychology*. – 2018. – Vol. 43, № 3. – P. 183–197.
219. Morlet, D. Catherine Fischer MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: a review / D. Morlet, C. Fischer. – Text: visual // *Brain Topography*. – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 467-79.
220. Mu, J. Parkinson's Disease Subtypes Identified from Cluster Analysis of motor and Non-motor Symptoms *Frontiers of Aging* / J. Mu, K.R. Chaudhuri, C. Bielza [et al.]. – Text: visual // *Neuroscience*. – 2017. – № 9. – P. 301.
221. Niizuma, K. Mitochondrial and apoptotic neuronal death signaling pathways in cerebral ischemia / K. Niizuma, H. Yoshioka, H. Chen [et al.]. – Text: visual // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2010. – Vol. 1802, № 1. – P. 92–99.
222. Ntaios, G. Complications of diabetes / G. Ntaios, M. Egli, M. Faouzi, P.J. Michel. – Text: visual // *Journal of Diabetes Research*. – 2015. – P. 189525.
223. Ntaios, G. Shaped association between serum glucose and functional outcome in acute ischemic stroke / G. Ntaios, M. Egli, M. Faouzi, P.J. Michel. – Text: visual // *Stroke*. – 2010. – № 41. – P. 2366–70.
224. Nunan, D. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults / D. Nunan, G.R.H. Sandercock, D.A. Brodie. – Text: visual // *Pacing and clinical Electrophysiology*. – 2010. – № 3. – P. 31407–31417.

225. Nys, G.M. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants / G.M. Nys, M.J. van Zandvoort, P.L. de Kort [et al.]. – Text: visual // *Cerebrovascular Diseases*. – 2007. – Vol. 23, № 5–6. – P. 408–416.
226. Pearlman, D.M. Blood levels of S-100 calcium-binding protein B, high-sensitivity C-reactive protein, and interleukin-6 for changes in depressive symptom severity after coronary artery bypass grafting: Prospective cohort nested within a randomized, controlled trial / D.M. Pearlman, J.R. Brown, T.A. MacKenzie [et al.]. – Text: visual // *PloS One*. – 2014. – № 9. – P. 111110.
227. Peng, S.-Y. Random forest can predict 30-day mortality of spontaneous intracerebral hemorrhage with remarkable discrimination / S.-Y. Peng, Y.-C. Chuang, T.-W. Kang, K.-H. Tseng. – Text: visual // *European Journal of Neurology*. – 2010. – Vol. 17, № 7. – P. 945-950.
228. Quandt, F. The functional role of beta-oscillations in the supplementary motor area during reaching and grasping after stroke: A question of structural damage to the corticospinal tract / F. Quandt, M. Bönstrup, R. Schulz [et al.]. – Text: visual // *Hum Brain Mapp*. – 2019. – Vol. 40, № 10. – P. 30913101.
229. Qureshi, A.I. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage / A.I. Qureshi, Y.Y. Palesch, W.G. Barsan [et al.]. – Text: visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – № 375. – P. 1033–1043.
230. Reis, A.C. Potencial evocado auditivo cognitivo / A.C. Reis, C.F. Frizzo. – Text: visual // *Tratado de audiologia* / E.M. Boéchat, P.L. Menezes, C.M. Couto [et al.]. – 2 ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. – P. 140.
231. Rinaldo, L. Increased Body Mass Index Associated With Reduced Risk of Delayed Cerebral Ischemia and Subsequent Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / L. Rinaldo, A.A. Rabinstein, G. Lanzino. – Text: visual // *Journal Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 84, № 5. – P. 1035–1042.

232. Rist, P.M. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women / P.M. Rist, J.E. Buring, P.M. Ridker [et al.]. – Text: visual // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92, №19. – P. 2286–2294.
233. Rost, N.S. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score / N.S. Rost, E.E. Smith, Y. Chang [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, №8. – P. 2304–2309.
234. Rutiku, R. Does the P300 reflect conscious perception or its consequences? / R. Rutiku, M. Martin, T. Bachmann, J. Aru. – Text: visual // *Neuroscience*. – 2015. – № 298. – P. 180-189.
235. Sahoo, G.B. Application of Artificial Neural Networks to Assess Pesticide Contamination in Shallow Groundwater / G.B. Sahoo, C. Ray, E. Mehnert, D.A. Keefer. – Text: visual // *The science of the total Environment*. – 2006. – Vol. 367, №1. – P. 234–51.
236. Scaggiante, J. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage / J. Scaggiante, X. Zhang, J. Mocco, C. P.Kellner. – Text: visual // *Stroke*. – 2018. – № 49. – P. 2612–2620.
237. Schorr, B. Coherence in resting-state EEG as a predictor for the recovery from unresponsive wakefulness syndrome / B. Schorr, W. Schlee, M. Arndt, A. Bender. – Text: visual // *European Journal of Neurology*. – 2016. – Vol. 263, № 5. – P. 937–953.
238. Scott-Drew, S. Expression and function of thrombospondin-1 in myelinating glial cells of the central nervous system / S. Scott-Drew, C. Ffrench-Constant. – Text: visual // *Journal of Neuroscience Research*. – 1997. – Vol. 50, № 2. – P. 202–214.
239. Setyopranoto, I. Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors in Sleman District of Yogyakarta Special Region / I. Setyopranoto, H.F. Bayuangga, A.

Stefanus Panggabean, S. Alifaningdyah. – Text: visual // *Indonesia Stroke Research and Treatment*. – 2019. – Vol 2. – P. 1–8.

240. Shaffer, F. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability / F. Shaffer, R. McCraty, C.L. Zerr. – Text: visual // *Frontiers in psychology*. – 2014. – № 5. – P. 1040.

241. Shaffer, F. An Overview of Heart Rate variability Metrics and Norms / F. Shaffer, J.P. Ginsberg. – Text: visual // *Frontiers in public Health*. – 2017. – № 5. – P. 258.

242. Shen, Y.-F. The prognostic value of plasma thrombospondin-1 concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Y.-F. Shen, W.-H. Wang, W.-H. Yu [et al.]. – Text: visual // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – №448. – P. 155–160.

243. Singh, G. A home-based, primary-care model for epilepsy care in India: Basis and design / G. Singh, S. Sharma, R.K. Bansal [et al.]. – Text: visual // *Epilepsia Open*. – 2019. – Vol. 4, № 2. – P. 264–274.

244. Snarska, K.K. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke / K.K. Snarska, H. Bachórzewska-Gajewska, K. Kapica-Topczewska [et al.]. – Text: visual // *Archives of Medical Science*. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 100-108.

245. Soldatovic-Stajic, B. Neuropsychological and Neurophysiological Evaluation of Cognitive Deficits Related to the Severity of Traumatic Brain Injury / B. Soldatovic-Stajic, G. Misic-Pavkov, K. Bozic [et al.]. – Text: visual // *European Review for medical and Pharmacological Science*. – 2014. – Vol. 18, № 11. – P. 1632–1637.

246. Sox, H.C. The Methods of Comparative Effectiveness Research / H.C. Sox, S.N. Goodman. – Text: visual // *Annual Review Public Health*. – 2012. – № 33. – P. 425–445.

247. Steiner, T. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage. Part I. Spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee / T. Steiner, M. Kaste, M. Forsting [et al.]. – Text: visual // *Cerebrovascular Diseases*. – 2006. – № 22. – P. 294–316.

248. Stenina-Adognravi, O. Invoking the power of thrombospondins: Regulation of thrombospondins expression / O. Stenina-Adognravi. – Text: visual // *Matrix Biology*. – 2014. – №37. – P. 69–82.

249. Sucharew, H. Profiles of the National Institutes of Health Stroke Scale items as a predictor of patient outcome / H. Sucharew, J. Khoury, C.J. Moomaw [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2013. – № 44. – P. 2182–2187.

250. Sun, N. Critical Role of the Sphingolipid Pathway in Stroke: a Review of Current Utility and Potential Therapeutic Targets / N. Sun, R.F. Keep, Y. Hua, G. Xi. – Text: visual // *Translational Stroke Research*. – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 420–438.

251. Sun, W. Predictors of late neurological deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage / W. Sun, W. Pan, P.G. Kranz [et al.]. – Text: visual // *NeurocriticalCare*. – 2013. – № 19. – P. 299–305.

252. Sweetwyne, M.T. Thrombospondin1 in tissue repair and fibrosis: TGF- β -dependent and independent mechanisms / M.T. Sweetwyne, J.E. Murphy-Ullrich. – Text: visual // *Matrix Biology*. – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 178–186.

253. Szabo, J. Heart rate variability is associated with outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage / J. Szabo, P. Smielewski, M. Czosnyka [et al.]. –Text: visual // *Journal of Critical Care*. – 2018. - № 48. – P.85–89.

254. Tatum, O. William. Handbook of EEG interpretation / W.O. Tatum. – Second edition. – Demos Medical Publishing LLC, 2014. – 289 p. –Text: visual.

255. Theodoridis, S. Neural networks and deep learning / S. Theodoridis. – Text: visual // *Machine Learning*. – 2015. – P. 875-936.

256. Tiziano, Z. Environmental odour management by artificial neural network – A review / Z. Tiziano, M.G. Galang, F. Ballesteros [et al.]. – Text: visual // *Environment International*. – 2019. – № 133(Pt B). – P. 105 – 189.
257. Touyz, R.M. Vascular smooth muscle contraction in hypertension / R.M. Touyz, R. Alves-Lopes, F.J. Rios [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 114, № 4. – P. 529–539.
258. Tran, M.D. Trauma-induced expression of astrocytic thrombospondin-1 is regulated by p2 receptors coupled to protein kinase cascades / M.D. Tran, O. Furones-Alonso, J. Sanchez-Molano, H.M. Bramlett. – Text: visual // *NeuroReport*. – 2012. – Vol. 23, № 12. – P. 721–726.
259. Tzeng, Y. Integrative regulation of human brain blood flow / Y.-C. Tzeng, J.A. Fisher, P.N. Ainslie. – Text: visual // *The journal of physiology*. – 2014. – Vol. 592, № 5. – P. 841–859.
260. Tziomalos, K. Type 2 diabetes is associated with a worse functional outcome of ischemic stroke / K. Tziomalos, M. Spanou, S.D. Bouziana [et al.]. – Text: visual // *World Journal of Diabetes*. – 2014. - № 5. – P. 939–44.
261. Undén, J. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation / J. Undén, K. Strandberg, J. Malm [et al.]. –Text: visual // *Journal of Neurology*. – 2009. – № 256. – P. 72–77.
262. Unnithan, A.K. Hemorrhagic Stroke / A.K.A. Unnithan, P. Mehta. – Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020. – Text: visual.
263. Uyttenboogaart, M. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute Lacunar stroke / M. Uyttenboogaart, M.W. Koch, R.E. Stewart [et al.]. – Text: visual // *Brain*. – 2007. – № 130. – P. 1626–1630.

264. Vaillancourt, D.E. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease / D.E. Vaillancourt, K.M. Newell. – Text: visual // *Neurobiology of Aging*. –2002. – № 23. – P. 1–11.
265. Veltkamp, J.P.R. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage / J.P.R. Veltkamp. – Text: visual // *Current Neurology and Neuroscience Report*. – 2017. – Vol. 17, №10. – P.80.
266. Vespa, P. ICES (Intraoperative Stereotactic Computed Tomography-Guided Endoscopic Surgery) for Brain Hemorrhage: A Multicenter Randomized Controlled Trial / P. Vespa, D. Hanley, J. Betz [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2016. – № 47. – P. 2749–2755.
267. Villain, M. Affective Prosody and Depression after Stroke: A Pilot Study / M. Villain, C. Cosin, B. Glize [et al.]. –Text: visual // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, № 9. – P. 2397–2400.
268. Vinogradova, O.S. Pacemaker neurons of the forebrain medial septal area and theta rhythm of the hippocampus / O.S. Vinogradova, V.F. Kitchigina, C.I. Zenchenko. – Text: visual // *Membrane and Cell Biology*. – 1998. – Vol. 11, № 6. – P. 715–725.
269. Vos, T. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 / T. Vos, C. Allen, M. Arora [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, №10053. – P. 1545–602.
270. Wagner, A. Interdisciplinary Decision Making in Hemorrhagic Stroke Based on CT Imaging-Differences Between Neurologists and Neurosurgeons Regarding Estimation of Patients' Symptoms, Glasgow Coma Scale, and National Institutes of Health Stroke Scale / A. Wagner, K.-M. Schebesch, S. Isenmann [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in neurology*. – 2019. – № 10. – P. 997.

271. Walker, M.F. Evidence-Based Community Stroke Rehabilitation / M.F. Walker, K.S. Sunnerhagen, R.J. Fisher. – Text: visual // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 293–297.
272. Wang, J. T. Prognostic value of evoked responses and event-related brain potentials in coma / J.T. Wang, G.B. Young, J.F. Connolly. – Text: visual // Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2004. – Vol. 31, № 4. – P. 438-50.
273. Wang, S.S. Management of brainstem haemorrhages / S.S. Wang, Y. Yang, J. Velz [et al.]. – Text: visual // Swiss medical weekly. – 2019. – № 149. – P. 20062.
274. Wang, X. Assessing consciousness with auditory event-related potential during coma recovery: a case study / X. Wang, H. Zhang, X. Zhang [et al.]. – Text: visual // NeuroReport. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 50-56.
275. Wasserman, A.J. Cerebral Vascular Response to Reduction in Arterial Carbon Dioxide Tension / A.J. Wasserman, J.L. Patterson. – Text: visual // Journal of Clinical Investigation. – 1961. – Vol. 40, №7. – P. 1297–1303.
276. Watanabe, C. Modular Representation of Layered Neural Networks / C. Watanabe, K. Hiramatsu, K. Kashino. – Text: visual // Neural Networks. – 2018. – № 97. – P. 62–73.
277. Wilkinson, D.A. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage / D.A. Wilkinson, A.S. Pandey, B.G. Thompson [et al.]. – Text: visual // Neuropharmacology. – 2018. – Vol. 15, №134 (Pt B). – P. 240–248.
278. Willie, C.K. Regional Brain Blood Flow in Man During Acute Changes in Arterial Blood Gases / C.K. Willie, D.B. Macleod, A.D. Shaw [et al.] . – Text: visual // The journal of physiology. – 2012. – Vol. 590, № 14. – P. 3261–3275.
279. Wilson, D. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type / D. Wilson, A. Charidimou, C. Shakeshaft [et al.]. – Text: visual // Neurology. – 2016. – Vol. 86, № 4. – P. 360–366.

280. Wolff, H. The cerebral circulation. The effect on pial vessels of variations in the O₂ and CO₂ content of the blood / H. Wolff, W. Lennox. – Text: visual // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 1930. – № 23. – P. 1097–1120.
281. Y. Asami, Y. Evaluation of P300 Components for Emotion Loaded Visual Event-Related Potential in Elderly Subjects, Including Those with Dementia / Y. Asami, K. Morita, Y. Nakashima [et al.]. – Text: visual // Psychiatry und clinical Neuroscience. – 2014. – Vol. 68, № 7. – P. 558–567.
282. Yan, X.J. Role of galectin-3 in plasma as a predictive biomarker of outcome after acute intracerebral hemorrhage / X.J. Yan, G.F. Yu, Y.Q. Jie [et al.]. – Text: visual // Journal of the Neurological Science. – 2016. – № 368. – P. 121–127.
283. Zambrano, M. Maternal Stroke: an Update / M.D. Zambrano, E.C. Miller. – Text: visual // Current atherosclerosis reports. – 2019. – Vol. 21, № 9. – P.33.
284. Zhang, D. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis / D. Zhang, X. Shen, X. Qi. – Text: visual // CMAJ. Canadian medical association journal. –2016. – № 188. – P. 53–63.
285. Zipser, C.M. Predisposing and precipitating factors for delirium in neurology: a prospective cohort study of 1487 patients / C.M. Zipser, J. Deuel, J. Ernst [et al.]. – Text: visual // Journal of Neurology. – 2019. – Vol. 266, № 12. – P. 3065–3075.
286. Zubler, F. Prognostic and diagnostic value of EEG signal coupling measures in coma / F. Zubler, C. Koenig, A. Steimer [et al.]. – Text: visual // Clinical Neurophysiology. – 2016. – Vol. 127, № 8. – P. 2942–2952.