

Митяева Екатерина Вячеславовна

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.24 Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности

Орел - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Камчатнов Павел Рудольфович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Захаров Владимир Владимирович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор кафедры

доктор медицинских наук, доцент

Васенина Елена Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии терапевтического факультета, доцент кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____2022 года в часов на заседании Диссертационного Совета 21.2.058.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

Актуальность проблемы

Когнитивные нарушения (КН) исключительно распространены в популяции, число пациентов нарастает по мере увеличения среднего возраста популяции, что, в первую очередь, касается экономически развитых стран. КН представляют собой одну из ведущих причин стойкой утраты трудоспособности, потребности в повседневном уходе. Ожидается, что число пациентов с КН будет нарастать в ближайшие годы в различных странах, в том числе, в Российской Федерации.

В основе развития КН лежат генетическая предрасположенность, прогрессирующее нейродегенеративное поражение мозгового вещества, связанное с накоплением в нем патологически измененных белков, а также факторы сердечно-сосудистого риска. Убедительно показана роль поражения сердечно-сосудистой системы как в инициации, так и в прогрессировании различных форм КН. Одним из наиболее грозных факторов сердечно-сосудистого риска является фибрилляция предсердий (ФП), которая представляет собой серьезную медико-социальную проблему вследствие исключительно широкой распространенности в популяции и тяжести возможных последствий.

Наличие различных форм ФП связано с высоким риском кардиоэмболического синдрома с поражением различных сосудистых систем организма в том числе, сосудов головного мозга; ФП - важный фактор риска развития кардиоэмболического патогенетического подтипа ишемического инсульта (ИИ). Имеются также сведения о том, что у больных с ФП статистически достоверно повышен риск развития КН, достигающих степени тяжелой деменции. Перенесенный кардиоэмболический ИИ - важная причина развития КН у таких пациентов. Вместе с тем, зачастую сам факт перенесенного ИИ не всегда может объяснить последующее нарастание КН. Более того, у значительной части пациентов, страдающих ФП с имеющимися КН, отсутствуют анамнестические сведения о перенесенном ИИ, не у всех пациентов выявляются признаки перенесенных инфарктов головного мозга по результатам МРТ. Нередко адекватная антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП, достоверно снижающая риск кардиогенных эмболий, не может предупредить нарастание КН.

В связи с вышеизложенным представляет интерес изучение механизмов, лежащих в основе формирования КН у пациентов с ФП. Имеются сведения о существовании ряда общих факторов риска развития ФП, прочих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, с одной стороны, и КН – с другой. Так, риск развития как различных форм ФП, так и КН различного генеза значительно возрастает у больных артериальной гипертензией (АГ), при наличии застойной сердечной недостаточности, а также после перенесенного острого инфаркта миокарда. Имеются данные о связи развития как ФП, так и КН с избыточной массой тела, сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, гипертиреозом.

Учитывая многообразие общих факторов риска, можно предположить, что вероятность развития КН у пациентов с ФП может быть обусловлена не только очаговым поражением мозгового вещества. Учитывая общность факторов риска, можно предположить, что в основе как нарушений сердечного ритма, так и КН могут лежать поражения артерий малого калибра (микроангиопатия). Подтверждение указанного предположения позволило бы сформулировать объективные принципы прогнозирования развития КН у пациентов с ФП, предложить новые методы профилактики и патогенетической терапии с учетом индивидуальных механизмов развития сосудистого поражения головного мозга у пациентов с ФП.

Степень разработанности темы исследования

Отечественными и зарубежными исследованиями трех десятилетий была подробно изучена проблема развития КН у пациентов с острым кардиоэмболическим инсультом, установлены основные пути формирования постинсультных КН. Выявлены основные механизмы возникновения, прогрессирования и, в ряде случаев, компенсации КН у пациентов, перенесших острый ИИ.

Значительные изменения претерпели диагностические подходы к выявлению ФП, в частности, ее пароксизмальной формы. Установлено, что пролонгированная регистрация ЭКГ обеспечивает значительно более широкие возможности для выявления нарушений сердечного ритма. Так, по данным масштабного исследования STROKESTOP установлено, регистрация ЭКГ на протяжении 3-х мес позволила выявить ФП у 3%. Использование имплантируемого регистратора позволило обнаружить асимптомную ФП у 10% обследованных. Совершенствование методов выявления нарушений сердечного ритма привело к значительному увеличению выявления случаев кардиоэмболического ИИ. Также показано, что наличие ФП у больных с факторами сердечно-сосудистого риска или без таковых связано с повышением вероятности развития асимптомных инфарктов головного мозга, которые, в свою очередь, ассоциированы с риском формирования КН [Жетишев Р.Р. и соавт., 2017].

Недостаточно изученным остается целый ряд вопросов, связанных с формированием КН у пациентов с ФП. В частности, требует изучения характер и представленность таких факторов риска, предрасполагающих к возникновению ФП и КН, как АГ, СД, особенности течения этих заболеваний. Практически не изучены нейровизуализационные характеристики пациентов с ФП и КН. Несмотря на отсутствие убедительных сведений о влиянии профилактической антикоагулянтной терапии на течение кардиоэмболического синдрома у пациентов с ФП, практически отсутствуют сведения о влиянии такого рода лечения на состояние когнитивных функций и характер их прогрессирования.

Цель исследования

Изучение факторов риска развития когнитивных нарушений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Задачи исследования

1. Изучить характер и выраженность когнитивных нарушений у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий.
2. Изучить влияние факторов сердечно-сосудистого риска на формирование и течение когнитивных нарушений у больных, страдающих фибрилляцией предсердий.
3. Оценить результаты нейровизуализационного обследования пациентов с фибрилляцией предсердий и когнитивными нарушениями.
4. Провести изучение влияния антикоагулянтной терапии на состояние и динамику когнитивных функций у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Научная новизна исследования

В результате проведенного исследования установлено, что развитие КН у пациентов с ФП обусловлено не только перенесенными кардиоэмболическими ИИ, но и проявлениями микроангиопатии. Отмечено достоверное повышение риска развития КН и более быстрое их прогрессирования у пациентов с АГ, СД 2 типа, нарушением функции почек. Установлено, что более выраженные КН и более быстрое их прогрессирование наблюдаются у пациентов с недостаточно эффективным и адекватным контролем системного АД, уровня гликемии, хронической болезнью почек. Менее значимое влияние оказывают показатели сердечного выброса и стенозирующее поражение магистральных артерий головы, в частности, гемодинамически незначимые стенозы общих и внутренних сонных артерий. Впервые показано, что у пациентов с ФП выявляются прогрессирующие нейровизуализационные признаки микроангиопатии в виде расширения периваскулярных пространств, постинфарктных лакунарных очагов, гиперинтенсивности белого вещества. Установлено, что у части больных с адекватной антикоагулянтной терапией, несмотря на отсутствие документированных кардиоэмболических событий, наблюдается прогрессирование когнитивных нарушений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продемонстрирована роль церебральной микроангиопатии в формировании КН у пациентов с ФП. Показано влияние таких факторов, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, их сочетание, неэффективный контроль системного артериального давления и гликемии на увеличение выраженности нейровизуализационных проявлений микроангиопатии и прогрессирование КН у пациентов с ФП.

Результаты исследования, свидетельствующие о важной роли церебральной микроангиопатии в формировании КН у пациентов с ФП, позволяют выявить больных с

повышенной вероятностью развития КН с целью динамического наблюдения и коррекции имеющихся факторов риска. Установление возможных причин нарастания КН может способствовать формированию новых подходов к ведению больных с ФП, позволяющих замедлить темпы прогрессирования патологического процесса и нарастания степени инвалидизации.

Положения, выносимые на защиту

1. Перенесенный кардиоэмболический ИИ является важной причинной развития КН, вместе с тем, не менее значимым фактором является церебральная микроангиопатия, обусловленная АГ, СД 2 типа, связанная с развитием и прогрессированием КН.

2. Длительность, тяжесть течения артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, эффективность коррекции уровня АД и гликемии связаны с риском развития и более быстрого прогрессирования КН у пациентов с ФП. Величина сердечного выброса, умеренно выраженное стенозирующее поражение магистральных артерий головы не оказывают существенного влияния на риск развития КН у таких пациентов.

3. Существует связь выраженности КН и нейровизуализационными (МРТ) признаками микроангиопатии (гиперинтенсивность белого вещества, расширение периваскулярных пространств, последствия лакунарных инфарктов) и явлений атрофии головного мозга у пациентов с ФП.

4. Антикоагулянтная терапия, обеспечивающая эффективное снижение риска развития кардиоэмболического синдрома, в т.ч., ИИ, у пациентов с ФП, не связана со снижением риска прогрессирования КН у больных с церебральной микроангиопатией.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов диссертационного исследования определяется анализом результатов обследования с применением современных информативных методов диагностики репрезентативной выборки пациентов, дизайном исследования, позволяющим оценить состояния больных через 12 мес от момента включения в исследование. Для анализа полученных результатов использованы адекватные методы статистического анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью соответствуют поставленным цели и задачи исследования, органично вытекают из результатов проведенного исследования.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в работу нейрореанимационного и неврологических отделений ГКБ им. В.М. Буянова ДЗ Москвы, неврологического отделения БУЗ ОО "Больница скорой медицинской помощи им. Н.А.Семашко" Орла. Основные положения диссертации включены в процесс лекционного и практического обучения студентов, ординаторов,

аспирантов, слушателей на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, на кафедре психиатрии и неврологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева».

Методология и методы исследования

Методология исследования включала клиническое, нейропсихологическое, инструментальное и нейровизуализационное обследование пациентов с ФП и КН. Исследование выполнено согласно принципам доказательной медицины, включая отбор пациентов в соответствии с критериями включения в исследования, подписание больным информированного согласия на участие в исследовании, статистическую обработку результатов.

Дизайн исследования: клиничко-инструментальное и нейропсихологическое проспективное когортное, основано на результатах обследования пациентов, соответствующих критериям включения в исследование. Обследование проводилось при начале исследования и через 12 мес. Инструментальное обследование включало холтеровское мониторирование, эхокардиографию, ультразвуковую доплерографию интра- и экстракраниальных артерий, МРТ головного мозга с полуколичественным анализом лакунарных постинфарктных очагов, гиперинтенсивности белого вещества, расширения периваскулярных пространств, выраженности атрофического процесса.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите, кафедрой психиатрии и неврологии медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева».

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно выполнены обзор и анализ литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Отбор пациентов в соответствии с критериями включения и невключения из исследования проведен лично автором. Самостоятельно проведены клиническое обследование, нейропсихологическое тестирование (опросники MMSE, MoCA, батарея лобной дисфункции), основная работа по проведению и анализу результатов инструментального обследования больных, включая полуколичественный анализ изображений МРТ. Самостоятельно сформирована электронная

база данных, проведен статистический анализ полученных результатов. Самостоятельно выполнено написание текста диссертации и научных публикаций по теме диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 3.1.24. «Нервные болезни», включающей проблемы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний центральной нервной системы, в диссертационном исследовании представлены клинко-инструментальное и нейропсихологические особенности формирования КН у пациентов с ФП, что соответствует пункту 3 «Сосудистые заболевания нервной системы».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, главу с описанием результатов проведенного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. В списке литературы представлены 254 источника (35 отечественных и 229 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 32 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования

Для решения поставленных задачами были сформированы две группы больных, 1-ю группу составили 48 пациентов (27 мужчин и 21 женщина, средний возраст составил $68 \pm 8,4$ года), у которых на момент начала исследования имелись КН, во 2-ю группу вошли 56 больных (32 мужчины и 24 женщины, средний возраст составил $61,8 \pm 7,6$ лет), у которых когнитивные нарушения отсутствовали. Наличие КН диагностировали при выполнении теста MMSE с показателями менее 24 баллов (умеренные когнитивные нарушения, УКР) [Захаров В.В. и соавт., 2007; Левин О.С., 2008].

Критерии включения в исследование: возраст больных от 45 до 75 лет; наличие неклапанной ФП, подтвержденной результатами регистрации ЭКГ или холтеровского мониторирования; подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. **Критерии**

невключения в исследование: острые травматические, воспалительные и иные органические поражения головного мозга со стойким остаточным неврологическим дефицитом; новообразования головного мозга; последствия травматических и воспалительных поражений головного мозга различной давности; острый инфаркт миокарда с возникновением ФП; ФП, связанная с патологией щитовидной железы; тромбоэмболия легочной артерии; нежелание или отказ больного от участия в исследовании.

Всем больным проведены структурированный сбор жалоб и анамнестических сведений, неврологическое и кардиологическое обследование. Нейропсихологическое тестирование включало обследование с использованием опросников MMSE, MoCA, теста Шульте, батареи лобной дисфункции и теста рисования часов.

Инструментальное обследование включало скрининговую регистрацию ЭКГ (6-канальный электрокардиографе CARDIOVITAT-2; Shillerag, Швейцария) и холтеровское мониторирование ЭКГ (Валента; Россия). Оценивались характер нарушений сердечного ритма и проводимости, их выраженность и форму, наличие и выраженность признаков острой ишемии миокарда, его рубцовых, наличие признаков гипертрофии миокарда по стандартному протоколу.

Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) проводилось на аппарате Toshiba Aplio XM (Toshiba, Япония) по стандартному протоколу. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных артерий головы и дуплексное сканирование проводилось на аппарате Philips HD7XE (Philips Medical Systems, Нидерланды), в соответствии со стандартным протоколом. С целью оценки показателей кровотока по внутричерепным артериям проводили УЗДГ внутричерепных артерий (передней, средней и задней мозговых артерий, а также основной и внутричерепных отделов позвоночных артерий).

МРТ головного мозга проводилось на аппарате Philips Achieva (напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с использованием стандартных импульсных последовательностей в сагиттальных, фронтальных и аксиальных проекциях с толщиной среза 5 мм: T1, T2, Flair. Оценивалось наличие недавних («свежих») лакунарных инфарктов головного мозга гиперинтенсивных на T2 и гипоинтенсивных – на T1 изображении, гиперинтенсивных при использовании диффузионно-взвешенного изображения (DWI) или режима FLAIR. Учитывали наличие лакун гиперинтенсивных на T2 и гипоинтенсивных – на T1 изображении с гиперинтенсивным ободком по периферии диаметром более 3 мм.

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) определяли как гиперинтенсивный сигнал на T2 и FLAIR изображении. Выраженность ГИБВ оценивали полуколичественно на основании шкалы Fazekas. Расширение периваскулярных пространств (РПВ) определяли как круглые/овальные диаметром не более 2 мм или продолговатые фигуры (в зависимости от

среза, в который попадал изучаемый сосуд) фигуры в подкорковом веществе, гиперинтенсивными на T2 и гипоинтенсивными – на T1 изображениях с отсутствием гиперинтенсивного ободка по периферии. Степень выраженности расширенных РПВ оценивали полуколичественно. Микрокровоизлияния определяли как круглые/овальные диаметром не более 10 мм образования, при проведении исследования в режиме SWI. Состояние желудочковой системы, отражающей выраженность атрофического процесса, оценивали на основании определения индекса передних рогов (ИПР), индекса боковых желудочков (ИБЖ) и индекса площади боковых желудочков (ИПБЖ). Полуколичественная оценка изображений МРТ проводилась с использованием программного обеспечения Dicom Viewer 2.0.

Статистический анализ результатов

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета SPSS 23.0. Выбор метода описательной статистики и критериев для анализа количественных данных проводился после определения нормальности их распределения с применением критерия Шапиро-Уилка. Для анализа количественных показателей с нормальным распределением применяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (s) и 95% доверительный интервал (ДИ) для показателя M . Для показателей, имеющих ненормальное распределение, вычисляли медиану (Me) и 25-й и 75-й квартили ($P_{25} - P_{75}$). Подтверждение или отрицание нулевой гипотезы при сопоставлении независимых групп показателей с нормальным распределением параметров в каждой группе проводилось с применением двухвыборочного критерия Стьюдента. В случае асимметричного распределения анализируемых данных сравнение двух независимых групп проводилось с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона. При сопоставлении долей между подгруппами и группами пациентов использовали критерий χ^2 . Установление связи двух независимых выборок проводили при помощи корреляционного анализа количественных переменных в случае нормального распределения параметров использовали коэффициент корреляции Пирсона, в случае ненормального распределения - ранговый коэффициент Спирмена. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Между группами отсутствовали существенные различия по представленности пациентов различного пола, больные 1-ой группы были несколько старше, однако, различия не носили достоверного характера (табл. 1). У пациентов 1-ой группы достоверно чаще встречались АГ, СД 2 типа, а также их сочетание, перенесенные ранее ИИ ($p=0,003$). При анализе прочих факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов двух групп, оказалось, что 12 (25,0%) 1-ой группы и 15 (26,8%) больных 2-ой группы курили ранее или были активными

табакокурильщиками на момент включения в исследование (различия не носили достоверного характера, $p>0,05$).

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики больных

Показатели	1-я группа, $n=48$	2-я группа, $n=56$	p
Муж/жен, n (%)	27/21	32/24	0,322
Возраст, лет	$68\pm 8,4$	$61,8\pm 7,6$	0,320
АГ, n (%)	39 (81,3%)	34 (60,1%)	0,003
СД 2 типа, n (%)	12 (25%)	6 (10,7%)	0,0002
АГ+СД 2 типа, n (%)	7 (14,6%)	4 (7,1%)	0,002
ИИ в анамнезе, n (%)	15 (31,3%)	13 (23,2%)	0,003

При анализе характера и тяжести течения АГ, оказалось, что уровень среднего САД у больных основной группы был выше, чем во 2-ой, хотя различия не носили достоверного характера (табл. 2). Более выраженные различия отмечены в отношении величины среднего САД, уровень которого оказался выше у больных 1-ой группы ($p<0,004$), что позволяет говорить о преобладании систолической АГ у пациентов 1-ой группы.

Таблица 2. Характеристика АГ у обследованных больных

Показатели	1-я группа, $n=48$	2-я группа, $n=56$	p
АГ, n (%)	39 (81,3%)	34 (60,1%)	0,003
Длительность АГ, годы	$12,5\pm 6,7$	$14,5\pm 7,9$	0,123
Среднее САД (мм рт. ст.)	$151,6\pm 8,9$	$139,3\pm 9,6$	0,004
Среднее ДАД (мм рт. ст.)	$98,4\pm 6,2$	$81,5\pm 5,6$	0,07
Максимальное АД (мм.рт.ст.)	$195,9\pm 16,8$	$178,4\pm 14,1$	0,032
Отсутствие адекватной антигипертензивной терапии, n (%)	17 (34,5%)	15 (28,6%)	0,002

Длительность течения СД 2 типа заболевания оказалась достоверно выше у пациентов 1-ой группы ($p<0,04$; табл. 3), также у больных 1-ой группы достоверно чаще наблюдались гипогликемические состояния ($p<0,04$). У пациентов 1-ой группы достоверно выше был уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) ($p<0,0032$), но показатели содержания глюкозы в периферической крови не различались в двух группах. Эффективность контроля гликемии оказалась значительно ниже у больных 1-ой группы, о чем свидетельствовали большая частота случаев гипогликемии, и более высокий уровень гликированного гемоглобина ($p<0,0032$). Частота случаев сочетания АГ и СД 2 типа была достоверно выше у пациентов 1-ой группы

($n=7$ (14,6%) и $n=4$ (7,1%) соответственно, $p=0,002$). При анализе частоты случаев неудовлетворительной компенсации СД (уровень $HbA1c > 9\%$) оказалось, что она имела место у 4 (33,3%) больных 1-ой группы и не встречалась у пациентов 2-ой группы ($p < 0,0001$). Пациентам с СД 2 типа было проведено определение уровня микроальбуминурии. Исследование показало, что у пациентов 1-ой группы показатели оказались выше ($98,8 \pm 12,0$ и $46,9 \pm 14,3$ мг/сут соответственно, $p=0,005$).

Таблица 3. Характер течения СД 2 типа у наблюдавшихся пациентов

Показатели	1-я группа, $n=12$	2-я группа, $n=6$	p
СД 2 типа, n (%)	12 (25,0%)	6 (10,7%)	0,0002
Длительность течения СД 2 типа, годы	$8,6 \pm 2,3$	$5,4 \pm 0,9$	0,004
Эпизоды гипогликемии, n (%)	8 (75,0%)	3 (50,0%)	0,004
Концентрация глюкозы в капиллярной крови натощак (ммоль/л)	$7,9 \pm 1,3$	$5,3 \pm 0,8$	0,056
Микроальбуминурия, мг/сут	$98,8 \pm 12,0$	$46,9 \pm 14,3$	0,005
Уровень $HbA1c$, %	$7,2 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,4$	0,0032

Установлено, что 15 (31,3%) больных 1-ой группы и 13 (23,2%) – 2-ой к моменту начала настоящего исследования перенесли ИИ ($p < 0,034$) (табл. 4). Никто из них ранее (до развития ИИ) не получал антикоагулянтной терапии. Ни один из этих пациентов ранее не наблюдался неврологом по поводу ОНМК или последствий перенесенного ОНМК, также ни у кого из пациентов, перенесших ИИ, не имелось анамнестических указаний на перенесенные ТИА. Между группами отсутствовали статистически значимые различия по возрасту, в котором развился ИИ, соотношению мужчин и женщин (мужчин в обеих группах было несколько больше, однако, различия не носили достоверного характера, $p > 0,05$), локализации инфаркта головного мозга в правой или левой каротидной системах (табл. 4). Между группами отсутствовали отличия возраста, в котором развился ИИ, времени, которое прошло со времени перенесенного ИИ. Диагноз кардиоэмболического подтипа ИИ у всех больных был единственным возможным, он устанавливался на основании клинического осмотра двумя квалифицированными неврологами и подтверждался результатами нейровизуализационного обследования, ультразвукового исследования экстра- и интракраниальных артерий, холтеровского мониторирования. В настоящее исследование были включены пациенты, перенесшие ИИ без речевых нарушений, способных исключить возможность проведения нейропсихологического тестирования.

Таблица 4. Характеристики перенесенного ИИ у обследованных больных

Показатели	1-я группа, n=15	2-я группа, n=13	<i>p</i>
Возраст, лет	56,9±9,4	53,7±8,2	0,322
Муж/жен, <i>n</i> (%)	9 (60,0%)/6 (40,0%)	8 (61,5%)/5 (38,5%)	0,233
Длительность ФП, лет	7,6±2,5	4,7±3,2	0,127
Правая ВСА, (<i>n</i>)	8 (53,3%)	6 (46,2%)	0,065
Левая ВСА, (<i>n</i>)	7 (46,7%)	7 (43,8%)	0,098
Возраст развития ИИ, годы	62,5±7,8	61,6±7,3	0,078
Время, прошедшее от перенесенного ИИ, годы	2,3±0,8	2,6±1,3	0,184
Индекс Бартел	74,6±10,9	78,1±9,3	0,105

Все больные из обеих групп, перенесшие кардиоэмболический ИИ, впоследствии, начиная со времени лечения в стационаре, получали антикоагулянтную терапию (табл. 5). При этом несколько больше пациентов из обеих групп принимали пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран), и реже – антагонист витамина К варфарин (различия не носили достоверного характера, $p>0,05$). Лечение носило систематический характер, о чем косвенно свидетельствует адекватный уровень МНО у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию варфарином, а также сведения, представленные самими пациентами при сборе анамнеза.

Таблица 5. Характеристика антикоагулянтной терапии у больных, перенесших ИИ

Показатели	1-я группа, n=15	2-я группа, n=13	<i>P</i>
Длительность, лет	2,4±0,4	1,9±0,7	0,088
Варфарин, <i>n</i> (%)	6 (40,0%)	6 (46,2%)	0,233
Пероральные антикоагулянты, <i>n</i> (%)	9 (60,0%)	7 (53,8%)	0,144
Значения МНО у принимающих варфарин	2,6±0,3	2,7±0,4	0,202

У пациентов 1-ой группы имели место меньшие значения при выполнении теста рисования часов (6,9±0,9 и 8,1±1,1 балла соответственно, $p=0,045$) и пробы Шульце (88,7±19,5 и 64,3±14,8 сек, $p=0,039$), при том что показатели выполнения заданий батареи лобной дисфункции у больных 1-ой группы оказались ниже, однако, отличия не носили статистически значимого характера ($p>0,05$). У пациентов 1-ой группы имели место

нарушения исполнительных и регуляторных функций, расстройства праксиса, зрительной и слуховой памяти, снижение темпа и качества психомоторной деятельности.

Таблица 6. Результаты выполнения нейропсихологических тестов обследованными пациентами (суммарные значения)

Показатели	1-я группа, $n=48$	2-я группа, $n=56$	p
MMSE (баллы, $M\pm m$)	23,4 \pm 3,2	26,8 \pm 2,9	0,047
MoCa (баллы, $M\pm m$)	21,6 \pm 2,8	26,0 \pm 2,1	0,004
Батарея лобной дисфункции (баллы, $M\pm m$)	14,1 \pm 3,2	16,3 \pm 3,5	0,065
Тест рисования часов (баллы, $M\pm m$)	6,9 \pm 0,9	8,1 \pm 1,1	0,045
Проба Шульте (сек, $M\pm m$)	88,7 \pm 19,5	64,3 \pm 14,8	0,039

У пациентов, перенесших ИИ имели место меньшие значения результатов выполнения тестов MMSE (25,1 \pm 2,1 и 27,5 \pm 1,6 балла, $p<0,05$), MoCA теста (23,2 \pm 2,0 и 26,9 \pm 1,8 балла, $p<0,05$), батареи лобной дисфункции (14,6 \pm 1,7 и 17,5 \pm 1,0 балла, $p<0,05$) и теста рисования часов (6,3 \pm 0,7 и 8,9 \pm 0,6 балла, $p<0,05$) по сравнению с пациентами, не переносившими ИИ. У пациентов, перенесших ИИ значения результатов выполнения тестов MMSE оказались ниже, чем у сопоставимых по возрасту пациентов с ФП, не переносивших ИИ (22,3 \pm 2,9 и 26,5 \pm 2,6 балла соответственно, $p<0,05$). Аналогичным образом, значения результатов выполнения тестов MoCA оказались статистически ниже у пациентов 1-ой группы по сравнению со 2-ой группой (23,2 \pm 1,7 и 25,8 \pm 2,1 балла соответственно, $p<0,05$).

Предположение о диффузном характере КН было получено в результате отдельного анализа результатов выполнения субтестов MoCa и батареи лобной дисфункции (табл. 7). Оказалось, что показатели, характеризующие такие функции, как речь, ее беглость, внимание, праксис, исполнительные зрительно-конструктивные навыки, простая реакция выбора были достоверно ниже у пациентов 1-ой группы ($p>0,05$ для всех показателей). В то же время, различия оценки таких функций, как способность к абстрагированию, номинативная функция речи, усложненная реакция выбора достоверного характера не носили.

Таблица 7. Результаты выполнения субтестов МоСа и батареи лобной дисфункции обследованными пациентами (раздельная оценка) (баллы, $M \pm m$)

Показатели	1-я группа, $n=48$	2-я группа, $n=56$	p
Зрительно-конструктивные/исполнительные функции	2,9 \pm 0,8	4,2 \pm 0,9	0,034
Внимание	3,6 \pm 0,9	4,5 \pm 0,7	0,045
Речь	0,6 \pm 0,2	1,6 \pm 0,3	0,045
Беглость речи	1,5 \pm 0,6	2,4 \pm 0,7	0,038
Называние	2,0 \pm 0,4	2,5 \pm 0,5	0,076
Отсроченное воспроизведение	1,9 \pm 0,6	3,5 \pm 0,7	0,050
Абстракция	0,7 \pm 0,4	1,3 \pm 0,5	0,098
Праксис	2,1 \pm 0,6	2,8 \pm 0,4	0,012
Реакция выбора простая	1,9 \pm 0,5	2,8 \pm 0,4	0,034
Реакция выбора усложненная	2,0 \pm 0,6	2,4 \pm 0,5	0,097

Результаты ультразвукового доплеровского исследования состояния экстракраниальных артерий продемонстрировали, что у больных обеих групп преобладали гемодинамически незначимые односторонние атеросклеротические стенозы ОСА или ВСА, при этом значительно реже встречались тяжелые нарушения проходимости магистральных артерий головы. Важно, что у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА и ОСА их локализация не соответствовала расположению ИИ, что не позволяло рассматривать их в качестве причинного фактора острого нарушения мозгового кровообращения. У пациентов обеих групп отсутствовали статистически значимые различия частоты случаев как гемодинамически значимых, так и гемодинамически незначимых нарушений их проходимости. В результате анализа связи между показателями функции миокарда по данным эхокардиографии не было установлено статистически значимых отличий показателей сердечного выброса, минутного объема, скорости изгнания и геометрических параметров миокарда между пациентами 1-ой и 2-ой групп.

У пациентов 1-ой группы оказались более выраженными признаками церебральной микроангиопатии в виде расширения периваскулярных пространств (2,7 \pm 0,4 и 1,8 \pm 0,5 балла соответственно, $p=0,034$) и постинфарктных очагов (асимптомные инфаркты $n=5$ [3; 6] и $n=3$ [2; 4] соответственно, $p=0,002$) (табл. 8). Также у больных 1-ой группы более выраженными оказались признаки гиперинтенсивности глубинного и перивентрикулярного белого вещества (2,7 \pm 0,5 и 1,6 \pm 0,9 балла по шкале Fazekas, отличия от 2-ой группы носили достоверный характер, $p<0,05$). Кроме того, у пациентов 1-ой группы достоверно более выраженными оказались признаки атрофии мозгового вещества, о чем свидетельствовали более высокие значения индексов передних рогов (отличия не носили достоверного характера), боковых

желудочков ($37,4\pm 5,4$ и $28,6\pm 4,3$ соответственно, $p=0,034$) и площади боковых желудочков ($8,1\pm 0,7$ и $5,4\pm 0,8$ соответственно, $p<0,041$). Асимптомные очаги были обнаружены у 23 пациентов 1-ой (47,9%) и у 19 (33,9%) - 2-ой группы (различия носили достоверный характер, $p<0,05$). При этом у пациентов 1-ой группы достоверно чаще встречались множественные (более 3-х) очаги ($p<0,05$). При анализе расположения очагов оказалось, что наиболее часто (в половине случаев) они находились в подкорковом белом веществе больших полушарий (чаще - в теменных и лобных долях, реже - в затылочных и височных долях), в 1/3 случаев - в области базальных ганглиев, у отдельных пациентов - в мозжечке, стволе головного мозга и таламусе.

Таблица 8. Результаты анализа МРТ у наблюдавшихся пациентов

Показатели	1-я группа, n=48	2-я группа, n=56	p
ГИБВ (шкала Fazekas, $M\pm m$, баллы)	$2,7\pm 0,5$	$1,6\pm 0,9$	0,043
РПВ ($M\pm m$, баллы)	$2,7\pm 0,4$	$1,8\pm 0,5$	0,034
Количество асимптомных очагов, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5 [3; 6]	3 [2; 4]	0,002
ИПР ($M\pm m$)	$33,2\pm 4,1$	$29,2\pm 3,4$	0,268
ИТЖ ($M\pm m$)	$37,4\pm 5,4$	$28,6\pm 4,3$	0,034
ИПБЖ ($M\pm m$)	$8,1\pm 0,7$	$5,4\pm 0,8$	0,041

При обследовании через 12 мес у пациентов 1-ой группы значения по шкале MMSE снизились в среднем на 4,5% по сравнению с исходными (отличия не носили достоверного характера; 9). Более выраженные изменения были отмечены при выполнении других тестов - снижение показателей по MoCA составило 8,0% ($p=0,034$), батареи лобной дисфункции 13,5% ($p=0,044$), теста рисования часов на 19,8% ($p=0,038$), при этом время, затраченное на выполнение теста Шульте увеличилось в среднем на 18,9% ($p=0,032$). Как свидетельствуют результаты сравнения данных, полученных при обследовании больных через 12 мес, имело место увеличение выраженности всех видов когнитивных нарушений (исполнительных, регуляторных функций), а также памяти. У пациентов с УКН имело место нарастание как амнестических, так и неамнестических когнитивных нарушений.

Таблица 9. Результаты выполнения нейропсихологических тестов пациентами 1-ой группы (повторное обследование, суммарные значения)

Показатели	Исходно, $n=48$	Через 12 мес, $n=44$	p
MMSE (баллы, $M\pm m$)	23,4 \pm 3,2	22,4 \pm 2,6	0,061
MoCa (баллы, $M\pm m$)	21,6 \pm 2,8	20,1 \pm 1,9	0,034
Батарея лобной дисфункции (баллы, $M\pm m$)	14,1 \pm 3,2	12,3 \pm 2,2	0,044
Тест рисования часов (баллы, $M\pm m$)	6,9 \pm 0,9	5,8 \pm 0,8	0,038
Проба Шульте (сек, $M\pm m$)	88,7 \pm 19,5	74,5 \pm 13,2	0,032

Наряду с явлениями замедления темпа умственной деятельности, о чем свидетельствовало увеличение времени выполнения теста Шульте, имели место нарушения и других высших психических функций, в частности, корковых нарушений в виде нарушений праксиса и гнозиса, снижения беглости речи, нарастании трудностей с выполнением заданий выбора и обобщения.

Таблица 10. Результаты выполнения отдельных субтестов MoCa и батареи лобной дисфункции пациентам 1-ой группы в динамике (раздельная оценка, баллы, $M\pm m$)

Показатели	Исходно, $n=48$	Через 12 мес, $n=44$	p
Зрительно-конструктивные/исполнительные функции	2,9 \pm 0,8	2,5 \pm 0,4	0,042
Внимание	3,6 \pm 0,9	3,5 \pm 0,7	0,065
Речь	0,6 \pm 0,2	0,4 \pm 0,2	0,041
Беглость речи	1,5 \pm 0,6	0,7 \pm 0,3	0,024
Называние	2,0 \pm 0,4	1,7 \pm 0,5	0,039
Отсроченное воспроизведение	1,9 \pm 0,6	1,6 \pm 0,5	0,059
Абстракция	0,7 \pm 0,4	0,5 \pm 0,3	0,078
Праксис	2,1 \pm 0,6	1,5 \pm 0,3	0,022
Реакция выбора простая	1,9 \pm 0,5	1,5 \pm 0,3	0,027
Реакция выбора усложненная	2,0 \pm 0,6	1,5 \pm 0,4	0,047

При проведении раздельного анализа результатов выполнения субтестов MoCa и батареи лобной дисфункции, характеризующих состояние отдельных высших мозговых функций, оказалось, что наиболее выраженные изменения касались речи и гнозиса (табл. 10). Так, было установлено, что снижение показателей, характеризующих состояние речи в целом составило 31,8% ($p=0,041$), беглости речи – на 51,2% ($p=0,024$), ее номинативной функции – на 18,7% ($p=0,039$). Наряду с указанными нарушениями имело место ухудшение выполнения тестов для оценки праксиса (на 28,6%; $p=0,022$), простой и сложной реакций выбора (на 25,6%;

$p=0,027$ и 29,45%; $p=0,047$ соответственно). В меньшей степени ухудшение касалось внимания, памяти (как кратковременной, так и отсроченной) и способности к абстрагированию. Указанный характер изменений свидетельствует о прогрессировании когнитивных нарушений преимущественно за счет очагового коркового поражения и нарушения функционирования корково-подкорковых взаимоотношений.

Результаты полуколичественного анализа данных МРТ у пациентов 1-ой группы в динамике позволили установить, что имело место нарастание выраженности изменений структуры головного мозга сосудистого генеза, при том, что выраженность атрофических изменений была представлена в меньшей степени (табл. 11).

Таблица 11. Результаты МРТ обследования у пациентов 1-ой группы в динамике

Показатели	Исходно, $n=48$	Через 12 мес, $n=44$	p
ГИБВ (шкала Fazekas, баллы, $M\pm m$)	2,7 \pm 0,5	3,2 \pm 0,3	0,027
РПВ (баллы, $M\pm m$)	2,7 \pm 0,4	3,4 \pm 0,4	0,031
Количество асимптомных очагов, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	5 [3; 6]	7 [5; 8]	0,015
ИПР ($M\pm m$)	33,2 \pm 4,1	34,3 \pm 4,3	0,493
ИТЖ ($M\pm m$)	37,4 \pm 5,4	39,6 \pm 5,2	0,076
ИПБЖ ($M\pm m$)	8,1 \pm 0,7	8,3 \pm 0,6	0,382

Выраженность ГИБВ увеличилась в среднем на 18,5% ($p=0,027$), расширения периваскулярных пространств – на 18,8% ($p=0,031$), количество постинфарктных асимптомных очагов увеличилось на треть ($p=0,015$). В подавляющем большинстве случаев постинфарктные очаги локализовались в перивентрикулярном и глубинном белом веществе больших полушарий, только единичные очаги располагались в стволе и мозжечке. Средний диаметр очагов составил 7,8 \pm 2,1 мм, что существенным образом не отличалось от соответствующих показателей, полученным на начальном этапе исследования. 12 больным 1-ой группы было проведена МРТ в использовании режима SWI. У всех больных были выявлены очаги микрокровоизлияний, расположенные преимущественно в подкорковом белом веществе больших полушарий и подкорковых ядрах, свидетельствующее о том, что причиной их развития явилась микроангиопатия гипертонического и/или диабетического происхождения.

Для изучения возможного влияния приема антитромботической терапии на риск развития микрогеморрагических осложнений из общей группы пациентов были выделены две группы. Первую составили 12 пациентов, систематически получавших, вторую – 18 больных, не получавших антитромботическую терапию. Между указанными группами больных не было

выявлено различий количества микрокровоизлияний ($n=7,7\pm 1,9$ и $n=7,2\pm 2,1$; $p>0,05$). В значительно меньшей степени оказались выраженными проявления дегенеративного характера, о чем свидетельствовала незначительная динамика со стороны индексов желудочков (ИРР, ИТЖ, ИПБЖ). Результаты из повторного обследования статистически значимым образом не отличались от результатов, полученных при первичном обследовании. При проведении повторного нейропсихологического тестирования оказалось, что у 11 (22,9%) пациентов с исходно нормальными показателями выполнения тестов MMSE (больные 2-ой группы), имело место их снижение до 24 баллов и менее, что позволило диагностировать УКН (табл. 12).

Таблица 12. Результаты повторного нейропсихологического тестирования (суммарные значения)

Показатели	1-я группа, $n=55$	2-я группа, $n=40$	p
MMSE (баллы, $M\pm m$)	22,5±2,8	26,6±3,1	0,038
MoCa (баллы, $M\pm m$)	20,9±3,2	26,8±3,5	0,045
Батарея лобной дисфункции (баллы, $M\pm m$)	13,6±2,7	17,2±2,9	0,033
Тест рисования часов (баллы, $M\pm m$)	6,2±1,1	7,9±0,8	0,033
Проба Шульте (сек, $M\pm m$)	92,7±12,4	66,9±12,5	0,041

У пациентов 1-ой группы имели место меньшие значения при выполнении теста рисования часов и пробы Шульте, при том что показатели выполнения заданий батареи лобной дисфункции у больных 1-ой группы оказались ниже, однако, отличия не носили статистически значимого характера ($p>0,05$). Результаты выполнения тестов свидетельствуют о том, что у пациентов 1-ой группы имели место нарушения исполнительных и регуляторных функций наряду с расстройствами праксиса, зрительной и слуховой памяти, диспрактические нарушения, снижение темпа и качества психомоторной деятельности.

При раздельном анализе состояния когнитивных функций у пациентов 1-ой группы в зависимости от перенесенного ИИ, оказалось, что наличие очагового поражения головного мозга проявлялось соответствующими КН (речевые, диспрактические, гностические расстройства). В целом, у больных преобладали синдромы дизрегуляторных и преимущественно дизрегуляторных нарушений при том, что ни у одного из наблюдавшихся пациентов не было выявлено исключительно амнестического варианта их нарушений. У больных 1-ой группы, не переносившими ИИ, также имели место диффузные нарушения КФ, по своему характеру и представленности не соответствующие локализации очага инфаркта

головного мозга. Столь выраженные и распространенные изменения, очевидно, были обусловлены имевшей место у наблюдавшихся больных церебральной микроангиопатией. КН у пациентов как 1-ой, так и 2-ой групп носили смешанный характер, т.е., имели черты как подкорковых (замедление мыслительных процессов, трудности переключения, при изначально имеющихся трудностях выполнения тестов наводящие вопросы и подсказки позволяли пациентам прийти к правильному из выполнению), так и корковых (нарушения гностических функций, речи, праксиса).

Предположение о диффузном характере КН было получено в результате отдельного анализа результатов выполнения субтестов МоСа и батареи лобной дисфункции (табл. 13). Оказалось, что показатели, характеризующие состояние речи, ее беглость, внимания, праксис, исполнительные зрительно-конструктивные навыки, простая реакция выбора были достоверно ниже у пациентов 1-ой группы ($p > 0,05$ для всех показателей). Различия состояния способности к абстрагированию, номинативной функции речи, усложненной реакции выбора достоверного характера не носили.

Таблица 13.

Результаты выполнения субтестов МоСа и батареи лобной дисфункции обследованными пациентами (раздельная оценка) (баллы, $M \pm m$)

Показатели	1-я группа, $n=48$	2-я группа, $n=56$	p
Зрительно-конструктивные/исполнительные	2,9 \pm 0,8	4,2 \pm 0,9	0,034
Внимание	3,6 \pm 0,9	4,5 \pm 0,7	0,045
Речь	0,6 \pm 0,2	1,6 \pm 0,3	0,045
Беглость речи	1,5 \pm 0,6	24 \pm 0,7	0,038
Называние	2,0 \pm 0,4	2,4 \pm 0,5	0,076
Отсроченное воспроизведение	1,9 \pm 0,6	3,5 \pm 0,7	0,050
Абстракция	0,7 \pm 0,4	1,3 \pm 0,5	0,098
Праксис	2,1 \pm 0,6	2,8 \pm 0,4	0,012
Реакция выбора простая	1,9 \pm 0,5	2,8 \pm 0,4	0,034
Реакция выбора усложненная	2,0 \pm 0,6	2,4 \pm 0,5	0,097

При повторном полуколичественном анализе МРТ оказалось, что у больных 1-ой группы имелись более выраженные признаки сосудистого поражения головного мозга по сравнению с пациентами 2-ой группы (табл. 14). Наиболее значимые различия касались выраженности гиперинтенсивности как перивентрикулярного, так и глубинного белого вещества (3,6 \pm 0,3 и 2,1 \pm 0,4 балла, $p=0,043$), степени расширения периваскулярных пространств (3,4 \pm 0,7 и 2,5 \pm 0,6 балла, $p=0,034$) и количества вновь возникших постинфарктных очагов

(лакуны) ($n=5$ [3; 6] и $n=3$ [2; 4], $p=0,002$). Вновь образовавшиеся очаги локализовались в лобно-височной и теменно-височной областях в зонах кровоснабжения пенетрирующих артерий.

Таблица 14. Динамика полуколичественных показателей МРТ у обследованных больных за 12 мес

Показатели	1-я группа, $n=55$	2-я группа, $n=40$	p
ГИБВ (шкала Fazekas, баллы, $M\pm m$)	3,6 \pm 0,3	2,1 \pm 0,4	0,043
РПВ (баллы, $M\pm m$)	3,4 \pm 0,7	2,5 \pm 0,6	0,034
Количество асимптомных очагов, Me [Q_{25} ; Q_{75}]	5 [3; 6]	3 [2; 4]	0,002
ИПР ($M\pm m$)	33,2 \pm 4,1	29,2 \pm 3,4	0,268
ИТЖ ($M\pm m$)	37,4 \pm 5,4	28,6 \pm 4,3	0,034
ИПБЖ ($M\pm m$)	8,1 \pm 0,7	5,4 \pm 0,8	0,041

Также сохранялись признаки атрофического поражения мозгового вещества, о чем свидетельствовали более высокие значения индекса тел боковых желудочков (37,4 \pm 5,4 и 28,6 \pm 4,3 соответственно, $p=0,034$) и индекса площади тел желудочков (8,1 \pm 0,7 и 5,4 \pm 0,8 соответственно, $p=0,041$). Вместе с тем, отсутствовали статистически значимые отличия такого признака атрофии головного мозга, как индекса передних рогов (33,2 \pm 4,1 и 29,2 \pm 3,4, $p=0,268$). Установлена тесная положительная корреляционная связь между числом асимптомных очагов и максимальным уровнем АД ($r=0,674$; $p<0,05$), максимальным уровнем гипергликемии в анамнезе ($r=0,537$; $p<0,05$), длительностью СД 2 типа ($r=0,452$; $p<0,05$). При изучении связи между наличием СД 2 типа и характером течения заболевания, оказалось, что существовала отрицательная корреляционная тесная связь, в первую очередь, между длительностью течения СД 2 типа и меньшими показателями выполнения тестов MMSE, MoCA, батареи лобной дисфункции и теста рисования часов, тогда как связь между длительностью СД 2 типа и выполнением пробы Шульте (время, затраченное на поиск заданных знаков), носила положительный характер (табл. 15).

Другие характеристики СД 2 типа (наличие эпизодов гипогликемии, уровня глюкозы в периферической крови и концентрация HbA1c также были связаны с худшими показателями нейропсихологического тестирования, однако, отличия носили достоверный характер не для всех изучавшихся показателей. В частности, имела место отрицательная корреляционная связь между максимальным уровнем концентрации глюкозы в крови и меньшими значениями выполнения тестов MMSE ($r=-0,372$; $p<0,05$) и MoCA ($r=-0,562$; $p<0,05$). Значения

максимальной концентрации глюкозы в капиллярной крови и содержание гликированного гемоглобина оказались тесно связанными с худшими показателями выполнения пробы Шульте ($r=0,411$; $p<0,05$).

Таблица 15. Корреляционные связи между длительностью течения СД 2 типа, максимальным уровнем САД и результатами психометрического тестирования

Нейропсихологический тест	СД 2 типа (r)	САД (r)
MMSE	-0,425	-0,342
MoCa	-0,521	-0,352
Батарея лобной дисфункции	-0,342	-0,411
Тест рисования часов	-0,462	-0,402
Проба Шульте	0,452	0,389

Среди показателей, характеризующих течение АГ, наиболее значимым в отношении связи с результатами нейропсихологического тестирования, оказался уровень максимального САД. С длительностью течения АГ оказалось положительным образом связано время, затраченное на выполнение пробы Шульте ($r=0,383$; $p<0,05$). Установлено наличие тесных корреляционных связи между уровнем микроальбуминурии и меньшими показателями выполнения тестов MMSE ($r=-0,485$; $p<0,05$), MoCA теста ($r=-0,323$; $p<0,05$), батареи лобной дисфункции ($r=-0,443$; $p<0,05$) и теста рисования часов ($r=-0,398$; $p<0,05$). В меньшей степени микроальбуминурия оказалась связана с худшими результатами выполнения пробы Шульте.

Выводы

1. Фибрилляция предсердий является важным фактором риска развития кардиоэмболического ишемического инсульта и когнитивных нарушений. Для пациентов, перенесших ишемический инсульт характерны очаговый неврологический дефицит и локальные нарушения высших мозговых функций.

2. Ведущим фактором риска прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с фибрилляцией предсердий является церебральная микроангиопатия вследствие сахарного диабета и артериальной гипертензии. Их длительность, отсутствие эффективного контроля уровня артериального давления и гликемии, сочетание указанных факторов приводят к выраженному прогрессированию когнитивных нарушений.

3. У больных с фибрилляцией предсердий развитие когнитивных нарушений наблюдается на фоне множественных перенесенных лакунарных инфарктов, расширения периваскулярных пространств, гиперинтенсивности белого вещества, которые незначительно или умеренно выражены у пациентов с фибрилляцией предсердий без когнитивных нарушений.

4. Гемодинамически незначимые стенозирующие поражения магистральных артерий головы у пациентов с фибрилляцией предсердий не связаны с повышенным риском развития когнитивных нарушений.

5. Проведение антикоагулянтной терапии снижает у пациентов с ФП риск развития ишемического инсульта и связанных с перенесенным инсультом когнитивных нарушений, при этом терапия в меньшей степени оказывает влияние на течение когнитивных нарушений, развитие которых не связано с перенесенным инсультом.

Практические рекомендации

1. Больные с фибрилляцией предсердий нуждаются в клиническом и нейровизуализационном обследовании с целью выявления факторов риска прогрессирования когнитивных нарушений.
2. Пациентам с фибрилляцией предсердий необходимы строгий контроль коррекция гликемии и уровня артериального давления
3. Пациенты с фибрилляцией предсердий нуждаются в дополнительной, помимо антикоагулянтной, терапии, направленной на предупреждение или замедление темпов прогрессирования когнитивных нарушений.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Митяева Е. В. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта. / Евзельман М. А., Орлова А. Д., Камчатнов П.Р. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2018.-Т.12.-№. 2.-С.49-53.
2. Митяева Е. В., Метеорологические факторы риска развития ишемического инсульта./ Евзельман М. А., Орлова А. Д., Камчатнов П. Р. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** -2019.-Т. 119.-№. 8: 91-94.
3. Митяева Е.В. Острая церебральная ишемия и воспаление. / Евзельман М.А., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2019.-Т. 12.- №. 2.-С. 73-80.
4. Митяева Е.В. Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий. / Камчатнов П.Р. // **РМЖ. Медицинское обозрение.** -2020, Т4- № 9. С. 578–583.
5. Митяева Е.В. Фибромиалгия: проявления, диагностика, лечение / Вестник студенческих работ ФГБОУ ВО «ОГУ» № 7. 2015.- С.121-123
6. Митяева Е.В. Эффективность длительной курсовой нейропротективной терапии у больных с впервые возникшими ишемическими изменениями / Евзельман М.А., Александрова Н.А.// Трансляционная медицина. Статьи участников Международной научно-практической конференции. Орел. МИОГУ 15-17 декабря 2017 .С.198-207.

7. Митяева Е.В. Нейрокогнитивный тренинг при фибрилляции предсердий. // Современные методы взаимодействия и способы сотрудничества специалистов помогающих профессий. Материалы VI Международной очно-заочной научно-практической веб – конференции (6 мая 2020 года, Орел) С.78-81.
8. Митяева Е. В. Течение острого ишемического инсульта у больных, получавших цитофлавин. / Камчатнов П.Р., Абусуева Б. А., Евзельман М. А., Осмаева З. Х. //Современная медицина. - 2020.-Т. 1.-№. 17.-С. 157-159.
9. Митяева Е.В. Болезнь мелких церебральных артерий./ Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., // Поведенческая неврология №1., Москва 2021г. С. 54-61.
10. Митяева Е.В. Диагностика когнитивных нарушений и определение качества жизни у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий. Современные методы взаимодействия и способы сотрудничества специалистов помогающих профессий // Материалы VII Международной научно-практической конференции (7 мая 2021 года, Орел) С. 120-122.