

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.С.
ТУРГЕНЕВА» МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Митяева Екатерина Вячеславовна

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

3.1.24 Неврология

Научный руководитель:

д.м.н. профессор Камчатнов П.Р.

Орел - 2021

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	14
Эпидемиология когнитивных нарушений у больных с ФП.....	14
Современные представления о связи ФП и КН.....	18
Патогенез КН у больных с ФП.....	23
Связь ФП, КН и хронических цереброваскулярных заболеваний.....	27
Воспаление, ФП и КН.....	33
Другие факторы риска развития КН при ФП.....	39
Современные методы предупреждения КН у больных с ФП.....	40
Резюме	51
Глава 2. Материал и методы исследования	52
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	52
2.2. Инструментальные методы обследования больных.....	57
Глава 3. Результаты обследования больных	64
3.1. Результаты клинического и нейропсихологического обследования наблюдавшихся больных.....	64
3.2. Результаты инструментального обследования наблюдавшихся больных.....	81
3.3. Результаты динамического наблюдения больных.....	86
Резюме.....	106
Заключение	107
Выводы	122
Практические рекомендации	123
Список литературы	124

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

БА – болезнь Альцгеймера

БЛД – батарея тестов лобной дисфункции

ДИ – доверительный интервал

ГИБВ - гиперинтенсивность белого вещества

ИБЖ - индекс боковых желудочков

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИПБЖ - индекс площади боковых желудочков

ИПР – индекс передних рогов

ИИ – ишемический инсульт

КН – когнитивные нарушения

КТ – рентгеновская компьютерная томография

МРТ – магниторезонансная томография

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ЭХОКГ - эхокардиография

MMSE - краткая шкала оценки когнитивных функций

MoCA – монреальский опросник оценки когнитивных функций

Введение

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 постороннем уходе [8, 17]. Ожидается, что число пациентов с КН будет нарастать в ближайшие годы в различных странах, в том числе, в Российской Федерации [10, 14, 34]. Соответственно, ожидается исключительный рост материальных затрат, связанных с лечением пациентов с КН, обеспечением их повседневной жизни, ухода и пр.

Согласно современным представлениям, 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. В настоящее время накоплено значительное количество факторов, свидетельствующих о роли поражения сосудистой сердечно-сосудистой системы как в инициации, так и в прогрессировании различных форм КН [20, 28, 44]. Результаты эпидемиологических исследований убедительно продемонстрировали тесную связь факторов сердечно-сосудистого риска, заболеваний сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, и вероятности развития КН и нарастания темпов их прогрессирования, с другой [45, 56, 65].

Одним из наиболее грозных факторов сердечно-сосудистого риска является фибрилляция предсердий (ФП) – тяжелое нарушение сердечного ритма, которое представляет собой серьезную медико-социальную проблему вследствие исключительно широкой распространенности в популяции и тяжести возможных последствий [7, 42, 142]. ФП исключительно распространена в популяции, результаты систематизированного анализа

данных 184 популяционных исследований, проведенных в различных регионах мира, свидетельствуют, что общее число пациентов с ФП в настоящее время достигает 35 млн [65].

Как заболеваемость, так и распространенность ФП увеличиваются с возрастом [72, 109, 123]. Показано увеличение риска развития ФП с возрастом, так, если у лиц моложе 50 лет он составляет 0,5 случаев на 1000 чел/лет, то уже в возрасте старше 70 лет достигает 9,7 случаев на 1000 чел/лет. Результаты Фремингемского исследования (176.166 чел/лет последующего наблюдения) показали, что риск развития ФП, начиная с 40 лет, составляет 26% для мужчин и 23% - для женщин [145].

Результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что распространенность ФП значительно увеличивается в возрасте после 60 лет – она наблюдается менее чем у 1% членов популяции в возрасте 55-59 лет, тогда как уже у 17,8% - в возрасте после 85 лет [134, 204]. На протяжении последних десятилетий регистрируется тенденция к увеличению распространенности и заболеваемости ФП, которая, вероятно, сохранится и к середине текущего столетия [133, 164, 180].

Наличие как пароксизмальной, так и стабильной форм ФП тесно связано с высоким риском кардиоэмболического синдрома с поражением различных сосудистых систем организма в том числе, сосудов головного мозга. Убедительно показана роль ФП в качестве важного фактора риска развития кардиоэмболического патогенетического подтипа ишемического инсульта (ИИ) [11, 25, 31]. Имеются также сведения о том, что у больных с ФП статистически достоверно повышен риск развития КН, достигающих степени тяжелой деменции [43, 44, 189]. Вопрос связи ФП и КН длительное время вызывает пристальный интерес исследователей. На протяжении определенного периода развития неврологии и каридологии считалось, что основная причина КН у таких пациентов – перенесенный симптомный инфаркт головного мозга, приводящий к тяжелому поражению коры больших

полушарий и корково-подкорковых связей [45, 61, 84, 180]. Результаты целого ряда исследований показали наличие связи между объемом и локализацией очага кардиоэмболического инфаркта и тяжестью и характером постинсультных КН [64].

Вместе с тем, имеется целый ряд фактов, свидетельствующих о том, что сам по себе факт перенесенного кардиоэмболического инфаркта не может объяснить последующее нарастание КН. Более того, у значительной части пациентов, страдающих ФП с имеющимися КН, отсутствуют анамнестические сведения о перенесенных мозговых инсультах, не у всех пациентов выявляются признаки перенесенных инфарктов головного мозга по результатам МРТ. Далеко не у всех таких пациентов адекватная антикоагулянтная профилактическая терапия, достоверно снижающая риск кардиогенных эмболий, способна предупредить нарастание КН [1, 8, 11].

В связи с вышеизложенным представляет несомненный 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. Показано, что, помимо возраста, существует ряд факторов, приводящих к развитию как ФП, так и КН. Так, риск развития как различных форм ФП, так и КН различного генеза значительно возрастает у больных АГ [164], при наличии застойной сердечной недостаточности, а также после перенесенного острого инфаркта миокарда [190]. Имеются данные о существовании связи развития как ФП, так и КН с избыточной массой тела [150, 165], сахарным диабетом [218], метаболическим синдромом [104], гипертиреозом [170].

Учитывая многообразие общих факторов риска, вполне вероятно, что вероятность развития КН у пациентов с ФП может быть обусловлена не только очаговых (многоочаговым) поражением мозгового вещества вследствие кардиоэмболического синдрома у пациентов с ФП, но и рядом других

механизмов, имеющих общее происхождение. Учитывая характер сходных факторов риска, представляется, что в основе как нарушений сердечного ритма, так и КН могут лежать поражения артерий малого калибра (микроангиопатия) на фоне артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), метаболического синдрома и др. патологических состояний. 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. Следует отметить, что внимание большинства исследователей длительное время привлекали исключительно связь между локализацией очага перенесенного инфаркта головного мозга и его объемом и характером и выраженностью КН.

Степень разработанности темы исследования

Отечественными и зарубежными исследованиями трех десятилетий была подробно изучена проблема развития КН у пациентов с острым ИИ, в частности, кардиоэмболическим, установлены основные пути формирования постинсультных КН [10, 17]. Установлены 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 исследования STROKESTOP (7.173 испытуемых в возрасте 75-76 лет без диагностированной ранее ФП), регистрация ЭКГ на протяжении 3-х мес позволила выявить ФП у 3% [204]. В исследовании ASSERT с использованием имплантируемого регистратора (2.580 больных с АГ старше 65 лет без выявленной ранее ФП), асимптомная ФП была обнаружена у 10%

обследованных [107]. Совершенствование методов выявления нарушений сердечного ритма привело к значительному увеличению случаев ИИ, обусловленного кардиоэмболическим синдромом [108]. Также показано, что наличие ФП с сопутствующими факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, СД и пр.) или без таковых, связано с повышением вероятности развития асимптомных инфарктов головного мозга, которые, в свою очередь, ассоциированы с риском формирования КН [15, 16].

Вместе с тем, 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 1 и 2 типов, 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 АГ, СД, 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 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.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в работу нейрореанимационного и 12 неврологического отделения 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 обследование пациентов, соответствующих критериям

включения в исследование, 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Перенесенный кардиоэмболический ИИ является важной причинной развития когнитивных нарушений, однако, не менее значимым фактором является церебральная микроангиопатия, обусловленная АГ и СД 1 и 2 типов, связанная с развитием и прогрессирование КН.
2. Длительность, тяжесть течения АГ и СД, эффективность коррекции уровня АД и гликемии связаны с риском развития и более быстрого прогрессирования КН у пациентов с ФП. Величина сердечного выброса, умеренно выраженное стенозирующие поражение магистральных артерий головы не оказывают существенного влияния на риск развития КН у таких пациентов.
3. Существует связь выраженности КН и 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

Степень достоверности диссертационного исследования определяется анализом результатов обследования с применением современных

информативных методов диагностики репрезентативной выборки пациентов, дизайном исследования, позволяющим оценить состояния больных через 12 мес. 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.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры психиатрии и неврологии медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева» (протокол № 1 от 09.09.2021.). Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева».

Публикации

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

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.

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 229 источника (35 отечественных и 194 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 20 таблицами.

Глава 1.

Обзор литературы

Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий

Эпидемиология когнитивных нарушений у больных с ФП

Когнитивные нарушения (КН) на сегодняшний день исключительно распространены в популяции, число больных увеличивается по мере нарастания среднего возраста популяции, они являются одной из основных причин стойкой утраты трудоспособности, потребности в повседневном постороннем уходе [8, 12, 18]. Равным образом, исключительно распространены заболевания сердечно-сосудистой системы, в первую очередь – ишемическая болезнь сердца, наличие которой связано с риском нарушений сердечного ритма, в первую очередь - фибрилляции предсердий (ФП). Вероятность развития как ФП, так и деменции увеличивается с возрастом, что представляет серьезную проблему для системы здравоохранения в мире со стремительно стареющим населением [35, 180, 223].

Фибрилляция предсердий

ФП представляет собой серьезную медико-социальную проблему вследствие исключительно широкой распространенности в популяции [7, 42, 142]. Как свидетельствуют результаты систематизированного анализа, в который были включены данные из 184 популяционных исследований, проведенных в различных регионах мира (преимущественно – в Северной Америке и государствах Евросоюза), общее число пациентов с ФП в настоящее время достигает 35 млн [65].

Заболеваемость ФП, как и распространенность, увеличивается с возрастом [72, 109, 134]. Так, в крупное лонгитюдное исследование были включены 3.983 молодых здоровых мужчин (новобранцы ВВС США), у 7,5% которых при 44-летнем наблюдении развилась ФП [109]. Было установлено увеличение риска развития ФП с возрастом, так, если у пациентов моложе 50 лет он составил 0,5 на 1000 чел/лет, то в возрасте старше 70 лет – 9,7 на 1000

чел/лет. Сопоставимые данные были получены и при анализе результатов Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) [145]. Из 8.725 пациентов, включенных в исследование с 1968 по 1999 гг (176.166 чел/лет последующего наблюдения), у 936 развилась ФП. Риск ее развития, начиная от 40 до 95 лет, составил 26% для мужчин и 23% - для женщин.

Результаты ряда исследований, в частности, ATRIA, подтверждают сведения о том, что распространенность ФП тесно ассоциирована с возрастом [100, 167], максимальная ее представленность наблюдается в наиболее пожилых возрастных группах [151]. Следует отметить, что приведены сведения о распространенности постоянной формы ФП, которая была диагностирована при регистрации ЭКГ во время врачебного приема, тогда как частота ФП в популяции резко возрастает при использовании регистрации ЭКГ на протяжении суток или более длительного периода времени (пароксизмальная ФП) [72, 109]. В целом, считается, что общая распространенность ФП, вне зависимости от возраста, составляет около 1%, при этом 70% случаев регистрируется у лиц в возрасте старше 65 лет, 45% - старше 75 лет. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что распространенность ФП резко нарастает в возрасте после 60 лет – если в период 55-59 лет она составляет менее 1%, то после 85 лет – уже 17,8% [133, 204]. Имеются сведения о том, что среди европеоидов ФП несколько чаще встречается у мужчин (1,1:0,0). Также установлено, что на протяжении последних десятилетий имеет место тенденция к росту и распространенности и заболеваемости ФП, причем она может сохраниться и к середине текущего столетия [164, 180].

Серьезную диагностическую и терапевтическую проблему представляют собой асимптомные формы ФП, эпизоды которой не проявляются характерной клинической картиной, в частности, синкопальными состояниями, и которая диагностируется только при использовании методов мониторинга ЭКГ. В этой ситуации частота

выявления ФП и сведения о ее реальной распространенности в популяции определяются методологией обследования, чувствительностью и специфичностью методики и длительностью мониторинга ЭКГ.

Так, по данным обсервационного исследования STROKESTOP (Швеция, включены 7173 испытуемых в возрасте 75-76 лет без диагностированной ранее ФП), регистрация ЭКГ на протяжении 3-х мес позволила выявить ФП у 3% [204]. В исследование ASSERT, проведенное с использованием имплантируемого регистратора, были включены 2.580 больных АГ старше 65 лет без диагностированной ранее ФП [108]. Диагноз ФП устанавливался при выявлении эпизодов предсердного ритма частотой более 190 в мин на протяжении не менее 6 мин. В результате исследования было установлено, что асимптомная ФП имела место у 10% обследованных (медиана количества эпизодов ФП -2, медиана времени до выявления первого эпизода – 35 сут, а через 2,5 года наблюдения асимптомная ФП была выявлена уже у 35%. Также важно, что клинически проявляющаяся ФП развилась у 16% обследованных. Наконец, в исследование ASSERT-II были включены 256 пациентов (средний возраст 74 года, среднее значение по шкале CHA₂DS₂-VASc – 4,1 балла), 48% из которых ранее перенесли ИИИ/ТИА или системную эмболию другой локализации [107]. В результате 16-месячного мониторинга было установлено, что не менее одного эпизода ФП длительностью не менее 5 мин каждый перенесли 34% обследованных. Регистрация ЭКГ на протяжении длительного периода времени (до 3 нед с применением имплантируемых электродов) позволила установить причину криптогенных ИИ и ТИА, обнаружив пароксизмальную форму ФВ примерно у четверти пациентов [207].

В патогенезе ФП, вне зависимости от этиологической принадлежности, ключевую роль играют повышение внутрипредсердного давления, дилатация предсердий, воспалительный или воспалительно-инфильтративный процесс в стенке предсердий. Наряду с генетической предрасположенностью, указанные

факторы по отдельности или в совокупности реализуются в виде нарушений электрогенеза миокарда и возникновении ФП [183].

Также на сегодняшний день установлено и другие, помимо возраста, факторы риска развития ФП. В частности, установлено, что риск развития как постоянной, так и пароксизмальной форм ФП возрастает примерно в полтора раза у больных АГ [92, 164]. Важно, что частота ФП относительно невелика у пациентов со стабильной ИБС (по данным исследования Coronary Artery Surgical Study – CASS, она составляет всего порядка 0,6%) [55]. Соответственно, у таких больных значительно большую распространенность имеет пароксизмальная ФП, при том что частота стабильной формы ФП наблюдается значительно реже [153]. Также важно, что у пациентов со стабильной ИБС отсутствует связь распространенности и выраженности поражения коронарных артерий и риска развития нарушений сердечного ритма. В отличие от стабильной ИБС, риск возникновения ФП значительно повышен при наличии застойной сердечной недостаточности, а также после перенесенного острого инфаркта миокарда [190]. ФП наблюдается у 10-28% больных с гипертрофической кардиомиопатией [186], однако, сведения о ее влиянии на течение и прогноз основного заболевания, а также на вероятность наступления летального исхода, неоднозначны [147]. На протяжении длительного времени, до широкого применения в клинической практике антибиотиков, основной причиной развития ФП, в частности, у лиц молодого возраста, являлись ревматические заболевания [38, 167]. В настоящее время в экономически развитых странах мира данная причина ФП наблюдается значительно реже.

ФП может быть следствием дилатации предсердий при трикуспидальной регургитации различной этиологии [39]. Риск развития ФП увеличивается после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии. Так, при мультивариантном анализе было установлено, что, по сравнению с больными, не переносившими тромбоэмболию легочной артерии,

относительный риск (ОР) составляет 1,63 (95% ДИ 1,22-2,17) [106]. Механизм данного процесса не вполне понятен, предположительно, нарушения легочной перфузии приводят к повышению легочного сосудистого сопротивления, увеличению сердечной посленагрузки, и, в итоге, расширению правого желудочка [99, 106]. Имеется связь развития ФП с избыточной массой тела [150, 165], сахарным диабетом [218], метаболическим синдромом [104], гипертериозом [170].

Значительный интерес вызывает проблема роли вегетативной дисфункции в формировании ФП, что, в особенности, имеет большое значение в развитии пароксизмальной ее формы. В основе указанного состояния лежит дисбаланс функционирования вегетативной нервной системы в виде угнетения активности системы парасимпатической и преобладания системы симпатической [74]. Указанная патология развивается при различных формах вегетативной полинейропатии, в частности, диабетической, алкогольной [137]. В данной ситуации повреждающее действие на миокард доказывает целый ряд факторов, в частности, расстройства микроциркуляции, поражение артериального русла, хроническое воспаление, вегетативный дисбаланс. Вместе с тем, развитие ФП возможно и у исходно здоровых лиц, в частности, у спортсменов. Интересно, что механизмы развития ФП различаются – при преобладании тонуса симпатической системы ФП возникает на высоте физических нагрузок, на фоне имеющихся латентных заболеваний миокарда, тогда как ФП, связанная с активацией парасимпатической системы развивается у молодых атлетов во время сна, отдыха – в условиях брадикардии, при этом имеет место сочетание типичного трепетания и эпизодов ФП [76, 98].

Современные представления о связи ФП и КН

Имеющиеся данные позволяют говорить о том, что для ФП характерны типичные для всех возраст-ассоциированных заболеваний рост

распространенности и заболеваемости по мере старения как индивидуума, так и увеличения среднего возраста популяции в целом. В связи с этим не вызывает сомнения, что по мере старения, для пациентов с ФП характерным оказывается увеличение частоты таких коморбидных состояний, как цереброваскулярные заболевания, деменция и пр.

Накоплен значительный объем сведений о существовании зависимости между наличием ФП и риском развития КН, достигающих степени деменции, причем ряд исследователей полагает, что сама ФП является независимым значимым ФР развития деменции [121, 136]. Показано, что КН выявляются более чем у 40% больных с ФП (более чем в три раза больше, чем у сверстников с нормальным синусовым ритмом) [13, 178], причем не всегда обнаруживалась связь наличия КН и перенесенными эпизодами острой церебральной ишемии.

Указанная зависимость продемонстрирована не для всех популяций. В первую очередь ФП является ФР развития деменции для пациентов, перенесших инсульт, а также для пациентов молодого и среднего возраста [60, 72]. В целом, наличие ФП рассматривается как важный фактор риска развития КН и деменции, при этом далеко не во всех исследованиях рассматривается причинно-следственная связь указанных состояний, то позволяет считать, что ФП в определенных популяциях, в частности, среди больных с коморбидными состояниями, представляет собой один из прогностических маркеров развития КН у пациентов, перенесших ИИ, эффект которого реализуется в совокупности с другими факторами риска [174].

Результаты крупных популяционных исследований, в которые были включены пациенты среднего возраста, в частности, ARICS (средний возраст включенных пациентов 56,9 лет) и Whitehall – II (средний возраст – 55 лет) смогли продемонстрировать, что ФП является фактором риска развития и более быстрого прогрессирования как недементных КН, так и деменции [195, 196]. Аналогичным образом, в результате популяционного исследования,

основанного на данных регистра, выполненного в США, связь между КН и ФП была установлена только для пациентов в возрасте старше 70 лет [52].

Менее однозначными оказались сведения о связи наличия ФП и КН среди пациентов более старшего возраста. Оказалось, что подобного рода связь не всегда прослеживается среди пациентов старших возрастных групп (в частности, старше 75 лет) [152, 181]. В целом, результаты ряда исследований, проведенных среди пациентов старшего возраста, подтвердили роль ФП в развитии КН [85, 140], тогда как в серии аналогичных исследований указанная зависимость подтверждена не была [171, 208].

Изучению связи ФП и риска развития КН было посвящено популяционное исследование, проведенное в рамках Шведского национального исследования в г. Кунгсхольме [80, 82]. В ходе исследования наличие КН оценивали в соответствии с критериями DSM-IV, для верификации болезни Альцгеймера или сосудистой деменции применяли критерии NINCDS-ADRDA. Обследование с использованием стандартных психометрических шкал для скринингового выявления КН (MMSE) проводилось в 2003-2004 и 2010-2013 гг., всего в исследовании приняли участие 2.685 испытуемых, у которых на момент начала исследования отсутствовали признаки деменции. Изначально у 243 (9,1%) пациентов имела место ФП, еще у 279 (11,4%) участников исследования ФП возникла в процессе наблюдения, деменция развилась у 399 (14,9%) пациентов. Оказалось, что наличие ФП было достоверным образом связано с более быстрым годовым снижением значений по шкале MMSE $\beta = -0.24, 95\%$; ДИ: $-0,31 - -0,16$), при наличии ФП достоверно был повышен риск развития всех типов деменции – ОР=1,40; 95% ДИ: 1,11–1,77, СД и деменции смешенного типа - ОР=1,88; 95% ДИ: 1,09–3,23, при том что для БА связи установлено не было - ОР=1,33; 95% ДИ: 0,92–1,94. Также важно, что вне зависимости от того, имела ли место ФП до начала исследования, или она

возникла в его процессе, прием антикоагулянтов на 60% снижал риск развития деменции (OR=0,40; 95% ДИ: 0,18–0,92).

Изучается роль генетических факторов, влияние на риск развития КН у больных с ФП. Так, в одном из исследований в качестве ФР КН рассматривалась не только сама по себе ФП, но и особенности носительства различных аллелей *APOE ε4* [187]. В ходе исследования авторы установили, что риск развития деменции в среднем возрасте у пациентов с ФП повышен только в том случае, если они не являются носителями указанного аллеля. Полученные данные отличаются от результатов исследования [81], в котором было показано, что, наоборот, риск развития деменции у пациентов с ФП повышается только в случае носительства аллеля *APOE ε4*. Указанные различия результатов исследований могут быть обусловлены неоднородностью включенных в них больных (различный исходный уровень КН, различный кардиологический статус и пр.), неодинаковым сроком наблюдения (очевидно, что при более длительном периоде исследования выше вероятность развития КН, обусловленных различными причинами), не во всех исследованиях учитывался характер проводимой лекарственной терапии [82].

Полученные сведения показали, что связь между наличием ФП и риском развития КН может быть не только линейной, но и носить опосредованный характер, привели в пониманию необходимости дальнейших исследований, в которых оценивалась роль не только нарушений сердечного ритма, но и других потенциальных ФР. Следует также отметить, что причины имеющихся различий в сведениях о связи ФП и развития КН могут быть разнообразны. В частности, в целом ряде исследований, проведенных на протяжении предыдущих десятилетий, посвященных эпидемиологии когнитивных нарушений, наличие сопутствующей ФП просто не учитывалось [156]. Это обусловило тот факт, что на протяжении определенного времени роль ФП в качестве ФР развития деменции недооценивалась. Серьезной методологической проблемой является формальное определение момента

выявления ФП – как свидетельствуют результаты проведенных исследований, диагностика ФП в популяции происходит значительно позже истинного срока развития заболевания, что обусловлено, в первую очередь, приступообразным характером заболевания [141].

Имеются сведения о гетерогенности клинических проявлений КН у пациентов с ФП. В частности, отмечено преимущественное нарушение памяти, внимания, исполнительных функций, при том что зрительные функции, в частности, узнавание зрительных образов (зрительный гнозис), страдали в меньшей степени [24]. Отмечены явления снижения критики к своему состоянию, элементы анозогнозии [12]. В целом, результаты проведенных исследований позволяют считать, что у пациентов с ФП преобладают корковые амнестические КН, хотя вопрос требует своего изучения, принимая во внимание неоднородность включенных в исследования групп больных с ФП. Вместе с тем, существует и иная точка зрения, основанная на анализе результатов обследования группы больных с ФП и КН, у которых были выявлены умеренные нарушения кратковременной памяти, снижение переключения внимания, брадифрения, затруднения обучения, которые свидетельствуют о преимущественно подкорковом типе поражения [1]. По мнению авторов исследования, указанные нарушения были обусловлены перенесенными пациентами асимптомными инфарктами головного мозга у пациентов с ФП и коморбидными АГ и сахарным диабетом, их сочетанием.

Показатели состояние соматического здоровья пациентов ФП

Связь ФП с заболеваниями миокарда, патологией щитовидной железы и пр хорошо известна и не вызывает сомнений. Вместе с тем, представляют интерес сведения о коморбидных ФП состояниях и ее влиянии на показатели качества жизни больных. Так, было проведено исследования, посвященные изучению связи ФП и качества жизни и степени «хрупкости» (оценивалась на основании шкалы FRAIL) у пожилых пациентов [130]. Авторы установили

связь между наличием АФ и тяжестью проявлений по шкале FRAIL ($r=0,39$; $p=0,020$), потребностью в постоянном приеме большого количества лекарственных препаратов ($p<0,001$), ограничением повседневной активности ($p=0,024$), высоким риском падений ($p=0,016$), замедлением походки ($p=0,02$).

Также установлено, что «синдром хрупкости» имеет место у 59,8% пациентов с ФП (индекс Тильбурн составил $7,17\pm 1,72$ балла) [160]. Интересно, что более выраженные проявления ФП имели место у пациентов, игнорирующих наличие заболевания ($p=0,0000$). Методом множественного регрессионного анализа, как и ожидалось, было установлено, что у пациентов с ФП возраст ($p=0,0009$) и выраженность клинических проявлений ($p=0,0001$) являются важными независимыми предикторами развития синдрома хрупкости».

Патогенез КН у больных с ФП

Связь ФП, КН и острых цереброваскулярных заболеваний

Учитывая, что ФП и КН в значительной степени опосредованы имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вполне логично ожидать, что эти состояния должны иметь общие факторы риска своего развития. В этой связи вполне объясним интерес исследователей к проблеме изучения факторов сердечно-сосудистого риска в развитии КН у больных с ФП [9, 188]. Так, в ходе проспективного наблюдения за группой из 3.881 пациента (18-30 лет на момент включения в исследование) было продемонстрировано, что кумулятивное влияние таких факторов, как АГ, гиперхолестеринемия, гипергликемия было ассоциировано с повышенным риском развития КН [45]. С другой стороны, наличие ФП, АГ и ишемической болезни сердца (стенокардия различных классов) было ассоциировано с более быстрым темпом нарастания КН у больных с БА [159]. На роль комбинации нескольких факторов сердечно-сосудистого риска в развитии деменции указывает тот факт, что более высокие значения по шкале CHA₂DS₂-VASc оказались тесно связаны с повышенным риском развития и более быстрыми

темпами прогрессирования КН [103]. При этом точные механизмы реализации связи между КН и ФП требует отдельного изучения.

Конкретные механизмы возникновения КН у пациентов с ФП, перенесших эпизоды острой церебральной ишемии, разнообразны. В ранних исследованиях была продемонстрирована связь между перенесенным кардиоэмболическим инсультом и риском развития постинсультной деменции [136]. Последующий метаанализ 7 исследований, посвященных изучению данной проблемы позволил установить, что наличие ФП в два раза повышает риск развития деменции у больных, перенесших ИИ [121].

Дальнейшие исследования в этом направлении позволили установить, что риск развития тяжелых КН, в т.ч. – деменции, значительно повышен у пациентов с ФП, которые не переносили острого ИИ. Так, результаты Роттердамского исследования показали, что существует связь между наличием ФП (ОШ 2,3; 95% ДИ, 1,4-3,7) и формированием деменции даже у тех пациентов, которые инсульт ранее не переносили [169]. Рассматриваемая проблема вызывала значительный интерес исследователей, ее изучению был посвящен ряд кросс-секционных и проспективных исследований, результаты которых, однако, оказались не столь однозначными, как это ожидалось изначально [86, 119, 210]. Вместе с тем, исследования, обладающие наибольшей мощностью (длительный срок проспективного наблюдения и большое количество включенных пациентов при выполнении условия адекватно сформулированных критериев включения), продемонстрировали наличие тесной связи ФП и развития деменции [64, 189]. Наиболее масштабным из них явилось проспективное исследование Intermountain Heart Collaborative Study, в которое были включены 37025 пациентов [53]. Результаты данной работы показали, что у пациентов с ФП имеет место достоверно повышенный 5-летний риск развития деменции, который сохранялся после включения в анализ таких переменных, как возраст, половая принадлежность, коморбидные состояния, включая перенесенный ранее

инсульт. Показатели ОР для развития деменции составили 1,4 - 2,3) для недементных форм КН ОР составил 1,7 – 3,3. В связи с полученными результатами интерес к проблеме КН у больных с ФП возрос и дальнейшие исследования были направлены на выяснение других причин развития КН, помимо перенесенного острого кардиоэмболического ИИ, способных вызывать нарушение КФ.

Результаты современных исследований позволили установить, что следствием ФП является не только развитие обширных инфарктов головного мозга кардиоэмболической природы, но и ограниченное поражение мозгового вещества, которое может рассматриваться в рамках болезни малых сосудов. Указанное предположение подтверждается результатами проспективного мультицентрового обсервационного исследования CROMIS2 (Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke 2), в которое были включены 1102 пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА, из которых у 271 (24,6%) до развития острой эпизоды церебральной ишемии имели место КН [44]. Оказалось, что наличие типичных для болезни малых сосудов нейровизуализационных паттернов, включая лакунарные инфаркты (ОШ 1,50; 95% ДИ, 1,03–1,05; $p=0,034$), гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества (ОШ, 1,38; 95% ДИ, 1,17–1,63; $p<0,0001$), гиперинтенсивность глубинного белого вещества (ОШ, 1,26; 95% ДИ, 1,05–1,51; $p=0,011$), и атрофию медиальных отделов височной доли (ОШ, 1,61; 95% ДИ, 1,34–1,95; $p<0,0001$) было тесно связанным с предшествующими КН. Как и следовало ожидать, степень нарушения функциональной независимости (оценивалась на основании шкалы Ренкина) через 24 мес оказалась существенно ниже у тех пациентов с ФП, у которых до развития ИИ имели место КН (ОШ, 2,43; 95% ДИ, 1,42–4,20; $p=0,001$). При этом между больными с предшествующими КН и их отсутствием не было выявлено различий в отношении частоты расширения периваскулярных пространств, проявлений корковой атрофии, а также накопления в коре больших полушарий гемосидерина (маркер перенесенных

микрорровоизлияний). Авторы отмечают, что наличие характерных для болезни малых сосудов нейровизуализационной картины у наблюдавшихся пациентов оказалось ассоциированным с признаками нейродегенеративного процесса в виде атрофии височной доли. Недостатком данного исследования явилось отсутствие оценки возможной связи указанных изменений с явлениями церебральной амилоидной ангиопатии.

Оценке возможной связи КН у больных с ФП, перенесших ИИ, был посвящен другой проект, проведенный той же исследовательской группой [43]. Из когорты включенных в исследование CROMIS-2 были выделены две группы больных, имеющих нейровизуализационные признаки болезни малых сосудов, в т.ч. – амилоидной ангиопатии, без предшествующих КН, у части из которых в острой стадии заболевания имело место снижение показателей по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA тест) менее 26 баллов, которое регрессировало (увеличилось не менее чем на 2 балла) через 12 мес (1-я группа), тогда как у пациентов 2-ой группы улучшение отсутствовало или нарастало ухудшение к указанному периоду. Авторы установили, что у пациентов с неблагоприятным исходом ИИ оказались ассоциированы высокие значения индекса церебральной амилоидной ангиопатии (ОШ 4,09, 95% ДИ 1,36-12,33, $p = 0,012$), расширение периваскулярных пространств в семиовальном (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,06-3,15, $p = 0,03$), церебральные микрорровоизлияния (ОШ 10,86, 95% ДИ 1,22-96,34, $p = 0,03$), суммарные значения выраженности болезни малых сосудов (ОШ 2,91, 95% ДИ 1,23-6,88, $p = 0,015$). Несмотря на то, что само по себе наличие микрорровоизлияний вследствие церебральной амилоидной ангиопатии не является противопоказанием к применению антитромбоцитарных препаратов и большинства антикоагулянтов, указанная клиническая ситуация может оказаться намного более сложной при наличии у пациента с ФП множественных факторов риска геморрагических осложнений и/или АГ, недостаточно эффективно поддающейся коррекции.

Причиной острой очаговой церебральной ишемии у больных с ФП также могут быть артерио-артериальные эмболии (наблюдаются при атероматоза дуги аорты, бифуркации сонных артерий), вероятность развития которых также повышается при сочетании нескольких факторов - АГ, ФП, распространенный атеросклероз. В этих условиях возможна только разрешающая роль нарушений сердечного ритма, приводящих к разрушению атеросклеротической бляшки.

С другой стороны, имеются данные о том, что формирование и прогрессирование КН у больных с ФП может быть обусловлено не только расстройствами сердечного ритма и кардиоэмболическим поражением вещества головного мозга, но и другими факторами поражения его сосудистой системы. Важную роль при этом играет длительность периода проведения исследования. Как показали результаты 9-летнего популяционного исследования, включавшего анализ данных аутопсии включенных в него пациентов (52% изначально включенных в исследование), развитие деменции было ассоциировано с малыми инфарктами (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,10-1,65), но не с ФП [181].

Связь ФП, КН и хронических цереброваскулярных заболеваний

В качестве важного фактора риска развития деменции у больных с ФП рассматривается снижение мозгового кровотока, приводящее к хронической гипоксемии и, соответственно, инициации сложной последовательности молекулярных механизмов ишемического каскада [87]. Реальное существование такого патогенетического механизма получило свое подтверждение в результате исследования, в которые были включены 2.291 пациент (у 117 имелась постоянная форма ФП, у 78 – пароксизмальная ФП) [97]. Как свидетельствуют результаты анализа клинико-нейровизуализационных (МРТ) данных, постоянная форма ФП сопровождалась существенно меньшими показателями мозгового кровотока

по сравнению с респондентами соответствующего возраста без нарушений сердечного ритма и пациентами с пароксизмальной ФП.

Острое ишемическое поражение головного мозга может быть обусловлено как низким мозговым кровотоком в условиях ФП, так и значительной вариабельностью сердечного ритма у таких больных. В этой связи представляют результаты исследования, в которое были включены 187 пациентов, у трети которых имелась ФП в сочетании с сердечной недостаточностью, при этом ни один из пациентов ранее не переносил ИИ [36]. В качестве метода оценки мозгового кровотока использовалась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) с оценкой показателей кровотока по средним мозговым артериям. Было установлено, что у пациентов с ФП, по сравнению с больными с нормальным сердечным ритмом, имело место снижение сердечного выброса, уровня мозгового кровотока, а также худшие результаты выполнения нейропсихологического тестирования. Также авторы установили связь между показателями кровотока по средним мозговым артериям и состоянием КФ.

На связь между снижением сердечного выброса и риска развития КФ у пациентов с ФП указывают и отечественные авторы [14], которые выявили КН у 94% пациентов и объяснили такую связь снижением показателей церебральной перфузии. После создания полной атриовентрикулярной блокады соединения и имплантации электрокардиостимулятора авторы отметили увеличение ударного и минутного объемов и улучшением состояния мозгового кровотока. При осмотре через 3 мес у больных имело место улучшению состояния когнитивных функций в виде нарастания объема слухоречевой и зрительной памяти, повышения внимания и пр.

Следует, однако, отметить, что не всеми исследователями отмечается прямая зависимость от состояния миокарда, в частности, от параметров сердечного выброса, и риска развития КН. Так, было продемонстрирована роль ФП в качестве самостоятельного независимого ФР когнитивных нарушений

вне зависимости от показателей состояния сократительной способности миокарда [13]. Данная точка зрения представляется вполне аргументированной, принимая во внимание наличие мощной системы ауторегуляции мозгового кровообращения, позволяющей поддерживать достаточно стабильный уровень церебральной перфузии даже в условиях значительного снижения уровня системного АД.

С целью изучения влияния частоты сердечных сокращений (ЧСС) на состояние КФ было проведено исследование, в которое были включены 358 пациентов с мягкими КН, наблюдавшихся на протяжении 10 лет [54]. У 44 изначально имелась ФП, эти больные были стратифицированы в зависимости от вариабельности сердечного ритма (ВСР) – с низкой/высокой ВСР (90 уд в мин) и умеренной (50-90 уд в мин), которая определялась на основании холтеровского мониторирования ЭКГ. Оказалось, что высокая ВСР была тесно связана с риском развития деменции, тогда как у пациентов с умеренной ВСР такого рода связь отсутствовала.

В качестве одной из вероятных причин возникновения множественных очагов острой ишемии в веществе головного мозга, причиной которых являются кардиогенные эмболии артерий малого калибра, а также эпизоды резкого снижения сердечного выброса, которые возникают в период эпизодов ФП [117, 176]. Важную роль в этой ситуации может играть состояние гиперкоагуляции [184]. Накопление такого рода очагов, в итоге, приводит к значительному снижению объема вещества головного мозга и выраженном функциональному дефекту, в том числе, и КН. Связь между наличием очагов асимптомных инфарктов головного мозга (*син.*: тихие или молчаливые инфаркты) и отсроченным формированием КН, была установлена в ряде отечественных и зарубежных исследований [15. 16].

Асимптомные инфаркты головного мозга

В настоящее время значительный интерес вызывает проблема связи асимптомных инфарктов головного мозга (*син.*: тихие или молчаливые

инфаркты) и отсроченным формированием КН. Такого рода связь была установлена в ряде отечественных и зарубежных исследований [15, 131]. Как свидетельствуют результаты одного из наиболее мощных спланированных проспективных исследований Swiss-AF (*англ.*: Swiss Atrial Fibrillation), в ходе которого проводилось серийное МРТ исследование головного мозга, оказалось, что у 1.390 больных, не переносивших ранее инсульта, крупные корковые/подкорковые асимптомные инфаркты головного мозга были выявлены у 15%, а малые инфаркты, расположенные вне коры больших полушарий – у 18% пациентов [68]. В целом, проблема асимптомных инфарктов головного мозга представляет исключительный интерес в развитии неврологических осложнений ФП, в том числе, и КН. Систематизированный обзор и метаанализ серии из 17 исследований позволил установить, что очаги перенесенных асимптомных инфарктов выявлялись у 40 и 22% больных с ФП при использовании МРТ и рентгеновской КТ головного мозга [213, 214]. Наличие ФП более чем в два раза повышало вероятность выявления асимптомных очагов у больных, не переносивших ранее эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (ОШ 2,62, 95% ДИ 1,81-3,80). Следует отметить, что большинство из анализированных исследований носили кросс-секционный дизайн, в связи чем установить причинно-следственную связь между ФП и развитием асимптомных инфарктов головного мозга представляется затруднительным. Считается, что суммарно наличие таких асимптомных инфарктов более чем в два раза повышает риск развития деменции у пациентов с ФП [214]. При этом убедительно продемонстрировано, что для больных с ФП характерно наличие не менее одного из асимптомных очагов [96, 61, 87, 245]. Наиболее вероятной предполагаемой их причиной являются микроэмболии из ушка левого предсердия – места формирования внутрисердечных тромбов, а также при фрагментации пристеночного скопления атеротромботических масс вследствие ФП [203]. Данное предположение получило подтверждение в

результатах клинических исследований. Так, результаты двух лонгитудинальных исследований, в качестве методов диагностики асимptomных инфарктов результаты аутопсии и МРТ, продемонстрировали, что формирование КН и деменции ассоциировано как с наличием самих очагов, так и их количеством [181, 206, 219].

При этом убедительно показано, что именно наличие асимptomных инфарктов у больных с ФП является важнейшим прогностическим признаком последующего развития КН. Так, при наблюдении за 935 участникам 10-летнего исследования, которые на момент его начала не имели ни ФП, ни КН, оказалось, что возникшая ФП была связана с развитием КН у пациентом с асимptomными инфарктами (наличие оценивалось на основании результатов МРТ) [98, 189]. При этом ФП не была связана с развитием КН у пациентов без асимptomных инфарктов.

Вероятность обнаружения асимptomных инфарктов возрастает у больных с ФП. В одно из исследований были включены 270 пациентов с ФП (у 90 – пароксизмальная и у 90 - постоянная форма, 90 пациентов сопоставимого возраста составили группу контроля) [96]. Было установлено, что не менее одного очага асимptomного инфаркта было обнаружено по данным МРТ у 89% и 92% больных с ФП соответственно, при том что у пациентов с нормальным сердечным ритмом асимptomные инфаркты обнаруживались только в 46%. Как и следовало ожидать, степень выраженности КН оказалась значительно большей в пациентов с асимptomными инфарктами и ФП по сравнению с контрольной группой. В ходе другого популяционного исследования также было показано, что ФП в сочетании с имеющимися асимptomными инфарктами значительно повышает риск развития КН (ОР 6,9; 95% ДИ 2,3-20,6) по сравнению с больными без ФП или без асимptomных инфарктов [101]. Интересно, что само по себе наличие ФП без очагов асимptomных инфарктов в данном исследовании не было связанным с развитием КН.

Наличие постоянной формы ФП в большей степени ассоциировано с развитием асимптомных очагов по сравнению с пароксизмальной ФП [163]. При этом как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП выраженность КН оказалась достоверно большей, чем у респондентов группы сравнения с синусовым сердечным ритмом.

Серьезные дискуссии вызывает вопрос о том, является ли ФП непосредственной причиной развития асимптомных инфарктов головного мозга или она представляет собой только маркер тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе, головного мозга, повышающего риск развития КН и деменции [38. 40]. Результаты исследования ASSERT показали, что только у небольшого количества пациентов с т.н. субклинической формой ФП, у которых развился ИИ, ФП была выявлена на протяжении одного месяца до развития ИИ [51]. Эти данные дают основания предполагать, что у определенной части пациентов с ФП как ИИ, так и асимптомный инфаркт имеют неуточненный патогенетический подтип, т.е., локальная ишемия головного мозга обусловлена одновременно несколькими причинами. Так, у больных с ФП с АГ значительно повышен риск развития церебральной гипертонической микроангиопатии, следствием которой являются лакунарные инфаркты, в том числе, асимптомные.

Интерес представляет также связь между ФП и болезнью мелких сосудов. На сегодняшний день считается, что комплекс нейровизуализационных изменений (по результатам МРТ головного мозга) в виде симптомных/асимптомных инфарктов головного мозга, микроизлияний и гиперинтенсивности белого вещества является надежным маркером болезни мелких сосудов [217]. Также не вызывает сомнений тот факт, что ее наличие тесным образом связано с нарастанием КН и других неврологических синдромов, в частности, с вовлечением пирамидной и экстрапирамидной систем [71]. Основными причинами болезни мелких сосудов на сегодняшний день считаются АГ, СД, амилоидная ангиопатия,

некоторые генетически детерминированные синдромы. Имеются данные и том, что наличие ФП связано с более чем двукратным увеличением объема гиперинтенсивности белого вещества по сравнению с контрольной группой с нормальным ритмом сердца (ОР 2,2; 95% ДИ, 1,0-5,2) [75]. Вместе с тем, результаты других исследований не позволили подтвердить существование связи между ФП и болезнью мелких сосудов [128, 138]. Так, были получены сведения об исключительной важности церебральных микрокровоизлияний в формировании КН [198]. Более того, при долгосрочном наблюдении за репрезентативной группой пожилых, изначально не имеющих КН, достигающих степени деменции было установлено, что именно микрокровоизлияния в лобных и теменных долях вносят основной вклад в развитие КН, независимо от других факторов [212].

В связи с этим требует изучения вопрос о связи развития КН и деменции с наличием ФП с учетом других факторов сердечно-сосудистого риска. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предполагать, что расстройства сердечного ритма и обусловленные ими эмболии церебральных артерий представляют собой только один из факторов развития КН в сложном комплексе коморбидных состояний у одного пациента. Отдельный интерес представляет оценка влияния активной антитромбоцитарной (антикоагулянтной) терапии, которая, с одной стороны, обеспечивая снижение риска кардиоэмболических осложнений, может быть причиной внутричерепных геморрагических осложнений.

Воспаление, ФП и КН

Результаты исследований последних двух десятилетий позволили установить связь воспаления и развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ФП. Вместе с тем, имеются данные и о том, что наличие ФА самой по себе активизирует процессы воспаления [40]. Было установлено, что увеличение содержания в крови таких маркеров воспалительного процесса, как С-реактивный белок, интерлейкин-6

ассоциировано с инициацией и персистенцией ФП [69]. С другой стороны, установлена связь риска развития деменции и процессов сосудистого воспаления. Так, было продемонстрировано, что повышение в крови концентрации тех же самым С-реактивного белка и интерлейкина-6 связано с повышением риска развития всех типов деменции [88]. Как свидетельствуют результаты проспективного исследования в которое были включены 1.016 человек, которые наблюдались на протяжении 7 лет, повышение продукции мононуклеарами фактора некроза опухоли-альфа достоверно повышает риск развития деменции [206]. Указанная зависимость установлена, в первую очередь, для сосудистой деменции и деменции смешанного типа, в формировании которых важную роль играют также эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс, и в меньшей степени – с БА [102]. Указанная связь процесса воспаления и развития деменции представляет несомненный интерес, т.к. позволяет более точно понять механизмы поражения головного мозга у пациентов с ФП и открывают новые возможности для терапевтических мероприятий, в частности, с применением противовоспалительных препаратов. В то же время, нуждается в изучении тот факт, является ли воспаление само по себе причиной поражения вещества головного мозга и развития деменции, или представляет собой лишь один из важных ключевых моментов разнообразных патологических процессов.

Атрофия головного мозга/нейродегенеративный процесс

Вследствие действия совокупности ряда факторов, у пациентов с ВП наблюдается атрофия вещества головного мозга. Данные об уменьшении суммарного объема мозгового вещества были получены в ходе популяционного исследования, в соответствии с дизайном которого объем вещества мозга оценивался на основании результатов полуколичественного анализа МРТ изображения [98, 200]. Как свидетельствуют результаты Фремингемского исследования, поражение вещества головного мозга при ФП носит избирательный характер, при этом в первую очередь страдают его

передние (лобные) отделы [175]. В другом исследовании, в которое были включены 87 пациентов с ФП было установлено (группу сравнения составили 446 респондентов с нормальным ритмом сердца), что наличие ФП было ассоциировано с уменьшением как суммарного объема мозгового вещества, так и гиппокампа [128]. Соответственно, результаты нейропсихологического тестирования продемонстрировали более значительный уровень когнитивного снижения у больных с ФП, соответствующий выраженности атрофического процесса. Эти данные вызывают значительный интерес, т.к. хорошо установлено, что именно уменьшение объем гиппокампа является одним из важнейших маркеров БА [83].

В целом, вопрос о преимущественной локализации атрофического процесса у больных с различными факторами риска когнитивного снижения, в том числе, с ФП, представляет значительный интерес. Было показано, в частности, что в исследовании с применением комплекса методов нейровизуализации (различные модальности МРТ) у больных с ФП имело место как большее число перенесенных ИИ, так и суммарное уменьшение объема серого вещества головного мозга, при том что объем гиппокампа существенно не отличался от такового в группе контроля (сверстники пациентов основной группы с нормальным ритмом сердца) [101]. В то же время, результаты другого когортного исследования показали, что для пациентов с ФП характерным оказалось уменьшение объема энторинальной коры, в частности, средних отделов височной доли [179]. Была также выявлена тесная корреляционная связь между выраженностью атрофии указанных отделов мозга и снижением качества выполнения стандартного набора нейропсихологических тестов MMSE. Несмотря на убедительные сведения об ассоциации поражения гиппокампа и снижения КФ у больных с ФП, причина и конкретные механизмы развития патологического процесса окончательно не установлены. Обсуждается возможная роль комбинации нескольких факторов, в частности, гипоперфузии, перенесенных лакунарных

инфарктов и микрокровоизлияний [173, 227] в развитии специфического паттерна поражения мозгового вещества, характерного для БА [50, 120]. Высказывается предположение о существовании более глубоких механизмов связи между функционированием миокарда и головного мозга в условиях нормы и при различных патологических состояниях [226].

Следует также принимать во внимание, что значительная часть пациентов с ФП характеризуется ограничением физических нагрузок, обусловленном как непосредственно расстройствами сердечного ритма, так и имеющимися сопутствующим заболеваниями. В этой связи следует отметить, что ограничение физических нагрузок само по себе является фактором риска КН [168] и что следует принимать во внимание при планировании комплекса лечебно-профилактических мероприятий. Важно также, что гиподинамия является фактором риска как сосудистой деменции, так и нейродегенеративного процесса.

Значительный интерес также вызывает вопрос о том, каким образом головной мозг реагирует на эпизоды снижения системного АД и гипоперфузию во время приступов ФП. Высказывается предположение о том, что в этих условиях перенесенная очаговая или тотальная церебральная ишемия приводит к накоплению β -амилоида, амилоидогенных веществ, тау-протеина или тау-протеинподобных белков, которые действуя синергично или параллельно уже имеющему процессу нейродегенерации, повышают темпы прогрессирования КН [122, 224]. Это предположение, с одной стороны, объясняет роль генетических мутаций в более высоком темпе прогрессирования КН, а с другой, позволяет предполагать, что адекватная антитромбоцитарная и противодементная терапия способны замедлить прогрессирование нарастания КН.

Другим аспектом связи нейродегенеративного процесса и ФП является развитие острого ИИ, в частности, кардиоэмболического, у пациентов, уже имеющих клинических или субклинических проявления нейродегенерации

(БА). Как свидетельствуют результаты серийных секционных исследований, очаги перенесенных ИИ обнаруживаются у 20-40% больных, имеющих несомненные морфологические признаки БА [215]. Такие больные при жизни, как правило, наблюдаются и получают лечения по поводу деменции смешанного типа. Так, при наблюдении на группой из 130 больных с БА (средний возраст 75,8 лет, 68,5% женщин, срок наблюдения - 3,04 года, начальные показатели оценки по MMSE составили $15,3 \pm 0,4$ балла) оказалось, что перенесенные в период наблюдения ИИ существенным образом осложняли течение БА и изменяли ее клиническую картину, приводя к более ранней инвалидизации и потребности в посторонней помощи [195]. Также следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных изучению состояния когнитивных функций у пациентов с ФП основное внимание уделяется исключительно выявлению КН, степени из тяжести, связи с теми или иными факторами сердечно-сосудистого риска и временной динамикой, тогда как характер выявляемых нарушений, определение типа КН (характерный для цереброваскулярной патологии или нейродегенеративного процесса) в литературе практически не обсуждается.

Следует отметить, что, влияние перенесенных инсультов на развитие и течение БА не вполне понятно [195, 204]. В силу целого ряда причин сами ИИ и их последствия крайне гетерогенны, что обусловлено различиями их локализации и объема, в связи с чем также неоднородно их влияние на состояние когнитивных функций, о чем свидетельствуют результаты клинико-нейровизуализационных и клинико-патологоанатомических исследований [228]. В этой ситуации сложной проблемой является разграничение КН, возникших вследствие ИИ и КН, возникших у больного с БА после перенесенного ИИ [129]. Одним из практических вопросов, возникающих в данной ситуации и имеющих важное практическое значения, является возможность и целесообразность применения противодементных препаратов,

в частности, ингибиторов холинэстеразы и модуляторов высвобождения глутамата [70].

В целом, проблема этиологической принадлежности КН и деменции у пациентов с ФП вызывает значительный интерес. Некоторые исследователи отмечают, что наличие ФП ассоциировано с развитием деменции смешанного типа, СД, но не с БА [80, 82]. На наличие связи ФП с развитием КН и последующей СД указывает ряд авторов [52, 199]. Вместе с тем, в других исследованиях была установлена связь между наличием ФП и повышенным риском развития деменции в рамках БА [85, 89]. Учитывая накопленные на протяжении последних лет сведений о том, что у значительной части пациентов с деменцией вклад в формирование КН вносят как расстройства мозгового кровообращения, так и истинный нейродегенеративный процесс, вполне обоснованной представляется точка зрения о том, что у пациентов с ФП деменция носит смешанный характер [224].

Вполне логичным выглядит предположение о том, что у больных пожилого возраста, в головном мозге которых уже имеются отложения β -амилоида, нейродегенеративный процесс не достигает степени выраженности, приводящей к развитию когнитивного дефицита [122, 224]. В этой ситуации дополнительное поражение вещества головного мозга, обусловленное его инфарктом (инфарктами) кардиоэмболического подтипа представляет собой тот критический разрешающий фактор, который приводит к клинической манифестации синдрома деменции [122]. Подтверждением смешанного характера АН у больных с ФП является тот факт, что при прочих равных условиях, у носителей генотипа *APOE ɛ4* риск развития деменции выше в 6 раз по сравнению с теми представителями группы сравнения, которые не являются носителями указанного генотипа [81]. Вероятно, очаговое поражение мозгового вещества, обусловленное ФП, до определенного периода времени не приводит к его поражению той степени, которая проявляется клинически КН. Для реализации синдрома деменции в это

ситуации необходима сопутствующая патология и своего рода предуготованность головного мозга. На возможную связь наличия ФП и носительства аллеля *APOE ε4* с риском развития деменции, в частности, реализующуюся более ранним развитием АН и более быстрым их прогрессированием, указывают и другие исследователи [143, 144]. Примечательно, что риск развития деменции повышается не только у пациентов, перенесших обширный ИИ в системе каротидных артерий, но и у больных, которые перенесли ТИА в системе внутренних сонных артерий с полным регрессом неврологического дефицита.

В определенной степени объяснить неоднородность риска развития КН у больных с ФП, а также разнообразность их паттернов представляется возможным с позиций генетической предрасположенности. Так в одно из исследований были включены 112 пациентов с ФП и деменцией, группу сравнения, сформированную по принципу «случай-контроль» составили пациенты с ФН с сохранными КФ [185]. Авторами оценивалось состояние генов, мутации которых могут быть связаны с развитием ФП (*PITX2* и *ZFHX3*), а также деменции (*ApoE-ε4*). Было установлено, что для пациентов с ФП характерной оказалась ассоциация мутации *PITX2* и развития деменции, тогда как ассоциация между и ФП у пациентов с деменцией отсутствовала. Полученные данные подтверждают полигенность, определяющую риск развития КН и деменции у больных с ФП, при этом конкретные комбинации мутантных аллелей, а также их связь с влиянием внешних факторов требует уточнения.

Другие факторы риска развития КН при ФП

Несмотря на то, что распространенность и ФП, и КН нарастает с возрастом и оба патологических состояния имеют общие факторы риска, однозначного ответа на роль ФП в развитии КН у пожилых пациентов (старше 80 лет), обсуждается до настоящего времени. Так, результаты анализа серии исследований, посвященных изучению данной проблемы не позволили

установить прямой причинно-следственной связи между ФП и развитием КН в пациентов в возрасте старше 80 лет [177]. Авторы отмечают, что имеющая связь между ФП и КН у пожилых может быть обусловлена рядом причин, в частности, имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы, недостаточной приверженностью к лечению и пр. факторами. Нередко развитие КН и деменции у таких больных может быть обусловлено перенесенным ИИ, к которому способны привести не только ФП, но и другие причины и их сочетание [196].

Несомненный интерес представляет не только связь между наличием ФП и риском развития ИИ и/или КН, но и, наоборот, связь между неврологическими заболеваниями и риском развития кардиальной патологии, в частности, ФП. Как свидетельствуют результаты репрезентативного исследования, в которое были включены 11.939 пациентов с различными формами головной боли (мигрень со зрительной аурой – 426, мигрень без зрительной ауры – 1090), на протяжении 20-летнего периода наблюдения ФП развилась у 17% больных с мигренью и у 15% - без головной боли в анамнезе [193]. При дальнейшем анализе было установлено, что мигрень с аурой была достоверно более тесно связана с риском развития ФП (ОР – 1,30; 95% ДИ 1,03-1,62) по сравнению с больными мигренью без зрительной ауры (ОР – 1,39; 95% ДИ 1,05-1,83). Полученные данные позволяют рассматривать существование общих патогенетических для некоторых форм мигрени и ФП. При этом вполне ожидаемо, что риск развития острого ИИ и, вероятно, КН, окажется более высоким у пациентов с мигренью с аурой.

Современные методы предупреждения КН у больных с ФП

Учитывая, что ФВ представляет собой один из наиболее важных и хорошо изученных ФР развития ИИ (кардиоэмболический патогенетический подтип), проблема выбора антитромбоцитарной терапии в качестве средства первичной или вторичной профилактики ИИ является достаточно изученной.

Относительно менее изученным является вопрос о возможности снижения риска развития деменции у больных с ФП вследствие приема антикоагулянтов. Учитывая значительную мощность (444.106 пациентов, включенных в регистр), несомненный интерес представляют результаты исследования, в которое были включены пациенты с ФП, изначально не имевшие КН или деменции [94]. Как показали результаты проспективного наблюдения, у пациентов, получавших адекватную антикоагулянтную терапию, риск развития деменции оказался на 29% ниже по сравнению с больными, не получавшими адекватную терапию (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,68-0,74).

Следует отметить, что только единичные публикации, обладающие достаточной мощностью и основанные на результатах популяционных исследований были посвящены изучению возможности предупреждения развития деменции у пациентов с ФП [156, 161]. Характерно, что в указанные исследования были включены исключительно пациенты старших возрастных групп. Только в одном из такого рода исследований был сделан однозначный вывод о том, что применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП оказывает достоверно более выраженный эффект в отношении предупреждения развития деменции по сравнению с антитромбоцитарной терапией у пациентов возрасте старше 75 лет [157]. По мнению авторов указанного исследования, проводимая лекарственная терапия продемонстрировала свою эффективность в отношении глобального когнитивного снижения.

Важно отметить, что в результате проведенного популяционного исследования была также продемонстрирована способность пероральных антикоагулянтов снижать риск развития деменции (авторы исследования не анализировали влияния проводимого лечения на риск развития додементных КН) [82]. Выводы этого исследования, как и предыдущего, полностью соответствуют рекомендациям Европейского кардиологического общества о необходимости назначения пациентам с ФП исключительно антикоагулянтов,

которые рассматриваются в качестве препаратов первой линии, но не антиагрегантов [79].

Результаты аналогичных масштабных исследований также смогли подтвердить защитный эффект антикоагулянтов в отношении риска развития КН и деменции у пациентов с ФП. Так, результаты анализа регистра пациентов с ФП (Швеция) было подтверждено, что наличие ФП достоверно связано с повышением риска развития КН, при этом повышение риска в большей степени наблюдалось у тех пациентов, которые не получали систематической антикоагулянтной терапии [94].

Изучение вопросов вторичной профилактики кардиоэмболического ИИ показало, что применение антикоагулянтов способно не только снизить риск развития ИИ, но и уменьшить количество пациентов с постинсультной деменцией [56, 76, 79]. Намного менее изученным является вопрос о том, насколько систематический прием антитромбоцитарных препаратов способен повлиять на риск развития КН у пациентов с ФП, не переносивших ранее ИИ. В этой связи несомненный интерес представляют результаты ретроспективного исследования, проделанного на основе популяционного регистра случаев ОНМК в Швеции [56]. Авторы исследования смогли установить, что применение антикоагулянтов пациента и с ФП позволяет снизить риск развития не только острого ИИ, но и деменции. Вместе с тем, принимая во внимание методологические сложности организации такого рода исследования, в частности, потребность в длительном наблюдении за достаточно большой когортой пациентов, отмечается острая потребность в проведении таких исследований [101, 149].

Получены также данные о том, что систематическое применение антикоагулянтов у пациентов с ФП позволяет снизить вероятность развития тяжелых КН и деменции примерно на 54% [81]. При этом неременным требованием является именно регулярный прием антикоагулянтных препаратов. Интересно, что, по мнению авторов исследования, протективный

эффект терапии в отношении риска развития деменции не связан со снижением вероятности развития кардиоэмболического ИИ.

Уже получены данные о влиянии приема пероральных антикоагулянтов – прямых ингибиторов тромбина или Ха фактора не только на риск возникновения кардиоэмболических осложнений, но и на вероятность развития деменции. Так, сравнению эффективности варфарина и прямых ингибиторов тромбина или Ха фактора было посвящено исследование, в которое по методу «случай-контроль» были отобраны 5254 пациента с ФП, которые получали ту или иную терапию [115]. При контрольном обследовании уже через 243 дня было установлено, что применение прямых ингибиторов тромбина сопровождалось значительно меньшим риском развития тяжелых когнитивных нарушений, чем применение варфарина (0,3% и 0,7%; $p=0,03$). Вместе с тем, не все исследования смогли подтвердить столь значимые различия режимов антикоагулянтной терапии. Так, результаты Датского национального когортного исследования, одной из задач которого явилось установления степени снижения риска КН у пациентов с ФП при использовании различных антикоагулянтных препаратов, показали, что частота развития деменции не различалась достоверным образом при приеме варфарина или прямых оральных антикоагулянтов [197].

Обнадеживающие результаты были получены в итоге ретроспективного когортного исследования (Великобритания, 2000-2017 гг.) [90, 162], в которое были включены 84.521 больной с ФП без КН, из которых 35.245 получали оральные антикоагулянты, 29.282 – антиагрегантные препараты и 49.276 не получали антитромбоцитарной терапии. После 5,9 лет наблюдения у 5.295 больных развились КН/деменция. Применение оральных антикоагулянтов сопровождалось меньшим риском развития КРН по сравнению с больными не получавшими терапии (ОР 0,90; 95% ДИ 0,85-0,95; $p<0,001$) или получавшими антиагреганты (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79-0,90; $p<0,001$). Примечательно, что отсутствовали различия риска развития КН на фоне приема варфарина или

оральных антикоагулянтов (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70-1,14; $p=0,373$), тогда как двойная терапия (антикоагулянт и антиагрегант) оказалась (ОР 1,17; 95% ДИ 1,05-1,31; $p=0,006$).

Серьезной проблемой, ограничивающей эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов в ФП, является ее недостаточно частое назначение у пациентов наиболее пожилого возраста [80, 82, 113]. Это обусловлено рядом причин, включая невысокую приверженность к систематическому лечению у данного контингента пациентов, а также с необходимостью постоянного мониторинга показателей гемостаза при применении препаратов – антагонистов витамина К (варфарин и его аналоги). Вполне вероятно, что с более широким применением новых оральных антикоагулянтов (неантагонистов витамина К), не требующих лабораторного контроля влияния на показатели системы гемостаза, окажется способным повысить приверженность проводимой терапии и в полной мере реализовать прогностический эффект указанных препаратов в отношении предупреждения деменции [184].

В целом, отсутствие антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП является причиной неблагоприятного течения заболевания и высокого риска развития осложнений. Так, в одно из исследований были включены 16.696 пациентов с ФП, изначально получавших антагонисты витамина К (среднее значение $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ – 4,3 балла), среди которых 489 перенесли ИИ/ТИА; группу сравнения составили 2.137 человек [155]. По сравнению с пациентами, принимавшими варфарин, избыточное количество эпизодов острой церебральной ишемии у больных, прекративших лечение в течение первого года после установления диагноза ФП, составило 2,29 (95% ДИ, 0,98–3,90) на 100 чел/лет или один дополнительный случай ИИ/ТИА на 43 пациента в год; у больных, прекративших антикоагулянтную терапию более чем через один год, дополнительное число ИИ/ТИА составило 1,43 (95% ДИ, 0,97–1,88) на 100 чел/лет или один дополнительный случай ИИ/ТИА на 70 пациентов в год.

Полученные данные подтверждают более высокий риск цереброваскулярных осложнений у пациентов с ФП, не получающих антикоагулянтной терапии (в т.ч., и тяжелой деменции), который особенно высок в первый год после выявления ФП.

Серьезную проблему для назначения профилактической антикоагулянтной терапии у больных с ФП и ее продолжения, являются коморбидные состояния. Для изучения данной проблемы было предпринято исследование, в которое были включены 48.545, страдающих ФП, проживающих в учреждениях по уходу за пожилыми инвалидами [124]. Важными факторами, препятствующими продолжению антикоагулянтной терапии, оказались риск внезапных падений (ОШ=1,91; 95% ДИ 1,66-2,20), зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, снижение индекса массы тела менее 18,5 кг/м² (на 55 и 68%). Результаты исследования продемонстрировали наличие серьезной проблемы невозможности/значительно повышения риска геморрагических осложнений (в т.ч. – интракраниальных), несмотря на наличие установленных показаний (определялись в соответствии со шкалой CHA₂DS₂).

Если возможность снижения риска развития КН и деменции у пациентов с ФП за счет применения антикоагулянтов на сегодняшний день, в целом, считается доказанной, то более сложным является вопрос об эффективности и безопасности проведения такого рода терапии у пациентов с ФП и сформировавшейся деменцией. Изучению этого вопроса было посвящено популяционное исследование (2011-2017 гг.), в которое были включены 2399 пациентов с ФП и деменцией, которым впервые были назначены пероральные антикоагулянты (42%) или варфарин (58%) [90, 162]. Оказалось, что в обеих группах риск развития ТИА, ИИ и системных эмболий оказался идентичным, количество интракраниальных кровоизлияний оказалось ниже у больных, получавших пероральные антикоагулянты (ОШ 0,27, 95% ДИ 0,08-0,86; абсолютная разница рисков (ARR) -5,2, 95% ДИ 6,5, -1,0, на 1000 чел/лет). С

другой стороны, у пациентов, получавших варфарин, реже встречались желудочные кровотечения (ОШ 2,11, 95% ДИ 1,30-3,42; ИРР 14,8, 95% ДИ 4,0- 32,4, на 1000 чел/лет), а также была ниже смертность, обусловленная различными причинами (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,60 – 2,65; АРР 53,0, 95% ДИ 30,2 – 82,8 на 1000 чел/лет). Учитывая полученные сведения о различном распределении рисков кровотечений различной локализации, авторы не исключают возможной роли неоднородности включенных в исследование больных, что требует проведения дальнейших исследований. Следует также отметить, что не учитывались такие факторы, как степень когнитивного снижения, организация повседневной помощи больным, контроль приема препаратов, степень риска падений, способные ограничивать проведение эффективной терапии у пациентов с деменцией. Вместе с тем, имеются данные о том, что наличие развернутой деменции является противопоказанием для проведения антикоагулянтной терапии [56. 93], при этом отсутствие таковой у пациентов с ФП, перенесших ИИ приводит к практически двукратному повышению вероятности наступления фатального исхода и повторного ИИ [105]. Требуется изучение вопроса о том, како уровень КН является противопоказанием для проведения антикоагулянтной терапии. В целом, для пациентов с грубыми КН (деменция), нуждающимися в постоянном приеме лекарственных препаратов с целью предупреждения повторного ИИ, характерна низкая частоты назначения не только антикоагулянтов, но и антигипертензивных препаратов (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,49-0,67) и статинов (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,50-0,66) (национальные регистры SveDem и Riksstroke, 2007-2014 гг, Швеция) [229].

Одним из путей решения проблемы низкой приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов с КН и деменцией является применение пероральных антикоагулянтов, но не антагонистов витамина К. проводимая такого рода терапия, не требующая постоянного контроля состояния системы гемостаза, способна снизить риск серьезных

тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Так, был проведен ретроспективный анализ баз данных пациентов (Hospital Episodes Statistics и Clinical Practice Research Datalink), целью которого было изучение факторы, с отсутствием назначения пероральных антикоагулянтов у пациентов с впервые выявленной неклапанной ФП, страдающих деменцией [47]. Всего в исследование были включены 1.090 пациентов (средний возраст - 84,9 г., 42,6% мужчин, 397 (36,4%) из которых были назначены антикоагулянты (693, 63,6% антикоагулянты не получали на протяжении 12 мес после выявления ФП), у 97% средние значения по шкале CHADS-VASc > 2. Пациенты, не получавшие антикоагулянты – представители женского пола, они имели меньшую массу тела и ИМТ, ранее перенесли желудочно-кишечного кровотечения и/или имели поражение желудочно-кишечного тракта, принимали НПВП. С неназначением антикоагулянтов оказались связаны эпизоды падений в анамнезе (OR = 0,76; 95% ДИ 0,58-0,98), предшествующее большое кровотечение (OR = 0,56; 95% ДИ 0,43= 0,73), проживание в доме престарелых (OR = 0,47; 95% ДИ 0,30-0,74). Наличие этих факторов может объяснить отсутствие антитромбоцитарной терапии, однако, позволяет считать, что учет факторов риска осложнений терапии и их коррекция способны сделать терапию более распространенной и безопасной.

Учитывая несомненную пользу применения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП как в отношении снижения риска развития кардиоэмболического ИИ и, вероятно, деменции, следует иметь в виду, что у ряда больных, получающих антикоагулянты и не переносивших симптомного внутричерепного кровоизлияния, возможно развития асимптомных церебральных микрокровоизлияний, ассоциированных с повышенным риском как внутричерепных макрокровоизлияний, так и КН [111, 222].

Имеются отдельные сообщения о применении препаратов, оказывающих положительное воздействие на метаболизм головного мозга в составе комплексной терапии пациентов с ФП, с целью предупреждения КН или

уменьшения степени их выраженности [1]. К сожалению, несмотря на обнадеживающие результаты ряда из них, мощность таких исследований недостаточна для того, чтобы сделать однозначный вывод об их эффективности и сформулировать клинические рекомендации по их практическому применению.

Принимая во внимание, что на сегодняшний день одним из наиболее эффективных методов лечения пациентов с ФП является устранение эктопических очагов патологической активности (абляция), проводились исследования, посвященное изучению влияния оперативного лечения ФП на состояние КФ. Так, исследование MACRA было проведено как раз с целью оценки воздействия абляции на состояние КФ у больных с пароксизмальной формой ФП [110]. Авторами было установлено, что вне зависимости от исходной тяжести нарушений сердечного ритма и исходов оперативного вмешательства, результаты выполнения нейропсихологического тестирования свидетельствовали о полной их сохранности.

Принимая во внимание установленную связь между расстройствами сердечного ритма и риском развития КН и деменции, было предпринято исследование, в которое были включены 4212 больных с ФП, которым была проведена радиочастотная абляция с целью восстановления синусового ритма сердца [110]. Группу сравнения составили 16.846 сопоставимых по возрасту и половой принадлежности больных с ФП, которым абляция не проводилась. Авторами было установлено, что проведение хирургического восстановления сердечного ритма было связано с достоверно меньшим риском развития деменции (0,2% и 0,9% соответственно). Интересно, что авторы данного исследования отметили снижение частоты случаев развития деменции, связанной с БА, что позволяет обсуждать и другие, не связанные с нарушением мозгового кровообращения, механизмы развития деменции у пациентов с ФП. Следует, однако, отметить, что не все исследования позволили установить

связь между хирургическим восстановлением нормального ритма сердца и снижением риска развития деменции [66, 158].

Вместе с тем, в ряде случаев возможны церебральные тромбоэмболические осложнения операции абляции и кардиоверсии, которые, как считается, обусловлены преходящей механической дисфункцией левого предсердия и его ушка (т.н. феномен ступорирования, от англ. stunning - оглушенный) [12]. Возможными механизмами развития оглушения являются тахизависимая предсердная кардиомиопатия, накопление в цитозоле кардиомиоцитов ионов кальция и гибернация предсердий. Считается, что ступорирование предсердий наблюдается у 38–80% пациентов, сопровождаясь повышением риска образования тромба в ушке левого предсердия после кардиоверсии, являясь причиной т.н. нормализационных тромбоэмболий после восстановления нормального сердечного ритма [3]. Риск такого рода осложнений повышен у пациентов с сахарным диабетом, АГ, перенесенными ранее эпизодами острой церебральной ишемии.

Принимая во внимание недостаточную эффективность регистрации ЭКГ на протяжении ограниченного периода времени для диагностики ФП, в особенности – пароксизмальной, предпринимаются попытки создания новых технологий, обеспечивающих качественное длительное мониторирование частоты сердечных сокращений. Принципиально важным является то, что такое исследование дает исключительно ценную информацию о состоянии сердечного ритма в естественных условиях, с привычным для индивидуума уровнем физических и эмоциональных нагрузок. Так, в ходе рандомизированного исследования mSToPS (включено 2.659 респондентов с факторами риска ФП) для мониторирования ЭКГ использовались съемные переносные устройства [201]. У больных основной группы сердечный ритм регистрировали на протяжении двух недель непосредственно после обращений, в группе сравнения - через 16 нед. Оказалось что раннее мониторирование обеспечивало выявление ФП в 3,9% случаев, тогда как

отсроченное – только в 0,9% (абсолютная разница составила 3,0%, 95% ДИ 1,8-4,1 %).

Несомненный интерес вызывает возможность применения современных интернет-технологий для своевременного выявления нарушений сердечного ритма. Так, представлены результаты исследования (Южная Корея, $n=2422$), применение у которых одноканального ЭКГ-устройства, работающего в автономном режиме и связанного со смартфоном, позволило у 124 выявить ФП, при этом у 65.8% (95% ДИ: 54.3-75.6) она была выявлена впервые [62, 126]. Положительная предсказательная значимость предложенного метода составила 58,9% (95% CI: 50.1-67.1). По мнению авторов исследования, широкое применение аналогичных устройств способно обеспечить раннюю диагностику ФП и предупреждение ее тяжелых осложнений. Аналогичные исследования проведены и в других регионах, при этом автоматическое мониторирование сердечного ритма при помощи мобильных устройств, обеспечивающее непрерывный анализ информации и принятие экстренных решений ассоциированы со значительным клиническим эффектом [43, 58, 98]. Также предложены аппараты для амбулаторного измерения АД, в которые интегрирован модуль для автоматической детекции нарушений сердечного ритма, в том числе, ФП, которые хорошо зарекомендовали себя у пожилых пациентов [220]. Широкое внедрение в повседневную клиническую практику такого рода устройств способно не только повысить качество диагностики ФП, но и в значительной степени изменить существующие представления о распространенности данного состояния в популяции, а также ассоциации ФП с другими заболеваниями. Вместе с тем, на сегодняшний день не все исследования подтвердили целесообразность начала антикоагулянтной терапии после выявления эпизодических нарушений сердечного ритма, в частности, пароксизмальной формы ФП в условиях длительного мониторирования, в особенности, у пациентов с низким риском кардиоэмболического синдрома [201]. Дальнейшие рандомизированные

перспективные исследования позволят ответить на вопрос о целесообразности лекарственной терапии в данных условиях.

Резюме

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнения существование связи между наличием у пациента ФП и развитием КН. Вместе с тем, существует целый ряд вопросов, требующих своего уточнения. В частности, необходимым представляется уточнение конкретных механизмов развития КН при ФП с учетом роли развития асимптомных инфарктов миокарда, снижения сократительной способности миокарда, поражения артерий малого калибра различного генеза (болезнь малых сосудов). Необходимым является изучение состояния КФ у пациентов с ФП, страдающих коморбидными заболеваниями (АГ, сахарный диабет и пр.). Особый интерес представляет вопрос о семиотике КН у рассматриваемого контингента больных, в частности, о преобладающем поражении КФ той или иной модальности, а также о связи между КН и нейровизуализационными особенностями мозгового вещества. Важно, что такого рода исследования в Российской Федерации ранее не проводились. Также требует изучения вопрос о влиянии антитромбоцитарной терапии на риск развития КН и его прогрессирования у пациентов нашей страны, т.к. такого рода исследования также ранее не проводились.

Глава 2

Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных больных

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 когнитивные нарушения, 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 когнитивных нарушений диагностировали при выполнении теста MMSE с показателями менее 24 баллов (умеренные когнитивные нарушения, УКР) [20, 35, 63]. Включенные в исследование больные соответствовали следующим критериям:

Критерии включения в исследование:

1. Возраст больных от 45 до 75 лет
2. Наличие неклапанной ФП, подтвержденной результатами регистрации ЭКГ или холтеровского мониторирования
3. Подписанное добровольное согласие на участие в исследовании

Критерии невключения в исследование

1. Острые травматические, воспалительные и иные органические поражения головного мозга со стойким остаточным неврологическим дефицитом.
2. Новообразования головного мозга.
3. Последствия травматических и воспалительных поражений головного мозга различной давности
4. Острый инфаркт миокарда с возникновением ФП
5. ФП, связанная с патологией щитовидной железы
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Нежелание или отказ больного от участия в исследовании

Клиническое обследование включало оценку общего соматического, кардиологического и неврологического статуса и нейропсихологическое тестирование. При исследовании кардиологического статуса оценивали наличие жалоб на ощущение усиленного сердцебиения, «трепетания сердца», эпизодов общей слабости, обморочных/предобморочных состояний, снижения толерантности физических нагрузок, одышки (в покое и при физической нагрузке). Регистрировали частоту и эпизодичность указанных проявлений.

Все полученные данные заносили в оригинальную, специально разработанную для данного исследования регистрационную форму с полуколичественной оценкой каждого из показателей. В последующем информация заносилась в электронную базу данных SPSS 19.0 для проведения статистического анализа материала.

В соответствии с принятыми в настоящее время критериями [56, 99], выделяли следующие виды ФП:

- пароксизмальная ФП – приступы ФП, которые заканчиваются самопроизвольно или при проведении соответствующей терапии и на протяжении 7 сут. При последующем анализе учитывали длительность приступа и количество зарегистрированных приступов

- постоянная (персистирующая) ФП – продолжительность ФП составляет более 7 сут; для восстановления синусового ритма требуется проведение лекарственной терапии или кардиоверсии. В том случае, если у больного ранее выявлялась постоянная форма ФП, а в последующем – пароксизмальная, расценивались как прогрессирование заболевания.

- длительная ФП – ФП, продолжающаяся на протяжении не менее 12 мес

- перманентная форма ФП – длительно существующая ФП, выделение которой обусловлено решением самого больного и лечащего врача отказаться от попыток контроля/восстановление синусового сердечного ритма.

Диагностика артериальной гипертензии (АГ) проводилась в соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций Минздрава России с учетом обновлений Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации гипертензии. Учитывались длительность течения АГ, характер ее течения, наличие эпизодов артериальной гипо- и гипертензии, эффективность медикаментозной и немедикаментозной коррекции уровня АД.

Диагноз СД устанавливался в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Учитывались длительность течения СД, эффективность контроля гликемии, наличие эпизодов гипер- и гликемии, характер медикаментозной и нелекарственной терапии. Критерием неудовлетворительной компенсации СД считали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) более 9%.

Методы обследования

Нейропсихологическое тестирование

Нейропсихологическое тестирование включало обследование с использованием опросников MMSE, MoCA, теста Шульте, батареи лобной дисфункции и теста рисования часов.

Опросник MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса) - наиболее часто используемый тест для оценки состояния когнитивных функций [56]. Позволяет оценить память, речевые функции, ориентировку, уровень концентрации внимания. Имеет ограничения у обследуемых с исходно высоким уровнем интеллекта - при умеренных КН суммарный балл у них может соответствовать нормальным значениям [6, 13, 18]. Суммарный балл рассчитывают путем суммирования результатов по каждому из пунктов, максимальное значение - 30 баллов (нормальное состояние когнитивных функций). Соответственно, чем ниже суммарный балл, тем более выражены КН [8, 19].

Значение 28-30 баллов расценивается как отсутствие когнитивных нарушений, 26-27 баллов - легкие когнитивные нарушения КН (ЛКН), 24-25

баллов – умеренные когнитивные нарушения (УКН), 20-23 балла – деменция легкой степени, 11-19 баллов – деменция умеренной степени, менее 10 баллов – тяжелая деменция.

MoCA (Монреальская шкала когнитивной оценки) предложена для скрининга додементных КН [87]. Позволяет оценить такие когнитивные функции, как память, речь, внимание и концентрацию, исполнительные оптико-пространственную деятельность и пр. Обследование занимает приблизительно 10 мин, максимальная сумма баллов – 30, значение более 26 баллов соответствует норм. Валидационные исследования продемонстрировали 80% чувствительность опросника MoCA для выявления ЛКН, что значительно выше, чем у опросника MMSE [102]. Чувствительность и специфичность MoCa для скрининга додементных КН при результатах выполнения тестов MMSE более 26 баллов составляет 90% и 87% соответственно [177].

Тест рисования часов (ТРЧ) имеет высокую чувствительность в отношении диагностики диспраксических расстройств [9, 98]. В соответствии с рекомендациями по проведению исследования, испытуемого просят нарисовать круглые циферблат часов с цифрами, указав стрелками заданное время. Оценка результатов выполнения теста производится по 10-балльной шкале. Анализ результатов выполнения ТРЧ позволяет оценить функционирование лобных и теменных долей, выявив пространственные нарушения [8, 12]. Правильно расставленные стрелки часов свидетельствуют о наличии лобной дисфункции, т. е., позволяют выявить трудности организации деятельности, тогда как затруднения при расположении стрелок свидетельствуют преимущественно о пространственных нарушениях [10, 80].

Батарея лобной дисфункции (БЛД) позволяет оценить состояние способности обобщения, динамического праксиса, беглости речи и внимания [17]. Тест позволяет выявить дисрегуляторные нарушения, типичные для поражения лобных долей. Результаты выполнения теста в 12-16 баллов

соответствует легкой лобной дисфункции и могут наблюдаться при наличии у пациента УКР [8, 14].

Пробу Шульте используют для оценки темпа сенсомоторных реакций, устойчивости внимания. Обследуемый должен максимально быстро найти и расставить в правильном порядке произвольно расположенные числа от 1 до 25 на пяти таблицах. Для оценки сравнивают значение времени, затраченного на заполнения каждой таблицы, которое в норме составляет около 40 сек на каждую из таблиц [14, 28]. Больных с выраженными КН затрачивают на выполнение теста с одной таблицей до 2-3 мин. Одновременно оцениваются истощаемость внимания и характер включения в задания. Увеличение времени на обработку каждой последующей таблицы указывает на повышенную истощаемость внимания, напротив, уменьшение затрачиваемого времени при последующих попытках свидетельствует о сложности включения в задание [9, 16, 194].

В соответствии с поставленными целью и задачами, больные были разделены на группы с умеренными КН (УКН) и без КН. Критериями УКН были приняты наличие КН, на которые указывал сам пациента или его близкие; сведения о снижении когнитивных функций пациента по сравнению с более высоким исходным уровнем, полученные от самого пациента или его близких; объективные подтверждения нарушения когнитивных функций, полученные при нейропсихологическом тестировании; отсутствие значимых нарушений при выполнении привычных для больного видов повседневной деятельности при возможном нарушении сложных типов деятельности; отсутствие деменции [9, 17, 29]. В соответствии с существующими отечественными рекомендациями, для подтверждения диагноза УКН использовали шкалу MMSE, при этом подтверждением диагноза служили значения менее 24 баллов.

2.2. Инструментальные методы обследования больных

Электрокардиография

Скрининговая регистрация ЭКГ использовалась вследствие того, что метод имеет определенную диагностическую ценность для выявления ФП. Так, по данным обзора, представленного USPSTF (*англ.*: United States Preventive Services Task Force), в основу которого был положен анализ результатов 17 рандомизированных и обсервационных исследований (135.300 пациентов в возрасте старше 65 лет) скрининговая ЭКГ позволяет выявить ФП чаще, чем при ее отсутствии (выявление на основании обращения пациента с соответствующими жалобами) – 2,8 и 0,6% соответственно [90]. ЭКГ-критериями ФП принимали отсутствие повторяющихся паттернов комплекса QRS, длительность интервалов P-P менее 200 мсек [56].

Вместе с тем, систематическое проведение скрининговых ЭКГ не повышает эффективности диагностики (оценивалась частота выявленных случаев ФП) по сравнению с рутинным клиническим обследованием, включающей пальпаторное исследование пульса. В связи с этим ценность скрининговых регистраций ЭКГ в настоящее время представляется недостаточно высокой [198]. Большую диагностическую ценность имеет скрининговое обследование у пациентов с повышенным риском развития ФП – у больных с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, в возрасте старше 65 лет и пр. [69]. Исходя из сказанного, для выявления ФП у обследованных больных нами проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием прибора «Валента» (Россия).

ЭКГ исследование проводили на 6-канальном электрокардиографе CARDIOVITAT-2 (Shillerag, Швейцария) с регистрацией 12 отведений с одновременной обработкой сигнала. Оценивались характер сердечного ритма и проводимости, их выраженность и форму, наличие и выраженность признаков острой ишемии миокарда, его рубцовых, наличие признаков

гипертрофии миокарда, явлений нарушения внутрисердечной проводимости и их выраженность.

Регистрация суточного мониторирования АД выполнялась с применением монитора МДП-НС-02с (ДМС Передовые Технологии, Россия) осциллометрическим методом. Диапазон измерения АД в автоматическом режиме в пределах 20-280 мм рт. ст. Суточное мониторирование ЭКГ проводили с применением монитора (ДМС Передовые Технологии, Россия). Непрерывная регистрация ЭКГ проводилась в трех 59 отведениях при входном напряжении 0,05-10 мВ, входном импедансе >20Мом и силе постоянного тока в цепи пациента <0, 1 мкА. Последующая за регистрацией обработка материала проводилась на комплексе анализатора на базе IBM совместимого компьютера и программного обеспечения производителя. Диапазон измерения частоты сердечных сокращений - 30-240 уд. в мин.

МРТ головного мозга проводилось на аппарате Philips Achieva (напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с использованием следующих импульсных последовательностей в сагиттальных, фронтальных и аксиальных проекциях с толщиной среза 5 мм: T1-SE (TR=135 мсек, TE=18 мсек, FA=80 град), матрица 512x512; T2-SE (TR=4443 мсек, TE=100 мсек, FA=180 град), матрица 512x512; Flair (англ.: Fluid Attenuation Inversion Recovery) (TR=11000 мсек, TE=140 мсек, FA=150 град.), матрица 256x256.

Для диагностики и полуколичественной оценки результатов МРТ головного мозга использовали молифицированные критерии STRIVE [45, 225]. Оценивалось наличие недавних («свежих») лакунарных инфарктом головного мозга гиперинтенсивных на T2 и гипоинтенсивных – на T1 изображении, наиболее значимым диагностическими критериями их выявления являлись наличие гиперинтенсивного сигнала 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 [202]. С целью дифференциальной диагностики с расширением периваскулярных пространств учитывали форму, локализацию и размер очагов [49]. Принимали во внимание, что периваскулярные пространства имеют размер менее 2 мм, округлую или линейную форму, тогда как зоны области лакунарных инфарктов имеют клиновидную форму, как правило, локализованы асимметрично [78].

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ, прежнее название – лейкоареоз) определяли как наличие сигнала повышенной гиперинтенсивности на T2 и FLAIR изображении. Выраженность ГИБВ оценивали полуколичественно на основании шкалы Fazekas по 4-м градациям суммарно в глубинном белом и перивентрикулярном белом веществе. За 0 баллов принимали отсутствие изменений; 1 балл – изменения, ограниченные только передними или задними перивентрикулярными областями; 2 балла – перивентрикулярные изменения белого вещества в передних и задних отделах; 3 балла – протяженные гиперинтенсивные области изменения; 4 балла – нерегулярные зоны гиперинтенсивного сигнала, которые распространяются на глубинные отделы белого вещества больших полушарий [89].

Расширение периваскулярных пространств 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, которые были гиперинтенсивными на T2 и гипоинтенсивными – на T1 изображениях. Отличительной особенностью их являлось отсутствие гиперинтенсивного ободка по периферии. Принимали, что перфорирующие артерии направлены перпендикулярно поверхности головного мозга, их диаметр - 1 -2 мм, плотность пространств соответствует цереброспинальной жидкости (гипо- на T1 и гиперинтенсивные на T2 изображении). Степень выраженности расширенных периваскулярных пространств оценивали полуколичественно в баллах – 0 баллов (нет расширенных периваскулярных пространств, РПВ), 1 балл - менее 10 РПВ, 2

балла - 10-20 РПВ, 3 балла – 21-40 РПВ, 4 балла – более 40 РПВ [163]. Микрокровоизлияния определяли как круглые/овальные диаметром не более 10 мм образования, при проведении исследования в режиме SWI.

Состояние желудочковой системы головного мозга, отражающей выраженность атрофического процесса, оценивали на основании определения индекса передних рогов (ИПР), индекса боковых желудочков (ИБЖ) и индекса площади боковых желудочков (ИПБЖ) [29]. ИПР - отношение наиболее удаленных участков передних рогов к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на соответствующем уровне. ИБЖ - отношение расстояния от наиболее удаленного от костей свода черепа края тела бокового желудочка к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на соответствующем уровне. ИПБЖ - отношение площади боковых желудочков к площади головного мозга на уровне отверстия Монро [den Heijer]. Полуколичественная оценка изображений МРТ проводилась с использованием программного обеспечения Dicom Viewer 2.0.

Ультразвуковая доплерография

Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) проводилось на аппарате Toshiba Aplio XM (Toshiba, Япония). 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). Исследование проводилось на ультразвуковой системе Philips HD7XE (Philips Medical Systems, Нидерланды), в соответствии со стандартным протоколом. Для оценки состояния кровотока проводились двух- и трехмерная визуализация, использовали M-режим, цветное картирование,

анатомический М-режим. Применяли линейные и секторные датчики, а также датчики с линейной конвексной матрицей.

При выполнении обследования пациент находился в положении на спине лежа, с незначительно приподнятым кверху подбородком. Для исследования позвоночных артерий (ПА) датчик устанавливался в проекции сегментов V1 (от подключичной артерии до входа ПА в костный канал артерии в шейных позвонков) и V2 (в костном канале, расположенном в поперечных отростках третьего - шестого шейных позвонков).

Допплеровская визуализация тканей подразумевала применение режима цветового доплеровского картирования, с использованием цветовой кодировки для отображения направления и состояния сосудов мозга. Доплеровское исследование одновременно включала импульсно-волновую доплеровскую визуализацию тканей с целью установления скорости движения стенки сосуда. Доплеровская визуализация была возможна в случае использования секторных датчиков, использовалась в комбинированных или дуплексных режимах в сочетании с режимом 2D, цветового доплеровского картирования, а также доплеровской цветовой визуализации тканей. Характеристиками полученной УЗДГ, отражавшими изменения кровотока по изучаемому сосуду в разные фазы сердечного цикла, оказались - линейная скорость кровотока (см/с), систолическая максимальная (пиковая) и диастолическая линейная скорость (см/с). Также вычислялись такие показатели, как систоло-диастолический индекс, показатели цереброваскулярной реактивности и циркулярного сопротивления, коэффициент асимметрии. Учитывалось, что изменение, в частности, повышение значений указанных индексов, свидетельствует об увеличении периферического сосудистого сопротивления различной причины. Снижение индекса сосудистого сопротивления свидетельствует об уменьшении периферического сосудистого сопротивления. Пульсационный индекс представляет собой отношение разности пиковых систолической и

диастолической скоростей к средней скорости кровотока. При проведении УЗДГ также оценивались гемодинамическая значимость стенозирующих поражений магистральных артерий головы и оказываемое ими на церебральную гемодинамику влияние.

Принимали во внимание, что ранние стадии атеросклеротического поражения церебральных артерий могут проявляться выявлялось прежде всего локальным утолщением интимы и меди артерий в наряду с экзогенными образованиями в просвете артерии. Распределение степени стенозирующего поражения ВСА на основании результатов УЗДГ и дуплексного сканирования включало следующие градации - норма - отсутствие гемодинамически значимых препятствий кровотоку, менее 50% – легкий стеноз, 50-69% - умеренный стеноз, 70%-99% - критический стеноз, более 99% – окклюзия сосуда.

Лабораторные обследования включало клинический анализ крови с определением абсолютного и относительного количества клеток белой крови, СОЭ на гематологических анализаторах Medonic M согласно в соответствии с установленным программным обеспечением производителя. Биохимическое обследование включало определение липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), концентрацию в крови общего белка и его фракций, глюкозы, билирубина, мочевины, креатинина ферментов АСТ и АЛТ, а также калия и натрия. Биохимические показатели получали на анализаторе Mindray BS-400 (Китай) и использованием реактивов производителя. Исследование свёртывающей системы крови включало определение концентрации фибриногена, протромбинового индекса (международного нормализованного отношения), активированного частичного тромбинового времени.

Статистический анализ результатов

Статистический анализ полученных данным 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. С целью анализа количественных показателей, характеризующихся нормальным распределением, применяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (s) и 95% доверительный интервал (ДИ) для показателя M . Для представления показателей, имеющих количественные параметры с ненормальным распределением, использовали 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. В случае сопоставления 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.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

3.1. Результаты клинического и нейропсихологического обследования наблюдавшихся больных

3.1.1. Результаты обследования больных в зависимости от наличия когнитивных нарушений

В соответствии с поставленными задачами были выделены 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 когнитивные нарушения, 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 (таблица 3.1). Наличие когнитивных нарушений диагностировали при выполнении теста MMSE с показателями менее 24 баллов (умеренные когнитивные нарушения, УКР) [35, 48, 195].

При анализе основных клинико-демографических характеристик обследованных больных оказалось, что между группами отсутствовали существенные различия по представленности пациентов различного пола, больные 1-ой группы были несколько старше, однако, различия не носили достоверного характера (таблица 3.1).

У пациентов 1-ой группы достоверно чаще встречались АГ, СД 2 типа, а также их сочетание. Также у больных 1-ой группы достоверно чаще встречались 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 между группами не носили достоверного характера, $p>0,05$).

Таблица 3.1
Основные клинико-демографические характеристики
обследованных 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±8,4	61,8±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

Примечание: полужирным тут и далее отмечены статистически значимые различия между группами

Острые нарушения мозгового кровообращения (ТИА, ИИ, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, острая смерть от сосудистых заболеваний) у ближайших родственников, перенесенные в молодом возрасте, также с равной частотой встречались в двух группах пациентов (n=8 (16,7%) и 9 (n=16,1%) соответственно (p>0,05)

При анализе характера сопутствующих соматических заболеваний, оказалось, что у больных двух групп отсутствовали статистически значимые различий частоты хронических заболеваний легочной системы, болезни почек, желчевыводящих путей, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аллергических реакций (таблица 3.2). Анализ анамнестических сведений не позволил установить связи между течением указанных заболеваний и возникновением ФП или выявлением неврологической симптоматики. По поводу соматических заболеваний все пациенты получали плановую медикаментозную терапию. Никому из наблюдавшихся больных на

протяжении всего периода исследования не потребовалось проведения оперативного вмешательства по поводу каких-либо соматических или неврологических (нейрохирургических) заболеваний.

Таблица 3.2.

Сопутствующие соматические заболевания у наблюдавшихся пациентов (n, (%))

Показатели	1-я группа, n=48	2-я группа, n=56	P
Хроническое обструктивное заболевание легких	11 (22,9%)	16 (28,6%)	0,241
Хронический гастрит	10 (20,8%)	13 (23,2%)	0,098
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	3 (6,3%)	5 (8,9%)	0,079
Хронический холецистит	5 (10,4%)	5 (8,9%)	0,78
Хронические ревматические заболевания	1 (2,1%)	2 (3,4%)	0,083
Хроническая болезнь почек	4 (8,3%)	56 (10,7%)	0,077
Аллергические заболевания	6 (12,5%)	8 (14,3%)	0,079

При анализе характера и тяжести течения АГ, оказалось, что уровень среднего САД у больных основной группы был несколько выше, чем во 2-ой, хотя различия не носили достоверного характера (таблица 3.3). Более выраженные различия отмечены в отношении величины среднего САД, уровень которого оказался достоверно выше у больных 1-ой группы ($p < 0,004$), что позволяет говорить о преобладании систолической АГ у пациентов 1-ой группы.

Таблица 3.3.

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±6,7	14,5±7,9	0,123
Среднее САД (мм рт. ст.)	151,6±8,9	139,3±9,6	0,004
Среднее ДАД (мм рт. ст.)	98,4±6,2	81,5±5,6	0,07
Максимальное АД (мм.рт.ст.)	195,9±16,8	178,4±14,1	0,032
Отсутствие адекватной антигипертензивной терапии, n (%)*	17 (34,5%)	15 (28,6%)	0,002

*Примечание: * - в качестве отсутствия адекватной антигипертензивной терапии рассматривалось недостижения целевых цифр АД вследствие несистематического лечения, низкой приверженности лечению, неадекватных дозировок и/или комбинаций антигипертензивных препаратов*

Длительность течения АГ оказалась незначительно большей у пациентов 2-ой группы, однако, различия не носили достоверного характера. Среди пациентов обеих групп частота случаев АГ нарастала с возрастом, достигая 86,8% у пациентов старше 60 лет. АГ была выявлена у 56,7% и 64,6% женщин и у 84,3% и 76,5% мужчин 1-ой и 2-ой групп (статистически значимые различия между группами отсутствовали). Длительность течения АГ от 1 до 5 лет имела место у 36,3% и 45,3% ($p < 0,05$) респондентов, от 5 до 10 лет – у 42,3% и 39,4% , более 10 лет – у 21,4% и 14,3% ($p < 0,05$) у пациентов 1-ой и 2-ой групп соответственно. Т.о., среди больных 1-ой группы достоверно чаще встречались пациенты с более длительным, с во 2-ой группе – менее длительным анамнезом АГ.

Также следует отметить, что у пациентов 1-ой группы чаще имело место кризовое течение АГ – у 12 (25,0%) по сравнению с пациентами 2-ой группы (10, 17,9%; $p < 0,05$). Примерно у половины больных (48,7%) при гипертонических проводились госпитализации с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, однако по результатам клинического и инструментального обследования (в первую очередь, с использованием методов нейровизуализации) диагноз инсульта был исключен.

В качестве критерия отсутствия антигипертензивной терапии принимали полное отсутствие медикаментозного лечения, несистематический прием антигипертензивных препаратов (пациент не обращался к врачу по поводу АГ или отказывался от приема рекомендованной терапии), применение неоптимальных комбинаций и/или дозировок антигипертензивных препаратов, а также случаи, когда пациенты, принимая антигипертензивные

препараты, не добивались клинического эффекта и уровень артериального давления не достигал целевых показателей. Как продемонстрировали результаты исследования, среди больных 1-ой группы число не получавших адекватной антигипертензивной терапии оказалось достоверно выше ($p<0,002$).

При анализе характера течения СД 2 типа оказалось, что длительность течения заболевания оказалась достоверно выше у пациентов 1-ой группы ($p<0,04$; таблица 3.4), также у больных 1-ой группы достоверно чаще наблюдались гипогликемические состояния ($p<0,04$). Результаты исследования уровня гликемии показали, что у пациентов 1-ой группы достоверно выше был уровень гликированного гемоглобина ($p<0,0032$), тогда как показатели содержания глюкозы в периферической крови существенным образом не различались в двух группах. Следует отметить, что показатели концентрации глюкозы в периферической крови у больных 1-ой группы колебались от 6,8 - 25,0 ммоль/л, а во 2-ой группе - от 4,6 до 12,9 ммоль/л. При сборе анамнестических сведений было установлено, что больные обеих групп, включенные в исследование систематически самостоятельно контролировали уровень глюкозы в периферической крови, придерживались рациональной диеты с ограничением общей калорийности пищевого рациона и, в частности, легкоусвояемых углеводов.

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что больные обеих групп контролировали уровень гликемии как за счет придерживания адекватной диеты, так и приема лекарственных препаратов. Вместе с тем, эффективность контроля оказалась значительно ниже у больных 1-ой группы, о чем свидетельствовали как большая частота случаев гипогликемии, так и достоверно более высокий уровень гликированного гемоглобина ($p<0,0032$). Соответственно, 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 гликированного гемоглобина (HbA1c)>9%) оказалось, что она имела место у 4 (33,3%) больных 1-ой группы и не встречалась у пациентов 2-ой группы (различия носили статистически достоверный характер, $p<0,0001$).

Таблица 3.4.

Характер течения СД 2 типа у наблюдавшихся пациентов

Показатели	1-я группа, $n=12$	2-я группа, $n=6$	<i>P</i>
СД 2 типа, n (%)	12 (25,0%)	6 (10,7%)	0,0002
Длительность течения СД 2 типа, годы	8,6±2,3	5,4±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±1,3	5,3±0,8	0,056
Микроальбуминурия, мг/сут	98,8±12,0	46,9±14,3	0,005
Уровень гликированного гемоглобина, %	7,2±0,6	5,4±0,4	0,0032

Пациентам с СД 2 типа было проведено определение уровня микроальбуминурии. Исследование показало, что у пациентов 1-ой группы

показатели оказались статистически значимо выше ($98,8 \pm 12,0$ и $46,9 \pm 14,3$ мг/сут соответственно, $p=0,005$).

Установлено, что 15 (31,3%) больных 1-ой группы и 13 (23,2%) – 2-ой к моменту начала настоящего исследования перенесли ИИ ($p<0,034$). Никто из перенесших ИИ пациентов 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.

Результаты анализа характеристик перенесенного ИИ у больных двух групп показали, что 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 (таблица 3.5). Между группами отсутствовали статистически значимые отличия возраста, в котором развился ИИ, а также времени, которое прошло со времени перенесенного ИИ.

Также между пациентами из 1-ой и 2-ой групп, перенесших ИИ отсутствовали статистически значимые различия длительности предшествующей ФП и тяжести утраты способности к самообслуживанию, который определялся на основании вычисления индекса Бартел. Как следует из таблицы 3.5, наблюдавшиеся больные перенесли ИИ средней степени тяжести и сохранили относительно высокий уровень самообслуживания (значения индекса Ренкина на момент осмотра составили $3,3 \pm 0,5$ и $3,4 \pm 0,4$ балла, $p>0,05$).

Ни у одного из наблюдавшихся больных развитию ИИ было зафиксировано предшествующих ТИА в соответствующей сосудистой системе головного мозга. 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. Среди включенных в исследование больных, перенесших ИИ не было пациентов с локализацией очага поражения в структурах вертебрально-базиллярной системы. В настоящее исследование были включены пациенты, перенесшие ИИ, не имеющие речевых нарушений, способных исключить возможность проведения нейропсихологического тестирования.

Таблица 3.5

Характеристики перенесенного ИИ у обследованных больных

Показатели	1-я группа, n=15	2-я группа, n=13	P
Возраст, лет	56,9±9,4	53,7±8,2	0,322
Муж/жен, n (%)	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, (n)	8 (53,3%)	6 (46,2%)	0,065
Левая ВСА, (n)	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

*Примечание: * - значения индекса Бартел на момент включения в исследование*

Все больные из обеих групп, перенесшие кардиоэмболический ИИ, впоследствии, начиная со времени лечения в стационаре, получали антикоагулянтную терапию (таблица 3.6). При этом несколько больше пациентов из обеих групп принимали пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран), и реже – антагонист витамина К варфарин (различия не носили достоверного характера, $p>0,05$). Следует отметить, что лечение носило систематический характер, о чем косвенно свидетельствует адекватный уровень МНО у пациентов обеих групп, получавших антикоагулянтную терапию варфарином, а также сведения, представленные самими пациентами при сборе анамнеза.

Таблица 3.6

Характеристика антикоагулянтной терапии у обследованных больных, перенесших ИИ

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

При анализе сопутствующей медикаментозной терапии у наблюдавшихся больных, оказалось, что все, нуждающиеся в такого рода лечении, получали противодиабетическую терапию, практически с равной частотой пациенты получали антиаритмические средства ($n=39$ (81,3%) и $n=45$ (80,4%), $p=0,341$), коронаролитики ($n=31$ (64,6%) и $n=35$ (62,5%), $p=0,346$), психоактивные препараты $n=14$ (29,2%) и $n=17$ (30,4%), $p=0,143$), тогда как больные 1-ой группы достоверно чаще получали адекватные режимы антигипертензивной терапии ($n=28$ (73,4%) и $n=31$ (91,2%), $p=0,004$), статины ($n=22$ (45,8%) и $n=26$ (51,8%), $p=0,045$) и ноотропные средства ($n=21$ (43,8%) и $n=20$ (35,7%), $p=0,049$) (таблица 3.7).

Таблица 3.7

Характеристика сопутствующей медикаментозной терапии у обследованных больных, $n(\%)$

Наряду с антикоагулянтами 4 больных из 1-ой группы и 5 – из 2-ой принимали препараты ацетилсалициловой кислоты по соответствующим показаниям (ИБС на фоне стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий, стенозирующий атеросклероз периферических артерий), различий частоты проведения двойной терапии между группами не было. У 5 (10,4%) и 8 (14,3%) больных 1-ой и 2-ой групп соответственно ($p=0,271$)

Группы препаратов	1-ая группа, $n=48$	2-ая группа, $n=56$	P
Антиаритмические	39 (81,3%)	45 (80,4%)	0,341
Противодиабетические	12 (100,0%)	6 (100,0%)	0,435
Антигипертензивные	28 (73,4%)	31 (91,2%)	0,004
Коронаролитики	31 (64,6%)	35 (62,5%)	0,346
Статины	22 (45,8%)	26 (51,8%)	0,045
Ноотропные	21 (43,8%)	20 (35,7%)	0,049
Психоактивные	14 (29,2%)	17 (30,4%)	0,143

имелись анамнестические указания на перенесенные легкие геморрагические нежелательные эффекты, не потребовавшие госпитализации, переливания крови и/или отмены или замены антикоагулянтов. Указанные явления купировались амбулаторным лечением, проведение антикоагулянтной терапии было продолжено в последующем. На протяжении антикоагулянтной терапии в период проведения исследования ни у одного из пациентов не наблюдалось как легких (носовое кровотечение, кровоподтеки и пр.), так и тяжелых (внутричерепное, желудочное кровотечение, необходимость в стационарном лечении с введением кровезаменителей или оперативного лечения) геморрагических осложнений.

Результаты клинического обследования пациентов

При детализированном сборе анамнеза было установлено, что наиболее часто пациенты 1-ой группы жаловались на снижение памяти ($n=38$ (79,2%) и $n=38$ 14 (25,0%) во 2-ой группе соответственно, $p=0,0003$), трудности концентрации внимания ($n=24$ (50,0%) и $n=6$ (10,7%) соответственно, $p=0,0002$) повышенную утомляемость при выполнении длительной интеллектуальной работы ($n=6$ 25 (52,1%) и $n=8$ (14,3%) соответственно, $p=0,002$), трудности усвоения новой информации ($n=24$ (50,0%) и $n=6$ (10,7%) соответственно, $p=0,0002$), сложности при подборе слов (22 (45,8%) и $n=6$ (10,7%) соответственно, $p=0,0002$) (таблица 3.8).

Обращает на себя внимание, что у значительно части пациентов 2-ой группы, у которых нейропсихологическое тестирование не выявило объективных признаков когнитивных нарушений, имелись жалобы, свидетельствующие об их нарушении. Вероятно, указанные жалобы могут свидетельствовать о наличии субъективных когнитивных нарушений.

Частота цефалического синдрома существенным образом не отличалась у больных двух групп. Среди таких пациентов преобладали больные с эпизодической головной болью напряжения, относительно реже наблюдалась головная боль, обусловленная повышением системного АД. Также не было

выявлено существенных различий частоты головокружения и нарушений функции вестибулярного аппарата и координации, которое у большинства пациентов росло несистемный характер, при этом по двое больных из каждой группы страдали доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением.

При неврологическом обследовании у пациентов, перенесших ИИ, выявлялась очаговая неврологическая симптоматика, которая, в первую очередь, проявлялась двигательными пирамидным и нарушениями в виде спастического гемипареза в преобладанием мышечной слабости над тоническими нарушениями, гемигипестезии и центрального пареза VII VII нервов на стороне гемипареза. Больные перенесшие ИИ, характеризовались относительно высокой степень восстановления нарушенных неврологических функций и значительной степенью независимости в повседневном быту, о чем свидетельствовали высокие значения индекса Бартел в обеих группах.

При анализе результатов проведенного нейропсихологического тестирования было установлено, что выполнение большинства тестов было существенно хуже у пациентов 1-ой группы (таблица 3.9). Результаты выполнения тестов MMSE ($23,4 \pm 3,2$ и $26,8 \pm 2,9$ балла соответственно, $p=0,047$) и MoCA ($21,6 \pm 2,8$ и $26,0 \pm 2,1$ балла соответственно, $p=0,004$), оказались достоверно ниже, чем пациентов 2-ой группы, как и было предусмотрено дизайном исследования.

Таблица 3.8.

Основные жалобы, предъявляемые пациентами обеих групп*

Жалобы	1-я группа, $n=48$	2-я группа, $n=56$	p
Снижение памяти, n (%)	38 (79,2%)	14 (25,0%)	0,0003
Трудности усвоения новой информации, n (%)	24 (50,0%)	6 (10,7%)	0,0002

Снижение способности концентрации, <i>n</i> (%)	35 (72,9%)	11 (19,6%)	0,0003
Повышенная утомляемость**, <i>n</i> (%)	25 (52,1%)	8 (14,3%)	0,002
Сложности при подборе слов	22 (45,8%)	6 (10,7%)	0,0002
Головная боль, <i>n</i> (%)	18 (37,5%)	21 (37,5%)	0,483
Головокружение, <i>n</i> (%)	12 (25,0%)	13 (23,2%)	0,521

*Примечание: * - представлены жалобы, характерные для неврологических расстройств;*

*** - повышенная утомляемость при интеллектуальной деятельности*

Характерно, что более выраженные различия между группами были зарегистрированы при выполнении теста МоСА, что позволяет судить о его большей чувствительности в отношении выявления сосудистых КН.

Наряду с этим было установлено, что у пациентов 1-ой группы имели место меньшие значения при выполнении теста рисования часов ($6,9 \pm 0,9$ и $8,1 \pm 1,1$ балла соответственно, $p=0,045$) и пробы Шульте ($88,7 \pm 19,5$ и $64,3 \pm 14,8$ 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 ($p>0,05$).

Важно отметить, что 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 сопоставлении результатов выполнения нейропсихологических тестов оказалось, что у пациентов, перенесших ИИ имели место меньшие значения результатов выполнения тестов MMSE ($25,1 \pm 2,1$ и $27,5 \pm 1,6$ балла, $p<0,05$), МоСА 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.

Таблица 3.9.

**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

При отдельном анализе состояния когнитивных функций у пациентов 1-ой группы в зависимости от локализации и объема перенесенного ИИ, оказалось, что наличие очагового поражения головного мозга проявлялось КН, соответствующими локализации очага инфаркта головного мозга (речевые, диспрактические, гностические расстройства). Учитывая, что включенные в исследование пациенты перенесли ИИ различной степени давности, различной локализации, дателный статистический анализ выраженности и характера КН у пациентов, переносивших и не переносивших ИИ, не проводился. Следует, однако, отметить, что 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 МоСА 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, $p < 0,05$).

Вместе с тем, у больных 1-ой группы, не переносивших 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. Следует также отметить, что 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, снижение качества умственной деятельности при длительных нагрузках и улучшение выполнения тестов после отдыха), так и корковых (нарушения отдельных гностических, речевых функций, праксиса). Сходные результаты были получены и в ряде ранних исследований проблемы КН при ФП, которые позволили диагностировать преимущественное нарушение памяти, внимания, исполнительных функций, при том что зрительные функции (зрительный гнозис), страдали в меньшей степени [24]. Также у пациентов с ФП были выявлены признаки снижения критики к своему состоянию, элементы анозогнозии [12]. Относительно реже у таких пациентов выявляются изолированные подкорковые нарушения с умеренным нарушением кратковременной памяти при брадифрениии, снижении переключения внимания, затруднении способности к обучению [1].

Таблица 3.10

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

Предположение о диффузном характере КН было получено в результате раздельного анализа результатов выполнения субтестов МоСа и батареи лобной дисфункции (таблица 3.10). 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.

3.2. Результаты инструментального обследования наблюдавшихся больных

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 (таблица 3.11). 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 1-ой и 2-ой групп отсутствовали статистически значимые различия частоты случаев как гемодинамически значимых, так и гемодинамически незначимых нарушений их проходимости.

Следует отметить, что выявленные стенозирующие поражения магистральных артерий головы не выявлялись раньше у наблюдавшихся пациентов, о чем свидетельствуют результаты анализа медицинской документации. В частности, полученные после пребывания в неврологическом или кардиологическом стационаре для лечения больных с ОНМК. Вследствие этого ни у больного из наблюдавшихся больных перенесенный инсульт не мог рассматриваться как обусловленный атеротромботическим подтипом, что обеспечивало гомогенность включенных в исследование групп больных с кардиоэмболическим патогенетическим подтипом ИИ.

Таблица 3.11.**Характер стенозирующего поражения магистральных артерий головы у наблюдавшихся пациентов**

Показатели	1-я группа, <i>n</i> =48	2-я группа, <i>n</i> =56	<i>p</i>
Односторонний стеноз ВСА/ОСА менее 70%, <i>n</i> (%)	11 (22,9%)	13 (23,2%)	0,076
Односторонний стеноз ВСА/ОСА более 70%, <i>n</i> (%)	5 (10,4%)	7 (12,5%)	0,166
Двусторонний стеноз ВСА/ОСА менее 70%, <i>n</i> (%)	5 (10,4%)	6 (10,1%)	0,366
Двусторонний стеноз ВСА/ОСА более 70%, <i>n</i> (%)	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0,056
Стеноз артерий вертебрально-базиллярной системы, <i>n</i> (%)	3 (6,4%)	5 (8,9%)	0,087

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.

При исследовании биохимических показателей венозной крови у больных двух групп было установлено, что у пациентов 1-ой и 2-ой групп

отсутствовали их статистически значимые отличия (таблица 3.12). отсутствие различий показателей липидного обмена, наряду с сопоставимыми результатами доплерографического обследования магистральных артерий головы не позволяет рассматривать атеросклеротическое поражение артерий в качестве важного фактора цереброваскулярной патологии в наблюдавшейся когорте пациентов.

Таблица 3.12.

Результаты лабораторного обследования наблюдавшихся больных

Показатели	1-я группа, n=48	2-я группа, n=56	<i>p</i>
Глюкоза, капиллярная кровь натощак (ммоль/л)	7,9±1,3	5,3±0,8	0,056
Общий белок (г/л)	67,8±5,6	69,3±7,2	0,095
Мочевина (ммоль/л)	6,5±1,1	7,2±1,2	0,084
Креатинин (мкмоль/л)	86,3±9,5	90,4±8,5	0,087
Холестерин (ммоль/л)	5,7±0,9	6,1±1,0	0,133
Триглицериды (ммоль/л)	2,4±1,1	1,9±0,8	0,276
ЛПОНП (ммоль/л)	0,9±0,25	0,87±0,31	0,272
ЛПНП (ммоль/л)	3,8±0,9	4,1±1,1	0,078
ЛПВП (ммоль/л)	1,23±0,48	1,37±0,39	0,095

Также обращает на себя внимание повышенная концентрация креатинина и мочевины в венозной крови у пациентов обеих групп, страдающих СД 2 типа. Показатели креатинина у больных с СД 2 типа в 1-ой и 2-ой группах составили $7,8 \pm 0,8$ и $7,9 \pm 0,8$ мкмоль/л (у больных без диабета – $5,8 \pm 0,7$ и $5,4 \pm 0,9$ мкмоль/л соответственно, отличия достоверны для обоих показателей, $p < 0,05$), Аналогичным образом, концентрация мочевины оказалась выше у пациентов с СД 2 типа у обеих группах (у больных с СД 2 типа – $99,5 \pm 5,1$ и $98,2 \pm 6,2$ ммоль/л, у больных без диабета – $76,8 \pm 9,1$ и $81,8 \pm 7,2$ ммоль/л соответственно, отличия достоверны для обоих показателей, $p < 0,01$). В совокупности с результатами определения в крови содержания гликированного гемоглобина, можно отметить, что у пациентов 1-ой группы имелись лабораторные критерии диабетической нефропатии с умеренным нарушением функции почек.

Результаты МРТ головного мозга

При анализе результатов МРТ головного мозга у обследованных больных было установлено, у пациентов обеих групп с равной частотой встречались постинфарктные изменения в теменной и лобной и лобно-височной областях. Существенных отличий локализации и размеров очага инфаркта головного мозга выявлено не было. У всех пациентов, ранее перенесших ИИ, при МРТ была выявлена радиологическая картина, соответствующая локализации ранее подтвержденного инфаркта мозга с характерной динамикой, обусловленной организацией патологического очага с формированием соединительнотканного рубца. Учитывая, что у пациентов, включенных в исследование, имелись ИИ различной давности, сравнения объемных и планарных характеристик очага инфаркта головного мозга не проводилось.

В результате полуколичественного анализа МРТ головного мозга обследованных больных было установлено, что 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, $p=0,002$) (таблица 3.13). 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 постинфарктные 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, относительно 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 3.13.

Результаты полуколичественного 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

Примечание; ГИБП – гиперинтенсивность белого вещества, РВП – расширение периваскулярных пространств, ИПР - индекс передних рогов, ИТЖ - индекс тел желудочков, ИПБЖ - индекс площади боковых желудочков

3.3. Результаты динамического наблюдения больных

В соответствии с дизайном исследования, больные были обследованы повторно через 12 мес (12,1 \pm 0,3 мес). Провести повторное обследование оказалось возможным у 44 больных 1-ой группы (двое их них выбыли из исследования по причинам не связанным с состоянием здоровья, еще один пациент умер вследствие тяжелого приступа ФП и остановки сердца, один вследствие злокачественного новообразования). Из 2-ой группы повторно был

обследованы 51 пациент (двое переехали на постоянное место жительства в другой регион, двое умерли вследствие онкологических заболеваний, одна больная погибла в автокатастрофе). На протяжении указанного периода ни у одного из наблюдавшихся больных не было повторных инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и других сосудистых событий (тромбозы и эмболии различных, нецеребральных, сосудистых систем). Также никто из пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, не переносил тяжелых геморрагических событий, потребовавших госпитализации, введения кровезаменителей, оперативного лечения и изменения режима дозирования препаратов.

Было проведено сравнения показателей, зарегистрированных до начала исследования и через 12 мес у пациентов 1-ой группы, которое продемонстрировало дальнейшее снижение когнитивных функций (таблица 3.14). значения по шкале MMSE снизились в среднем на 4,5% по сравнению с исходными, при этом отличия не носили статистически достоверного характера. Более выраженные изменения были отмечены при выполнении других тестов. Так, 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. Следует отметить, что у пациентов с УКН имело место нарастание как амнестических, так и неамнестических когнитивных нарушений.

Таблица 3.14.**Результаты выполнения нейропсихологических тестов
пациентами 1-ой группы (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.

При проведении отдельного анализа результатов выполнения субтестов MoCA и батареи лобной дисфункции, характеризующих состояние отдельных высших мозговых функций, оказалось, что наиболее выраженные изменения касались речи и гнозиса (таблица 3.15). 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 нарастание когнитивных нарушений касалось внимания, памяти и способности к абстрагированию (как кратковременной, так и отсроченной). Указанный характер изменений свидетельствует о прогрессировании когнитивных нарушений в значительной степени за счет очагового коркового поражения и нарушения функционирования корково-подкорковых и междолевых взаимоотношений.

Таблица 3.15

Результаты выполнения отдельных субтестов МоСа 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

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 (таблица 3.16).

Таблица 3.16.

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

Примечание; ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества, РПВ – расширение периваскулярных пространств, ИПР - индекс передних рогов, ИТЖ - индекс тел желудочков, ИПБЖ - индекс площади боковых желудочков

Было установлено, что выраженность гиперинтенсивности белого вещества 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 ($p=0,015$). Как и на начальном этапе исследования, 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 взвешенных по магнитной восприимчивости последовательностей (SWI), обеспечивающих выявление областей накопления железа (гемосидерина). 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 (антикоагулянты и/или антиагреганты) на риск развития микрогеморрагических осложнений из общей группы пациентов были выделены две группы. Первую составили 12 пациентов, систематически получавших такого рода терапию, 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 вычисления 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 (таблица 3.17).

Таблица 3.17.

Результаты повторного нейропсихологического тестирования обследованных пациентов (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

Наряду с этим было установлено, что 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 ($p>0,05$). Важно отметить, что 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 отдельном 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 вариантов когнитивных нарушений при том, что ни у одного из наблюдавшихся пациентов не было выявлено исключительно амнестического варианта их нарушений. Вместе с тем, 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. Следует также отметить, что 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 нейропсихологических тестов наводящие вопросы и подсказки позволяли пациентам прийти к правильному из выполнению), так и корковых (нарушения отдельных гностических, речевых функций, праксиса).

Предположение о диффузном характере КН было получено в результате отдельного анализа результатов выполнения субтестов МоСа и батареи лобной дисфункции (таблица 3.18). 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 3.18.

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	2,4 \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 (таблица 3.19). Наиболее статистически значимые различия касались выраженности гиперинтенсивности как перивентрикулярного, так и глубинного белого вещества (3,6 \pm 0,3 и 2,1 \pm 0,4 баллов по шкале Fazekas, $p=0,043$), 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 3.19.

Динамика изучавшихся 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

Примечание: верхняя строка – исходные показатели, нижняя – показатели через 12 мес;

** - различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$)*

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 $29,2 \pm 3,4$, $p=0,268$).

Результаты изучения корреляционных связей результатов обследования наблюдавшихся больных

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 (таблица 3.20).

Таблица 3.20

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

Другие характеристики СД 2 типа, в частности, наличие эпизодов гипогликемии, уровня глюкозы в периферической крови и концентрация гликированного гемоглобина 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 ($r=0,411$; $p<0,05$).

Среди показателей, характеризующих течение АГ, наиболее значимым в отношении связи с результатами нейропсихологического тестирования, оказался уровень максимального САД (таблица 3.20). 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.

Клиническое наблюдение 1. Больной А.Г.В., 64 года.

Диагноз. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. Сахарный диабет 2 типа. Атеросклероз сосудов головного мозга, сердца. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Мерцательная аритмия, нормосистолическая форма, постоянная форма. Хроническая ишемия головного мозга (болезнь мелких церебральных артерий). Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза. Диабетическая дистальная

симметричная моторно-сенсорная полинейропатия. Хроническая почечная недостаточность.

Жалобы на снижение памяти на текущие события, затруднения запоминания новой информации, повышенную утомляемость при умственной нагрузке. Отмечает эпизоды учащенного сердцебиения (ЧСС при этом достигает 140-160 уд в мин), пульс при этом аритмичный

Анамнез заболевания. С 45-летнего возраста страдает АГ, максимальные значения – 220/130 мм рт ст. первые 5 лет систематического лечения не получал. В последующем достаточно регулярно получал антигипертензивную терапию (блокаторы АПФ, диуретики, блокаторы кальциевых каналов). Цифры АД стабилизировались на уровне 140-150/90 мм рт ст., однако, имели место эпизодические подъемы АД. 8 лет назад выявлен СД 2 типа, максимальная гликемия натощак – 15,6 ммоль/л. На протяжении 5 лет принимает маннинил, придерживается гипогликемической диеты, гликемия стабилизирована на уровне 5,8-6,2 ммоль/л, содержание гликированного гемоглобина – 7,5%.

С 50 лет страдает ИБС, стенокардией напряжения, 5 года назад перенес острый трансмуральный передневерхушечной инфаркт миокарда. Нарушения сердечного ритма отметил около 4 лет назад, наблюдался у невролога, систематически получал ноотропные препараты (церебролизин, целлекс, пирацетам), ангиопротекторы (винпоцетин, циннаризин, дузофарм) без видимого эффекта.

Семейный анамнез отягощен сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, ИБС, СД 2 -типа по отцовской линии). Курил на протяжении 30 лет, длительной время потреблял избыточное количество алкоголя.

Первичный осмотр (14.03.2019)

Общее состояние удовлетворительное. Повышенного питания (индекс массы тела, ИМТ – 31). Умеренная пастозность голеней. Пульс аритмичный, ЧСС – 88-96 в мин. АД на обеих предплечьях 145-150/85-90 мм рт ст.

В неврологическом статусе: менингеального синдрома нет. Ослаблены конвергенция и аккомодация, спонтанный затухающий нистагм при взгляде влево. Выраженные рефлексы орального автоматизма. Парезов конечностей нет. Дисдиадохокинез, неуверенность при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб. Неустойчивость в пробе Ромберга. Диффузное симметричное оживления рефлексов с бицепсов, трицепсов, коленных рефлексов. Снижение карпорадиальных и ахилловых рефлексов. Гипестезия по типу «носков» и «перчаток».

Результаты нейропсихологического тестирования. MMSE- 23 балла, MoCA тест – 23 балла, БЛД – 14 баллов, ТРЧ – 8 баллов, тест Шульте – 85 сек. Нарушения динамического праксиса, беглости речи, концептуализации, умеренные нарушения кратковременной памяти, темпа умственной работоспособности.

Проводимая терапия: индапамид, рамиприл, нитроглицерин, аторвастатин, маннитол, ацетилсалициловая кислота, ривароксабан.

Осмотр окулиста. Ангиопатия сетчатки (диабетическая).

ЭКГ. Признаки гипертрофии левого желудочка миокарда, мерцательной аритмии. Рубцовые изменения миокарда передневерхушечной области ЧСС - 80-96 уд в мин.

ЭХОКГ. Заключение. Стенка аорты утолщена уплотнена, с участками кальциноза. Кальциноз кольца аортального клапана. Расширены полости левых желудочка и предсердия. Недостаточность митрального клапана 1 ст. гипертрофия миокарда 2 ст. снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса 45%). Умеренно выраженные признаки диастолической дисфункции левого желудочка.

УЗДГ экстра- и интракраниальных артерий. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку в общих и внутренних сонных артериях нет. Ультразвуковые признаки стенозы левой ВСА (20%). Гемодинамически незначимая S-образная извитость левой ВСА. Гипоплазия левой позвоночной

артерии, основная артерия формируется из состоятельной правой позвоночной артерии. Виллизиев круг состоятельный. Значимых нарушений скорости кровотока по передним, средним и задним мозговым артериям нет. Признаки значительного снижения эластичности вне- и внутричерепных артерий (повышение значений индексов Гослинга и Пурселло).

МРТ головного мозга (1,5 Тл). Признаки РПВ (2 балла), ГИБВ (2 балла по шкале Fazekas), 3 лакуны в области подкоркового белого вещества, ИРР – 34,6, ИТЖ – 38,6, ИПБЖ – 8,3, 8 микрокровоизлияний. Заключение. Нейровизуализационные признаки микроангиопатии (критерии STRIVE).

Лабораторное обследование. Микроальбуминурия – 97,4 мг/сут, креатинин – 135,6 мкмоль/л, мочевины – 9,1 ммоль/л, общий холестерин – 6,6 ммоль/л. Остальные показатели – без существенных отклонений от нормы.

Повторный осмотр. 10.04.2020.

Существенных изменений состояния здоровья за истекший год нет. За это время дважды перенес ОРВИ. Эпизодов сердечно-сосудистых заболеваний, потребности в госпитализации не было, также не было геморрагических осложнений проводимой терапии и проявлений кардиоэмболического синдрома. Назначенную специалистами терапию проводил, однако, эффективный контроль уровня АД достигнут не был (АД-145-150/90 мм рт.ст.), отмечались нарушения контроля гликемии. Сохраняются прежние жалобы.

При осмотре изменений в неврологическом статусе нет, очагового неврологического дефицита нет. Результаты нейропсихологического тестирования. MMSE- 23 балла, MoCA тест – 22 балла, БЛД – 13 баллов, ТРЧ – 78 баллов, тест Шульце – 86 сек. Сохраняются нарушения динамического праксиса, концептуализации, темпа умственной работоспособности.

Значимых изменений результатов ЭКГ, ЭХОКГ и УЗДГ экстра- и интракраниальных артерий нет.

МРТ головного мозга (1,5 Тл). Нарастание выраженности нейровизуализационных признаков микроангиопатии (критерии STRIVE) в виде увеличения выраженности ГИБВ (3 балла по шкале Fazekas) и появления двух новых лакун в области подкоркового белого вещества, ИРР – 34,6, ИТЖ – 38,6, ИПБЖ – 8,3, 8 микрокровоизлияний.

Таким образом, у больного, имеющего множественные факторы сердечно-сосудистого риска (наследственная отягощенность, курение, избыточное потребление алкоголя, повышенная масса тела), страдающего АГ, СД 2-го типа, мерцательной аритмией, имеются признаки сосудистого поражения головного мозга – болезни мелких (церебральных) артерий. Клинически данное состояние проявляется преимущественно когнитивными нарушениями с преимущественно корковыми расстройствами. Важно, что заболевание развилось и прогрессирует, несмотря на отсутствие перенесенных кардиоэмболических ИИ. В развитии синдрома УКР, вероятно, в первую очередь, играет роль микроангиопатия сочетанного генеза (гипертоническая и диабетическая), неадекватный контроль уровня гликемии и повышенного АД способствуют прогрессированию заболевания.

Клиническое наблюдение 2. Больной Т.А.И., 59 лет.

Диагноз. Сахарный диабет 2 типа. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Мерцательная аритмия, тахисистолическая форма, постоянная форма. Последствия кардиоэмболического ИИ в системе правой внутренней сонной артерии с умеренно выраженными двигательными и когнитивными нарушениями.

Жалобы сложности при запоминании новой информации, повышенную утомляемость при умственной нагрузке, неловкость при выполнении мелких точных движений левой рукой. Отмечает эпизоды учащенного аритмичного сердцебиения (ЧСС при этом достигает 140-170 уд в мин).

Анамнез заболевания. Около 7 лет страдает СД 2 типа, максимальная гликемия натощак – 10,3 ммоль/л. Систематически придерживается

гипогликемической диеты, регулярно принимает маннинил, гликемия стабилизирована на уровне 5,2-5,4 ммоль/л, содержание гликированного гемоглобина – 6,5%.

Около 7 лет страдает ИБС, имела место стенокардия напряжения, 3 года назад перенес острый трансмуральный передневерхушечной инфаркт миокарда. Тогда же были выявлены нарушения сердечного ритма (постоянная форма мерцательной аритмии). Наблюдался кардиологом, получал консервативную терапию (алапенин), от проведения кардиоабляции было решено воздержаться. Через 1 мес после инфаркта миокарда перенес острый кардиоэмболический ИИ в системе правой ВСА, была проведена внутривенная тромболитическая терапия альтеплазой с хорошим эффектом, осложнений не было. В остром периоде ИИ имелся умеренно выраженный неврологический дефицита (значения по NIHSS- 7 баллов, индекс Бартел – 62 балла). В последующем имела место выраженная положительная динамика.

Семейный анамнез сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, ИБС, СД 2 -типа по отцовской линии), развившимися в молодом возрасте, неотягощен не курит и не курил ранее, алкоголь употребляет эпизодически.

Наблюдается у кардиолога, эндокринолога, невролога, систематически получает маннинил, ацетилсалициловую кислоту, ривароксабан, аторвастатин, ноотропные препараты (церебролизин, пирацетам), ангиопротекторы (винпоцетин, дузофарм). Занимается лечебной гимнастикой, периодически проводит курсы массажа, кинезиотерапии.

Первичный осмотр (22.04.2018)

Общее состояние удовлетворительное. Нормального питания (ИМТ – 24). Периферических отеков нет. Пульс аритмичный, ЧСС – 96-108 в мин. АД на обеих предплечьях 125/75 мм рт ст.

В неврологическом статусе: в ясном сознании; менингеального синдрома нет. Ослаблены конвергенция и аккомодация. Легкая слабость мимической мускулатуры слева по центральному типу. Умеренно

выраженные рефлексы орального автоматизма. Объем активных движений в конечностях полный. Снижена сила в пальцах левой кисти, разгибателях левой стопы. Негрубый дисдиадохокinez, неточность при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб левыми конечностями. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены на левых конечностях. Мышечный тонус умеренно повышен в сгибателях левых конечностей. Участки гипестезии на туловище и предплечье слева. Тазовых нарушений нет.

Результаты нейропсихологического тестирования. MMSE- 24 балла, MoCA тест – 23 балла, БЛД – 14 баллов, ГРЧ – 7 баллов, тест Шульте – 79 сек. Нарушения динамического праксиса, беглости речи, умеренные нарушения кратковременной памяти, темпа умственной работоспособности.

ЭКГ. Признаки гипертрофии левого желудочка миокарда, мерцательной аритмии. Рубцовые изменения миокарда переднеперегородочной области. ЧСС – 96-108 в мин.

ЭХОКГ. Заключение. Стенка аорты утолщена уплотнена, имеются участки кальциноза, кальциноз кольца аортального клапана. Умеренно расширена полость левого желудочка. Недостаточность митрального клапана 1 ст., гипертрофия миокарда выражена умеренно зон гипокинезии нет, снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса - 48%). Умеренно выраженные признаки диастолической дисфункции левого желудочка.

УЗДГ экстра- и интракраниальных артерий. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку в общих и внутренних сонных артериях нет. Ультразвуковые признаки незначительного стеноза левой ВСА (30%) и правой ВСА. Признаки уплотнения сосудистой стенки, косвенные признаки кальциноза стенки ВСА и ОСА с обеих сторон. Гипоплазия и патологическая правая позвоночная артерия, основная артерия формируется из состоятельной правой позвоночной артерии. Виллизиев круг состоятельный. Значимых

нарушений скорости кровотока по передним, средним и задним мозговым артериям нет.

МРТ головного мозга (1,5 Тл). Признаки перенесенного инфаркта головного мозга в теменно-височной области правого полушария, изменения МР сигнала в T2 режиме соответствуют глиозному перерождению. Признаки РПВ (1 балл), ГИБВ (2 балла по шкале Fazekas), 3 лакуны в области подкоркового белого вещества, ИПР – 26,5, ИТЖ – 27,1, ИПБЖ – 5,4, 2 микрокровоизлияния. Заключение. Нейровизуализационные признаки микроангиопатии (критерии STRIVE).

Повторный осмотр (20.04.2019)

Значимых изменений состояния здоровья и самочувствия за истекший период не отмечено. Острых заболеваний за это время не переносил. Острых сердечно-сосудистых заболеваний, потребности в госпитализации, геморрагических осложнений проводимой терапии, проявлений кардиоэмболического синдрома за указанный период не было. Эпизодов повышения или снижения системного АД не было (контролирует регулярно). Контроль гликемии систематический, повышения уровня глюкозы в крови, гликированного гемоглобина не было. Сохраняются прежние жалобы.

При осмотре изменений в неврологическом статусе нет, сохраняется умеренно выраженный очаговый неврологический дефицит. Результаты нейропсихологического тестирования по сравнению с прежним обследованием не изменились: MMSE- 24 балла, MoCA тест – 23 балла, БЛД – 14 баллов, ТРЧ – 7 баллов, тест Шульте – 78 сек.

Значимых изменений результатов ЭКГ, ЭХОКГ и УЗДГ экстра- и интракраниальных артерий нет. Также отсутствуют признаки динамики результатов МРТ и полуколичественной оценкой.

Таким образом, больной с атеросклеротическим поражением сосудов сердца и головного мозга, страдающий ИБС, перенес острый инфаркт миокарда, после которого развилась мерцательная аритмия и развился кардиоэмболический ИИ. Своевременное проведение тромболитической терапии обеспечило быстрый и практически полный регресс очагового неврологического дефицита и полную независимость пациента в повседневном быту. Течение заболевания имело благоприятный характер, о чем свидетельствует отсутствие прогрессирования неврологического дефицита, когнитивных нарушений и результатов полуколичественного анализа МРТ на протяжении периода наблюдения.

Резюме

Полученные данные свидетельствуют о том, что перенесённый кардиоэмболический ИИ связан с ухудшением состояния когнитивных функций у пациентов с ФП. Наличие когнитивных нарушений связано с наличием, длительностью и тяжестью течения АГ (эффективность контроля АД, кризовое течение АГ) с СД 2-го типа (уровень гликемии, наличие эпизодов гипер- и гипогликемии). Прогрессирование КН у пациентов с ФП сопровождается нарастанием изменений по результатам нейровизуализационного обследования, соответствующим признакам микроангиопатии (расширение периваскулярных пространств, гиперинтенсивность белого вещества, асимптомные очаги, микрокровоизлияния). Нарастание изменений мозгового вещества, а также прогрессирование когнитивных нарушений наблюдается у пациентов с микроангиопатией сетчатки и диабетической и гипертонической нефропатией.

Проводимая антитромботическая терапия достоверно снижает риск развития как повторного кардиоэмболического ИИ, так и других кардиоэмболических событий, является относительно безопасной, однако, существенным образом не влияла на прогрессирование хронической цереброваскулярной патологии, в частности, нарастание когнитивных нарушений у наблюдавшихся больных.

Заключение

Наличие как пароксизмальной, так и стабильной форм ФП тесно связано с высоким риском кардиоэмболического ИИ с развитием стойкого очагового неврологического дефицита и КН [11, 25, 31]. Вместе с тем, результаты ряда проспективных исследований свидетельствуют о том, что, помимо непосредственно ИИ, существуют и другие факторы риска развития КН у больных с ФП [45, 87, 192]. Убедительно продемонстрировано, что у больных с ФП достоверно повышен риск развития КН, достигающих степени тяжелой деменции [43, 44, 189].

Несмотря на длительное изучение данной проблемы, многие вопросы их формирования до настоящего времени окончательно не изучены и требуют уточнения. В частности, представляет значительный интерес вопрос о причинах развития когнитивных нарушений, не связанных с перенесенным острым кардиоэмболическим ИИ. Требуется изучения вопроса связи КН у больных с ФП с наличием факторов риска развития микроангиопатии, в первую очередь, АГ и СД. Значительный практический интерес представляет вопрос о влиянии проводимой антикоагулянтной терапии на течение КН у пациентов с ФП.

Для решения поставленных задачами были сформированы две группы пациентов, 1-ю группу составили 48 больных (27 мужчин и 21 женщина, средний возраст - $68 \pm 8,4$ года), у которых на момент включения в исследование были выявлены КН, во 2-ю группу вошли 56 больных (32 мужчины и 24 женщины, средний возраст составил $61,8 \pm 7,6$ лет), у которых КН отсутствовали. Наличие КН диагностировали по результатам выполнения теста MMSE с показателями менее 24 баллов (УКР) [20, 35, 63].

Установлено, что 15 (31,3%) больных 1-ой группы и 13 (23,2%) – 2-ой к моменту начала настоящего исследования перенесли ИИ ($p < 0,034$). Как свидетельствуют данные клинико-инструментального обследования, включая

методы нейровизуализации, полученные из медицинской документации, у всех пациентов перенесенный ИИ имел кардиоэмболический патогенетический подтип. Также между пациентами из 1-ой и 2-ой групп, перенесших ИИ отсутствовали статистически значимые различия длительности предшествующей ФП и тяжести утраты способности к самообслуживанию, который определялся на основании вычисления индекса Бартел. Наблюдавшиеся больные перенесли ИИ средней степени тяжести и сохранили относительно высокий уровень самообслуживания (значения индекса Ренкина на момент осмотра составили $3,3 \pm 0,5$ и $3,4 \pm 0,4$ балла, $p > 0,05$). Таким образом, у наблюдавшихся больных, несмотря на относительно умеренно выраженный очаговый неврологический дефицит, достаточно часто выявлялись КН.

При изучении влияния перенесенного кардиоэмболического ИИ на состояние КФ у наблюдавшейся группы больных, было установлено, что 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. При этом у больных, 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, $p < 0,05$). Повышенный риск развития КН у пациентов с ФП, перенесших ИИ, был отмечен и ранее [8, 12, 67, 189]. Вместе с тем, результат проведенного нами исследования показали, что, помимо ИИ, имеются и другие факторы риска развития ИИ у больных с ФП.

При отдельном анализе состояния когнитивных функций в зависимости от локализации и объема перенесенного ИИ у пациентов 1-ой группы, было установлено, что наличие очагового поражения головного мозга проявлялось

КН, соответствующими локализации очага инфаркта головного мозга (речевые, диспрактические, гностические расстройства). Учитывая, что включенные в исследование пациенты перенесли ИИ различной степени давности, различной локализации, дательный статистический анализ выраженности и характера КН у пациентов, переносивших и не переносивших ИИ, не проводился. Следует также отметить, что 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, снижение качества умственной деятельности при длительных нагрузках и улучшение выполнения тестов после отдыха), так и корковых (нарушения отдельных гностических, речевых функций, праксиса). Сходные результаты были получены и в ряде ранних исследований проблемы КН при ФП, которые позволили диагностировать преимущественное нарушение памяти, внимания, исполнительных функций, при том что зрительные функции (зрительный гнозис), страдали в меньшей степени [24]. Также у пациентов с ФП были выявлены признаки снижения критики к своему состоянию, элементы анозогнозии [12]. Относительно реже у таких пациентов выявляются изолированные подкорковые нарушения с умеренным нарушением кратковременной памяти при брадифрениии, снижении переключения внимания, затруднении способности к обучению [1].

У пациентов 1-ой группы достоверно чаще встречались АГ, СД 2 типа, а также и сочетание. Также у больных 1-ой группы достоверно чаще встречались перенесенные ранее ИИ. При анализе характера и тяжести течения АГ, оказалось, что уровень среднего САД у больных основной группы был несколько выше, чем во 2-ой, хотя различия не носили достоверного характера. Более выраженные различия отмечены в отношении величины среднего САД, уровень которого оказался достоверно выше у больных 1-ой группы ($p < 0,004$), что позволяет говорить о преобладании систолической АГ у пациентов 1-ой группы. Длительность течения АГ оказалась незначительно

большей у пациентов 2-ой группы, однако, различия не носили достоверного характера. Более выраженные различия отмечены в отношении величины среднего САД, уровень которого оказался достоверно выше у больных 1-ой группы ($p < 0,004$), что позволяет говорить о преобладании систолической АГ у пациентов 1-ой группы. Т.о., среди больных 1-ой группы достоверно чаще встречались пациенты с более длительным, с во 2-ой группе – менее длительным анамнезом АГ. Данные литературы в значительной степени подтверждают результаты нашего наблюдения, свидетельствуя о том, что длительность АГ тесно связана с тяжестью развивающейся микроангиопатии [89, 124, 177].

Полученные данные, в целом, соответствуют результатам ранее проведенных исследований, показавших, что риск развития как постоянной, так и пароксизмальной форм ФП, а также КН, возрастает примерно в полтора раза у больных АГ [92, 164], однако, в результате проведенного нами исследования продемонстрирована связь особенностей течения АГ и риска развития КН.

Нами была установлена связь эффективности контроля АД и вероятности формирования КН. В качестве критерия отсутствия антигипертензивной терапии принимали полное отсутствие медикаментозного лечения, несистематический прием антигипертензивных препаратов (пациент не обращался к врачу по поводу АГ или отказывался от приема рекомендованной терапии), применение неоптимальных комбинаций и/или дозировок антигипертензивных препаратов, а также случаи, когда пациенты, принимая антигипертензивные препараты, не добивались клинического эффекта и уровень артериального давления не достигал целевых показателей. Как продемонстрировали результаты исследования, среди больных 1-ой группы число не получавших адекватной антигипертензивной терапии оказалось достоверно выше ($p < 0,002$). При этом больные 1-ой группы достоверно чаще получали адекватные режимы антигипертензивной терапии

($n=28$ (73,4%) и $n=31$ (91,2%), $p=0,004$), статины ($n=22$ (45,8%) и $n=26$ (51,8%), $p=0,045$) и ноотропные средства ($n=21$ (43,8%) и $n=20$ (35,7%), $p=0,049$). Также следует отметить, что у пациентов 1-ой группы чаще имело место кризовое течение АГ – у 12 (25,0%) по сравнению с пациентами 2-ой группы (10, 17,9%; $p<0,05$). Повышенный риск развития КН у пациентов с АГ не вызывает сомнения, такие данные были получены в результате многочисленных проспективных исследований [56, 99, 177]. Вместе с тем, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что не только сам факт наличия АГ связан с риском формирования КН у больных с ФП, но и кризовое течение АГ, неэффективный контроль АД, сочетание АГ с другими заболеваниями также повышают этот риск.

При анализе характера течения СД 2 типа оказалось, что длительность течения заболевания оказалась достоверно выше у пациентов 1-ой группы ($p<0,04$), также у больных 1-ой группы достоверно чаще наблюдались гипогликемические состояния ($p<0,04$). Результаты исследования уровня гликемии показали, что у пациентов 1-ой группы достоверно выше был уровень гликированного гемоглобина ($p<0,0032$), тогда как показатели содержания глюкозы в периферической крови существенным образом не различались в двух группах. Следует отметить, что показатели концентрации глюкозы в периферической крови у больных 1-ой группы колебались от 6,8 - 25,0 ммоль/л, а во 2-ой группе - от 4,6 до 12,9 ммоль/л. При сборе анамнестических сведений было установлено, что больные обеих групп, включенные в исследование систематически самостоятельно контролировали уровень глюкозы в периферической крови, придерживались рациональной диеты с ограничением общей калорийности пищевого рациона и, в частности, легкоусвояемых углеводов. Пациентам с СД 2 типа было проведено определение уровня микроальбуминурии. Исследование показало, что у пациентов 1-ой группы показатели оказались статистически значимо выше ($98,8\pm 12,0$ и $46,9\pm 14,3$ мг/сут соответственно, $p=0,005$).

СД представляет собой важный фактор, приводящий к развитию микроангиопатии [8, 13, 28, 198]. Убедительно продемонстрирована связь СД 2 типа с риском развития когнитивных нарушений, в частности, сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [56, 99, 166]. Вместе с тем, в нашем исследовании показано, что наличие СД 2 типа приводит к повышению риска развития КН у больных с ФП и более быстрому их прогрессированию.

Также было установлено, что 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, $p=0,002$). Роль комбинации нескольких факторов сердечно-сосудистого риска в развитии КН у больных с ФП отмечалась и ранее, было показано, что более высокие значения по шкале CHA₂DS₂-VASc оказались тесно связаны с повышенным риском развития и более быстрыми темпами прогрессирования КН у таких больных [103].

Острые нарушения мозгового кровообращения (ТИА, ИИ, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, острая смерть от сосудистых заболеваний) у ближайших родственников, перенесенные в молодом возрасте, также с равной частотой встречались в двух группах пациентов ($n=8$ (16,7%) и 9 ($n=16,1\%$) соответственно ($p>0,05$). Указанное наблюдение представляет несомненный интерес, т.к. позволяет предполагать различные механизмы развития КН. Имеются данные о том, что их формирование связано с непосредственно факторами сердечно-сосудистого риска, в том числе, генетическими [13, 56, 99]. Кроме того, темпы нарастания когнитивной дисфункции могут быть обусловлены генетическими факторами, приводящими к развитию и прогрессированию нейродегенеративного процесса [112, 156].

Результаты исследования состояния экстракраниальных артерий продемонстрировали, что у больных обеих групп преобладали гемодинамически незначимые односторонние стенозы сонных 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 1-ой и 2-ой групп отсутствовали статистически значимые различия частоты случаев как гемодинамически значимых, так и незначимых нарушений их проходимости. Подобные данные были опубликованы и ранее, они свидетельствовали об отсутствии связи между гемодинамически незначимыми стенозами магистральных артерий головы и риском развития цереброваскулярных заболеваний [13, 78].

Также обращает на себя внимание повышенная концентрация креатинина и мочевины в венозной крови у пациентов обеих групп, страдающих СД 2 типа. Показатели креатинина у больных с СД 2 типа в 1-ой и 2-ой группах составили $7,8 \pm 0,8$ и $7,9 \pm 0,8$ (у больных без диабета – $5,8 \pm 0,7$ и $5,4 \pm 0,9$ соответственно, отличия достоверны для обоих показателей, $p < 0,05$), Аналогичным образом, концентрация мочевины оказалась выше у пациентов с СД 2 типа у обеих групп (у больных с СД 2 типа – $99,5 \pm 5,1$ и $98,2 \pm 6,2$, у больных без диабета – $76,8 \pm 9,1$ и $81,8 \pm 7,2$ соответственно, отличия достоверны для обоих показателей, $p < 0,01$). Пациентам с СД 2 типа было проведено определение уровня микроальбуминурии. Исследование показало, что у пациентов 1-ой группы показатели оказались статистически значимо выше ($98,8 \pm 12,0$ и $46,9 \pm 14,3$ мг/сут соответственно, $p = 0,005$). Указанные биохимические изменения могут отражать диффузный характер патологического процесса микроангиопатии, с вовлечением сосудистых систем головного мозга, почек, миокарда и других органов.

В результате полуколичественного анализа МРТ головного мозга обследованных больных оказалось, что у пациентов 1-ой группы оказались

более выраженными признаками церебральной микроангиопатии в виде расширения периваскулярных пространств и постинфарктных очагов («асимптомные инфаркты»). Кроме того, у пациентов 1-ой группы достоверно более выраженными оказались признаки атрофии мозгового вещества, о чем свидетельствовали достоверно более высокие значения индексов передних рогов, боковых желудочков и площади боковых желудочков (все различия носили достоверный характер по сравнению со 2-ой группой, $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что признаки атрофического поражения мозгового вещества, расширения периваскулярных пространств и гиперинтенсивности белого вещества у больных с КН не были напрямую связаны с перенесенным кардиоэмболическим ИИ, а явились следствием, скорее всего, длительно существующего сосудистого поражения мозгового вещества, обусловленного микроангиопатией вследствие АГ, СД 2 типа, другими не установленными формами цереброваскулярной патологии.

Наличие типичных для болезни малых сосудов нейровизуализационных паттернов, включая лакунарные инфаркты (ОШ 1,50; 95% ДИ, 1,03–1,05; $p = 0,034$), гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества (ОШ, 1,38; 95% ДИ, 1,17–1,63; $p < 0,0001$), гиперинтенсивность глубинного белого вещества (ОШ, 1,26; 95% ДИ, 1,05–1,51; $p = 0,011$) было отмечено и ранее, однако, выраженность атрофического процесса в указанном исследовании не оценивалась КН [44].

Данное предположение подтверждается тем, что у пациентов с ФП и КГ достоверно чаще выявлялись АГ, СД 2 типа, у них чаще имели место нестабильность АД и эпизоды гипер- и гипогликемии. Следует также отметить, что у пациентов с ФП и КН имели место нарушения выделительной функции почек (более высокая концентрация креатинина и мочевины в крови), что также может отражать наличие сопутствующей нефропатии.

В целом, проблема формирования когнитивных нарушений у пациентов с ФП обсуждается широко, и большинство исследователей сходятся во

мнении, что их развитие связано не только с кардиоэмболическим синдромом с развитием ИИ, но и с целым рядом факторов, приводящих к поражению сосудов малого калибра, кровоснабжающих головной мозг, в частности, при АГ, СД 2-го типа [78]. Развитием кардиогенных эмболий не может в полной мере объяснить механизмы формирования гиперинтенсивности белого вещества, и, тем, более расширения периваскулярных пространств [46, 194]. Полученные нами данные также свидетельствует о том, что прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с ФП связано не только с перенесенным ИИ, но и с имеющейся у пациентов микроангиопатией.

Установлено, что, несмотря на отсутствие эпизодов перенесенных ИИ на протяжении 12-месячного катамнестического наблюдения, у значительной части пациентов имело место нарастание КН. У больных с ухудшением состояния когнитивных функций достоверно чаще выявлялись АГ, СД, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям. В ходе динамического наблюдения через 12 мес при отдельном 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). Вместе с тем, 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. В отличие от полученных ранее результатов [14], мы не обнаружили связи между состоянием когнитивных функций и величины сердечного выброса. Указанное отличие может быть обусловлено различным состоянием сердечной деятельности у включенных в оба исследования пациентов, в рассматриваемой работе значительная часть пациентов имела тяжелую и средней тяжести застойную сердечную

недостаточность, тогда как среди наблюдавшихся нами пациентов таких пациентов не было, а сердечная недостаточность имела относительно легкую степень выраженности. Следует отметить, что не всеми исследователями отмечена прямая зависимость риска развития КН от состояния миокарда, в частности, от параметров сердечного выбора. Было продемонстрирована роль ФП в качестве самостоятельного независимого ФР когнитивных нарушений вне зависимости от показателей состояния сократительной способности миокарда [13]. Данная точка зрения представляется вполне аргументированной, принимая во внимание наличие мощной системы ауторегуляции мозгового кровообращения, позволяющей поддерживать достаточно стабильный уровень церебральной перфузии даже в условиях значительного снижения уровня системного АД. Результаты проведенного нами исследования, в целом подтверждают это высказанное ранее предположение. Также не выявлено связи между состоянием когнитивных функций у обследованных больных и особенностями липидного обмена, в частности, уровня в крови общего холестерина, триглицеридов и характером и тяжестью поражении экстра- и интракраниальных артерий, что было отмечено другими авторами [1, 6].

Нами было установлено, что выраженность гиперинтенсивности белого вещества 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 ($p=0,015$). Как и на начальном этапе исследования, 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.

Преимущественное поражение глубинного белого вещества, а также базальных ганглиев может быть обусловлено изменениями физических свойств сосудистого русла головного мозга у больных с АГ [67, 98]. Значительное повышение сосудистой жесткости представляет собой важную причину развития глубинных лакунарных инфарктов у таких пациентов, страдающих также АГ. Указанное предположение косвенно подтверждается высокой частотой расширения периваскулярных пространств у наблюдавшихся нами пациентов. Важно также, что причина стенокклюзирующего поражения как самой средней мозговой артерии, так и берущих от нее начало мелких ветвей может иметь различный характер, вне зависимости от которого развивается расширение периваскулярных пространств [84, 85]. Установлено, что комплекс нейровизуализационных изменений (по результатам МРТ головного мозга) в виде симптомных/асимптомных инфарктов головного мозга, микроизлияний и гиперинтенсивности белого вещества является надежным маркером болезни мелких сосудов [217]. Важно, что указанные изменения структуры головного мозга не являются следствием ФП [128, 138].

У части наблюдавшихся больных была проведена МРТ в использовании взвешенных по магнитной восприимчивости последовательностей (SWI), обеспечивающих выявление областей накопления железа (гемосидерина). 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.

В значительно меньшей степени оказались выражены проявления дегенеративного характера, о чем свидетельствовала незначительная динамика со стороны индексов желудочков (ИРР, ИТЖ, ИПБЖ). Результаты из повторного вычисления статистически значимым образом не отличались от

результатов, полученных при первичном обследовании. Следует отметить, что напротив, имеются данные о том, что наличие ФП ассоциировано не только с увеличением темпов прогрессирования поражения белого вещества головного мозга (увеличение объема области его гиперинтенсивности), но и атрофического процесса [80-82]. Полученные отличия результатов исследования могут быть обусловлены неоднородностью включенных с низ пациентов, различными сроками наблюдения (в указанном исследовании медиана срока наблюдения составила 6 лет), неоднородным количеством пациентов с генетическим риском развития болезни Альцгеймера.

Ранее было высказано предположение об уменьшении суммарного объема мозгового вещества у пациентов с ФП, однако, не была установлена связь таких изменений и микроангиопатии [98, 200]. Как свидетельствуют результаты Фремингемского исследования, поражение вещества головного мозга при ФП носит избирательный характер, при этом в первую очередь страдают его передние (лобные) отделы [175]. Считается, что для пациентов с ФП характерным является уменьшение объема энторинальной коры, в частности, средних отделов височной доли [179]. Скорее всего, совокупность выявленных структурных изменений мозгового вещества, обнаруженная и в результате нашего исследования, соответствовала поражению вследствие приобретенной микроангиопатии, в первую очередь – гипертонической и диабетической [20, 49]. Локализация указанных очагов кровоизлияний в глубинном белом веществе и их отсутствие в коре больших полушарий делают предположение о специфической причине из возникновения (амилоидная ангиопатия) маловероятным [111]. Вместе с тем, высказывается предположение и о существовании более глубинных механизмов связи между функционированием миокарда, в частности, с нарушениями сердечного ритма, и головного мозга в условиях нормы и при различных патологических состояниях [226].

В результате проведенного нами исследования не установлено влияния антикоагулянтной терапии на прогрессирование КН больных с ФП. Следует отметить, что ни у одного из наблюдавшихся нами больных не было перенесенных в процессе исследования ИИ. Вместе с тем, результаты ретроспективного исследования, в которое были включены 316 больных с ФП, позволили установить, что не только риск развития КН, но и вероятность развития тяжелой деменции были тесно связаны с отсутствием антикоагулянтной терапии (ОР 1,33; 95% ДИ, 1,11-1,46 и ОР 2,38; 95% ДИ, 2,19-2,60 соответственно), независимо от возраста пациентов и имеющийся коморбидности [216]. Вероятно, снижение риска деменции в данном исследовании было обусловлено не изменением течения микроангиопатии, а снижением риска кардиоэмболических ИИ. Интересно, что в случае применения антикоагулянтов – антагонистов витамина К (варфарин), риск развития деменции оказался тем выше, чем меньший период времени значения МНО (международной нормализованное отношение) оказывались в пределах целевых (2,0 -3,0) [52, 95, 115]. Следует также отметить, что вероятность снижения риска развития КН у пациентов с ФП в значительной степени определяется возрастом включенных в исследование больных [156, 161]. Не вызывает сомнения, что у пациентов старших возрастных групп, с факторами риска микроангиопатии эффективность антитромбоцитарной терапии в отношении риска развития КН будет значительно ниже.

Для изучения возможного влияния приема антитромботической терапии (антикоагулянты и/или антиагреганты) на риск развития микрокровоизлияний были сформированы две группы больных, получавших и не получавших такую терапию. Оказалось, что между группами отсутствовали различия по количеству выявленных кровоизлияний. Наряду с отсутствием сведений о внечерепных геморрагических осложнений, роль антитромботической терапии в развитии обнаруженных микрокровоизлияний можно считать маловероятной. Указанное положение подтверждается данными об

отсутствии значимого повышения риска геморрагических осложнений у больных с микрокровоизлияниями, получающими антикоагулянты, и не страдающих амилоидной микроангиопатией [57, 202].

Расширение и совершенствование представлений о патогенезе микроангиопатии, в том числе, о сочетании микрокровоизлияний и ишемического поражения вещества головного мозга, требует тщательного подхода к выбору антитромбоцитарной терапии, направленной на предотвращение ТИА/ИИ [78, 99]. Особое внимание привлекает проблема выбора оптимальной антитромбоцитарной терапии, проводимой в качестве вторичной профилактики кардиоэмболических событий у пациентов с ФП. Имеются сведения о том, что перенесенные микрокровоизлияния, в том числе, асимптомные, ассоциированы с тяжелыми геморрагическими осложнениями различной локализации у пациентов, получающих как пероральные прямые антикоагулянты, так и антагонисты витамины К [56, 88, 102]. Наличие микрокровоизлияний у пациентов с микроангиопатиями увеличивает вероятность развития неблагоприятного исхода системной тромболитической терапии [99]. Помимо повышения риска геморрагических осложнений, асимптомные микрокровоизлияния ассоциированы с повышением темпов нарастания когнитивных нарушений [215].

Наряду с антикоагулянтами 4 больных из 1-ой группы и 5 – из 2-ой принимали препараты ацетилсалициловой кислоты по соответствующим показаниям (ИБС на фоне стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий, стенозирующий атеросклероз периферических артерий), различий частоты проведения двойной терапии между группами не было. У 5 (10,4%) и 8 (14,3%) больных 1-ой и 2-ой групп соответственно ($p=0,271$) имелись анамнестические указания на перенесенные легкие геморрагические нежелательные эффекты, не потребовавшие госпитализации, переливания крови и/или отмены или замены антикоагулянтов. Указанные явления купировались амбулаторным лечением, проведение антикоагулянтной

терапии было продолжено в последующем. На протяжении антикоагулянтной терапии в период проведения исследования ни у одного из пациентов не наблюдалось как легких (носовое кровотечение, кровоподтеки и пр.), так и тяжелых (внутричерепное, желудочное кровотечение, необходимость в стационарном лечении с введением кровезаменителей или оперативного лечения) геморрагических осложнений.

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 нейровизализационном 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.

Список литературы

1. Ануфриева, Т.В. Особенности когнитивного статуса больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий/ Т.В. Ануфриева, С.Л. Постникова, В.А. Ануфриев //Лечебное дело.- 2014. – № 1.- С.55–6.
2. Бокерия, Л.А. Клинические рекомендации: Фибрилляция предсердий/ Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Е.З. Голухова. – М.: ФГБУ ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ.- 2017 — 65 с.
3. Ваниева, О.С. Современные стратегии лечения и выявление предикторов рецидива мерцательной аритмии/ О.С. Ваниева, Б.А. Сидоренко //Трудный пациент. -2012. – № 10 (4).-С. 17–23.
4. Васенина, Е.Е. Додементные когнитивные расстройства: современные подходы к терминологии, диагностике и лечению/ Е.Е. Васенина, Д.А. Гуторова, И.М. Смирнова, О.С. Левин// Фарматека. -2018.-Т. 367. -№14. -С.8-17.
5. Васенина Е.Е. Возможности использования шкалы быстрой оценки деменции в клинической практике: результаты многоцентрового проспективного исследования/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.Г. Сонин, Г.Н. Таюпова, О.Е. Зацепина, Т.Н. Остапенко// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2018г. -Т.118 -№10. -С.40-47.
6. Васенина Е.Е. Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением тау-протеина/ Е.Е. Васенина, О.С. Левин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2020. -Т.120. -№ 10-2. - С.22-30.
7. Вёрткин, А.Л. Фибрилляция предсердий/А.Л. Вёрткин.- М.: Эксмо, 2014.-165 с.
8. Гимоян, Л.Г. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения/ Л.Г. Гимоян, Г.Г. Силванян //Архив внутренней медицины. - 2013. – № 2.- С.35–40.

9. Грайфер, И.В. Риск тромбоемболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике/ И.В. Грайфер, Л.Е. Кувшинова, П.В. Долотовская //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2012.-Т. 8. – № 5.- С.675–80.

10. Гусев, Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях/ Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова - М: МЕДпресс-информ, 2012.- 160с.

11. Гусев, Е.И. Структура когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга/ Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова, Е.Г. Сёмушкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. Т. 114. – № 8.- С.119–120.

12. Деменко, Т. Н. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий/ Т. Н. Деменко, Г.А. Чумакова, Ю.В. Чугунова //Анналы аритмологии. – 2015.-Т. 12. – № 4.- С.215-221.

13. Деревнина, Е.С. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний/ Е.С. Деревнина, Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович //Анналы аритмологии. – 2013.-Т. 10. – № 2.- С.87–94.

14. Ефимова, Н.Ю. Механизмы развития когнитивной дисфункции у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий/ Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова //Сибирский медицинский журнал. – 2009.-Т. 24. – № 4.- С.36–40.

15. Жетишев, Р.Р. Клиническое значение асимптомных инфарктов при цереброваскулярных заболеваниях и их связь с когнитивными нарушениями/ Р.Р. Жетишев, Н.А. Михайлова, Р.А. Иващенко, П. Р. Камчатнов //Неврологический вестник. – 2014.-Т. 44. – № 2.- С.8—12.

16. Жетишев, Р.Р. Патоморфологические особенности и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга по данным секционного

госпитального исследования/ Р.Р. Жетишев, Н.В. Петренко, Н.А. Михайлова, П. Р. Камчатнов //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016.-Т. 3. – № 2.- С.18-23.

17. Захаров, В.В. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений/ В.В. Захаров //Consilium medicum. Неврология. - 2014. – № 2.- С.24–9.

18. Захаров, В. В. Нарушения памяти: Справ. рук. для врачей / Захаров В. В., Яхно Н.Н. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.- 160 с.

19. Захаров, В. В. Современные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями/ В. В. Захаров, Д. О. Громова //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017.-Т. 117. – № 3.- С.107-112.

20. Калашникова, Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии («cerebral small vessel disease»): терминология, клиника, нейровизуализация, морфогенез/ Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская, Л.А. Добрынина //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2018.-Т. 118. – № 2.- С. 90-99.

21. Камчатнов, П.Р. Ведение больного сахарным диабетом, перенесшего ишемический инсульт/ П.Р. Камчатнов, З.Х. Осмаева, А.В. Чугунов, Л.И. Пышкина //Трудный пациент. – 2019.- Т. 11–12. – № 17.- С.24-28.

22. Камчатнов, П.Р. Профилактика кардиоэмболического инсульта/ П.Р. Камчатнов, З.Х. Осмаева, А.В. Чугунов //Consilium Medicum. – 2020.- Т. 22. – № 9.- С.102–105.

23. Левин, О.С. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / Левин О.С., Голубев В. Л. // Consilium medicum. – 2006. – Т.8. - №2. – С. 106-112.

24. Крюков, Н.Н. Роль артериальной гипертензии и суправентрикулярных аритмий в нарушении когнитивной функции:

современное состояние проблемы/ Н.Н. Крюков, Е.В. Портнова //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. – № 5.- С.519–24.

25. Максимова, М.Ю. Когнитивные нарушения и деменция сосудистого генеза. РМЖ/ М.Ю. Максимова, М.А. Пирадов //Медицинское обозрение. – 2017.-Т. 25. – № 14.- С.1000-1004.

26. Максимова, М.Ю. Аминотиолы плазмы крови при различных подтипах ишемического инсульта. / М.Ю. Максимова, А.В. Иванов, К.А. Никифорова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2020.- Т. 120. – № 8-2.- С.17-3.

27. Одинак, М.М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин // СПб.: ВМедА, 2006. -158 с.

28. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия в кардиологии. Москва: Ремедиум, 2019 — 255 с.

29. Ревешвили, А.Ш. Российские клинические рекомендации по проведению электрофизиологических катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств/ А.Ш. Ревешвили, Е.В. Шляхто, С.В. Попов - М.: ВНОА, 2017 — 701 с.

30. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Российский кардиологический журнал.- 2021.- Т. 26. – № 7.- С. 45-94.

31. Чазов, Е.И. Руководство по кардиологии в четырех томах Под редакцией академика Е. И. Чазова, М.:Практика. – 2014 с.

32. Чугунов, А.В. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями/ А.В. Чугунов, З.Х. Осмаева, Н.В. Шахпаронова //Нервные болезни. - 2019. – № 3.- С.25-31.

33. Якупов, Э. З. Влияние церебролизина на синдром дезадаптации у пациентов с ишемическим инсультом/ Э. З. Якупов, К. С. Овсянникова

//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014.-Т. 114. – № 8-2.- С.34-38.

34. Яхно, Н.Н. Деменции: Руководство для врачей. 2-е изд./ Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина - М.: МЕДпресс-информ, 2010.-244 с.

35. Яхно, Н.Н. Неврологическая характеристика церебральной атрофии у пациентов старших возрастных групп / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 1990. – Т. 90. – № 9.- С. 30-35.

36. Alosco, M. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure/ M. Alosco, M. Spitznagel, L. Sweet //Pacing Clin Electrophysiol. – 2015.-Т. 38.-С. 178–186.

37. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Society of Cardiology, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. – 2013.-Т. 127.-С. 1916.

38. Andell, P. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study/ P. Andell, X. Li, A. Martinsson // Heart. - 2017.-Т.103. – №21.-С. 1696-1703.

39. Arsalan, M. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment/M. Arsalan, T. Walther, R. Smith, P. Grayburn //Eur Heart J. - 2017.-Т.38. – №. 9.- С. 634-638.

40. Aviles, R. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation/ R. Aviles, D. Martin, C. Apperson-Hansen et al. //Circulation. - 2003.– №. 108.- С. 3006–3010.

41. Bai, Y. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke.-С. A Systematic Review of the Clinical Epidemiology of Atrial Fibrillation in Asia / Y. Bai, Y. Wang, A. Shantsila, G. Lip // Chest.- 2017. – №. 152(4). -С. 810-820.

42. Ball, J. Atrial fibrillation.-C. profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century/ J. Ball, M. Carrington, J. McMurray, S. Stewart // *Int J Cardiol.* - 2013. – №. 167.- C. 1807-1812.
43. Banerjee, G. Effect of small-vessel disease on cognitive trajectory after atrial fibrillation-related ischaemic stroke or TIA/ G. Banerjee, E. Chan, Ambler G. // *J Neurol.* - 2019.-T.266. – №. 5.-C. 1250-1259.
44. Banerjee, G. Cognitive Impairment Before Atrial Fibrillation–Related Ischemic Events.-C. Neuroimaging and Prognostic Associations/ G. Banerjee, E. Chan, G. Ambler et al. // *J Am Heart Assoc.* -2020. -T. 9. – №. 1.- C .e014537.
45. Benjamin, E. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update.-C. A Report From the American Heart Association / Benjamin E., Muntner P., Alonso A. et al. // *Circulation.* – 2019.-№ 139.- C. e56–e528.
46. Berman, J. Atrial fibrillation and brain magnetic resonance imaging abnormalities/ J. Berman, F. Norby, T. Mosley // *Stroke.* -2019. – №. 50.- C. 783–788.
47. Besford, M. Factors associated with non-prescription of oral anticoagulant treatment in non-valvular atrial fibrillation patients with dementia.-C. a CPRD-HES study/ M. Besford, S. Graham, C. Sammon // *Age Ageing.* - 2020.- T. 2.-C. afaa045.
48. Bokura, H. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces.-C. a magnetic resonance imaging and pathological study / Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S // *J Neurol.* - 1998.-T. 245.-C. 116—122.
49. Boulouis, G. Association of Key Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease With Hematoma Volume and Expansion in Patients With Lobar and Deep Intracerebral Hemorrhage/ G. Boulouis, E. van Etten, A. Charidimou // *JAMA Neurol.* -2016.- T. 73. – №. 12.- C. 1440-1447.

50. Braak, H. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes/ H. Braak, E. Braak //Acta Neuropathol.- 1991. – №. 82.- C.239–259.
51. Brambatti, M. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events/ M. Brambatti, S. Connolly, M. Gold //Circulation. - 2014. – №. 129.- C. 2094-2099.
52. Bunch, T. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia/ T. Bunch, J. Weiss, B. Crandall //Heart Rhythm. -2010. – №. 7.- C. 433–437.
53. Bunch, T. Atrial fibrillation patients treated with long-term warfarin anticoagulation have higher rates of all dementia types compared with patients receiving long-term warfarin for other indications/ T. Bunch, H., May T. Bair // J Am Heart Assoc.- 2016. – №. 5(7).- C. 34-40.
54. Cacciatore, F. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation.- a 10-year study/ F. Cacciatore, G. Testa, A. Langellotto //Dement. Geriatr. Cogn. Disord. -2012. – №. 34.-C. 143–148.
55. Cameron, A. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry)/ A. Cameron, M. Schwartz, R. Kronmal, A. Kosinski // Am J Cardiol. - 1988. – №. 61.- C. 714-720.
56. Camm, A. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.-C. an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association/ A. Camm, G. Lip, R. De Caterina //Eur Heart J. -2012. – №. 33.- C. 2719–2747.
57. Casolla, B. Intracerebral haemorrhage, microbleeds and antithrombotic drugs/ B. Casolla, C. Cordonnier //Rev Neurol (Paris). - 2021. – №. 177(1-2).- C. 11-22.

58. Chan, P. performance of a smartphone-based photoplethysmographic application for atrial fibrillation screening in a primary care setting/ P. H. Chan, C. K. Wong, Y. C. Poh et al. // *J Am Heart Assoc.*- 2016. – №. 5.- C. e003428
59. Chan, N. Effectiveness of a nongovernmental organization-led large-scale community atrial fibrillation screening program using the smartphone electrocardiogram.-C. an observational cohort study/ N. Y. Chan, C. C. Choy, C. K. Chan, C. Siu // *Heart Rhythm.*- 2018. – №. 15.- C. 1306-11.
60. Chen, L. Atrial fibrillation and cognitive decline-the role of subclinical cerebral infarcts - the atherosclerosis risk in communities study/ L. Chen, F. Lopez, R. Gottesman // *Stroke.* -2014. – №. 45.- C. 2568–2574.
61. Chen, L. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years.-C. the ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study)/ L. Chen, F. Norby, R. Gottesman // *J Am Heart Assoc.* - 2018.-T.7.- C. e007301.
62. Choi, K. Impact of microbleeds on outcome following recanalization in patients with acute ischemic stroke/ K. Choi, J. Kim, K. Kang // *Stroke.* - 2019.-T.50.- C. 127–13
63. Choi, K.-H. Microbleeds and Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Taking Anticoagulants/ K.-H. Choi, J.-H. Kim, C. Lee // *Stroke.* - 2020.-T.51.-C. 3514–3522.
64. Chopard, R. Dementia and Atrial Fibrillation. Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Implications/ R. Chopard, G. Piazza, S. A. Gale// *The American Journal of Medicine.* - 2018.-T. 131. – №. 12.- C. 1408-1425.
65. Chugh, S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study/ S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan // *Circulation.* - 2014.- T. 129.- C. 837.
66. Chung, M. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of

Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy/ M. Chung, L. Shemanski, D. Sherman //J Am Coll Cardiol. - 2005.-T.46.-C. 1891–1899.

67. Clancy, U. Clinical management of cerebral small vessel disease.-C. a call for a holistic approach/ U. Clancy, J. Appleton, C. Arteaga //Chin Med J (Engl). - 2020.-T. 134.-C. 127–142.

68. Conen, D. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation/ D. Conen, N. Rodondi, A. Müller //J. Am.Coll. Cardiol. 2019.-T. 73. – №. 9. -C. 56-62.

69. Conway, D. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation/ D. Conway, P. Buggins, E. Hughes, G. Lip //Am Heart J. - 2004.- T.148.-C. 462–466.

70. Courtney, C. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): A randomised double-blind trial/ C. Courtney, D. Farrell, R. Gray //Lancet. - 2004.-T. 363.- C. 2105–2115.

71. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis/ S. Debette, H. Markus //BMJ. - 2010.-T. 341.-C. c3666.

72. de Bruijn, R. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population/ R. de Bruijn, J. Heeringa, F. Wolters //JAMA Neurol 2015.-T. 72.-C. 1288–1294.

73. Das, R. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the framingham offspring study / R. Das, S. Seshadri, A. Beiser// Stroke. 2008.-T.39.-C. 2929–2935.

74. DeLalio, L. Sympathetic Nervous System Contributions to Hypertension.-C. Updates and Therapeutic Relevance/ L. DeLalio, A. Sved, S. Stocker // Can J Cardiol. - 2020.-T.36– №. 5.-C. 712-720.

75. de Leeuw, F. Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions/ F. de Leeuw, J. de Groot, M. Oudkerk //Neurology. - 2000.- T.54.- C. 1795–1801.

76. De Luca S. Microglial regulation of satiety and cognition/ S. De Luca, A. Miller, L. Sominsky, S. Spencer // *J Neuroendocrinol.* - 2020.-T.32. – №. 3.-C. e12838.
77. den Heijer, T. Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes / den Heijer T., Oudkerk M., Launer L., van Duijn C., Hofman A. // *Neurology.* - 2002.-T.59.-C. 746-8.
78. Diener, H. Atrial fibrillation and cognitive function.-C. JACC Review Topic of the Week/ H. Diener, R. Hart, P. Koudstaal // *J Am Coll Cardiol.* - 2019.-T. 73.- C. 612–619.
79. Dietzel, J. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia?/ J. Dietzel, K. Haeusler, M. Endres // *Europace.* 2018.-T. 20.-C. 408–419.
80. Ding, M. Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: a population-based study/ M. Ding, L. Fratiglioni, K. Johnell // *Int J Cardiol.* - 2017.- T.249.- C. 173–178.
81. Ding, M. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging. A population-based study/ M. Ding, L. Fratiglioni, K. Johnell // *Neurology.* - 2018.-T. 91.-C. 1732-1740.
82. Ding, M. Cerebral Small Vessel Disease Associated With Atrial Fibrillation Among Older Adults: A Population-Based Study/ M. Ding, R. Wang, G. Kalpouzos // *Stroke.* - 2021.- T.52.-C. 2685–2689.
83. Dolek, N. Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer’s disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia/ N. Dolek, S. Saylisoy, D. Ozbabalik, B. Adapinar // *J Int Med Res.* - 2012.-T.40.-C. 717– 725.
84. Du, H. Association between steno-occlusive middle cerebral artery and basal ganglia perivascular spaces / Du H., Chen C., Ye C. et al. // *Front Neurol.* - 2020.-№ 11.-P. 293-299.

85. Dublin, S. Atrial fibrillation and risk of dementia.-C. a prospective cohort study/ S. Dublin, M. Anderson, S. Haneuse //J Am Geriatr Soc. - 2011.-T. 59.-C. 1369–1375.
86. Elias, M. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men/ M. Elias, L. Sullivan, P. Elias //J Stroke Cerebrovasc Dis. - 2006.-T.15.-C. 214–222.
87. Enciu, A. Neurobiology of vascular dementia/ A. Enciu, S. Constantinescu, L. Popescu //J Aging Res. - 2011.-T.2011.-C. 401-604.
88. Engelhart, M. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study/ M. Engelhart, M. Geerlings, J. Meijer //Arch Neurol. - 2004.-T.61.-C. 668–672.
89. Ettore, E. A possible role of atrial fibrillation as a risk factor for dementia/ E. Ettore, M. Cicerchia, G. De Benedetto //Arch Gerontol Geriatr. - 2009.-T.49.-C. 71–76.
90. Fanning, L. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in People With Atrial Fibrillation and Dementia/L. Fanning, W. Lau, P. Mongkhon //J Am Med Dir Assoc. - 2020.- T.-C. 1525-8610.
91. Freitas, S. Montreal Cognitive Assessment.-C. validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease / S. Freitas // Alzheimer Dis Assoc Disord. — 2013 Jan. — T. 27, № 1. — C. 37-43.
92. Folstein, M. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician / M. Folstein, S. Folstein, P. McHugh // J. Psych. Res. – 1975.-T.12- C.189-198.
93. Freedman, B. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AFSCREEN International Collaboration/ B. Freedman, J. Camm, H. Calkins //Circulation. - 2017.-T. 135.-C. 1851-1858.
94. Friberg, L. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation/ L. Friberg, M. Rosenqvist //Eur. Heart. J. - 2018.-T.39.-C. 453–460.

95. Flaker, G. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation/ G. Flaker, J. Pogue, S. Yusuf //Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. - 2010.-T.3.-C. 277–283.
96. Gaita, F. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function/ F. Gaita, L. Corsinovi, M. Anselmino //J. Am. Coll. Cardiol. - 2013.-T.62.-C. 1990–1997.
97. Gardarsdottir, M. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion/ M. Gardarsdottir, S. Sigurdsson, T. Aspelund //Europace. 2018.-T.20(8).- C. 1252-1258.
98. Gellersen, H. Cerebellar atrophy in neurodegeneration-a meta-analysis/ H. Gellersen, C. Guo, C. O’Callaghan //J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2017.-T.88.-C. 780–788.
99. Gex, G. Is atrial fibrillation associated with pulmonary embolism?/ G. Gex, E. Gerstel, M. Righini // J. Thromb. Haemost. - 2012.-T. 10.-C. 347-350.
100. Go, A. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention.-C. the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study/ A. Go, E. Hylek, K. Phillips //JAMA. - 2001.-T. 285.-C. 2370-2380.
101. Graff-Radford, J. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging/ J. Graff-Radford, M. Madhavan, P. Vemuri //Alzheimers Dement. - 2016.-T.12.-C. 391–398.
102. Grammas, P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer’s disease/ P. Grammas // J Neuroinflammation. - 2011.-T.8.-C. 26.
103. Graves, K. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS2 and CHA2DS2-VASc strata in patients receiving long-term warfarin/ K. Graves, H. May, V. Jacobs //Am. Heart J. - 2017.-T.188.- C. 93–98.
104. Grundy, S. Diagnosis and management of the metabolic syndrome.-C. an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific

Statement/ S. Grundy, J. Cleeman, S. Daniels //Circulation. - 2005.-T. 112.-C. 2735-2740.

105. Guidoux, C. Twelve-month outcome in patients with stroke and atrial fibrillation not suitable to oral anticoagulant strategy: the WATCH-AF registry/C. Guidoux, E. Meseguer, E. Ong //Open Heart. - 2019.- T.6. – № 2.-C. e001187.

106. Hald, E. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study/ E. Hald, K. Enga, M. Løchen //J Am Heart Assoc. - 2014.- T. 3.-C. e000483

107. Healey, J. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke/ J. Healey, S. Connolly, M. Gold //N Engl J Med. - 2012.-T. 366.-C. 120-127.

108. Healey, J. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients/ J. Healey, M. Alings, A. Ha //Circulation. - 2017.-T. 136.-C. 1276.

109. Heeringa, J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study/ J. Heeringa, D. van der Kuip, A. Hofman //Eur Heart J. - 2006.-T. 27.-C. 949-054.

110. Herm, J. Impact of atrial fibrillation burden on cognitive function after left atrial ablation - Results of the MACPAF study/J. Herm, A. Schirdewan, L. Koch //J. Clin. Neurosci. 2021.-T.73.-C. 168-172.

111. Hostettler, I. Risk of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke after convexity subarachnoid haemorrhage in cerebral amyloid angiopathy.-C. international individual patient data pooled analysis/ I, Hostettler, D. Wilson, C. Fiebelkorn //J Neurol. – 2021.-T. 13.-C. 120-128.

112. Du, H. Gareth Small Vessel Disease and Ischemic Stroke Risk During Anticoagulation for Atrial Fibrillation After Cerebral Ischemia / Du H., Wilson D., A. et al. // Stroke. – 2021.-№ 52.-P. 91–99.

113. Huisman, M. V. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with

Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort/ M. V. Huisman, C. S. Ma, H. Diener// *Europace*. - 2016.-T.18.-C. 1308–1318.

114. Jacobs, V. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia/ V. Jacobs, S. Woller, S. Stevens // *Heart Rhythm*. - 2014.-T.11.-C. 2206–2213.

115. Jacobs, V. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation/ V. Jacobs, T. May, L. Bair // *Am J Cardiol*. - 2016.-T.118.-C. 210–214.

116. January, C. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society/ C. January, L. Wann, J. Alpert // *Circulation*. - 2014.-T. 130.-C. e199-217.

117. Jeerson, A. L. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults/ A. L. Jeerson, D. Liu, D. K. Gupta // *Neurology*. - 2017.-T.89.-C. 2327–2334.

118. Jonas, D. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography.- C. Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force/ D. Jonas, L. Kahwati // *JAMA*. - 2018.-T. 320.-C. 485-490.

119. Jozwiak A., Guzik P., Mathew A. et al. Association of atrial fibrillation and focal neurologic deficits with impaired cognitive function in hospitalized patients or 65 years of age. *Am J Cardiol*. 2006.-T.98.-C. 1238–1241.

120. Juottonen K., Laakso M., Partanen K., Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999.-T.20.-C. 139–144.

121. Kalantarian, S. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis/ S. Kalantarian, T. Stern, M. Mansour, J. Ruskin // *Ann Intern Med*. - 2013.-T.158.-C. 338–346.

122. Kalaria, R. Dementia: vascular and neurodegenerative pathways—will they meet/ R. N. Kalaria, M. Ihara // *Nat Rev Neurol.* - 2013.-T.9.-C. 487–488.
123. Kannel, W. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study/ W. Kannel, R. Abbott, D. Savage, P. McNamara // *N. Engl. J. Med.* - 1982.-T. 306. - C. 1018-1022.
124. Kapoor, A. Geriatric Conditions Predict Discontinuation of Anticoagulation in Long-Term Care Residents With Atrial Fibrillation/A. Kapoor, G. Foley, N. Zhang // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2020.-T.68.- №4.-C. 717-724.
125. Kim, N. R. Screening for Atrial Fibrillation Using a Smartphone-Based Electrocardiogram in Korean Elderly/ N. R. Kim, C. K. Choi, H.-S. Kim // *Chonnam. Med. J.* - 2020.-T.56.-C. 50-54.
126. Kim, D. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation.-C. data from a population-based cohort / D. Kim, P. Yang, H. Yu // *Eur Heart J.* – 2019.-№. 40.-C. 2313–2323.
127. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS/ P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha // *Eur Heart J.* - 2016.-T. 37.-C. 2893-2925.
128. Knecht, S. Atrial fibrillation in strokefree patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy/ S. Knecht, C. Oelschlager, T. Duning // *Eur Heart J.* - 2008.-T.29.-C. 2125–2132
129. Knopman. D. Dementia and cerebrovascular disease/ D. Knopman // *Mayo Clin Proc.* 2006.-T. 81.-C. 223–230.
130. Koca, M. Impact of atrial fibrillation on frailty and functionality in older adults/ M. Koca, B. Yavuz, R. Tuna Doğrul // *Ir. J. Med. Sci.* 2020. – T. 12.-C. 54-51.
131. Kokkinidis, D. Association Between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment in Individuals With Prior Stroke A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis / D. Kokkinidis, N. Zareifopoulos, C. Theochari // *Stroke.*- 2020.-№. 51.-P. 70-78.

132. Kokkinidis, D. Association Between Cognitive Impairment and Atrial Fibrillation in Stroke: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis / D. Kokkinidis, N. Zareifopoulos, C. Theochar // *Stroke*. – 2021.-№. 23.-C. 12-19.
133. Kornej, J. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century Novel Methods and New Insights / J. Kornej, C. Börschel, E. Benjamin, R. Schnabel// *Circulation Research*. – 2020.- №. 127.- C. 4–20.
134. Krahn, A. The natural history of atrial fibrillation.-C. incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study/ A. Krahn, J. Manfreda, R. Tate // *Am. J. Med.* - 1995.-T. 98.-C. 476-480.
135. Kramer, R. Atrial fibrillation--a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease/ R. Kramer, S. Zeldis, R. Hamby // *Br. Heart. J.* - 1982.-T. 47.-C. 606-610.
136. Kwok, C. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis/ C. Kwok, Y. Loke, R. Hale // *Neurology*.- 2011.-T.76.-C. 914–922.
137. Larsson, S. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis/ S. Larsson, N. Drca, A. Wolk // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2014.-T. 64.- C. 281-286.
138. Lazarus, R. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders/ R. Lazarus, R. Prettyman, G. Cherryman // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. - 2005.-T.20.-C. 274–279.
139. Lezak, M. Neuropsychological assessment / M. Lezak, D.B. Howieson, D.W. Loring // Oxford Press, New York, 2004. – 768 c.
140. Liao, J. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation—a nation wide population-based cohort study/ J. Liao, T. Chao, C. Liu // *Int J Cardiol.* - 2015.-T.199.-C. 25–30.
141. Lip, G. Y. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project/ G. Y. Lip, D. J. Golding, M. Nazir // *Br. J. Gen. Pract.* - 1997.-T.47.-C. 285–289.

142. Lip, G. The global burden of atrial fibrillation and stroke a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe/ G. Lip, C. Brechin, D. Lane // *Chest*. - 2012.-T. 142.-C. 1489-1452.

143. Liu, C.K. A quantitative study of vascular dementia / C.K. Liu, B.I. Miller // *Neurology*. – 1992. - T.42. – C. 138-143.

144. Liu, W. Influence of amyloid- β on cognitive decline after stroke/Transient Ischemic Attack: Three-Year Longitudinal Study. / W. Liu, A. Wong, L. Au et al. // *Stroke*. 2015.-T. 46.-C. 3074.

145. Lloyd-Jones, D. Lifetime risk for development of atrial fibrillation.-C. the Framingham Heart Study/ D. Lloyd-Jones, T. Wang, E. Leip // *Circulation*.- 2004.-T. 110.-C. 1042-1052.

146. Lowres, N. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study / N. Lowres, L. Neubeck, G. Salkeld, I. Krass // *Thromb Haemost*. - 2014.-T.111.-C. 1167-76.

147. Lubitz, S. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study/ S. Lubitz, X. Yin, M. Rienstra // *Circulation*. - 2015.-T. 131.-C. 1648-1652.

148. MacLulich, A. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men / A. MacLulich, J.M. Wardlaw, K.J. Ferguson // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – T.75. – C.1519–1523.

149. Madhavan, M. Efficacy of warfarin anticoagulation and incident dementia in a community-based cohort of atrial fibrillation/ M. Madhavan, T. Hu, B. Gersh // *Mayo Clin Proc*. - 2018.-T. 93.-C. 145–154.

150. Mahajan, R. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity/ R. Mahajan, D. Lau, A. Brooks // *J. Am. Coll. Cardiol*.- 2015.-T. 66.-C. 1-8.

151. Majeed, A. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data

from the general practice research database/ A. Majeed, K. Moser, K. Carroll // Heart. - 2001.-T. 86.-C. 284.

152. Marengoni, A. Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: a population-based study/ A. Marengoni, C. Qiu, B. Winblad, L. Fratiglioni // Neurobiol. Aging. - 2011.-T.32.-C. 1336–1337.

153. Margulescu, A. Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management A. Margulescu, L. Mont //Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. - 2017.-T.15.-№8.-C. 601-618.

154. Martin, D. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices/ D. Martin, M. Bersohn, A. Waldo //Eur. Heart. J. - 2015.-T. 36.-C. 1660-1665.

155. Martinez, C. Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Risk Following Vitamin K Antagonist Cessation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation: A Cohort Study/ C. Martinez, C. Wallenhorst, S. Rietbrock, B. Freedman //J. Am. Heart. Assoc. - 2020.-T.9.-C. 14376.

156. Marzona, I. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ontarget and transcend studies/ I. Marzona, M. O'Donnell, K. Teo // Can. Med. Assoc. J. - 2012.-T.184.-C. 329–336.

157. Mavaddat, N. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study)/ N. Mavaddat, A. Roalfe, K. Fletcher //Stroke. - 2014.-T.45.-C. 1381–1386.

158. Medi, C. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation/ C. Medi, L. Evered., B. Silbert // J. Am. Coll. Cardiol. - 2013.-T.62.-C. 531–539.

159. Mielke, M. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease/ M. Mielke, P. Rosenberg, J. Tschanz //Neurology. - 2007.-T.69.-C. 1850–1858.
160. Mlynarska, A. Older age and a higher ehra score allow higher levels of frailty syndrome to be predicted in patients with atrial fibrillation/ A. Mlynarska, R. Mlynarski, K. Golba //Aging Male. - 2017-T.20.-№ 1.-C. 23-27.
161. Mott, P. Thromboprophylaxis in atrial fibrillation and association with cognitive decline: systematic review/ P. Mott, D., Lane H. Park // Age Ageing. - 2016.-T.45.-C. 767–775.
162. Mongkhon, P. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study /P. Mongkhon, L. Fanning, W. Lau // Heart Rhythm. - 2020. - T.17.-№ 5.-C. 706-713.
163. Mui, S. Utility of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplant/ S. Mui, T. Hassanein, R. Hilsabeck // Arch. Clin. Neuropsychol. - 2007.-T. 22.-C. 175-180.
164. Naccarelli, G. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States/ G. Naccarelli, H. Varker, J. Lin, K. Schulman //Am. J. Cardiol. - 2009.-T. 104.-C. 1534-1539.
165. Nalliah, C. The role of obesity in atrial fibrillation/ C. Nalliah, P. Sanders, H. Kottkamp, J. Kalman //Eur. Heart. J. - 2016.-T. 37.-C. 1565-1570.
166. Nasreddine, Z.S. The Montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin// J. Am. Geriatr. Soc. - 2005.-T.53.-C. 695–699.
167. Negi, P. Prevalence, risk determinants and consequences of atrial fibrillation in rheumatic heart disease: 6 years hospital based-Himachal Pradesh- Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Disease (HP-RF/RHD) Registry/P. Negi, S. Sondhi, V. Rana // Indian Heart J. - 2018.-T.70 (3). - C. S68-S73.

168. Nyberg, J. Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia/ J. Nyberg, M. Åberg, L. Schiöler // *Brain*. - 2014.-T.137(Pt 5).- C. 1514–1523.
169. Ott, A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study/ A. Ott, M. M. Breteler, M. C. de Bruyne // *Stroke*. - 1997.-T. 28.- C. 316–321.
170. Pappachan, J. Endocrine Hypertension: A Practical Approach J. Pappachan, H. Buch // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2017.-T.956.-C. 215-237.
171. Park, H. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study/ H. Park, A. Hildreth, R. Thomson, J. O’Connell // *Age Ageing*. - 2007.-T. 36.-C. 157–163.
172. Pasi, M. Clinical relevance of cerebral small vessel diseases/ M. Pasi, C. Cordonnier // *Stroke*. - 2020.-T. 51.-C. 47–53.
173. Payabvash, S. Regional ischemic vulnerability of the brain to hypoperfusion: the need for location specific computed tomography perfusion thresholds in acute stroke patients/ S. Payabvash, L. Souza, Y. Wang // *Stroke*. - 2011.-T.42.-C. 1255–1260.
174. Pendlebury S. T., Rothwell P. M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009.-T. 8.-C. 1006-1010.
175. Piers, R. Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham Offspring Study/ R. Piers, A. Nishtala, S. Preis // *Heart Rhythm*. - 2016.-T.13.-C. 2020–2024
176. Poggesi, A. Atrial fibrillation and cognition: epidemiological data and possible mechanisms/ A. Poggesi, D. Inzitari, L. Pantoni // *Stroke*. - 2015.-T.46.-C. 3316–3321.
177. Proietti, M. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older/M. Proietti, A. Recchia, A. Riva // *European Journal of Internal Medicine*. - 2017.-T. 46.- C. 6–10.

178. Puccio, D. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation/ D. Puccio, G. Novo, V. Baiamonte // *Minerva Cardioangiologica*. - 2009.-T. 57.-№. 2. - C. 143–50.
179. Qureshi, A. Neuroanatomical correlates of atrial fibrillation.-C. a longitudinal mri study/ A. Qureshi, A. Saed, N. Tasneem, M. Adil // *J. Vasc. Interv. Neurol.* - 2014.-T.7.-C. 18–23.
180. Rahman, F. Global epidemiology of atrial fibrillation/ F. Rahman, G. Kwan, J. Benjamin // *Nat. Rev. Cardiol.* - 2014.-T.11.-C. 639–654.
181. Rastas, S. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older/ S. Rastas, A. Verkkoniemi, A. Polvikoski // *Stroke*. - 2007.-T.38.-C. 1454–1460.
182. Riba-Llena, I. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease Load/ I. Riba-Llena, J. Jiménez-Balado, X. Castañé // *Stroke*.- 2018.-№ 49.-C. 1279–1281.
183. Ritchie, M. Chromosome variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation/ M. Ritchie, S. Rowan, G. Kucera // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2012.-T. 60.-C. 1173-1179.
184. Rivard, L. Mechanisms, clinical significance, and prevention of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation/ L. Rivard, P. Khairy // *Can. J. Cardiol.* - 2017.-T.33.-C. 1556–1564.
185. Rollo, J. Incidence of dementia in relation to genetic variants at *pitx*, *zfhx*, and *ApoE epsilon4* in atrial fibrillation patients/ J. Rollo, S. Knight, H. May // *Pacing Clin Electrophysiol.* - 2015.-T.38.-C. 171–177.
186. Rowin, E. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy/ E. Rowin, A. Hausvater, M. Link // *Circulation*. 2017.-T.136.- №. 25.-C. 2420-2436.
187. Rusanen, M. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based caide study/ M. Rusanen, M. Kivipelto, E. Levälähti // *J. Alzheimers. Dis.* - 2014.-T.42.-C. 183–191.

188. Saliba, W. Usefulness of chads and chads-vasc scores in the prediction of new-onset atrial fibrillation: a population-based study/ W. Saliba, N. Gronich, O. Barnett-Griness, G. Rennert //Am. J. Med. - 2016.- T.129.- C. 843– 849.

189. Santangeli, P. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis/ P. Santangeli, L. Di Biase, R. Bai // Heart Rhythm. - 2012.-T.9.-C. 1761–1768.

190. Santhanakrishnan, R. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction/ R. Santhanakrishnan, N. Wang, M. Larson //Circulation. - 2016.-T. 133.- C. 484-490.

191. Seiffge, D. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation / D. Seiffge, D. Werring, M. Paciaroni et al. // Lancet Neurol. – 2019.-№. 18.-P. 117–126.

192. Seiffge, D. Ischemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation/ D. Seiffge, G. De Marchis, M. Koga et al. // Ann Neurol. – 2020.- №. 87.-P. 677–687.

193. Sen, S. Migraine with visual aura is a risk factor for incident atrial fibrillation. A cohort study/ S. Sen, X. M. Androulakis, V. Duda //Neurology. 2018.- T. 91.-№. 24.-C. 55-60.

194. Shao, I. Association of atrial fibrillation with white matter disease/ I. Shao, M. Power, T. Mosley //Stroke. - 2019.-T. 50.-C. 989–991.

195. Sheng, B. Coexisting cerebral infarction in alzheimer’s disease is associated with fast dementia progression: Applying the national institute for neurological disorders and stroke/Association internationale pour la recherche et l’Enseignement en neurosciences neuro/ B. Sheng, L. Cheng, C. B. Law //Journal of the American geriatrics society. – 2007.-T. 55. №. 6. - C.918–922.

196. Singh-Manoux, A. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia/ A. Singh-Manoux, A. Fayosse, S. Sabia //Eur. Heart. J. – 2017.-T. 38.-C. 2612–2618.

197. Sogaard, M. Noacs versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study/ M. Sogaard, F. Skjøth, M. Jensen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018.-T. 9.-C. 89-92.
198. Song, T. The frequency of cerebral microbleeds increases with chads scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation/ T. Song, J. Kim, H. Lee // *Eur. J. Neurol.* – 2013.-T. 20.-C. 502–508.
199. Sposato, L. A. Milder Alzheimer’s disease pathology in heart failure and atrial fibrillation/ L. A. Sposato, E. Ruíz Vargas, P. M. Riccio // *Alzheimers Dement.* - 2017.- T.13.-C.770–777.
200. Stefansdottir, H. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts/ H. Stefansdottir, D. Arnar, T. Aspelund // *Stroke.* – 2013.-T.44.-C. 1020–1025.
201. Steinhubl, S. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mstops randomized clinical trial/ S. Steinhubl, J. Waalen, A. Edwards // *JAMA.* – 2018.- T. 320.-C. 146-150.
202. Stirbys, P. Review and insights into the bleeding mechanism incited by antithrombotic therapy: mechanistic nuances of dual pro-hemorrhagic substrate incorporating drug-induced microvascular leakage/P. Stirbys // *J. Atr. fibrillation.* – 2015.-T. 8.- №. 2.-C. 1254.
203. Sugioka, K. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study/ K. Sugioka, M. Takagi, S. Sakamoto // *Am. Heart. J.* – 2015.-T. 169. – C.783–790.
204. Svennberg, E. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the strokestop study/ E. Svennberg, J. Engdahl, F. Al-Khalili // *Circulation.* – 2015. – T. 131. – C. 2176-2180.

205. Suzuyama, K. Total small vessel disease score and cerebrovascular events in healthy adults: the kashima scan study/ K. Suzuyama , Y. Yakushiji, A. Ogata //Int. J. Stroke. – 2020.- T. 15. - №. 9. – C. 973-979.
206. Tan, Z. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the framingham study/ Z. Tan, A. Rastav Beiser, R. Vasan //Neurology. – 2007. – T.68. – C. 1902–1908.
207. Tayal, A. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic tia or stroke/ A. Tayal, M. Tian, K. Kelly //Neurology. - 2008.- T. 71.- C.1696-1701.
208. Thacker, E. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study/ E. Thacker, B. McKnight, B. Psaty //Neurology. – 2013.- T. 81. – C. 119–125.
209. Third canadian consensus conference on diagnosis and treatment of dementia, alzheimers dementia / The Journal of the Alzheimer's Association // 2007.- T. 3.
210. Tilvis, R. S. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period/ R. S. Tilvis, M. H. Kahonen-Vare, J. Jolkkonen // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2004. – T. 59. – C. 268–274.
211. Curry, S. US preventive services task force, screening for atrial fibrillation with electrocardiography: us preventive services task force recommendation statement/ S. Curry, A. Krist // JAMA. – 2018. – T. 320. – C. 478-496.
212. Van Norden, A. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study/ A. van Norden, H. van den Berg, K. de Laat // Stroke. – 2011. – T. 42. -C. 3382–3386.
213. Vermeer, S. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline/ S. Vermeer, N. Prins, T. den Heijer // N. Engl. J. Med. – 2003. – T. 348. – C. 1215–1222.

214. Vermeer, S. Silent brain infarcts: a systematic review / Vermeer S., Longstreth W.Jr., Koudstaal P. // *Lancet Neurol.* - 2007.- T 6-P. – C. 611—619.
215. vijayan, m. molecular links and biomarkers of stroke, vascular dementia, and alzheimer's disease. / M. Vijayan, S. Kumar, J. Bhatti, P. Reddy // *prog. mol. biol. transl. sci.* - 2017.- T. 146. – C. 95-126.
216. Viscogliosi, G. Dementia correlates with anticoagulation underuse in older patients with atrial fibrillation/ G. Viscogliosi, E. Ettorre, I. Chiriac // *Arch. gerontol. geriatr.* – 2017. – T. 72. – C. 108–112.
217. Wardlaw, J. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging/ J. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* – 2013. – T. 12. – C. 483–497.
218. Watanabe, H. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study// H. Watanabe, N. Tanabe, T. Watanabe // *Circulation.* – 2008. – T. 117. – C. 1255-1260.
219. Williams, B.A. Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018/ B.A. Williams, A.M. Chamberlain, J. Blankenship // *JAMA Netw Open.* – 2020. – T. 3. - №. 8. – C. e2014874.
220. Willits, I. Watch BP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: a nice Medical Technology Guidance/ I. Willits, K. Keltie, J. Craig, A. Sims // *Appl. Health. Econ. Health Policy.* – 2014. – T. 12. – C. 255-265.
221. Wilson, D. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study/D. Wilson, G. Ambler, C. Shakeshaft // *Lancet Neurol.* – 2018. – T. 17. - №. 6. – C. 539-547.
222. Wilson, D. Microbleeds international collaborative network cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a

pooled analysis of individual patient data from cohort studies/ D. Wilson, G. Ambler, K. Lee //Lancet Neurol. – 2019. - T. 18. – C. 653–665.

223. Wimo, A. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010/ A. Wimo, M. Guerchet, G. Ali //Alzheimers Dement. – 2017. – T. 13. – C. 1–7.

224. Viswanathan, A. Vascular risk factors and dementia: how to move forward/ A. Viswanathan, W. A. Rocca, C Tzourio. // Neurology. – 2009. – T. 72. – C. 368–374.

225. Wilson, D. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies / D. Wilson, G. Ambler, K. Lee //Lancet Neurol. – 2019.-T. 18. – C. 653–665

226. Yang, M. Interrelationship between Alzheimer's disease and cardiac dysfunction: the brain-heart continuum/ M. Yang, C. Li, Y. Zhang, J. Ren // Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). – 2020.- T. 52.- №1.- C. 1-8.

227. Yates, P. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations/ P. Yates, V. Villemagne, K. Ellis// Front. Neurol.- 2014.- T. 4.-C. 205-210.

228. Zekry, D. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: The weight of functional neuroanatomy/ D. Zekry, C. Duyckaerts, J. Belmin // Neurobiol. Aging. – 2003.- T. 24. – C.213–219.

229. Zupanic E., Kramberger M., Euler M. Secondary stroke prevention after ischemic stroke in patients with alzheimer's disease and other dementia Disorders. J Alzheimers Dis. 2020;73(3):1013-1021. doi: 10.3233/JAD-19101