

Когнитивные нарушения и болезнь мелких сосудов при фибрилляции предсердий

Крупенин П.М., Воскресенская О.Н., Напалков Д.А., Соколова А.А.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 4

Цель исследования — оценка влияния различных форм фибрилляции предсердий (ФП) на развитие умеренных когнитивных нарушений (УКН) и церебральной болезни мелких сосудов.

Пациенты и методы. В исследование включен 31 пациент с ФП (пароксизмальная форма — 22 пациента, постоянная форма — 9 пациентов). У 26 пациентов была диагностирована артериальная гипертензия и у 6 — сахарный диабет. Все пациенты принимали прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Пациенты проходили когнитивное тестирование, скрининговое ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и шеи, МРТ на томографе Siemens Skyra 3 T по протоколу, включающему диффузионно-тензорную томографию и определение перфузии. Для создания контрольной группы здоровых пожилых индивидуумов была использована открытая база клинических и МР-данных OASIS 3, ретроспективно оценившая свыше 1000 человек в течение 30 лет. Были выбраны участники, когнитивный статус которых был оценен клинически как «нормальные когнитивные функции».

Результаты и обсуждение. Частота УКН и показатели когнитивных тестов не различались в группах пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП. Распределение очагов гиперинтенсивного белого вещества, толщина коры головного мозга также не различались у пациентов с разными формами ФП. Нейровизуализационный паттерн церебральной болезни мелких сосудов у пациентов с ФП без инсульта соответствовал популяционному контролю.

Заключение. Назначение пациентам ПОАК снижает риск развития КН сосудистого генеза благодаря четкому и предсказуемому эффекту данного класса препаратов, препятствующих развитию церебральной эмболии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; умеренные когнитивные нарушения; прямые оральные антикоагулянты; церебральная болезнь мелких сосудов; гиперинтенсивность белого вещества; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Ольга Николаевна Воскресенская; vos-olga@yandex.ru

Для ссылки: Крупенин ПМ, Воскресенская ОН, Напалков ДА, Соколова АА. Когнитивные нарушения и болезнь мелких сосудов при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):55–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-55-62

Cognitive impairment and small vessel disease in atrial fibrillation

Krupenin P.M., Voskresenskaya O.N., Napalkov D.A., Sokolova A.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia

Objective: to evaluate the impact of various forms of atrial fibrillation (AF) on the development of mild cognitive impairment (MCI) and cerebral small vessel disease.

Patients and methods. The study included 31 patients with AF (paroxysmal form — 22 patients, permanent form — 9 patients). Arterial hypertension was diagnosed in 26 patients and diabetes mellitus in 6 patients. All patients were taking direct oral anticoagulants (DOACs). Patients underwent cognitive testing, screening ultrasound examination of the main arteries of the head and neck, MRI on a Siemens Skyra 3 T tomograph according to a protocol including diffusion tensor imaging and perfusion determination. To create a control group of healthy elderly individuals, the open database of clinical and MR data OASIS 3 was used that retrospectively evaluated more than 1000 people over a period of 30 years. Participants whose cognitive status was assessed clinically as "normal cognitive function" were selected.

Results and discussion. The frequency of MCI and indicators of cognitive tests did not differ in groups of patients with permanent and paroxysmal forms of AF. The distribution of foci of hyperintense white matter, the thickness of the cerebral cortex also did not differ in patients with different forms of AF. The neuroimaging pattern of cerebral small vessel disease in AF patients without stroke was consistent with population controls.

Conclusion. Prescribing DOACs to patients reduces the risk of cognitive impairment of vascular origin development due to the clear and predictable effect of this class of drugs that prevent the development of cerebral embolism.

Keywords: atrial fibrillation; mild cognitive impairment; direct oral anticoagulants; cerebral small vessel disease; white matter hyperintensity; magnetic resonance imaging.

Contact: Olga Nikolaevna Voskresenskaya; vos-olga@yandex.ru

For reference: Krupenin PM, Voskresenskaya ON, Napalkov DA, Sokolova AA. Cognitive impairment and small vessel disease in atrial fibrillation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):55–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-55-62

Распространенность умеренных когнитивных нарушений (УКН) у лиц в возрасте 65–69 лет составляет около 8,4% и увеличивается до 25,2% в старческом возрасте [1]. Поскольку УКН в 2–3 раза повышают риск развития деменции [1], коррекция выявленных нарушений именно на данном этапе представляет значительный интерес с точки зрения мер вторичной профилактики. Ведущими факторами риска для развития УКН являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), наличие которых в 1,5 раза увеличивает риск деменции в пожилом возрасте [2]. Еще одним из дополнительных факторов риска может быть фибрилляция предсердий (ФП) — самый частый вид нарушения ритма сердца [3]. Однако среди пациентов с ФП существует значительная гетерогенность, зачастую не позволяющая экстраполировать уровень риска когнитивного снижения на всю когорту больных, что связано с их различной коморбидностью и терапевтической тактикой, в частности с приемом как антагонистов витамина К, так и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Если связь ФП с тромбоэмболическими событиями установлена точно, то ее влияние на развитие церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС) неоднозначно. Изменения в тканях головного мозга при ЦБМС варьируемы и в большей степени затрагивают белое вещество: лейкоареоз, лакуны, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, подкорковые инфаркты и атрофия [4]. Но кроме факторов, напрямую влияющих на свойства сосудистой стенки, возможную роль в развитии ЦБМС может играть гипоперфузия головного мозга [5, 6]. ФП напрямую влияет на объем перфузии, а наличие постоянной или длительно персистирующей формы ФП ассоциировано с максимальным снижением объема кровотока [7]. На сегодняшний день влияние микроэмболизации, немых инфарктов и снижения перфузии головного мозга на развитие ЦБМС на фоне ФП остается неясным в отношении как их патогенетического вклада, так и возможной клинической значимости.

Целью исследования была оценка влияния различных форм ФП на развитие УКН и ЦБМС.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 34-20 от 09.12.2020), каждый участник подписал информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции.

Пациенты и методы. В исследование включен 31 пациент с ФП; все пациенты находились на стационарном или амбулаторном лечении в Университетской клинической больнице №1 Сеченовского Университета. Средний возраст — 73,0 [68,5; 78,0] года; 58% составили женщины. АГ диагностирована у 26 человек, СД — у 6. **Критерии включения:** наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, возраст ≥ 65 лет, установленный диагноз ФП, прием одного из ПОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан). В исследование *не включались* пациенты с перенесенными инсультом, инфарктом миокарда и другими состояниями, приводящими к снижению фракции выброса левого желудочка, с неконтролируемой АГ, декомпенсированным СД, клинически значимым стенозом внутренней сонной артерии, курящие, с ожирением, метаболическими или эндокринными нарушениями,

с проявлениями депрессии или тревожного расстройства, с большим когнитивным расстройством и синдромом паркинсонизма.

Пациенты проходили когнитивное тестирование с применением Монреальского когнитивного теста (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), Теста на свободное и ассоциированное селективное распознавание слов с процедурой избирательного напоминания (Free and Cued Selective Reminding Test — Immediate Recall, FCSRT-IR), батареи тестов для определения дисфункции управляющего домена: тест прокладывания пути (trail making test, TMT, части A и B), тест символично-цифрового кодирования и задание на вычеркивание цифр, адаптированное из когнитивной субшкалы Шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-Cog). Ментальные коморбидности оценивались с применением Шкалы апатии Штаркштейна и Гериатрической шкалы депрессии, вариант с 15 вопросами.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась по протоколу:

- 3D (трехмерный) T1 MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo) — импульсная последовательность в сагиттальной плоскости с изотропным 0,9 мм вокселем, симметричным полем обзора (FoV) 230 мм, матрицей 256×256 вокселей, время повторения (TR) — 2300 мс, время эхо (TE) — 2,41 мс, число усреднений (NEX) — 1;
- 2D (двухмерный) T2 TSE (turbospin-echo) — импульсная последовательность в косой аксиальной плоскости, с симметричным FoV 220 мм, матрицей 384×384 пикселей, толщиной среза 2 мм, TR — 9470 мс, TE — 100 мс, NEX — 2;
- 2D T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) — импульсная последовательность в косой аксиальной плоскости, с симметричным FoV 220 мм, матрицей 356×356 пикселей, толщиной среза 4 мм, расстоянием между срезами 1,3 мм, TR — 9000 мс, TE — 81 мс, NEX — 2;
- DTI (diffusion tensor pulse sequence), SE EPI (spin-echo echo-planar imaging) MDDW (Multi-Directional Diffusion Weighting). Диффузионные градиенты накладывались в 30 неколлинеарных направлениях со значением b, равным 0 и 1000 с/мм², симметричным FoV 220 мм, матрицей 128×128 пикселей, толщиной среза 4 мм, TR — 3700 мс, TE — 92 мс, NEX — 1;
- 3D SWI GRE (gradient-echo susceptibility-weighted image) — импульсная последовательность в аксиальной плоскости, с FoV 230×200 мм, матрицей 384×384 пикселей, толщиной среза 1,2 мм, размер вокселя — 0,6×0,6×1,2 мм, TR — 30 мс, TE — 21,30 мс, Flip Angle — 15°, NSA;
- 2D ASL (arterial spin labeling) PASL (импульсное асимметричное спиновое маркирование артериальной крови дистальнее визуализируемых срезов) в аксиальной плоскости.

Для формирования контрольной группы здоровых пожилых индивидуумов (n=50) была использована открытая база клинических и МР-данных OASIS 3 [8], в которой ретроспективно оценивались свыше 1000 человек в течение 30 лет. Были выбраны участники, когнитивный статус кото-

рых был оценен клинически как «нормальные когнитивные функции». Остальные критерии соответствовали характеристикам основной группы: возраст 65–85 лет, образование длительностью 10–22 лет, отсутствие диагнозов ФП, АГ, СД; отсутствие в анамнезе алкоголизма и курения более 100 сигарет в течение жизни. Этот подход позволил сформировать выборку из 191 МР-сессии индивидуумов без когнитивных нарушений (КН) и сердечно-сосудистых факторов риска, сходных по уровню образования и проходивших МРТ-исследования на томографах с напряженностью поля 3 Тл.

Для сегментации очагов гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ) использовался плагин Lesion Segmentation Tool с методом Lesion prediction algorithm (LPA), для Statistical Parametric Mapping 12-я версия 7771 (SPM12) в среде MATLABR 2020b. В качестве основного изображения для сегментации использовали изображения FLAIR, в качестве референсных – T1. Воксели, классифицированные как ГИБВ с вероятностью $\leq 20\%$, не учитывались при расчете объема ГИБВ. Для нормализации объема ГИБВ в зависимости от внутримозгового объема была рассчитана доля ГИБВ во внутримозговом объеме по формуле:

$$\text{Доля ГИБВ} = \frac{\text{Объем ГИБВ, мм}^3}{\text{Внутримозговой объем, мм}^3} \cdot 100\%.$$

Все снимки предварительно подвергались обработке в MRtrix3 [9].

Данные обработаны в RStudio v. 1.4.1717 (RStudio, США). Непрерывные и ранговые переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25-го; 75-го перцентилей]. Для непрерывных переменных с нормальным распределением данные представлены с описательной целью в виде среднего со среднеквадратичным отклонением. Непрерывные переменные подвергались анализу с помощью непараметрических ранговых статистических тестов: теста Манна–Уитни для сравнения групп и теста Спирмена для оценки корреляций. Качественные переменные представлены в виде частоты и доли (процента) и сравнивались с помощью точного критерия Фишера. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) применен для визуализации возможностей тех или иных методов правильно классифицировать бинарную переменную. Эта же характеристика описана с помощью AUC (Area Under Curve) – площади под ROC. Значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты. В зависимости от наличия КН пациенты с ФП были разделены на две подгруппы. У 16 пациентов были диагностированы УКН сосудистого типа (включая двух пациентов со смешанным паттерном КН), и 15 пациентов были без КН. Пациенты с УКН закономерно хуже справлялись с заданиями управляющего домена

(тест символично-цифрового кодирования и ТМТ часть В). Не было выявлено значимой разницы в производительности в гиппокампальных функциях в тесте FCSRT-IR, однако метрика «Воспроизведение с подсказкой» была значимо выше в группе пациентов с УКН. Нами не было зарегистрировано сопутствующего изменения ментальной сферы, поскольку уровень апатии по шкале Штаркштейна и уровень депрессии по Гериатрической шкале не различались в подгруппах в зависимости от наличия УКН. Кроме того, производительность в когнитивных тестах не коррелировала с метриками ментального статуса (МоСА-тест и Гериатрическая шкала депрессии – $r=0,01$; МоСА-тест и Шкала апатии Штаркштейна – $r=0,07$). В таблице представлены результаты тестирования у пациентов с ФП.

Данные клинической оценки МРТ свидетельствовали об умеренном количестве очагов ГИБВ у пациентов с ФП. Так, большинство пациентов ($n=22$) имели 0–1 балла по шкале Фазекас в глубоком белом веществе. По шкале Шелтенс у 45% пациентов суммарная оценка составила 0 баллов.

Результаты волюметрического анализа ГИБВ у пациентов с ФП. Медианное значение объема ГИБВ у пациентов с ФП составило 4,68 [1,68; 12,25] см³. Данные волюметрического анализа ГИБВ согласовывались с клинической интерпретацией изображений по шкале Фазекас. Так, в пуассоновской регрессии зависимость суммарного балла от доли ГИБВ принимала вид: $\log(y) = 1,91 + 1,63 \times (\text{Доля ГИБВ})$; $p=0,0005$.

Диффузионно-тензорные изображения у пациентов с ФП. Исследование диффузионно-тензорных изображений методом TBSS не выявило значимых различий в значениях FA, RD, MD, AD среди пациентов с УКН и с нормальными когнитивными функциями.

Результаты когнитивного тестирования у пациентов с ФП

Results of cognitive testing in patients with AF

Показатель	Все пациенты (n=31)	УКН (n=16)	Без КН (n=15)	P-value
МоСА-тест	25 [23; 27]	23 [22; 25]	27 [26; 28]	<0,0001
Чувствительность к подсказкам	95 [86; 100]	96 [85; 97]	92 [88; 100]	0,56
Свободное воспроизведение	28 [24; 30]	24 [21; 28]	29 [28; 32]	0,012
Воспроизведение с подсказкой	19 [16; 22]	20 [18; 23]	17 [14; 19]	0,025
Литеральные ассоциации*	9 [8; 12]	8 [6; 10]	11 [8; 12]	0,11
Тест вычеркивания цифр, n (%):				0,29
0	12 (38)	5 (31)	7 (47)	
1	10 (32)	4 (25)	6 (40)	
2	6 (19)	4 (25)	2 (13)	
3	3 (9)	3 (19)	0	
Тест символично-цифрового кодирования	34 [28; 42]	29 [24; 38]	36 [34; 43]	0,034
ТМТ часть В	169 [125; 200]	192 [146; 220]	127 [125; 176]	0,048
Шкала Штаркштейна	12 [10; 16]	14 [9; 16]	12 [10; 14]	0,87
Гериатрическая шкала депрессии	3 [2; 6]	4 [2; 6]	3 [2; 5]	0,73

Примечание. * – задание МоСА-теста.

Анализ толщины коры у пациентов с ФП. Сравнение пациентов в зависимости от наличия УКН выявило множество кортикальных кластеров, толщина которых была боль-

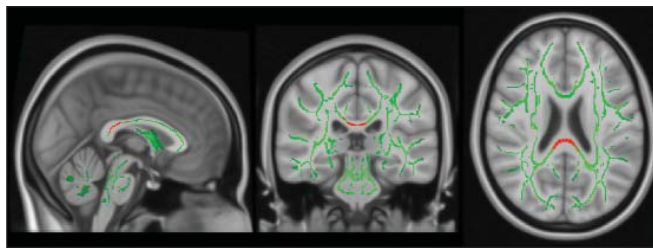


Рис. 1. Отделы мозолистого тела с высокой ФА у пациентов с пароксизмальной ФП. Скелет белого вещества изображен зеленым цветом, участок мозолистого тела, где значения ФА были выше, изображен красным цветом (красным обозначены воксели только с $p < 0,05$)¹

Fig.1. Parts of the corpus callosum with high fractional anisotropy in patients with paroxysmal AF. The skeleton of the white matter is depicted in green, the area of the corpus callosum where the FA values were higher is depicted in red (voxels with only $p < 0.05$ are indicated in red)

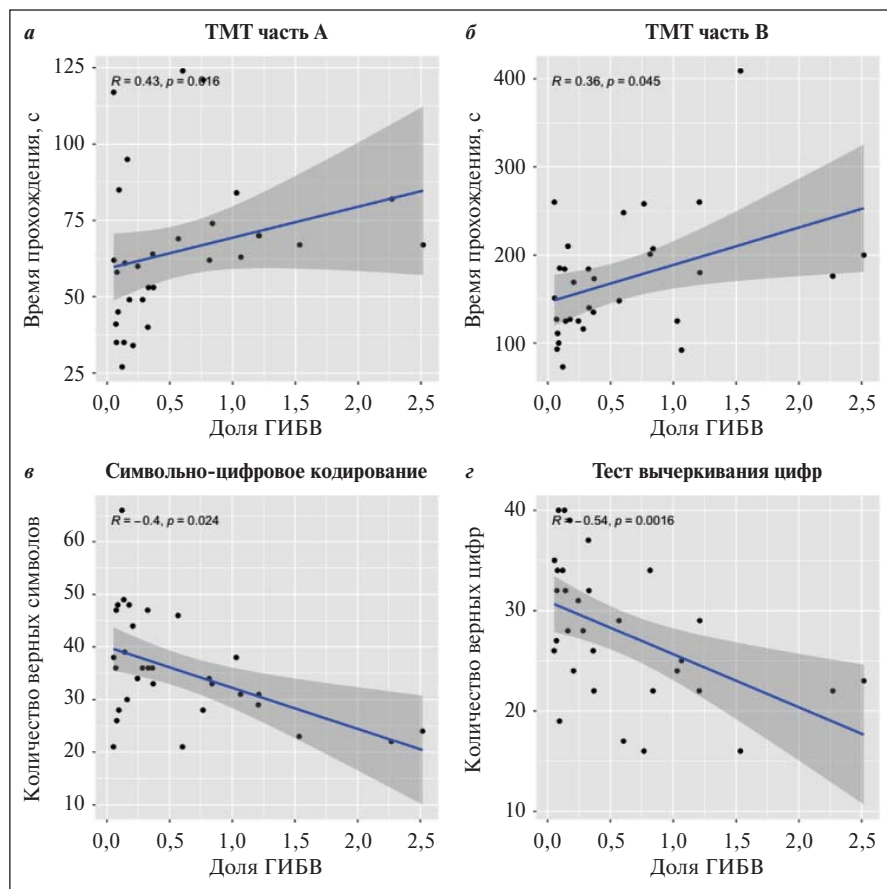


Рис. 2. Графики линейной зависимости результатов когнитивного тестирования от доли гиперинтенсивности белого вещества. Объяснение в тексте

Fig. 2. Graphs of the linear dependence of the results of cognitive testing on the proportion of hyperintensity of white matter

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

ше среди пациентов без УКН. Возраст был использован как ковариата. Однако внесение поправки на множественное сравнение нивелировало первично значимые результаты. Также не было выявлено корреляции между толщиной коры и долей ГИБВ.

Характеристика МР-данных в зависимости от типа ФП. Результаты анализа ASL перфузии головного мозга у пациентов с ФП. Среднее значение перфузии головного мозга составило $21,59 \pm 4,38$ мл на 100 г вещества мозга в минуту. Перфузия лобных отделов у пациентов с постоянной ФП была ниже, чем у пациентов с пароксизмальной ФП: соответственно $15,23 \pm 4,97$ и $18,56 \pm 7,02$ мл на 100 г вещества мозга в минуту ($p = 0,045$). Уровень перфузии головного мозга не коррелировал с МР-маркерами ЦБМС или когнитивными функциями (среднее значение перфузии и фракция ГИБВ — $r = 0,01$; среднее значение перфузии и МоСА-тест — $r = 0,04$).

Анализ состояния белого вещества в зависимости от типа ФП. Не было зарегистрировано различий в доле ГИБВ среди пациентов с постоянной или пароксизмальной ФП. Однако при анализе диффузионно-тензорного режима МРТ методом TBSS пациенты с пароксизмальной формой ФП имели более высокие значения фракционной анизотропии (ФА) в дорсальных участках мозолистого тела. Рис. 1 иллюстрирует воксели с более высокими значениями ФА среди пациентов с пароксизмальной ФП.

Дополнительно были изучены характеристики диффузии в зонах водораздела. Средняя диффузивность в зоне водораздела задней и средней мозговых артерий левого полушария была значимо выше среди пациентов с постоянной ФП ($p = 0,039$). В этой же области была зарегистрирована погранично сниженная ФА ($p = 0,056$).

Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами ЦБМС у пациентов с ФП. Корреляция между долей ГИБВ и когнитивными тестами. Результаты когнитивного тестирования в тестах управляющего домена коррелировали с умеренной силой связи с долей ГИБВ: ТМТ часть А (рис. 2, а) — $r = 0,43$, $p = 0,016$; ТМТ часть В (рис. 2, б) — $r = 0,36$, $p = 0,045$; тест символьно-цифрового кодирования (рис. 2, в) — $r = -0,41$, $p = 0,023$; тест вычеркивания цифр (рис. 2, г) — $r = -0,54$, $p = 0,016$. Среди тестов управляющего домена наибольшей силой связи с метриками диффузионно-тензорных изображений обладал тест вычеркивания цифр.

Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами серого вещества. Среди результатов когнитивного тестирования производительность в тесте ТМТ часть В коррелировала с толщиной коры в рост-

ральной части средней лобной извилины левого полушария ($r=-0,53$; $p=0,02$) и верхней височной извилины правого полушария ($r=-0,55$; $p=0,001$). Толщина коры в кластере медиальной орбитофронтальной извилины правого полушария была ассоциирована с чувствительностью к подсказкам теста FCSRT-IR ($r=0,42$; $p=0,003$; рис. 3).

Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами гиппокампального комплекса. Медиана доли гиппокампов (билатерально) во внутричерепном объеме составила 0,47 [0,44; 0,5]. Разницы в объемах гиппокампов и структур гиппокампального комплекса в подгруппах в зависимости от наличия УКН выявлено не было. ФА в ключевых холинергических структурах (гиппокампальном комплексе, наружной капсуле, поясной извилине) коррелировала с долей гиппокампов во внутричерепном объеме.

Точность МР-маркеров в диагностике УКН не превышала 70% для показателя толщины коры в затылочных долях, а для доли ГИБВ и гиппокампов она составляла 55,0 и 57,9% соответственно. Точность же когнитивных тестов была несколько выше – в интервале 71,0–76,7% для тестов управляющего домена и гиппокампальных функций (рис. 4).

Сравнение маркеров ЦБМС у пациентов с ФП и у здоровых людей. В группах пациентов с ФП и в контрольной группе существовала зависимость доли ГИБВ от возраста. Поскольку разница в возрасте в этих группах была значимой, с тенденцией к более низкому возрасту в контрольной группе, сравнение групп по нагрузке ГИБВ было выполнено с учетом возраста. В логистической модели взаимодействие

двух независимых переменных – доли ГИБВ и возраста – имело значимую связь с зависимой переменной «отношение к группе с ФП»: ОШ 1,017; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0037–1,0351 ($p=0,026$).

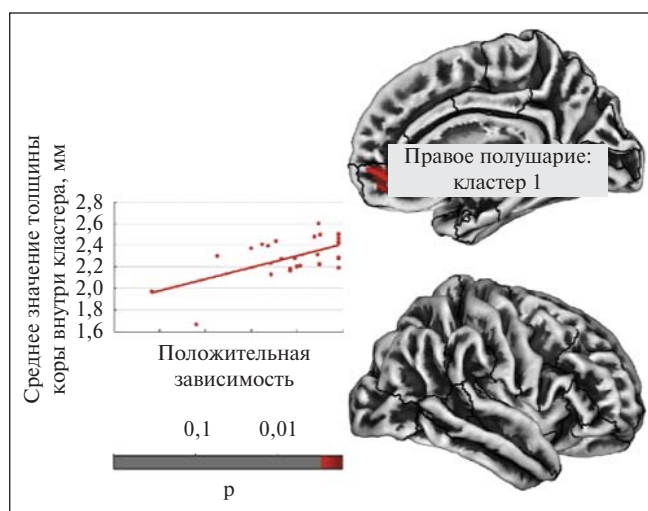


Рис. 3. График линейной зависимости среднего значения толщины коры внутри кластера медиальной орбитофронтальной извилины правого полушария от чувствительности к подсказкам

Fig. 3. Graph of the linear dependence of the average cortical thickness within the cluster of the medial orbitofrontal gyrus of the right hemisphere on the sensitivity to prompts

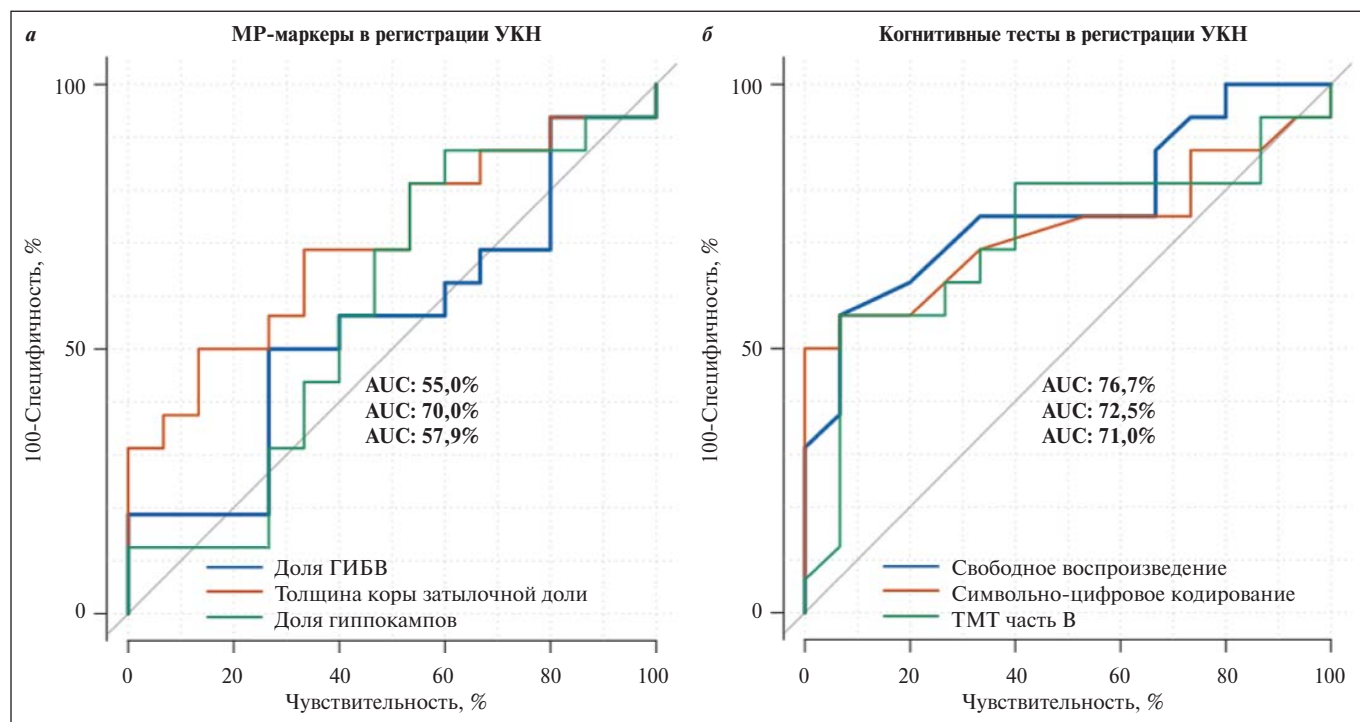


Рис. 4. ROC-кривые УКН в зависимости от МР-маркеров (а) и когнитивных тестов (б), применяемых для классификации пациентов в бинарные подгруппы «нормальные когнитивные функции» или «умеренные когнитивные нарушения»

Fig. 4. ROC curves of MCI depending on MR (a) and cognitive (b) markers used to classify patients into binary subgroups of "normal cognitive functions" or "mild cognitive disorder"

Анализ толщины коры с учетом возраста не выявил значимых различий между пациентами с ФП и контрольной группой. При анализе зависимости толщины коры от доли ГИБВ с учетом возраста в объединенной группе (ФП + контроль) была установлена отрицательная связь с двумя кластерами: средней лобной извилиной слева ($p=0,00117$) и супрамаргинальной извилиной справа ($p=0,00192$). Оба взаимодействия нивелировались после внесения поправки на множественное сравнение.

Обсуждение. Сосудистые КН и цереброваскулярная болезнь являются остроактуальными проблемами и сопряжены с определенными вопросами, которые носят научно-практический характер: например, является ли ФП без перенесенного инсульта самостоятельным фактором риска как когнитивного снижения, так и ЦБМС? Существующие исследования, в зависимости от первичных конечных точек и исследуемой популяции, отвечают на этот вопрос по-разному.

В одном из исследований пациентов с ФП, поступавших в госпиталь по поводу кардиоэмболического инсульта, было установлено лобное преобладание очагов ГИБВ [10]. Данные, полученные нами у пациентов с ФП без инсульта, не подтверждают гипотезу об уникальных характеристиках нейровизуализационных маркеров ЦБМС при ФП. Так, основной объем ГИБВ был локализован в равной степени в лобных и теменно-затылочных отделах. Мы также не выявили зависимости толщины коры от доли ГИБВ, о чем ранее упоминалось в аналогичных исследованиях [11]. Отчасти это может свидетельствовать о более ранних этапах формирования ЦБМС без вторичной нейродегенерации коры в текущей выборке. Однако наши данные подтверждают преимущественное изменение управляющих функций в результате ЦБМС, что, по всей видимости, связано с разобщением нейрональных сетей.

Данные об отрицательном влиянии гипоперфузии на когнитивные функции поступали из исследований с разным методологическим качеством и на основе различных моделей заболеваний. В нашей работе продемонстрировано снижение перфузии в лобных отделах головного мозга у пациентов с постоянной формой ФП. Одним из ограничений этих данных может служить протокол ASL МРТ, который не включал множественное время регистрации меченого спина. Несмотря на более ранние свидетельства о гипоперфузии на фоне ФП [7] и большей степени атрофии при постоянной ФП [12], мы не зарегистрировали различий в маркерах ЦБМС среди пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП. Отчасти это может определяться малым размером выборки. Но, с учетом применения чувствительных методов нейровизуализации и последующего анализа данных МРТ, это также может быть связано с низким размером эффекта наблюдаемого феномена снижения перфузии. Мы также зарегистрировали более высокий уровень ФА в валике мозолистого тела среди пациентов с пароксизмальной ФП, однако это не представляет клинического интереса.

Большой перечень критериев не включения и тщательный анализ критериев включения в исследование позволили выделить группу пациентов с ФП, у которых АГ и СД являлись единственными коморбидными заболеваниями. В этой выборке было изучено влияние сниженной перфузии головного мозга как на маркеры ЦБМС, так и на ког-

нитивные функции с применением методов компьютерного анализа данных МРТ, ранее не применявшегося отечественными авторами. Эти данные свидетельствуют о крайне низкой величине эффекта, который постоянная форма ФП и сопряженная с ней гипоперфузия оказывают на состояние вещества головного мозга.

Важным ограничением с точки зрения науки, но преимуществом с позиции клинической практики стал тот факт, что все без исключения пациенты с ФП в нашем исследовании получали антикоагулянтную терапию препаратами из класса ПОАК в адекватных дозах.

Эксперименты на мышах, у которых с помощью интракаротидных инъекций наночастиц циклодекстрина индуцировали церебральные микрокровоизлияния (около 20), показали, что последующее назначение в соответствующих дозах представителей класса ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) или варфарина в течение 10 дней дает разнонаправленные результаты. Только на фоне применения варфарина возникали жизнеугрожающие гематомы и на 45% увеличивалась смертность, в то время как при введении любого из ПОАК не было отмечено ни трансформации гематомы в полноценное внутримозговое кровоизлияние, ни негативного влияния лечения на КН [13]. В клинических исследованиях все ПОАК в одинаковой степени снижали частоту возникновения инсульта и системной эмболии, при этом апиксабан продемонстрировал более низкий риск крупного кровотечения по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном [14]. Кроме того, апиксабан является экономически эффективной альтернативой дабигатрану в дозе 150 мг, дабигатрану в дозе 110 мг и ривароксабану в дозе 20 мг один раз в день для профилактики инсульта при ФП [15].

Нейропротективный потенциал класса ПОАК при болезни Альцгеймера, имеющей общие механизмы с сосудистой деменцией, обсуждался в обзоре К. Grossmann и соавт. [16]. Авторы считают, что конечная мишень терапии ПОАК — патологическое образование тромбина, который способствует агрегации тромбоцитов и катализирует трансформацию фибриногена в фибрин, что, в свою очередь, приводит к возникновению устойчивых к деградации содержащих бета-амилоид сгустков крови. ПОАК, блокируя активность тромбина (дабигатран) или его образование (ривароксабан, апиксабан), могут предотвращать прогрессирующую нейроваскулярную дезинтеграцию в головном мозге и тормозить КН у пациентов с данной патологией.

В ходе ретроспективного анализа двух крупнейших баз данных: Market Scan (2007–2015) и Optum Clinformatics (2009–2015) — была предпринята попытка проанализировать частоту развития деменции на фоне приема разных ПОАК и варфарина в когортах с использованием метода «псевдорандомизации» (propensity-score). В этих базах данных было выявлено 6572 и 4391 пациент с установленным диагнозом «деменция», продолжительность наблюдения за которыми можно было проследить в течение 0,7 и 2,2 года соответственно. В качестве референсного антикоагулянта использовался варфарин. В данном исследовании применение дабигатрана не ассоциировалось со снижением риска развития деменции [отношение риска (ОР) 0,85; 95% ДИ 0,79–1,32], а применение ривароксабана (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,94) и особенно апиксабана (ОР 0,80; 95% ДИ 0,65–0,97) приводило к снижению шансов на появление

данного диагноза у пациентов с ФП на 15 и 20% соответственно [17]. Данный эффект апиксабана в сочетании со снижением риска развития как инсульта, так и геморрагических осложнений и более выгодным экономическим профилем использования позволяет высказаться в пользу его более широкого применения у пациентов с ФП. Хотя как стандартные, так и уменьшенные дозы ПОАК демонстрируют тенденцию к снижению риска развития деменции по сравнению с варфарином, связь была более заметной у лиц, принимающих стандартные дозы, что указывает на существование зависимости ответа от дозы принимаемого препарата [18].

Учитывая, что риск развития КН и деменции драматически возрастает с 65-летнего возраста, а по данным больших когортных исследований, число назначений ПОАК за последние годы существенно увеличилось, по-видимому, данный класс препаратов можно с осторожностью рассматривать как возможный ключ к нивелированию риска развития УКН и сосудистой деменции у пациентов с ФП [19].

Заключение. В нашем исследовании подтверждено относительное снижение перфузии лобных отделов головного мозга у пациентов с постоянной формой ФП. Напро-

тив, при анализе когнитивных функций пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП установлена их сопоставимость, что так же справедливо и для основных МР-маркеров ЦБМС. Зарегистрированы МР-маркеры, потенциально служащие ранним указанием на нейродегенеративный процесс на фоне ЦБМС: толщина коры в одном из кластеров префронтального комплекса и уровень ФА в холинергических трактах белого вещества. Установлена сопоставимость МР-маркеров ЦБМС в белом и сером веществе головного мозга среди пациентов с ФП и здорового популяционного контроля с нормальными когнитивными функциями. Полученные результаты у пациентов, которые отличались хорошей комплаентностью, минимальными признаками ЦБМС, контролируемые АГ и СД, еще раз свидетельствуют о необходимости проведения профилактических мероприятий именно на ранних стадиях развития патологического процесса. Назначение большинству пациентов с ФП ПОАК может быть одним из факторов снижения риска развития УКН и сосудистой деменции благодаря четкому и предсказуемому эффекту данного класса препаратов, препятствующих развитию церебральной эмболии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119. Epub 2013 Dec 17.
- Ter Telgte A, van Leijssen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):387-98. doi: 10.1038/s41582-018-0014-y
- Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627. Epub 2016 Jan 7.
- Mustapha M, Nassir CMNCM, Aminuddin N, et al. Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) — Lessons From the Animal Models. *Front Physiol*. 2019 Oct 24;10:1317. doi: 10.3389/fphys.2019.01317
- Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018 Aug 1;20(8):1252-8. doi: 10.1093/europace/eux220
- La Montagne PJ, Benzinger TLS, Morris JC, et al. OASIS-3: Longitudinal Neuroimaging, Clinical, and Cognitive Dataset for Normal Aging and Alzheimer Disease. *medRxiv*. 2019 Jan 1;2019.12.13.19014902. doi: 10.1101/2019.12.13.19014902
- Tournier J-D, Smith R, Raffelt D, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage*. 2019 Nov 15;202:116137. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116137. Epub 2019 Aug 29.
- Mayasi Y, Helenius J, McManus DD, et al. Atrial fibrillation is associated with anterior predominant white matter lesions in patients presenting with embolic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jan;89(1):6-13. doi: 10.1136/jnnp-2016-315457
- Zhuang Y, Zeng X, Wang B, et al. Cortical surface thickness in the middle-aged brain with white matter hyperintense lesions. *Front Aging Neurosci*. 2017 Jul 17;9:225. doi: 10.3389/fnagi.2017.00225
- Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1020-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.12.679381. Epub 2013 Feb 26.
- Petrault M, Ouk T, Petrault O, et al. Safety of oral anticoagulants on experimental brain microbleeding and cognition. *Neuropharmacology*. 2019 Sep 1;155:162-72. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.030. Epub 2019 May 24.
- Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jul 1;5(4):480-6. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988. Epub 2012 Jul 10.
- Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2014 Feb 1;36(2):192-210.e20. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.12.011. Epub 2014 Feb 6.
- Grossmann K. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) for Therapeutic Targeting of Thrombin, a Key Mediator of Cerebrovascular and Neuronal Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2022 Aug 4;10(8):1890. doi: 10.3390/biomedicines10081890
- Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, et al. Association of Oral Anticoagulant Type With Risk of Dementia Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 6;7(21):e009561. doi: 10.1161/JAHA.118.009561
- Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021 Feb 5;23(2):184-95. doi: 10.1093/europace/eaab192
- Mitchell A, Snowball J, Welsh TJ, et al. Prescribing of direct oral anticoagulants and warfarin to older people with atrial fibrillation in UK general practice: a cohort study. *BMC Med*. 2021 Aug 31;19(1):189. doi: 10.1186/s12916-021-02067-5

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.09.2022/25.11.2022/28.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00383. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research under Scientific Project No. 19-015-00383. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Крупенин П.М. <https://orcid.org/0000-0001-5203-4497>
Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>
Напалков Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>
Соколова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5938-8917>