

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-578-583

## Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий

Е.В. Митяева<sup>1</sup>, П.Р. Камчатнов<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия<sup>2</sup>ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой важную медико-социальную проблему вследствие широкой распространенности в популяции и высокого риска эмболических осложнений с тяжелыми последствиями. Установлена связь между ФП и повышенным риском развития когнитивных нарушений (КН). Частой причиной КН является перенесенный кардиоэмболический инсульт вследствие ФП, однако существуют и иные механизмы их развития. В обзоре рассмотрена роль болезни малых сосудов и асимптомных инфарктов головного мозга в формировании КН у пациентов с ФП. Приводятся данные о роли ФП в развитии нейродегенеративного процесса с накоплением в ткани головного мозга амилоида и тау-протеина. Отмечено повышение риска развития болезни Альцгеймера у пациентов с ФП, хотя причинно-следственная связь этих состояний требует уточнения. Проанализированы современные данные о роли нейровоспаления и генетической предрасположенности в развитии КН при ФП. На основании представленных сведений о механизмах развития КН у пациентов с ФП и коморбидными состояниями делается вывод о патогенетической гетерогенности нарушений высших мозговых функций. Высказывается предположение о том, что с учетом известных механизмов развития КН можно выбрать оптимальную патогенетическую терапию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, кардиоэмболия, болезнь малых сосудов, нейродегенерация, амилоид, тау-протеин, патогенез.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Митяева Е.В., Камчатнов П.Р. Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):578–583. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-578-583.

## Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation

E.V. Mityaeva<sup>1</sup>, P.R. Kamchatnov<sup>2</sup><sup>1</sup>Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is an important medical and social problem due to its wide prevalence in the population and high risk of embolic complications leading to severe consequences. The article describes an association established between AF and an increased risk of cognitive impairment (CI). Cardioembolic stroke due to AF is a common cause of CI, however, there are other mechanisms for CI development. The article also examines the role of small vessel disease and asymptomatic cerebral infarction in the formation of CI in patients with AF. Adding that, it provides data on the AF role in the development of neurodegenerative process with the accumulation of amyloid and tau protein in the brain tissue. There is an increased risk of Alzheimer's disease in patients with AF, although the causal relationship of these conditions requires clarification. Modern data concerning the role of neuroinflammation and genetic predisposition in the development of CI in AF were analyzed. The conclusion is made about the pathogenetic heterogeneity of higher cerebral functions disorders on the basis of the presented data on the CI pathogenetic mechanism in patients with AF and comorbid conditions. It was suggested that the optimal pathogenetic therapy can be chosen taking into account the known CI pathogenetic mechanisms.

**KEYWORDS:** atrial fibrillation, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, cardioembolic stroke, small vessel disease, neurodegeneration, amyloid, tau protein, pathogenesis.

**FOR CITATION:** Mityaeva E.V., Kamchatnov P.R. Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):578–583. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-578-583.

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой важную медико-социальную проблему вследствие широкой распространенности в популяции и высокого риска эмболических осложнений с тяжелыми последствиями [1]. Общее число больных с ФП достигает 35 млн, риск ее развития увеличивается с возрастом: у пациентов моложе 50 лет он составляет 0,5 на 1000 человеко-лет, а в возрасте старше 70 лет — уже 9,7 на 1000 человеко-лет [2]. В последние

десятилетия имеет место тенденция к увеличению распространенности и заболеваемости ФП, вероятно, она сохранится и в ближайшем будущем [3].

Сложную диагностическую проблему представляют собой асимптомные формы ФП без типичной клинической картины, в первую очередь синкопальные состояния. Такие случаи можно диагностировать исключительно с помощью мониторинга ЭКГ. При этом частота выявления ФП (пароксизмальной формы) увеличивается

при регистрации ЭКГ в течение суток и более. В этой связи частота выявления ФП и сведения о ее реальной распространенности в значительной степени зависят от применяемой методологии обследования, специфичности и чувствительности методов диагностики и длительности ЭКГ-мониторинга.

Результаты шведского observational исследования STROKESTOP (7173 пациента в возрасте 75–76 лет без ФП) показали, что регистрация ЭКГ на протяжении 3 мес. позволила выявить ФП у 3% респондентов [4]. В другое исследование (ASSERT), проведенное с применением имплантируемых регистраторов ЭКГ, были включены 2580 больных с артериальной гипертензией старше 65 лет без ФП [5]. В ходе исследования ФП диагностировалась на основании выявления эпизодов предсердного ритма частотой более 190 в минуту на протяжении не менее 6 мин. Оказалось, что асимптомная ФП имела место у 10% включенных в исследование, а еще через 2,5 года наблюдения асимптомная ФП была выявлена уже у 35%, при этом симптомная ФП на протяжении периода исследования развилась у 16% пациентов.

### Связь ФП и когнитивных нарушений

Накопленные на сегодняшний день сведения дают основания полагать, что ФП является значимым независимым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) и деменции [6]. Так, КН выявляются более чем у 40% больных с ФП (в 3 раза чаще, чем у сверстников с нормальным сердечным ритмом) [7]. При этом не всегда наблюдается связь КН с перенесенными эпизодами острой церебральной ишемии. Как показали результаты ряда популяционных исследований (ARICS, Whitehall II), ФП представляет собой фактор риска развития и дальнейшего прогрессирования КН у лиц среднего возраста [8]. При этом результаты других исследований обнаружили такую связь только у пациентов старше 70 лет [9]. Еще менее очевидной представляется роль ФП в качестве фактора риска развития КН у пожилых пациентов с полиморбидностью, в частности, связь между КН и ФП не всегда обнаруживается у пациентов старше 75 лет [10].

Сложный характер связи ФП и КН продемонстрировали результаты Кунгсхольмского (Швеция) проспективного исследования (2685 пациентов с изначально сохраненными когнитивными функциями были обследованы в 2003–2004 гг. и 2010–2013 гг.) [11]. На момент включения в исследование ФП имела у 243 (9,1%) пациентов, у 279 (11,4%) она возникла в последующем, при этом деменция развилась у 399 (14,9%) пациентов. Наличие ФП оказалось связано с более быстрым снижением когнитивных функций, причем у пациентов с ФП был значительно повышен риск развития сосудистой и смешанной (но не альцгеймеровской) деменции всех типов. Важным итогом было установление того факта, что эффективная медикаментозная профилактика осложнений ФП на 60% снижала риск развития деменции, изменяя тем самым связь нарушений сердечного ритма и КН.

Таким образом, связь между ФП и вероятностью развития КН носит сложный характер, при этом риск формирования КН определяется влиянием целого ряда факторов (коморбидные заболевания, особенности лечения и его эффективность и пр.). Важным представляется и тот факт, что выявляется ФП намного позже истинного ее дебюта [1],

в связи с чем роль ФП в качестве фактора риска развития КН не принималась во внимание в значительном числе исследований.

### Связь ФП, КН и острых цереброваскулярных заболеваний

Механизмы развития КН у больных с ФП разнообразны, и, вероятно, не могут быть сведены исключительно к перенесенному кардиоэмболическому ишемическому инсульту (ИИ) как причине постинсультной деменции, как это показано в серии ранних исследований [12]. Метаанализ результатов 7 исследований продемонстрировал, что наличие ФП в 2 раза повышает риск развития деменции у пациентов, перенесших ИИ [6].

Вместе тем развитие КН не может быть следствием исключительно перенесенного ИИ у пациентов с ФП. Показано, что риск развития КН также повышен у больных с ФП без острого ИИ в анамнезе. Результаты масштабного проспективного исследования Intermountain Heart Collaborative Study (37 025 пациентов) с анализом ряда переменных (возраст, пол, коморбидность, перенесенный ИИ и пр.) показали, что у пациентов с ФП достоверно повышен риск деменции (относительный риск (ОР) 1,4–2,3) и додементных КН (ОР 1,7–3,3) [9]. Интересно, что риск КН был повышен независимо от ИИ в анамнезе.

Результаты современных исследований свидетельствуют, что одним из следствий ФП являются как обширные кардиоэмболические инфаркты головного мозга, так и мелкоочаговые поражения мозгового вещества, которые могут рассматриваться как проявления болезни малых сосудов (БМС). Изучению этой проблемы было посвящено проспективное мультицентровое observational исследование CROMIS-2 (Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke 2), в которое были включены 1102 больных с ФП, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ИИ, из которых у 271 (24,6%) ранее уже были диагностированы КН [13]. Наличие характерных для БМС нейровизуализационных паттернов, в т.ч. гиперинтенсивности перивентрикулярного (отношение шансов (ОШ) 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–1,63;  $p < 0,0001$ ) и глубинного белого вещества (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,05–1,51;  $p = 0,011$ ), лакунарных инфарктов, в т.ч. недавних (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,03–1,05;  $p = 0,034$ ), и атрофии медиальных отделов височной доли (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,34–1,95;  $p < 0,0001$ ), было ассоциировано с предшествующими КН. Как и следовало ожидать, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни (оценивалась по шкале Ренкина) через 24 мес. оказалась существенно выше у больных с предшествующими КН (ОШ, 2,43; 95% ДИ 1,42–4,20;  $p = 0,001$ ). Интересно, что у пациентов с предшествующими КН отсутствовало нарастание частоты выявления и выраженности расширения периваскулярных пространств, корковой атрофии, накопления в коре больших полушарий гемосидерина. Несмотря на то что в данном исследовании не рассматривалась возможность наличия у пациента церебральной амилоидной ангиопатии и дифференциальная диагностика не проводилась, важным оказалось выявление нейровизуализационных маркеров БМС у пациентов с ФП, а также связи указанных изменений с явлениями нейродегенерации (атрофия височных долей).

Продолжение указанного исследования (CROMIS 2) было посвящено изучению влияния предшествующей БМС

на восстановление когнитивных функций после перенесенного кардиоэмболического ИИ [14]. Оказалось, что у пациентов с более выраженными КН через 12 мес. имели место более высокие значения индекса церебральной амилоидной ангиопатии (ОШ 4,09; 95% ДИ 1,36–12,33;  $p=0,012$ ), чаще встречались церебральные микрокровоизлияния (ОШ 10,86; 95% ДИ 1,22–96,34;  $p=0,03$ ) и расширение периваскулярных пространств (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,06–3,15;  $p=0,03$ ), отмечался более высокий суммарный показатель выраженности БМС (ОШ 2,91; 95% ДИ 1,23–6,88;  $p=0,015$ ). Само по себе наличие микрокровоизлияний при церебральной амилоидной ангиопатии не является противопоказанием к применению большинства антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, однако риск кровотечений может значительно нарастать при наличии у пациента с ФП нескольких факторов риска геморрагических осложнений, в частности неадекватно корригируемой артериальной гипертензии. В этой связи интерес вызывают сведения о том, что расширение периваскулярных пространств является фактором риска внутричерепных кровоизлияний у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [15].

В целом связь нейровизуализационных признаков БМС с развитием КН у пациентов с ФП неодинакова. В частности, имеются сведения о том, что ключевую роль в этой связи играют церебральные микрокровоизлияния [16]. Указанная связь была выявлена при наблюдении за азиатской популяцией, однако и в европейской популяции на основании долгосрочного наблюдения за репрезентативной группой пожилых респондентов было продемонстрировано, что развитие КН и деменции в последующем связано исключительно с наличием микрокровоизлияний в теменных и лобных долях [17].

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФП

Важным фактором риска формирования КН у больных с ФП является снижение мозгового кровотока вследствие нарушения насосной функции сердца, вызывающее хроническую гипоксемию и инициацию патологического ишемического каскада. Это подтверждено итогами масштабного исследования (2291 пациент, из них у 117 имелась постоянная, а у 78 — пароксизмальная ФП) [18]. При постоянной форме ФП мозговой кровоток оказался значительно ниже, чем у респондентов с нормальным ритмом сердца, а также у респондентов с пароксизмальной ФП. Установлено, что у пациентов с ФП, как и у больных с деменцией, наблюдается снижение кровотока в теменно-височно-теменных отделах мозга [19].

Острая церебральная ишемия может быть связана не только с расстройствами сердечного ритма, но и нередко наблюдающимися у больных с ФП колебаниями артериального давления, в частности с его снижением. Наблюдение за группой из 187 больных с ФП (у 2/3 имелась сердечная недостаточность) показало, что наличие ФП и снижение сердечного выброса тесно связаны с формированием КН (по результатам нейропсихологического тестирования) [20].

Нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения прогрессируют в условиях не только стойкой артериальной гипертензии, но и при стенозирующем поражении магистральных артерий головы [21]. В данной ситуации, об-

условленной, в частности, утратой компенсаторных возможностей сосудистой системы, наблюдается прямая зависимость между снижением минутного объема на фоне ФП и риском развития КН.

Определенную роль в снижении минутного объема играет частота сердечных сокращений при ФП. Так, при наблюдении за 358 пациентами с КН на протяжении 10 лет было показано, что максимальная вариабельность сердечного ритма (более 90 в минуту) в отличие от низкой вариабельности (50–90 в минуту) существенно повышает риск прогрессирования КН [22].

Возможными причинами поражения мозгового вещества с возникновением множественных лакунарных очагов являются мелкие кардиогенные эмболии и эпизоды резкого снижения сердечного выброса и, соответственно, минутного объема во время пароксизмов ФП [23]. Накопление с течением времени таких очагов может приводить к значительному уменьшению объема головного мозга и формированию КН.

## АСИМПТОМНЫЕ ИНФАРКТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Интерес вызывает связь асимптомных (молчаливых, или тихих) инфарктов головного мозга и отсроченного формирования КН, установленная в ряде отечественных и зарубежных исследований [24]. Согласно данным масштабного проспективного исследования Swiss-AF, в котором 1390 больным без ИИ в анамнезе проводилось серийное МРТ, у 15% имелись обширные асимптомные инфаркты корковой/подкорковой локализации, а у 18% — малые инфаркты вне коры больших полушарий [25]. Метаанализ и систематический обзор 17 исследований показал, что асимптомные инфаркты перенесли 40% и 22% больных с ФП (по данным МРТ и рентгеновской КТ соответственно) [26]. Наличие ФП повышало вероятность выявления асимптомных очагов у больных без ИИ в анамнезе более чем вдвое (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,81–3,80). В целом у больных с ФП имеется не менее одного из асимптомных очагов перенесенных инфарктов мозга [27]. Наиболее значимой причиной асимптомных инфарктов у больных с ФП являются фрагменты пристеночных скоплений атеротромботических масс, а также микроэмболии из ушка левого предсердия.

Именно наличие асимптомных инфарктов у больных с ФП представляет собой наиболее важный прогностический признак формирования КН. Так, результаты 10-летнего наблюдения за 935 изначально здоровыми респондентами показали, что впервые выявленная ФП была связана с развитием КН у пациентов с асимптомными инфарктами, при этом прогностическую значимость имело само наличие очагов, а не их количество [27]. При этом само по себе наличие ФП оказалось не связанным с развитием КН у пациентов без асимптомных инфарктов. Роль асимптомных инфарктов в качестве самостоятельного фактора риска развития КН у пациентов с ФП становится еще более убедительной при увеличении срока наблюдения. Так, результаты 9-летнего популяционного исследования (анализ данных аутопсии) показали тесную связь развития деменции с наличием малых инфарктов (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,10–1,65), но не с самой ФП [10].

Обсуждается вопрос о том, представляет ли собой ФП непосредственную причину асимптомных инфарктов мозга или является лишь маркером тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы, повышающего риск развития КН [28].

Имеются основания полагать, что у части пациентов с ФП и ИИ, и асимптомный инфаркт относятся к неуточненному патогенетическому подтипу, т. е. не всегда связаны с кардиоэмболическим синдромом [29].

### Связь ФП и КН с воспалением

Широко обсуждается связь воспаления (нейровоспаления) и развития ФП и КН [30]. Повышение концентрации в крови маркеров воспаления (интерлейкин-6, фибриноген, С-реактивный белок) ассоциировано с инициацией и персистенцией ФП [30]. С другой стороны, показана связь риска развития деменции и процессов сосудистого воспаления: например, повышение в крови концентрации С-реактивного белка и интерлейкина-6 ассоциировано с повышением риска возникновения всех типов деменции [31]. Результаты проспективного исследования (1016 респондентов, срок наблюдения 7 лет) показали, что увеличение продукции мононуклеарами фактора некроза опухоли  $\alpha$  достоверно повышает риск развития деменции [32]. Такая зависимость характерна в первую очередь для сосудистой деменции и деменции смешанного типа (в развитии которых важны оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция) и в меньшей степени — для болезни Альцгеймера (БА) [33].

### Атрофия головного мозга у пациентов с ФП

Результатом влияния совокупности факторов у пациентов с ФП является атрофия мозгового вещества. Так, в популяционном исследовании было продемонстрировано уменьшение мозгового вещества как в целом, так и в отдельных отделах мозга (по результатам полуколичественной оценки изображения МРТ) [34, 35]. В свою очередь, результаты Фремингемского исследования показали, что поражение вещества головного мозга при ФП имеет избирательный характер и в первую очередь страдают его лобные отделы [36]. Также было установлено, что атрофическому процессу у больных с ФП подвержен и гиппокамп [37]. Эти данные вызывают интерес, так как именно уменьшение объема гиппокампа представляет собой один из ключевых нейровизуализационных маркеров БА [38]. Заметим: авторы указанных исследований выявили именно атрофическую природу изменений мозга, не связанную с его очаговым поражением, а это значит, что уменьшение объема мозгового вещества носит дегенеративный характер и не обусловлено перенесенными ИИ.

Одним из потенциальных факторов риска развития атрофических процессов в головном мозге и снижения когнитивных функций может оказаться ограничение физических нагрузок, характерное для пациентов с ФП, связанное с расстройством ритма сердца и сопутствующими заболеваниями. Вместе с тем неоспоримым фактом является связь ограниченных физических нагрузок с риском развития КН [39]. Вероятно, гиподинамия, будучи фактором риска развития нейродегенеративной и сосудистой деменции, может играть определенную роль и в формировании КН у пациентов с ФП.

Вопрос об этиологической принадлежности КН у больных с ФП представляет значительный интерес. Закономерно, что наличие ФП связано с развитием сосудистой и смешанной деменции, но не БА [11]. На существование связи ФП с развитием КН и их трансформацией в сосудистую де-

менцию указывают результаты ряда исследований [9, 40]. Вместе с тем установлена связь между ФП и риском развития деменции вследствие БА [41, 42]. С учетом того, что у части пациентов свой вклад в формирование деменции вносят как цереброваскулярные расстройства, так и нейродегенеративный процесс, вполне обоснованным можно считать утверждение о смешанном характере КН у пациентов с ФП [43]. Также вполне вероятно формирование КН у лиц с генетической предрасположенностью, при этом на разных этапах заболевания роль сосудистых и дегенеративных механизмов может меняться.

Не исключено, что у части пациентов пожилого возраста, в головном мозге которых уже начался процесс отложения  $\beta$ -амилоида, нейродегенеративный процесс не достигает той степени, которая проявляется при КН [43]. Возникающее на этом фоне дополнительное поражение вещества мозга, обусловленное кардиоэмболическим ИИ, БМС и/или другими причинами, является решающим фактором, приводящим к клиническим проявлениям КН [44]. Предположение о смешанном характере КН косвенно подтверждается 6-кратным повышением риска развития деменции у носителей генотипа *APOE*  $\epsilon 4$  с ФП по сравнению с носителями нормального генотипа [11].

С другой стороны, очаговое/многоочаговое поражение мозга, обусловленное ФП в сочетании с другими цереброваскулярными расстройствами, на протяжении определенного периода времени не проявляется в виде КН. Для клинической реализации КН необходимы дополнительные факторы риска, в т. ч. генетическая детерминированность. О возможной связи ФП и носительства аллеля *APOE*  $\epsilon 4$  с повышенным риском более раннего развития КН и более быстрого их прогрессирования свидетельствуют результаты ряда исследований [45]. Последующий риск развития КН при этом повышен не только у больных, перенесших обширный ИИ в системе каротидных артерий со стойким неврологическим дефицитом, но и у пациентов, перенесших ТИА в системе внутренних сонных артерий. Патогенетическая роль обратимой ишемии головного мозга в развитии отсроченного его поражения позволяет предположить ее связь с отсроченной нейродегенерацией. Определенную роль могут играть особенности реагирования головного мозга на снижение системного артериального давления и гипоперфузию во время приступов ФП. Предполагается, что развивающаяся в этих условиях очаговая или генерализованная обратимая церебральная ишемия включает механизмы накопления  $\beta$ -амилоида, тау-протеина или тау-протеиноподобных белков, которые, действуя синергично с процессом нейродегенерации, увеличивают темпы прогрессирования КН [43, 44]. Это предположение, с одной стороны, объясняет роль генетических мутаций в более высоком темпе прогрессирования КН, а с другой — обнадеживает, что адекватная антитромбоцитарная и противодементная терапия способна замедлить нарастание КН. В то же время было показано, что некоторые мутации этого гена замедляют прогрессирование КН, оказывая тем самым защитный эффект [46].

Разный риск развития КН у пациентов с ФП может быть обусловлен взаимодействием генов, ассоциированных с развитием ФП и нейродегенерации. В этой связи интерес представляют результаты исследования J. Rollo et al. [47] (112 пациентов с ФП и деменцией; группу сравнения, сформированную по принципу «случай — контроль», составили пациенты с ФП с сохранными когнитивными функциями), в котором изучалось состояние генов, мутации которых мо-

гут быть связаны с развитием деменции (*ApoE ε4*) и ФП (*PITX2* и *ZFH3*). Оказалось, что при ФП типична только ассоциация мутации гена *PITX2* и развития деменции, тогда как ассоциация других генотипов с деменцией отсутствовала. Полученные данные подтверждают предположение о полигенности риска развития КН у пациентов с ФП и свидетельствуют о необходимости поиска конкретных комбинаций мутантных аллелей и изучения их связи с влиянием средовых факторов.

Если роль перенесенных инфарктов мозга в развитии и прогрессировании сосудистой деменции не вызывает сомнений, то их связь с БА требует дальнейшего изучения [48]. Непростой задачей является разграничение КН, обусловленных перенесенным ИИ, и КН, возникших у пациента с БА после перенесенного ИИ, но не имеющих с ним причинно-следственной связи [49]. Отсюда вытекает серьезный практический вопрос о целесообразности применения противодementiaльных препаратов, в частности модуляторов высвобождения глутамата, у пациентов с КН и ФП [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о связи ФП и КН, которая может быть опосредована целым рядом факторов. КН у пациентов с ФП обусловлены не только кардиоэмболическим ИИ, но и многими другими патогенетическими механизмами, включая поражение артерий малого калибра, нейровоспаление, нейродегенерацию, генетическую предрасположенность. Учитывая многообразие патогенетических механизмов формирования КН у пациентов с ФП, можно выбрать оптимальный вид патогенетической терапии.

## Литература/References

- Bai Y., Wang Y., Shantsila A., Lip G. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review of the Clinical Epidemiology of Atrial Fibrillation in Asia. *Chest*. 2017;152(4):810–820. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.048.
- Williams B.A., Chamberlain A.M., Blankenship J. et al. Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8): e2014874. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14874.
- Rodriguez C., Soliman E., Alonso A. et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2015;25(2):71–76.e1. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.11.024.
- Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F. et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131:2176–2182. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
- Healey J., Alings M., Ha A. et al. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients. *Circulation*. 2017;136:1276–1283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028845.
- Kwok C., Loke Y., Hale R. et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76:914–922. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
- Puccio D., Novo G., Baiamonte V. et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? *Minerva Cardioangiologica*. 2009;57(2):143–150.
- Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017;38:2612–2618. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx208.
- Bunch T., May H., Bair T. et al. 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. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):34–40. DOI: 10.1161/JAHA.116.003932.

- Rastas S., Verkoniemi A., Polvikoski A. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older. *Stroke*. 2007;38:1454–1460. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.477299.
- Ding M., Fratiglioni L., Johnell K. et al. Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: a population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;249:173–178. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.012.
- Вербичкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А. и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42.
- [Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A. et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37–42 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42.
- Banerjee G., Chan E., Ambler G. et al. Effect of small-vessel disease on cognitive trajectory after atrial fibrillation-related ischaemic stroke or TIA. *J Neurol*. 2019;266(5):1250–1259. DOI: 10.1007/s00415-019-09256-6.
- Banerjee G., Chan E., Ambler G. et al. Cognitive impairment before atrial fibrillation-related ischemic events: neuroimaging and prognostic associations. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1):e014537. DOI: 10.1161/JAHA.119.014537.
- Best J.G., Barbato C., Ambler G. et al. Association of enlarged perivascular spaces and anticoagulant-related intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2020;95(16):e2192–e2199. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010788.
- Song T., Kim J., Lee H. et al. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2013;20:502–508. DOI: 10.1111/ene.12003.
- Enciu A., Constantinescu S., Popescu L. et al. Neurobiology of vascular dementia. *J Aging Res*. 2011;2011:401604. DOI: 10.4061/2011/401604.
- Gardarsdottir M., Sigurdsson S., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018;20(8):1252–1258. DOI: 10.1093/europace/eux220.
- Hashimoto H., Nakanishi R., Mizumura S. et al. Prognostic value of <sup>99m</sup>Tc-ECD brain perfusion SPECT in patients with atrial fibrillation and dementia. *EJNMMI Res*. 2020;10(1):3. DOI: 10.1186/s13550-019-0589-3.
- Alosco M., Spitznagel M., Sweet L. et al. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:178–186. DOI: 10.1111/pace.12543.
- Пышкина Л.И., Абиева А.Р., Камчатнов П.Р. и др. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;9(2):24–29. DOI: 10.17116/jneuro20181180928.
- [Pyshkina L.I., Abieva A.R., Kamchatnov P.R. et al. The course of cerebrovascular pathology in patients with carotid artery stenosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;9(2):24–29 (in Russ.). DOI: 10.17116/jneuro20181180928.
- Cacciatore F., Testa G., Langellotto A. et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34:143–148. DOI: 10.1159/000342195.
- Jefferson A.L., Liu D., Gupta D.K. et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology*. 2017;89:2327–2334. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004707.
- Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Камчатнов П.Р., Иващенко Р.А. Клиническое значение асимптомных инфарктов при цереброваскулярных заболеваниях и их связь с когнитивными нарушениями. *Неврологический вестник*. 2014;44:2:8–12. DOI: 10.17816/nb13832.
- [Zhetishev R.R., Mikhailova N.A., Kamchatnov P.R., Ivashchenko R.A. Clinical significance of asymptomatic heart attacks in cerebrovascular diseases and their relationship with cognitive disorders. *Neurological Bulletin*. 2014;44:2:8–12 (in Russ.). DOI: 10.17816/nb13832.
- Conen D., Rodondi N., Müller A. et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):56–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.039.
- Vermeer S., Prins N., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa022066.
- Sugioka K., Takagi M., Sakamoto S. et al. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 2015;169:783–790. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.016.

28. Martin D., Bersohn M., Waldo A. et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;36:1660–1665. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv115.
29. Brambatti M., Connolly S., Gold M. et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094–2099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
30. Conway D., Buggins P., Hughes E., Lip G. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148:462–466. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.026.
31. De Luca S., Miller A., Sominsky L., Spencer S. Microglial regulation of satiety and cognition. *J Neuroendocrinol*. 2020;32(3):e12838. DOI: 10.1111/jne.12838.
32. Tan Z., Rastas Beiser A., Vasan R. et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007;68:1902–1908. DOI: 10.1212/01.wnl.0000263217.36439.da.
33. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2011;8:26. DOI: 10.1186/1742-2094-8-26.
34. Gellersen H., Guo C., O'Callaghan C. et al. Cerebellar atrophy in neurodegeneration a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:780–788. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315607.
35. Stefansdottir H., Arnar D., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke*. 2013;44:1020–1025. DOI: 10.1161/STROKEAHA.12.679381.
36. Piers R., Nishtala A., Preis S. et al. Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham Offspring Study. *Heart Rhythm*. 2016;13:2020–2024. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.004.
37. Knecht S., Oelschlagel C., Duning T. et al. Atrial fibrillation in strokefree patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29:2125–2132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn341.
38. Dolek N., Saylisoy S., Ozbabalik D., Adapinar B. Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *J Int Med Res*. 2012;40:717–725. DOI: 10.1177/147323001204000236.
39. Nyberg J., Åberg M., Schiöler L. et al. Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1514–1523. DOI: 10.1093/brain/awu041.
40. Sposato L.A., Ruiz Vargas E., Riccio P.M. et al. Milder Alzheimer's disease pathology in heart failure and atrial fibrillation. *Alzheimers Dement*. 2017;13:770–777. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.12.002.
41. Dublin S., Anderson M., Haneuse S. et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1369–1375. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03508.x.
42. Ettore E., Cicerchia M., De Benedetto G. et al. A possible role of atrial fibrillation as a risk factor for dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49:71–76. DOI: 10.1016/j.archger.2009.09.014.
43. Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72:368–374. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e.
44. Kalaria R.N., Ihara M. Dementia: vascular and neurodegenerative pathways — will they meet? *Nat Rev Neurol*. 2013;9:487–488. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.164.
45. Liu W., Wong A., Au L. et al. Influence of Amyloid- $\beta$  on Cognitive Decline After Stroke/Transient Ischemic Attack: Three-Year Longitudinal Study. *Stroke*. 2015;46:3074. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010449.
46. Rusanen M., Kivipelto M., Levälähti E. et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis*. 2014;42:183–191. DOI: 10.3233/JAD-132363.
47. Rollo J., Knight S., May H. et al. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFH3, and ApoE  $\epsilon$ 4 in atrial fibrillation patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:171–177. DOI: 10.1111/pace.12537.
48. Sheng B., Cheng L., Law C.B. et al. 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. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(6):918–922. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01171.x.
49. Knopman D. Dementia and cerebrovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:223–230. DOI: 10.4065/81.2.223.
50. Courtney C., Farrell D., Gray R. et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): A randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004;363:2105–2115. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16499-4.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Митяева Елена Васильевна** — аспирант кафедры психиатрии и неврологии лечебного факультета медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»; 302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95; ORCID iD 0000-0001-9964-7549.

**Камчатнов Павел Рудольфович** — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6747-3476.

**Контактная информация:** Камчатнов Павел Рудольфович, e-mail: pavkam7@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 18.09.2020, поступила после рецензирования 02.10.2020, принята в печать 16.10.2020.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Elena V. Mityaeva** — postgraduate student of the Department of Psychiatry and Neurology of the Faculty of General Medicine, Orel State University named after I.S. Turgenev: 95, Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9964-7549.

**Pavel R. Kamchatnov** — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6747-3476.

**Contact information:** Pavel R. Kamchatnov, e-mail: pavkam7@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 18.09.2020, revised 02.10.2020, accepted 16.10.2020.**