

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1)

Остроумова О.Д.^{1,2}, Кочетков А.И.¹, Остроумова Т.М.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным нарушением ритма, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, и ее встречаемость будет только увеличиваться. Другая актуальная проблема современного здравоохранения — когнитивные нарушения (КН) и деменция, также характеризующиеся высокой распространенностью. По данным исследований, ФП и КН тесно взаимосвязаны: у пациентов с данным нарушением ритма сердца повышен риск как КН в целом, так и деменции, в частности и у них быстрее прогрессирует когнитивное снижение независимо от формы ФП (пароксизмальная или постоянная/перманентная). Ассоциация КН и ФП во многом обусловлена общностью факторов риска, основными из которых считаются повышенное артериальное давление, атеросклеротическое поражение сосудов, наличие сахарного диабета и возраст. На сегодняшний день описаны конкретные патогенетические механизмы развития КН при ФП, указывающие на вовлеченность в когнитивное снижение при рассматриваемом нарушении ритма сердца и сосудистых, и нейродегенеративных изменений. К этим изменениям относятся наличие в анамнезе инсульта, хорошо известным фактором риска кардиоэмболического типа которого является ФП; микроэмболии и микрокровоизлияния; предрасположенность к протромботическим состояниям; гипоперфузия головного мозга и провоспалительный сдвиг, ассоциированный с данной аритмией. Кроме того, потенциальное неблагоприятное влияние на КН может оказывать и прием антагонистов витамина К, поскольку последний является важным трофическим фактором, необходимым для нормального когнитивного функционирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; когнитивные нарушения; деменция; оральные антикоагулянты.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Кочетков АИ, Остроумова ТМ. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110

Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1)

Ostroumova O.D.^{1,2}, Kochetkov A.I.¹, Ostroumova T.M.²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Atrial fibrillation (AF) is a common rhythm disorder, especially in the elderly and senile people, and its incidence is expected to be only increasing. Another urgent problem of modern health care is cognitive impairment (CI) and dementia, which are also highly prevalent. Studies show that AF and CI are closely interrelated: patients with this heart rhythm disturbance are at increased risk for both CI in general and dementia in particular, their cognitive decline progresses faster regardless of whether AF is paroxysmal or permanent. The association between CI and AF is largely due to the commonality of risk factors, the main of which are considered to be elevated blood pressure, atherosclerotic vascular damage, diabetes mellitus, and age. To date, the specific pathogenetic mechanisms of CI development in AF have been described, indicating that both vascular and neurodegenerative changes are implicated in cognitive decline in the presence of cardiac arrhythmias in question. These changes include a history of stroke, the well-known risk factor for the cardioembolic type of which is AF; microembolism and microhemorrhage; predisposition to prothrombotic states; cerebral hypoperfusion and a proinflammatory shift associated with this arrhythmia. In addition, a potential adverse effect on CI can be produced by the use of antagonists of vitamin K, since the latter is an important trophic factor necessary for normal cognitive functioning.

Keywords: atrial fibrillation; cognitive impairment; dementia; oral anticoagulants.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое нарушение ритма сердца, которое встречается у 1–3% населения, особенно высока распространенность ФП у пожилых людей (8–10%), а также у пациентов с коморбидной патологией [1]. По эпидемиологическим данным, около 45% пациентов с этой аритмией — старше 75 лет [2]. Начиная с 90-х гг. прошлого столетия бремя ФП неуклонно растет. Так, в 2010 г. в мире общая численность больных с этим нарушением ритма сердца составляла 33,5 млн, а в 2016 г. она увеличилась на 40% и достигла 43,6 млн [3]. Наблюдается и все более выраженное влияние ФП на прогноз у таких пациентов: с 1990 по 2010 г. количество лет с поправкой на нетрудоспособность возросло среди лиц обоего пола с ФП почти на 19% [1]. ФП ассоциируется с повышенной смертностью как у мужчин (отношение шансов, ОШ 1,5), так и у женщин (ОШ 1,9). Наличие ФП в 5 раз увеличивает риск возникновения инсульта, способствует развитию сердечной недостаточности, а также когнитивных нарушений (КН) и деменции [4]. Так, ФП служит прогностически неблагоприятным фактором в отношении возникновения КН (отношение рисков, ОР 1,14; 95% доверительный интервал, ДИ 1,03–1,26), деменции (ОР 1,30; 95% ДИ 1,14–1,49) и снижения повседневной функциональной активности (ОР 1,35; 95% ДИ 1,19–1,54) [5].

КН также входят в число наиболее значимых проблем здравоохранения в XXI в. За последние десятилетия распространенность КН, как и ФП, имеет тенденцию к увеличению, в частности, с 1990 по 2016 г. число пациентов с деменцией возросло на 117% [6]. Согласно эпидемиологическим данным, в 2010 г. в мире деменцией страдали 35,6 млн человек, по прогнозам, к 2040 г. этот показатель может увеличиться более чем в 2 раза, достигнув 81 млн [7, 8]. Важнейшими связующими звеньями КН и ФП служат повышенный риск инсульта при этом нарушении ритма сердца, а также общность таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), сердечная недостаточность, заболевания сосудов и возраст [9, 10].

В настоящее время появляется все больше сведений, доказывающих тесную ассоциацию КН и ФП, изучаются новые патогенетические механизмы их сосуществования. Большой интерес представляет роль оральных антикоагулянтов (ОАК) в поддержании нормального когнитивного функционирования у больных с ФП.

ФП как фактор риска развития КН и деменции

Известно, что у пациентов с ФП состояние когнитивных функций хуже, чем у лиц без данного нарушения ритма, это подтверждено в ряде работ [11–14]. Так, в 2018 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования ARIC-NCS [11], в котором анализировалась связь между развитием ФП и изменением состояния когнитивных функций, а также возникновением деменции в популяции на протяжении 20 лет наблюдения (с 1990–1992 по 2011–2013 гг.). Целью исследования ARIC [12] являлось изучение этиологии атеросклероза, его последствий, сочетания сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний в зависимости от пола, расы, места проживания и времени наблюдения. В исследовании участвовали жители четырех районов США в возрасте 45–64 лет. Визит включения проходил в 1987–1989 гг., последующие

три визита осуществлялись с интервалом в 3 года: визит 2 — в 1990–1992 гг., визит 3 — в 1993–1995 гг., визит 4 — в 1996–1998 гг., а визит 5 — уже в 2011–2013 гг. Исходные данные тестирования когнитивных функций были впервые получены в ходе визита 2, затем — во время визитов 4 и 5. Когнитивные функции определяли с помощью теста отсроченного воспроизведения слов, теста замены цифровых символов, теста интеллекта Векслера и теста оценки беглости речи. Оценка наличия или отсутствия деменции проводилась комитетом экспертов в ходе визита 5 на основании анализа результатов комплекса шкал — краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), клинической рейтинговой шкалы деменции, опросника функциональной активности, Z-оценки результатов батареи нейропсихологических тестов — и динамики показателей указанных когнитивных тестов в ряду во время визитов 2, 4 и 5. Результаты всех тестов преобразовывались в Z-оценку. В ARIC-NCS вошли 12 515 пациентов без ФП. Средний возраст больных составил 56,9±5,7 года, мужчин было 44%, СД страдали 15%, инсульт в анамнезе отмечен у 2%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — у 4%, антигипертензивные препараты принимали 32%. В течение наблюдения у 2106 пациентов возникла ФП, у 1157 — деменция. После поправки на сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе ишемический инсульт (ИИ), было установлено, что более выраженное снижение когнитивных функций имелось в группе пациентов с ФП — оно оказалось на 0,115 больше, чем в группе больных без данной аритмии (95% ДИ 0,014–0,215). Кроме того, возникновение ФП ассоциировалось с повышенным риском появления деменции (ОР 1,23; 95% ДИ 1,04–1,45).

Роль ФП как прогностически неблагоприятного фактора в отношении развития КН, деменции и снижения функциональной активности была продемонстрирована в post hoc-анализе исследований ONTARGET и TRANSCEND [13]. Отличительной чертой данных исследований являлось то, что в них включали пациентов высокого риска, страдавших ишемической болезнью сердца (ИБС), имевших в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА), заболевания периферических артерий, СД 2-го типа с наличием поражений органов-мишеней. Среди критериев невключения были исходно диагностированная ХСН, уровень артериального давления (АД) >160/100 мм рт. ст., протеинурия, повышение содержания в крови креатинина >265 мкмоль/л. Медиана наблюдения составляла 56 мес. Для осуществления post hoc-анализа всем пациентам исходно, через 2 года наблюдения, а также непосредственно перед заключительным визитом проводилось тестирование когнитивных функций с помощью КШОПС. В качестве критерия снижения когнитивных функций рассматривалось уменьшение суммарного балла на ≥3 по этой шкале по сравнению с исходными показателями. Критерием деменции являлось снижение суммарного балла по КШОПС ≤23 или подтвержденные специалистом тяжелые КН. В post hoc-анализ были включены 31 506 пациентов, средний возраст — 66,5±7,2 года, исходный балл по КШОПС — 27,7±2,9. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 48,5%, инсульт/ТИА — 21,0%, заболевания периферических артерий — 13,6%, СД — 37,2%. Из общего числа больных исходно ФП имела у 1016, за время наблюдения она развивалась еще у 2052. У пациентов с ФП и без таковой режимы антигипертензивной терапии статистически значимо не

различались. При post hoc-анализе было выявлено, что ФП ассоциируется с ухудшением когнитивных функций (ОР 1,14; 95% ДИ 1,14–1,49), развитием новых случаев деменции (ОР 1,30; 95% ДИ 1,14–1,49), утратой независимости (ОР 1,35; 95% ДИ 1,19–1,54) и повышением вероятности направления больного в дом престарелых (ОР 1,53; 95% ДИ 1,31–1,79). Результаты сохраняли статистическую значимость в подгруппах пациентов как с инсультом в анамнезе, так и без него: ОР для составной конечной из четырех указанных исходов — соответственно 1,18 (95% ДИ 1,05–1,33) и 1,21 (95% ДИ 1,10–1,33); у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, — ОР 1,20 (95% ДИ 1,08–1,32).

В 2019 г. вышел метаанализ А. Saglietto и соавт. [14], в котором анализировался риск развития деменции у пациентов с ФП с поправкой на наличие инсульта или ТИА в анамнезе. В него было включено 5 проспективных наблюдательных исследований, объединивших в общей сложности 61 008 пациентов (от 3045 до 31 506), медиана наблюдения — 12,5 года. Средний возраст больных составлял 67 лет, ФП имели 76%, АГ в анамнезе — 32%, СД — 10%, ХСН — 3%. В результате обнаружено, что ФП ассоциировалась с повышенным риском появления деменции (ОР 1,28; 95% ДИ 1,17–1,41) у пациентов как с исходным наличием ФП, так и с ФП, возникшей за время наблюдения. Данные, подтверждающие негативную прогностическую значимость ФП в отношении КН и деменции, получены и в других метаанализах [15–17].

Риск развития КН/деменции при пароксизмальной и постоянной/перманентной формах ФП

Есть сведения о некоторых отличиях влияния пароксизмальной и постоянной/перманентной форм ФП на когнитивные функции, однако в целом этот вопрос остается спорным и требует дальнейшего изучения. Так, F. Gaita и соавт. [18] изучали взаимосвязь уровня когнитивного функционирования и наличия «немых» инфарктов в зависимости от формы ФП — пароксизмальной либо персистирующей. Контрольную группу составили пациенты с синусовым ритмом. Основными критериями исключения были наличие заболевания клапанов сердца, острый коронарный синдром в течение предшествующих 3 мес, инсульт/ТИА в анамнезе, ранее проведенная процедура транскатетерной абляции. На этапе скрининга пациентов тестировали с помощью КШОПС и шкалы депрессии Бека. Больных с признаками деменции (≤ 24 баллов по КШОПС) и/или депрессии (≥ 10 по шкале депрессии) из исследования исключали. Всем участникам исследования проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на томографе 1,5 Т в режимах T1, T2, FLAIR. Для исключения стенозирующего поражения экстракраниального отдела магистральных артерий головы с нарушением локальной гемодинамики (стеноз $\geq 70\%$) во всех случаях выполняли ультразвуковое ангиосканирование каротидных и позвоночных артерий. Когнитивные функции оценивали с помощью повторяемой батареи тестов для оценки нейропсихологического статуса. В исследование вошли 270 пациентов, которые были распределены на три равные группы — пароксизмальной ФП, персистирующей ФП и контрольную. Средний возраст больных составлял от 59 лет до 61 года, сопутствующую АГ имели 50–52% пациентов, СД — 5,6–7,8%, ИБС — 3,3–4,4%.

Длительность пароксизмальной и персистирующей ФП достигала соответственно $84,2 \pm 70,4$ и $85,2 \pm 91,2$ мес. Обнаружено, что по крайней мере один лакунарный инфаркт имели 83% пациентов с пароксизмальной ФП и 92% с персистирующей ФП ($p=0,59$ между группами ФП), 46% пациентов контрольной группы ($p<0,01$ между группами пациентов с ФП и группой пациентов с синусовым ритмом). В среднем в группе персистирующей ФП по сравнению с группой пароксизмальной ФП имелось большее число очагов гиперинтенсивных изменений белого вещества (ГИБВ) — соответственно $41,1 \pm 28,0$ и $33,2 \pm 22,8$ ($p=0,04$). В контрольной группе общее число ГИБВ составило $12,0 \pm 26,7$ ($p<0,01$ по сравнению с каждой из групп ФП). Наличие ФП являлось сильным независимым предиктором формирования новых ГИБВ (скорректированное ОШ 7,2; 95% ДИ 2,3–22,3; $p=0,001$). Суммарный балл при оценке когнитивных функций повторяемой батареи тестов для оценки нейропсихологического статуса был ниже у пациентов как с пароксизмальной ($86,2 \pm 13,8$ балла), так и с персистирующей ($82,9 \pm 11,5$ балла) ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом ($92,4 \pm 15,4$ балла; $p<0,01$); статистически значимых различий между двумя группами пациентов с ФП не обнаружено ($p=0,08$). Единственным когнитивным доменом, по которому имелись значимые различия ($p=0,04$) между пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП, служили зрительно-пространственные навыки; средний балл по данному когнитивному домену составил соответственно $89,9 \pm 18,2$ и $84,8 \pm 14,8$.

В другом кросс-секционном исследовании [19] изучалось влияние ФП на когнитивные функции, возникновение очагов ГИБВ и выраженность атрофии гиппокампа. В работу включали жителей Мюнстера (Германия) в возрасте 35–85 лет, не имевших в анамнезе инсульта, прочих серьезных неврологических заболеваний и не принимавших психотропные препараты. Критериями исключения служили также наличие у больного деменции и/или депрессии, для выявления которых на этапе скрининга проводилось тестирование с помощью КШОПС и шкалы депрессии Бека. Пациентов, набравших по данным шкалам соответственно <25 и/или >17 баллов, в исследование не включали. Всем вошедшим в исследование пациентам выполняли МРТ с силой магнитного поля 3Т в режимах T1, T2, FLAIR. Для оценки выраженности атрофии анализировали объем гиппокампальной области головного мозга как наиболее чувствительной к воздействию сосудистых и иных неблагоприятных факторов. Нейропсихологическая оценка когнитивных функций проводилась с помощью батареи тестов: теста на слухоречевую память, теста Струпа, теста замены цифр символами, теста построения маршрута, теста категориальных ассоциаций, теста воспроизведения цифр в шкале памяти Векслера и теста комплексной фигуры Рея–Остеррица. В анализ вошли данные 87 пациентов с ФП и 446 больных без ФП, средний возраст в группах составил соответственно 60 ± 12 и 64 ± 7 лет; АГ имели 47,1 и 34,5%, СД — 10,3 и 3,4%, ИБС — 17,2 и 6,1% пациентов. Пароксизмальной формой ФП страдали 54% больных, персистирующей или перманентной — 42,5%, точных данных о типе ФП не было у 3,4%. Результаты когнитивных тестов и данные МРТ в зависимости от наличия ФП анализировались с помощью пошаговых регрессионных моделей и использования Z-оценок. Авторы установили, что пациенты с ФП хуже выполняли тесты

оценки памяти (коэффициент регрессии $\beta = -0,115$; $p < 0,01$), как и тесты на внимание и управляющие функции ($\beta = -0,105$; $p < 0,01$). В дополнение к этому у пациентов с персистирующей/перманентной ФП по сравнению с больными с пароксизмальной ее формой наблюдалась тенденция ($p = 0,062$) к снижению памяти. У больных с ФП в целом отмечалось также снижение объема гиппокампа по сравнению с лицами без ФП ($\beta = -0,272$; $p < 0,01$). Статистически значимых различий между группами в числе очагов ГИБВ не обнаружено.

Можно сделать вывод, что КН имеют примерно одинаковую выраженность как при пароксизмальной, так и при постоянной/перманентной ФП, иными словами, любой тип данной аритмии негативно сказывается на состоянии когнитивных функций. Однако для более определенного вывода требуются дальнейшие исследования.

Патофизиологические механизмы взаимосвязи ФП и КН

Взаимосвязь ФП и КН опосредуется множеством механизмов [1]. С одной стороны, они имеют общие факторы риска, как указывалось выше, с другой — существуют и иные, объединяющие эти состояния патогенетические звенья, что подтверждается рядом исследований, в которых ассоциация ФП с КН являлась независимой от предшествующего инсульта и сопутствующих заболеваний (АГ, ХСН и СД). Основными причинами развития КН на фоне ФП являются сосудистые факторы риска, но существует и ряд других причин.

Прежде всего, ФП — один из главных факторов риска развития ИИ. У пациентов, перенесших первый инсульт, деменция развивается приблизительно в 10% случаев, при повторных инсультах этот показатель может достигать 30–40% [1]. Предполагается, что в раннем периоде инсульта возникновение КН и деменции определяется взаимодействием между очагом поражения и пластичностью нейрофизиологических процессов в ЦНС, в то время как деменция в поздние сроки после инсульта вызвана наличием сопутствующей тяжелой спорадически проявляющейся болезни малых сосудов и в меньшей степени субклинически протекающей болезни Альцгеймера. Существенную роль при этом играет собственно факт повторного инсульта, как и число инсультов, поскольку у таких пациентов крайне высока вероятность разрыва функциональных связей в головном мозге, отвечающих за когнитивный статус [20].

КН у больных с ФП могут быть обусловлены и развитием микроэмболий и микрокровоотечений [1], которые вызывают возвратные эпизоды повреждения вещества головного мозга, способствуя формированию «немых» микроинфарктов и снижению уровня когнитивного функционирования. В исследование V. Jacobs и соавт. [21] было включено 2605 пациентов с ФП, которые получали варфарин и не имели в анамнезе инсульта/ТИА и деменции (средний возраст $73,7 \pm 10,8$ года). Первичной конечной точкой являлось сочетание различных типов деменции и их взаимосвязь со временем нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в целевом терапевтическом диапазоне. Медиана наблюдения составляла 4 года (максимальная длительность до 9,9 года). За это время деменция возникла у 109 пациентов: сенильная — у 37%, сосудистая — у 8%, деменция при болезни Альцгеймера — у 64%. Было установлено, что по

сравнению с пациентами, у которых МНО находилось в целевом диапазоне $>75\%$ времени, у пациентов с меньшими значениями этого показателя статистически значимо возрастал риск развития деменции: при времени нахождения МНО в целевом диапазоне $\leq 25\%$ — ОР=5,34 ($p < 0,0001$), 26–50% — ОР=4,1 ($p < 0,0001$), 51–75% — ОР=2,57 ($p = 0,001$). Также авторы установили, что при увеличении на 1% времени нахождения МНО на уровне $>3,0$ риск деменции повышается на 1,8% ($p = 0,005$), и наоборот, каждый процент времени нахождения МНО на уровне $<2,0$ сопровождается увеличением риска деменции на 1,7% ($p = 0,001$). Сходным образом еще в одном исследовании [22] было показано, что при нахождении МНО $>25\%$ времени на уровне $>3,0$ вероятность развития деменции возрастает в 2,4 раза ($p = 0,04$). Представленные данные подтверждают предположение о роли микрокровоизлияний как одного из патогенетических звеньев развития КН и деменции при ФП.

Следующим возможным механизмом возникновения КН у пациентов с ФП является предрасположенность к протромботическому состоянию, обусловленная не только стазом крови в полостях сердца (в первую очередь в ушке левого предсердия), но и нарушением гемостатической функции крови и склонностью к гиперкоагуляции и избыточному образованию тромбина и фибрина. Так, в M. Barber и соавт. [23] показали, что у больных с ФП, у которых возникла деменция, после поправки на возраст наблюдается тенденция к увеличению содержания маркеров коагуляции, таких как D-димер, фрагменты протромбина 1 + 2, комплексов тромбин-антитромбин, по сравнению с пациентами с ФП без деменции. В этой работе также обнаружена тенденция ($p = 0,08$) к снижению риска деменции у пациентов с ФП, получающих варфарин.

В развитии КН при ФП может иметь значение и частота сердечных (желудочковых) сокращений (ЧСС). Например, есть данные [24], что высокая (>90 уд/мин) или низкая (<50 уд/мин) ЧСС при наличии ФП является предиктором деменции (ОР 7,70; 95% ДИ 1,10–14,20; $p = 0,03$), в отсутствие же ФП такие показатели ЧСС статистически значимого влияния на риск деменции не оказывают (ОР 1,85; 95% ДИ 0,78–4,47; $p = 0,15$). Потенциальное влияние бради- и тахикардии в условиях ФП на когнитивное функционирование, вероятнее всего, реализуется посредством возникновения эпизодов гипоперфузии либо критического повышения давления в системе церебральных артерий (последнее может быть связано с нарушением рефлекторных демпферных механизмов регуляции гемодинамики на фоне повышенной ЧСС, опосредоваться различным ударным объемом от одного сердечного цикла к другому) [1].

Церебральная гипоперфузия при ФП, обусловленная как гемодинамически неэффективной насосной функцией сердца на фоне тахикардии, так и брадисистолической формой аритмии с наличием пауз между сокращениями, может не только способствовать непосредственно ишемии вещества головного мозга и, как следствие, возникновению КН, но и стать триггером нейродегенеративных процессов [1]. Это обусловлено тем, что в условиях гипоперфузии активируются ферменты, участвующие в синтезе β -амилоида, и снижается клиренс последнего, тем самым создаются условия для увеличения сенильных бляшек и прогрессирования амилоидной нейроангиопатии [25]. Более того, снижение церебрального кровотока может интенсифицировать обра-

зование тау-белка напрямую через растормаживание тау-фосфорилирующих ферментов, а также косвенно посредством амилоидогенеза [25]. Тем не менее пока данных о непосредственном связующем звене между ФП и болезнью Альцгеймера недостаточно и предполагается, что ФП может служить фактором, снижающим порог между исходно субклиническим течением этой болезни и ее манифестацией [25]. В то же время гипоперфузия при ФП вносит существенный вклад и в сосудистый компонент КН, особенно при наличии инфарктов мозга кардиоэмболической этиологии. Поэтому можно ожидать, что использование антикоагулянтов при ФП будет благоприятно влиять на сосудистый компонент КН, тогда как контроль сердечного ритма и ЧСС — уменьшать процессы нейродегенерации.

К нейрососудистой дисфункции и потенциально к КН при ФП могут предрасполагать оксидативный сосудистый стресс и провоспалительные процессы в ЦНС [1]. Как известно, ФП ассоциируется с повышением уровня ряда воспалительных цитокинов — СРБ, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 2 и 6. Это, в свою очередь, ведет к протромботическому состоянию, на борьбу с которым прежде всего и направлены усилия врачей и которое служит источником осложнений (от микроэмболий головного мозга до тяжелых кардиоэмболических инсультов) [26]. Как уже указывалось, и те, и другие ишемические события играют важную роль в развитии КН.

В экспериментальных работах [5] показано, что потенциально связь между воспалением и деменцией может осуществляться через сигнальный путь с участием сфингозин-1-фосфата, оказывающего провазоконстрикторное действие на уровне ЦНС. Центральное место здесь занимают сфингозинкиназа-1 и молекулы, повышающие ее активность, в частности ФНО α . Сфингозинкиназа-1 фосфорилирует сфингозин в сфингозин-1-фосфат, последний способен индуцировать критическую гипоперфузию вещества головного мозга и, как доказано в ряде исследований [1], ассоциируется с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Провоспалительный шифт при ФП

способствует тромбообразованию также и через развитие эндотелиальной дисфункции, активацию тромбоцитов и повышение экспрессии фибриногена.

Нельзя исключить также влияние препаратов, применяемых при ФП, на когнитивные функции. Это в первую очередь касается антагонистов витамина К (АВК). Витамин К — важный трофический фактор, необходимый для нормального когнитивного функционирования в ходе физиологического старения [27]. Результаты экспериментальных исследований указывают на возможную роль дефицита витамина К в развитии и прогрессировании КН, поскольку при его недостатке повышается уровень церамидов в веществе гиппокампа, имеющего важнейшее значение для пространственной памяти [27]. Известно также, что церамиды оказывают токсическое действие на ткани и повышение их концентрации встречается при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера [1].

Полагают, что связь между ФП и КН может быть генетически детерминирована, но это предположение требует дальнейшего изучения [1].

Заключение

В настоящее время связь между ФП и повышением риска развития КН не вызывает сомнений — роль этого нарушения ритма как предиктора когнитивного снижения доказана в многочисленных исследованиях и метаанализах [11–17], установлены конкретные патогенетические механизмы, опосредующие такую ассоциацию. Среди них ведущую роль играют наличие в анамнезе инсульта, возникновение микроэмболий и микрокровоизлияний; предрасположенность к протромботическим состояниям; гипоперфузия головного мозга и провоспалительный шифт, ассоциированный с данной аритмией. Кроме того, потенциальные неблагоприятные эффекты в отношении КН может оказывать и прием антагонистов витамина К, поскольку последний является важным трофическим фактором, необходимым для нормального когнитивного функционирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Manolis TA, Manolis AA, Apostolopoulos EJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Associated Burden or Burden by Association? *Angiology*. 2020 Jul;71(6): 498–519. doi: 10.1177/0003319720910669. Epub 2020 Apr 1.
2. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, et al. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2018 Feb;93(2):145–54. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.021. Epub 2018 Jan 9.
3. Ding M, Qiu C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(3):252–61. doi: 10.1007/s40471-018-0159-7. Epub 2018 Jul 7.
4. Gallinoro E, D'Elia S, Prozzo D, et al. Cognitive Function and Atrial Fibrillation: From the Strength of Relationship to the Dark Side of Prevention. Is There a Contribution from Sinus Rhythm Restoration and Maintenance? *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 13; 55(9):587. doi: 10.3390/medicina55090587.
5. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018 Mar 1;20(3):408–19. doi: 10.1093/europace/eux031.
6. Da Silva RMFL, Miranda CM, Liu T, Tse G, Roeber L. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. *Front Neurosci*. 2019 Jan 31;13:18. doi: 10.3389/fnins.2019.00018. eCollection 2019.
7. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, Heinrich TW. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):171–81. doi: 10.1177/0091217416636579. Epub 2016 Mar 3.
8. Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019;(9):8–13.
9. [Parfenov VA. Combination and mutual influence of Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology. *Meditsinskii sovet*. 2019;(9): 8–13. (In Russ.)].
10. Zhang C, Gu ZC, Shen L, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation: Insights From the Meta-Analysis of Over 90,000 Patients of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 2;10:258. doi: 10.3389/fnagi.2018.00258. eCollection 2018.
11. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский Совет. 2017;(1S):6–12.
12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(1S): 6–12. (In Russ.)].

11. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 7;7(6):e007301. doi: 10.1161/JAHA.117.007301.
12. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol.* 1989 Apr;129(4):687-702.
13. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012 Apr 3;184(6):E329-36. doi: 10.1503/cmaj.111173. Epub 2012 Feb 27.
14. Saglietto A, Matta M, Gaita F, et al. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: a meta-analysis. *Open Heart.* 2019 May 2;6(1):e000984. doi: 10.1136/openhrt-2018-000984. eCollection 2019.
15. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
16. Stefanidis KB, Askew CD, Greaves K, Summers MJ. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev.* 2018 Mar;28(1):1-15. doi: 10.1007/s11065-017-9359-z. Epub 2017 Aug 30.
17. Liu DS, Chen J, Jian WM, et al. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Geriatr Cardiol.* 2019 Mar;16(3):298-306. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.006.
18. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov 19;62(21):1990-1997. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074. Epub 2013 Jul 10.
19. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(17):2125-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341. Epub 2008 Jul 29.
20. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37-42. [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
21. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm.* 2014 Dec;11(12):2206-13. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013. Epub 2014 Aug 9.
22. Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, et al. Percent Time With a Supratherapeutic INR in Atrial Fibrillation Patients Also Using an Antiplatelet Agent Is Associated With Long-Term Risk of Dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Nov;26(11):1180-86. doi: 10.1111/jce.12776. Epub 2015 Sep 28.
23. Barber M, Tait RC, Scott J, et al. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2004 Nov;2(11):1873-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00993.x.
24. Cacciatori 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(3-4):143-8. doi: 10.1159/000342195. Epub 2012 Sep 12.
25. Ihara M, Washida K. Linking Atrial Fibrillation with Alzheimer's Disease: Epidemiological, Pathological, and Mechanistic Evidence. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(1):61-72. doi: 10.3233/JAD-170970.
26. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 4;60(22):2263-70. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
27. Carrie I, Belanger E, Portoukalian J, et al. Lifelong low-phyllquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr.* 2011 Aug;141(8):1495-501. doi: 10.3945/jn.110.137638. Epub 2011 Jun 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2020/1.06.2020/3.06.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». 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.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Pfizer. 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.

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>