

© Л.А. БОКЕРИЯ, З.Ю. БЖИКШИЕВ, 2020

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2020

УДК 616.125-08.313.2-08

DOI: 10.15275/annaritmol.2020.1.5

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: обзорная статья

Л.А. Бокерия, З.Ю. Бжикшиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, президент, orcid.org/0000-0002-6180-2619;

Бжикшиев Заур Юрьевич, аспирант, кардиолог, E-mail: bzhikshiev@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий, составляющая приблизительно треть госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. Хорошо известно, что наличие ФП увеличивает риск инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости. За последние два десятилетия в нескольких отчетах была показана связь между ФП и когнитивной функцией, от легких нарушений до слабоумия. Ишемический инсульт, связанный с ФП, является хорошо известным фактором риска и предиктором когнитивных нарушений. В этом клиническом сценарии риск инсульта может быть уменьшен приемом антикоагулянтов. Тем не менее последние данные свидетельствуют о том, что ФП может быть предиктором когнитивных нарушений и деменции без перенесенного инсульта в анамнезе. Церебральная гипоперфузия, уменьшение объема мозга, микрокровоизлияния, гиперинтенсивность белого вещества, нейровоспаление и генетические факторы были рассмотрены как потенциальные механизмы, вовлеченные в патогенез когнитивной дисфункции, связанной с ФП. Однако причинно-следственная связь все еще остается спорной. В настоящее время не разработаны стратегии для предотвращения снижения когнитивных функций, связанных с ФП, у пациентов без инсульта. В этом обзоре будут рассмотрены потенциальные механизмы, приводящие к когнитивной дисфункции у пациентов с ФП, и проанализированы имеющиеся данные о влиянии стратегии восстановления и поддержания синусового ритма на снижение риска когнитивных дисфункций.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; когнитивные нарушения; антикоагулянты; контроль ритма.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

L.A. Bockeria, Z.Yu. Bzhikshiev

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, President; orcid.org/0000-0002-6180-2619; Zaur Yu. Bzhikshiev Postgraduate, Cardiologist, E-mail: bzhikshiev@mail.ru

Atrial fibrillation (AF) is the most commonly occurring type of arrhythmia in clinical practice. Approximately one third of all rhythm abnormality admissions are due to atrial fibrillation. As we already know it increases risk of stroke, heart failure, cardiovascular diseases and sudden cardiac death. On the last two decades several reports have revealed the relation of AF to cognitive function, from slight disorders up to dimension. Ischemic stroke due to AF is a well known risk factor and predictor of cognitive impairment. In this case stroke risk can be reduced by taking anticoagulants. Nevertheless, last reports have shown that even if there isn't

stroke in anamnesis, A.F can still be a predictor of cognitive disorders and dimension. Cerebral hypoperfusion, brain volume reduction, cerebral microbleeds, hyperintensity of the white matter, neuroinflammation and genetic factors are potential mechanisms in the pathogenesis of cognitive impairment in patients with Atrial Fibrillation. But that link is still a controversial issue (topic). Nowadays there are no strategies, that prevent cognitive disorders related to A.F in patients who didn't had stroke. In this review potential mechanisms that lead to cognitive dysfunction in patients with AF will be discussed and the influence of restoration and control of normal sinus rhythm on reducing cognitive disorder risk factors will be analyzed.

Keywords: atrial fibrillation; cognitive impairment; anticoagulants; rhythm control.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенная хроническая сердечная аритмия, частота встречаемости которой увеличивается с течением времени, главным образом из-за старения населения, достигая пика в 10–17% случаев в возрасте 80 лет и старше [1, 2]. Наличие ФП повышает риск развития инсульта (в 5 раз) [3], сердечной недостаточности [4] и смерти [5]. Деменция и ФП имеют схожие эпидемиологические характеристики, такие как общая распространенность, рост заболеваемости с возрастом и ожидаемое увеличение заболеваемости [6]. Эпидемиологические данные указывают на связь между ФП, когнитивными нарушениями и деменцией [7, 8]. Инсульт, связанный с ФП, является хорошо известным фактором риска и предиктором когнитивных нарушений и деменции [9]. Однако инсульты с клинической картиной представляют собой лишь «верхушку айсберга». Некоторые наблюдения свидетельствуют о том, что ФП-индуцированная ишемия головного мозга и «тихие» инфаркты головного мозга вместе с микроинфарктами [10, 11], обнаруженные с помощью методов нейровизуализации [12], более часто, чем клинические инсульты, связаны с когнитивными нарушениями и деменцией [13]. Таким образом, основываясь на недавних наблюдениях, ФП может выступать предиктором когнитивных нарушений и деменции при отсутствии инсульта [14]. Более того, принимая во внимание различные формы аритмии (пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, перманентная) [1, 15]), очевидно, что связь между ФП и когнитивной функцией становится все труднее выяснить. Полное понимание механизмов, с помощью которых ФП может привести к когнитивным нарушениям даже у пациентов без каких-либо признаков инсульта, по-прежнему не достигнуто [16]. Церебральная гипоперфузия, хроническое воспаление артерий и эндотелиальная дисфункция потенциально вовлечены в патогенез ФП-ассоциированных когнитивных нарушений

[8, 17, 18]. В настоящее время нет терапевтических стратегий для предотвращения когнитивной дисфункции у пациентов без аритмии или при ее наличии, перенесших инсульт; следовательно, выяснение потенциальных механизмов, лежащих в их основе, может быть ключом к эффективной профилактике.

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения, связанные с инсультом

О связи между ФП и когнитивными нарушениями сообщается во многих исследованиях [8, 18]. У 10% пациентов после первого инсульта впервые выявляется деменция, а более чем треть случаев развивается после повторных «мозговых» катастроф [19]. Постинсультная деменция имеет различные морфологические субстраты, такие как обширные или множественные инфаркты, инфаркты, поражающие когнитивно-чувствительные пути, а также тяжелые нарушения сосудов малого калибра [20] (рис. 1).

В крупнейших метаанализах показан более высокий риск развития деменции у пациентов с ФП, перенесших инсульт (RR 2,43–2,70) [14, 22]. Риск возникновения деменции и снижения когнитивных функций оказался ниже у пациентов без инсульта в начале исследования. Эти данные подтверждаются тем, что лица с ФП вдвойне подвержены развитию «тихих» или субклинических инсультов [13]. Кроме того, некоторыми авторами показано, что у больных с аритмией субклинический инсульт был связан с более высокой частотой когнитивной дисфункции и деменции по сравнению с пациентами без инсультов [10]. Таким образом, существует прямая корреляция между нарушением когнитивной функции и количеством «тихих» церебральных поражений при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [13].

Несмотря на относительную ясность в генезе когнитивной дисфункции у пациентов с ФП и перенесенным в анамнезе инсультом, механизмы влияния аритмии на центральную нервную систему у больных без инсульта недостаточно четко определены.

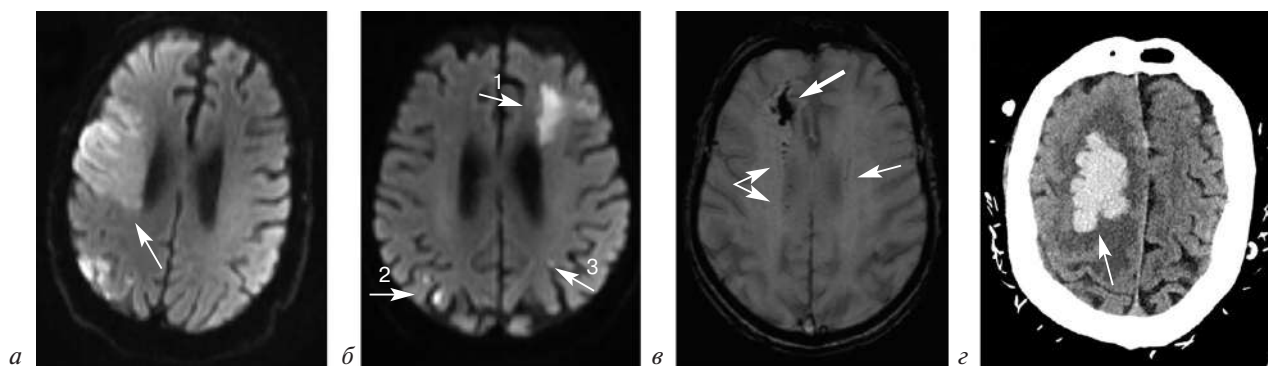


Рис. 1. Различные виды повреждений головного мозга при ФП:

а – стрелкой указан территориальный инфаркт большой правой средней мозговой артерии (МРТ); *б* – ишемический инфаркт в нескольких сосудистых бассейнах. Левая лобная доля (стрелка 1), правая затылочная доля (стрелка 2), левая затылочная доля (стрелка 3) (МРТ); *в* – множественные микрокровоотечения (тонкие стрелки) наряду с большим правым лобным подкорковым кровоизлиянием (толстая стрелка) (МРТ); *г* – стрелкой указана большая высокая выпуклая правая лобная гематома с окружающим вазогенным отеком (КТ) [21]

Возможные механизмы, лежащие в основе когнитивных нарушений у пациентов с ФП без перенесенных инсультов в анамнезе

Гипоперфузия головного мозга

Некоторые авторы предполагают, что деменция может быть вызвана снижением мозгового кровотока, приводящим к хронической гипоксемии, на фоне которой происходят молекулярные изменения [23]. Связь между ФП и нарушением мозгового кровообращения была зарегистрирована при проведении МРТ головного мозга у 2291 пациента (117 из них имели персистирующую форму ФП, 78 – пароксизмальную). Скорость кровотока и перфузия головного мозга у пациентов с персистирующей формой ФП была ниже, чем у пациентов с пароксизмальной формой или ее отсутствием [24].

Несколько анализов показывают, что как слабый мозговой кровоток, так и вариабельность сердечного ритма могут быть связаны с когнитивными нарушениями. M.L. Alosco et al. оценивали скорость мозгового кровотока в средней мозговой артерии при помощи транскраниальной доплеровской ультрасонографии у 187 пациентов (ФП была выявлена у 32%) с сердечной недостаточностью и отсутствием инсульта в анамнезе [25]. У больных с ФП по сравнению с лицами без ФП фракция выброса и мозговой кровотока оказались ниже, когнитивные способности – слабее (ниже), что выявило связь между мозговым кровотоком и когнитивными способностями. В одном из проспективных исследований авторы оценили влияние эффекта средней частоты желудочковых сокра-

щений (СЧЖС) при ФП на развитие деменции у 358 пациентов с незначительными когнитивными нарушениями в течение 10 лет. У 44 больных по данным холтеровского мониторинга СЧЖС оценена как низкая или высокая (менее 50 или более 90 уд/мин) и средняя (50–90 уд/мин). Таким образом, низкая или высокая СЧЖС оказалась предиктором развития деменции, но не являлась таковым при отсутствии ФП [26].

В другом крупном исследовании с участием 4212 пациентов с ФП, подвергшихся радиочастотной абляции (РЧА), оценивалось влияние восстановления синусового ритма на нейрокогнитивные исходы [27]. Данная когорта сравнивалась с 16 846 пациентами с ФП, сопоставимых по возрасту и полу, которым не проводилась РЧА; выявлено, что восстановление ритма сопровождается более низким риском развития болезни Альцгеймера в течение 3 лет (0,2% против 0,9). Другие исследования показывают противоречивые результаты [28].

Церебральные сосудистые нарушения

Ишемический инсульт является одним из наиболее опасных последствий ФП, а субклинические церебральные поражения (по данным МРТ) регистрируются у 90% пациентов с этой аритмией [29]. Предполагается, что подобные поражения вызваны болезнью мелких сосудов головного мозга, однако точный патогенез их недостаточно изучен и, вероятно, является многофакторным [30]. Важно отметить, что эти изменения постоянно ассоциируются с увеличением частоты деменции и снижением глобальной когнитивной функции [11, 31]. Таким

образом, патология головного мозга, связанная с заболеванием мелких сосудов (например, лакунарные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества, определяемая с помощью МРТ, и церебральные микрокровоотечения), может быть ключевым механизмом, связывающим ФП с когнитивным снижением даже при отсутствии явных инсультов. Данную гипотезу подтверждает проспективное исследование F. Gaita et al., где провели сравнение данных 180 пациентов с ФП (пароксизмальной и персистирующей) без инсульта в анамнезе и 90 — с синусовым ритмом [13]. Обе группы прошли тестирование на когнитивные функции и МРТ головного мозга. Исследование показало, что у 89% лиц с пароксизмальной ФП и у 92% — с персистирующей ФП по крайней мере в одной области наблюдалась гиперинтенсивность белого вещества, в то время как в контрольной группе частота подобных изменений составила 40%. Когнитивные показатели, оцененные с помощью RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status), были значительно хуже у пациентов с персистирующей и пароксизмальной ФП, чем в контрольной группе: $82,9 \pm 11,5$, $86,2 \pm 13,8$ и $92,4 \pm 15,4$ балла соответственно.

Известно, что микрокровоотечения, которые часто являются результатом гипертонической васкулопатии или фиброглиоза и церебральной амилоидной ангиопатии, связаны с когнитивными нарушениями [32]. У некоторых пациентов с ФП антикоагулянтная терапия может способствовать возникновению микрокровоотечений, что частично объясняет прогрессирующую когнитивную дисфункцию [33]. Тем не менее на сегодняшний день отсутствуют опубликованные данные о микрокровоотечениях и когнитивных нарушениях у больных без инсульта, страдающих ФП.

Сосудистое воспаление

Фибрилляция предсердий и деменция связаны с патологическим ремоделированием сосудов на фоне их воспаления [34]. В данной когорте наблюдается повышение таких воспалительных маркеров, как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-2, интерлейкин-6 и интерлейкин-8, которые могут вызывать микроинфаркты головного мозга и последующую когнитивную дисфункцию, индуцируя протромботическое состояние посредством активации повреждения эндотелия, продукции

тканевого фактора из моноцитов и повышенной экспрессии фибриногена [35].

Атрофия мозга

Многочисленные исследования показали связь ФП с уменьшением объема мозга и, как следствие, когнитивными нарушениями. В поперечном исследовании S. Knecht et al. было обследовано 122 пациента с ФП без перенесенного инсульта в анамнезе с 563 лицами без предшествующей аритмии и мозговых событий [36]. Авторами показано, что объем гиппокампа оказался значительно ниже у пациентов с аритмией по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, современные данные подтверждают роль снижения общего или регионального объема мозга как одной из потенциальных причин когнитивных нарушений у больных с ФП. Однако механизм, с помощью которого ФП приводит к потере объема головного мозга, еще предстоит изучить.

Генетические факторы

В настоящий момент тщательно изучены генетические факторы риска, предрасполагающие к деменции и когнитивным нарушениям, однако точно не установлено могут ли они связать ФП и когнитивную дисфункцию. J. Rollo et al. сравнили 112 пациентов с ФП и деменцией с контрольной группой лиц без аритмии и нормальными когнитивными функциями [37]. Доказано, что известные гены, связанные с ФП (PITX2 локус и ZFHX3 локус, а также аполипротеин E ипсилон 4), предрасполагают к повышенному риску раннего развития болезни Альцгеймера, а также к неблагоприятному прогрессированию заболевания [38]. У пациентов с ФП выявлена связь между PITX2 и деменцией, однако корреляция с ApoE- ϵ 4 не определена [37]. Тем не менее требуются дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов и выяснения роли генетических факторов в прогрессировании когнитивной дисфункции больных с аритмией. Большинство основных механизмов, приводящих к когнитивным нарушениям у больных с ФП, суммированы на рисунке 2.

Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга

Гиперинтенсивность белого вещества мозга, выявленная с помощью МРТ, связана с ФП и плохой когнитивной деятельностью [40]. Тем не менее патогенез гиперинтенсивности белого

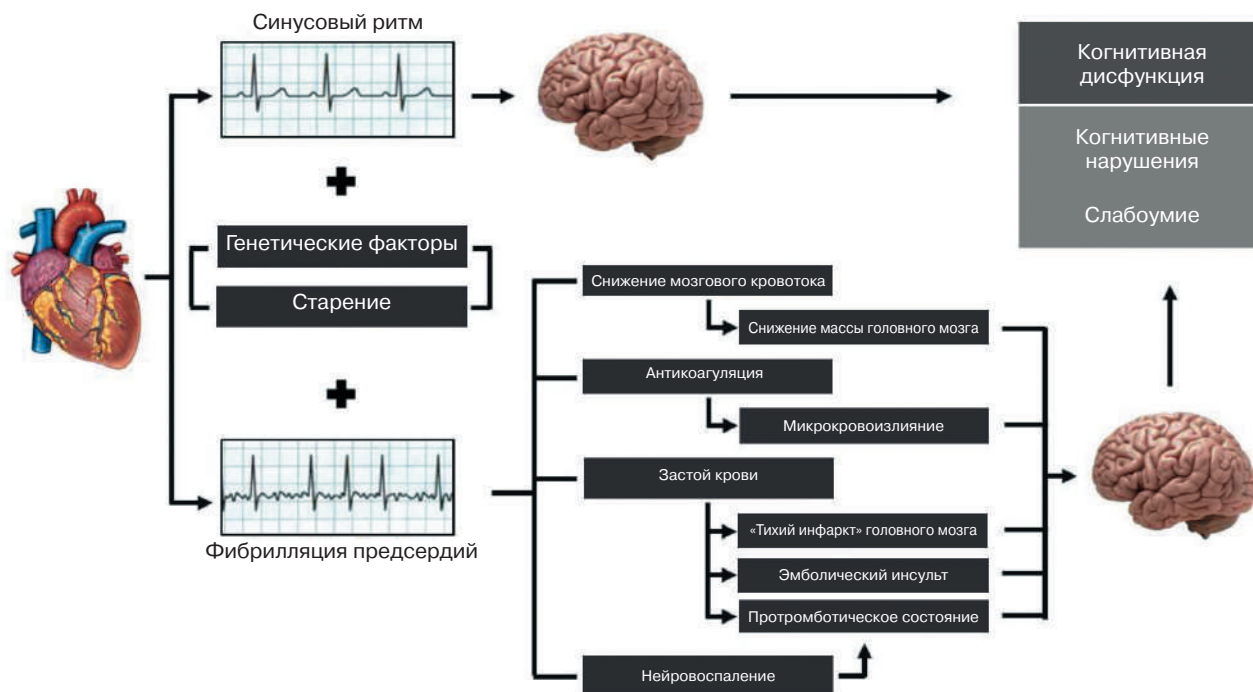


Рис. 2. Основные возможные механизмы возникновения когнитивных нарушений у больных с ФП [39]

вещества остается не полностью понятным, и его возникновение может быть связано с гипоперфузией головного мозга, артериальной гипертензией, старением и цереброваскулярными заболеваниями [41].

Профилактика и лечение когнитивных нарушений при ФП

На рисунке 3 обобщены меры, которые могут снизить риск развития деменции у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Антикоагулянтная терапия

Пероральные антикоагулянты остаются препаратами первого ряда для профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП [42]. Учитывая, что макро- (например, клинический инсульт) и микроэмболические события, связанные с аритмией, могут способствовать снижению когнитивных функций и возникновению деменции, вполне вероятно, что антикоагулянтное лечение оказывает влияние на эти точки в данной когорте [43]. Несмотря на активное внедрение в терапевтическую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), варфарин остается наиболее часто назначаемым препаратом для профилактики ФП-ассоциированных церебральных событий [44]. Крупное ретроспективное исследование пациентов с диагнозом ФП показало, что у лиц, получавших

антикоагулянты, риск развития деменции на 29% ниже, чем у таковых без терапии [45]. Эти данные подтверждены другим когортным исследованием: лечение варфарином связано с 20% снижением выявления деменции в течение 5 лет наблюдения [46]. Тем не менее большинство публикаций фокусируются лишь на наличии или отсутствии антикоагулянтной терапии и не содержат данных о качестве контроля свертываемости, что имеет большое значение для пожилых людей. Так, сообщается, что и низкое, и высокое международное нормализованное отношение (МНО) (менее 2 и более 3) связаны с более высоким риском развития деменции, вероятно, из-за кумулятивного повреждения вещества головного мозга от инфарктов и микрокровоизлияний [47].

Несмотря на отсутствие точных данных о влиянии НОАК на снижение когнитивных функций или деменцию у пациентов с ФП, существует гипотеза, что их использование связано с более низким риском по сравнению с варфарином [7]. В некоторых исследованиях НОАК показали равную с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и, кроме того, были ассоциированы с более редкой встречаемостью внутричерепного кровоизлияния и летальности у лиц с ФП [48]. В других работах доказано, что использование НОАК связано с более низким риском развития деменции [45].

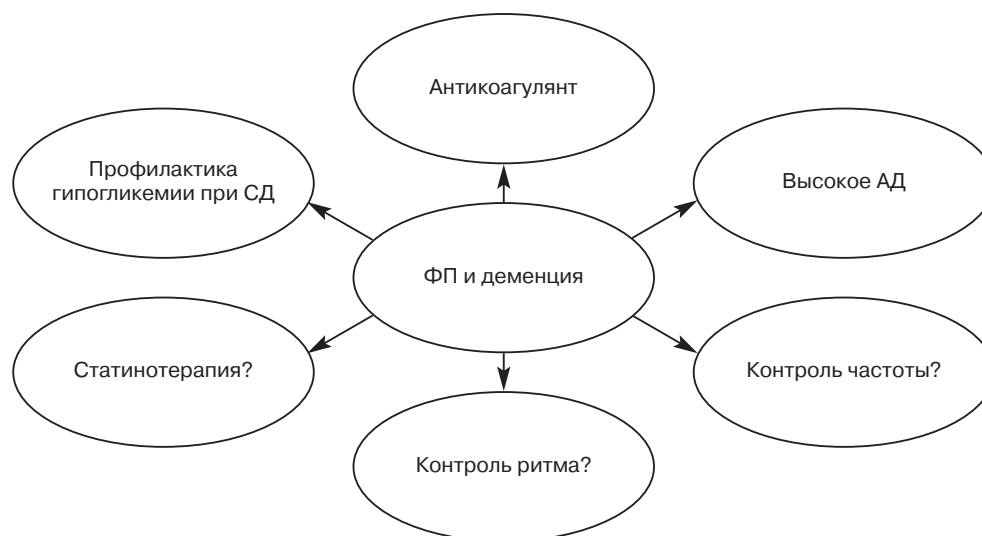


Рис. 3. Меры, которые могут снизить риск развития деменции у пациентов с ФП [21].

АД – артериальное давление; СД – сахарный диабет

Для выяснения точного механизма влияния новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП на когнитивную функцию необходимы дальнейшие крупные продольные исследования с более длительным периодом наблюдения [49].

Другие методы лечения

Известно, что низкие дозы антиагрегантных препаратов, таких как аспирин, часто назначают для профилактики сердечно-сосудистых событий у лиц с повышенным риском из-за анти-тромботических свойств [50]. Тем не менее доказательства эффективной профилактики инсультов антиагрегантной терапией у пациентов с ФП недостаточны, имеются также отрицательные аспекты – повышенный риск внутричерепного кровоизлияния [51]. Кроме того, согласно действующим международным консенсусным рекомендациям использование антиагрегантов у пациентов с ФП, особенно в группе пожилых больных, следует ограничивать [42]. Недавний систематический обзор и метаанализ, который включал 8 наблюдательных и интервенционных исследований и 36 196 когнитивно интактных участников на исходном уровне, показал, что хроническое применение низких доз аспирина не было связано с глобальной когнитивной функцией или началом деменции [52].

Учитывая доказанный факт того, что системное воспаление лежит в основе связи между ФП и когнитивной дисфункцией, есть вероятность эффективности противовоспалительной терапии в данной когорте пациентов. Так, в настоящее время общепризнано, что статины в допол-

нение к гиполипидемическому действию обладают противовоспалительными свойствами [53]. В одном из крупных исследований, основанном на больших регистрах, сообщается о снижении риска возникновения несосудистой деменции на 20% у 51 253 пациентов с ФП, получавших лечение статинами [54]. В другом отчете показано, что у пожилых лиц с аритмией интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином и эзетимибом связана с меньшей степенью атрофии миндалин и гиппокампа по сравнению с плацебо [55]. Тем не менее указанные результаты требуют дальнейшего подтверждения в течение продолжительного периода.

Что касается стратегий влияния контроля ритма и частоты на развитие когнитивной дисфункции при ФП, то анализ подвыборки исследования AFFIRM не выявил различий в общей когнитивной функции между данными группами [28]. Крупное исследование пациентов с ФП, включившее 4212 пациентов, перенесших катетерную абляцию, показало, что у 0,2% больных в течение 3 лет развилась деменция по сравнению с 0,9% у неоперированных пациентов ($p < 0,001$) [27]. Эти результаты показывают, что стратегия контроля ритма может потенциально подавлять когнитивную дисфункцию, вызванную гипоперфузией [56].

Заключение

Фибрилляция предсердий и деменция являются факторами, неблагоприятно влияющими преимущественно на пожилое население, и наносят серьезный экономический и социальный

урон стареющему населению. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают связь между ФП и повышенным риском снижения когнитивных функций и деменции. Величина когнитивного дефекта зависит от возраста исследуемой популяции и наличия клинического инсульта в анамнезе. Церебральная гипоперфузия, системное воспаление и поражение мелких церебральных сосудов являются основными потенциальными механизмами, лежащими в основе этой концепции и, вполне вероятно, повышают риск деменции у пациентов с ФП, сочетаясь друг с другом. Однозначных данных о влиянии различных стратегий лечения на предупреждение снижения когнитивных функций и развитие деменции вследствие ФП в современной литературе не представлено, что указывает на актуальность дальнейших исследований в этой области.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список [References]

1. Бокерия Л.А. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2005; 2 (3): 45–54. [Bockeria L.A. Prevention of stroke associated with atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2005; 2 (3): 45–54 (in Russ.).]
2. Wasmer K., Eckardt L., Breithardt G. Predisposing factors for atrial fibrillation in the elderly. *J. Geriatr. Cardiol. JGC*. 2017; 14: 179–84. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.010
3. Бокерия Л.А., Канаметов Т.Н. Альтернативные методы доставки амиодарона в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии*. 2016; 13 (1): 14–22. DOI: 10.15275/annaritmol.2016.1.2 [Bockeria L.A., Kanametov T.N. Alternative methods of local amiodarone delivery for atrial fibrillation prevention in patients after coronary artery bypass grafting. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2016; 13 (1): 14–22. DOI: 10.15275/annaritmol.2016.1.2 (in Russ.).]
4. Zafir B., Lund L.H., Laroche C., Ruschitzka F., Crespo-Leiro M.G., Coats A.J.S. et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14,964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 4277–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy626
5. Odutayo A., Wong C.X., Hsiao A.J., Hopewell S., Altman D.G., Emdin C.A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 354: i4482. DOI: 10.1136/bmj.i4482
6. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2746–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs280
7. Ding M., Qiu C. Atrial fibrillation, cognitive decline, and dementia: an epidemiologic review. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2018; 5: 252–61. DOI: 10.1007/s40471-018-0159-7
8. Silva R., Miranda C.M., Liu T., Tse G., Roevers L. Atrial fibrillation and risk of dementia: epidemiology, mechanisms, and effect of anticoagulation. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 18. DOI: 10.3389/fnins.2019.00018
9. Pastori D., Miyazawa K., Lip G.Y.H. Dementia and atrial fibrillation: a dangerous combination for ischemic stroke and mortality. *J. Alzheimer's Dis. JAD*. 2018; 61: 1129–32. DOI: 10.3233/JAD-170955
10. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 611–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9
11. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1215–22. DOI: 10.1056/NEJMoa022066
12. Silva D.S., Coan A.C., Avelar W.M. Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: a review. *J. Neurol. Sci.* 2019; 399: 172–81. DOI: 10.1016/j.jns.2019.02.027
13. Gaita F., Corsinovi L., Anselmino M., Raimondo C., Pianelli M., Toso E. et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1990–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.074
14. Santangeli P., Di Biase L., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M. et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1761–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026
15. Bansal N., Fan D., Hsu C.Y., Ordonez J.D., Go A.S. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3: e001303. DOI: 10.1161/JAHA.114.001303
16. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016; 47: 895–900. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012004
17. Chen L.Y., Shen W.K. Atrial fibrillation and cognitive decline: another piece for a big puzzle. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 173–4. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.013
18. Sepehri Shamloo A., Dargès N., Mussigbrodt A., Stauber A., Kircher S., Richter S. et al. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions. *Heart Lung Circ.* 2019 (epub ahead of print). DOI: 10.1016/j.hlc.2019.05.185
19. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1006–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
20. Mok V.C., Lam B.Y., Wong A., Ko H., Markus H.S., Wong L.K. Early-onset and delayed-onset poststroke dementia – revisiting the mechanisms. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13: 148–59. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.16
21. Romain C., Gregory P., Gale S.A., Umberto C., Albertsen I.E., Jisoo K., Samuel Z. Goldhaber. Dementia and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Am. J. Med.* 2018; 131: 1408–17. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.06.035
22. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158: 338–46. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007
23. Enciu A.M., Constantinescu S.N., Popescu L.M., Muresanu D.F., Popescu B.O. Neurobiology of vascular dementia. *J. Aging Res.* 2011; 2011: 401604. DOI: 10.4061/2011/401604
24. Gardarsdottir M., Sigurdsson S., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2017. DOI: 10.1093/europace/eux220
25. Alosco M.L., Spitznagel M.B., Sweet L.H., Josephson R., Hughes J., Gunstad J. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015; 38: 178–86. DOI: 10.1111/pace.12543
26. 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: 143–8. DOI: 10.1159/000342195

27. Bunch T.J., Crandall B.G., Weiss J.P. et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22: 839–45. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x
28. Chung M.K., Shemanski L., Sherman D.G. et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1891–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.040
29. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
30. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
31. DeBette S., Markus H. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341: c3666. DOI: 10.1136/bmj.c3666
32. Werring D.J., Frazer D.W., Coward L.J., Losseff N.A., Watt H., Cipolotti L., Brown M.M., Jager H.R. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain A J. Neurol.* 2004; 127: 2265–75. DOI: 10.1093/brain/awh253
33. Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A., Hofman A., Nissen W.J., Krestin G.P., Breteler M.M., Vernooij M.W. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2012; 78: 326–33. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182452928
34. Weinstein G., Seshadri S. Circulating biomarkers that predict incident dementia. *Alzheimers Res. Ther.* 2014; 6: 6. DOI: 10.1186/alzrt235
35. Guo Y., Lip G.Y., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
36. Knecht S., Oelschlagel C., Duning T., Lohmann H., Albers J., Stehling C. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2125–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn341
37. Rollo J., Knight S., May H.T. et al. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFXH3, and ApoE epsilon4 in atrial fibrillation patients. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015; 38: 171–7. DOI: 10.1111/pace.12537
38. Roussotte F.F., Gutman B.A., Madsen S.K. et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with ventricular expansion rate and surface morphology in dementia and normal aging. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35: 1309–17. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.030
39. Emanuele G., D'Elia S., Dario P., Michele L., Francesco N., Golino P., Cimmino G. 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.* 2019; 55: 587. DOI: 10.3390/medicina55090587. DOI: 10.3390/medicina55090587
40. Au R., Massaro J.M., Wolf P.A., Young M.E., Beiser A., Seshadri S. et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: The Framingham Heart Study. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 246–50. DOI: 10.1001/archneur.63.2.246
41. De Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M., Kors J.A., Hofman A., van Gijn J., Breteler M.M. Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions. *Neurology.* 2000; 54: 1795–801. DOI: 10.1212/wnl.54.9.1795
42. Camm A., Lip G., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (21): 2719–47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
43. Jacobs V., Cutler M., Day J., Bunch T. Atrial fibrillation and dementia. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015; 25 (1): 44–51. DOI: 10.1016/j.tcm.2014.09.002
44. Lip G., Laroche C., Dan G., Santini M., Kalarus Z., Rasmussen L. et al. 'Real-world' antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *Am. J. Med.* 2014; 127 (6): 519–29.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.12.022
45. Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (6): 453–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx579
46. Madhavan M., Hu T., Gersh B., Roger V., Killian J., Weston S. et al. Efficacy of warfarin anticoagulation and incident dementia in a community-based cohort of atrial fibrillation. *Mayo Clin. Proc.* 2018; 93 (2): 145–54. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.09.021
47. Jacobs V., Woller S., Stevens S., May H., Bair T., Anderson J. et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (12): 2206–13. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013
48. Giugliano R., Ruff C., Braunwald E., Murphy S., Wiviott S., Halperin J. et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (22): 2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
49. Dietzel J., Haeusler K.G., Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace.* 2018; 20: 408–19. DOI: 10.1093/europace/eux031
50. Bartolucci A., Tendra M., Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 1796–801. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.325
51. Lip G.Y.H. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8: 602–6. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.112
52. Veronese N., Stubbs B., Maggi S., Thompson T., Schofield P., Muller C. et al. Low-dose aspirin use and cognitive function in older age: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65 (8): 1763–8. DOI: 10.1111/jgs.14883
53. Albert M., Danielson E., Rifai N., Ridker P. For the PRINCE investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. *JAMA.* 2001; 286: 64–70. DOI: 10.1001/jama.286.1.64
54. Chao T., Liu C., Chen S., Wang K., Lin Y., Chang S. et al. Statins and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2015; 196: 91–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.159
55. Lappégard K., Pop-Purceleanu M., van Heerde W., Sexton J., Tendolkar I., Pop G. Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in atrial fibrillation patients treated with intensive cholesterol lowering therapy. *J. Neuroinflammation.* 2013; 10: 844. DOI: 10.1186/1742-2094-10-78
56. Ihara M., Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: epidemiological, pathological, and mechanistic evidence. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 62: 61–72. DOI: 10.3233/JAD-170970

Поступила 26.02.2020

Принята к печати 04.03.2020