

Нарушения ритма сердца

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.831-005.4:616.12-008.313.2]-008

Е.З. Голухова, М.В. Шумилина, А.К. Кабисова

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СТРУКТУР МОЗГА И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

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

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением, заместитель главного редактора журнала,
orcid.org/0000-0002-6252-0322;

Шумилина Маргарита Владимировна, доктор мед. наук, заведующий отделением, врач ультразвуковой диагностики,
orcid.org/0000-0001-9871-8173;

Кабисова Агунда Каурбеговна, кардиолог, мл. науч. сотр.,
orcid.org/0000-0003-4856-4019

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной формой нарушений ритма сердца, связанной с высоким риском развития инсульта и постинсультной инвалидизации. Помимо острых нарушений мозгового кровообращения нейровизуализационное обследование пациентов с ФП часто выявляет немые очаговые изменения в структурах головного мозга, количество и объем которых коррелируют с ухудшением когнитивного статуса у таких больных. В настоящем обзоре литературных данных мы суммировали результаты современных исследований механизмов ишемического повреждения мозга у пациентов с ФП, данные о связи развития когнитивных нарушений и деменции с наличием ФП у кардиологических больных, а также рассмотрели проблему диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердца.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; немые инсульты; когнитивные нарушения.

Для цитирования: Голухова Е.З., Шумилина М.В., Кабисова А.К. Ишемическое повреждение структур мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (1): 31–9. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-31-39

Для корреспонденции: Кабисова Агунда Каурбеговна, e-mail: kabisova-agunda@mail.ru

E.Z. Golukhova, M.V. Shumilina, A.K. Kabisova

ISCHEMIC BRAIN INJURY AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, Dr Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department, Deputy Chief Editor of the Journal,
orcid.org/0000-0002-6252-0322;

Shumilina Margarita Vladimirovna, Dr Med. Sc., Head of Department, Ultrasonic Diagnostics Physician,
orcid.org/0000-0001-9871-8173;

Kabisova Agunda Kaurbegovna, Cardiologist, Junior Researcher,
orcid.org/0000-0003-4856-4019

Atrial fibrillation is the most common form of cardiac arrhythmia, which is associated with high risk of stroke and post-stroke disability. Besides acute brain ischemic damage, neuroimaging assessment of patients with atrial fibrillation frequently reveals silent brain lesions, and the quantity and volume of the latter correlate with cognitive

dysfunction in these patients. In the present review we summarized the results of contemporary studies of mechanisms of ischemic brain damage in patients with atrial fibrillation, the data of the association between cognitive dysfunction/dementia and atrial fibrillation in cardiologic patients. In addition, we considered the problem of diagnosis of cognitive dysfunction in patients with heart diseases.

Keywords: atrial fibrillation; silent cerebral infarctions; cognitive impairment.

For citation: Golukhova E.Z., Shumilina M.V., Kabisova A.K. Ischemic brain injury and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2018; 12 (1): 31–9 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-31-39.

For correspondence: Kabisova Agunda Kaurbegovna, e-mail: kabisova-agunda@mail.ru

Acknowledgements. The study is executed at support of the grant of the Government of the Russian Federation for state support of scientific research carried out under the supervision of leading scientists at Russian scientific institutes and state scientific centers of the Russian Federation “Molecular mechanisms of atrial fibrillation” (No 14.Z50.31.0026).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received August 06, 2017

Accepted August 08, 2017

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной формой нарушений ритма сердца, ее выявляют у 0,5–1% людей в общей популяции. По оценкам Фрамингемского исследования, распространенность ФП среди мужчин составляет 13,4 на 1000, среди женщин – 8,6 на 1000 [1], процентное соотношение растет с каждым десятилетием жизни [2]. По сравнению с предшествующим десятилетием заболеваемость ФП увеличилась и демонстрирует тенденцию к дальнейшему росту, особенно в быстро развивающихся странах, таких как Бразилия, Китай, Индия и Индонезия [3]. Причины столь высокой заболеваемости множество, включая старение населения, а также увеличение распространенности ожирения и артериальной гипертензии [4]. По данным Европейского общества кардиологов, более 6 млн человек в Европе страдают ФП, и в ближайшие 50 лет число больных удвоится [5]. В настоящее время эксперты в области кардиологии признают ФП одной из растущих проблем здравоохранения во всем мире [6]. Заболеваемость ФП приближается к масштабу эпидемии и связана со значительными клиническими и общественными последствиями для здоровья [7, 8].

Фибрилляция предсердий связана с высоким риском развития осложнений: среди них гемодинамическая нестабильность, тромбоэмболия и инсульт [9]. Одним из

главных механизмов нарушения мозгового кровообращения при ФП является кардиоцеребральная эмболия (КЦЭ), являющаяся причиной 30–40% всех ишемических нарушений мозгового кровообращения [10]. Кроме того, наличие ФП существенно снижает сократительную функцию сердца и повышает риск развития сердечной недостаточности в 3–4 раза [11]. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), характерная для больных с ФП, приводит к нарушениям гемодинамики, снижению сократимости левого желудочка, нарушению коронарного кровотока [12].

В последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния ФП на развитие когнитивной дисфункции и деменции – состояний, имеющих важнейшее значение для качества жизни пациентов и их близких. Частота заболеваемости ФП и когнитивной дисфункции увеличивается с возрастом, поэтому сочетание этих патологических состояний у одного пациента, вероятно, не всегда имеет причинно-следственную связь. Однако ряд исследований показали, что заболевания сердечно-сосудистой системы способствуют развитию дегенеративных изменений головного мозга, характерных, в частности, для болезни Альцгеймера.

Широко используемые в настоящее время антикоагулянтная и антиаритмическая терапии являются краеугольным камнем в вопросе профилактики тромбоэмбо-

лических осложнений у пациентов с ФП, при этом назначение оральных антикоагулянтов достоверно влияет на показатели смертности в когортах пациентов с ФП [13]. Однако остается неясным, способна ли антикоагулянтная терапия или какие-либо иные медикаментозные или немедикаментозные методы лечения влиять на динамику когнитивных нарушений при ФП; данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В настоящем обзоре мы суммировали результаты современных исследований механизмов ишемического повреждения мозга у пациентов с ФП, данные о связи развития когнитивных нарушений и деменции с наличием ФП у кардиологических больных, а также рассмотрели проблему диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердца.

Ишемическое повреждение мозга при ФП

Инсульт является наиболее грозным осложнением ФП, возникающим в 5 раз чаще у больных с ФП, чем у людей того же возраста без ФП [2]. У пожилых людей ФП является ведущей причиной инсульта. Внедрение новых эффективных методов лечения инсульта позволило снизить летальность, однако более 80% пациентов в результате этого осложнения становятся инвалидами, из них 10% – тяжелыми инвалидами, нуждающимися в постоянной помощи [14]. Как правило, инсульты у таких пациентов имеют более высокую степень тяжести, связаны с более высоким риском смертности и склонны к раннему рецидивированию [15].

По данным некоторых исследований, у пациентов с ФП в дополнение к высокому риску инсульта высокий показатель CHA₂DS₂-VASc (шкала риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией) независимо связан как с тяжелой формой инсульта, так и с потерей трудоспособности и смертностью в течение 90 дней [16, 17]. В проспективном исследовании М. Acciarresi et al. участвовало 1020 па-

циентов с острым ишемическим инсультом и ФП. Из них 606 имели по оценке NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) менее 10 баллов (легкий инсульт или инсульт средней тяжести) и 414 – более 10 (тяжелый инсульт). При многофакторном анализе показатель CHA₂DS₂-VASc коррелировал с тяжестью инсульта ($p=0,041$) и неблагоприятным функциональным исходом заболевания ($mRS \geq 3$ по шкале Ранкина) ($p=0,001$) [18].

В исследовании К. Kimura et al. у пациентов с ФП чаще наблюдалось ухудшение в течение первых 7 дней после инсульта и плохой функциональный исход через 3 мес, по сравнению с пациентами без ФП (отношение рисков (ОР) 4,54, 95% доверительный интервал (ДИ) (1,04–19,75), $p=0,044$ и ОР 2,8, 95% ДИ (1,10–7,28), $p=0,032$) соответственно [19].

Распространенность так называемых немых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с ФП варьирует от 15 до 25% [20]. Немой очаг определяется как наличие церебрального инфаркта при нейровизуализации при отсутствии соответствующей клинической симптоматики [21]. Проанализировав в общей сложности 1200 магнитно-резонансных томограмм (МРТ) головного мозга планово осмотренных пациентов (400 с ФП и 800 с синусовым ритмом), М. Cha et al. показали, что бессимптомные очаги наблюдались у 113 пациентов с ФП (28,3%), что достоверно чаще по сравнению с пациентами с синусовым ритмом – 6,6% ($p<0,001$, ОШ 5,549). Независимыми факторами риска для немых очагов у пациентов с ФП являлись возраст (ОШ 1,049), гипертония (ОШ 2,086), дислипидемия (ОШ 2,073) и клапанная форма ФП (ОШ 3,157) [22]. Прогресс в диагностических технологиях привел к частому выявлению таких очагов, но до сих пор нет окончательного заключения об их частоте, факторах риска и клинической значимости.

Несмотря на очевидную кардиоэмболическую природу ишемического повреждения мозга у многих пациентов

с ФП, возлагавшиеся ранее большие надежды на транскраниальную доплерографию (ТКДГ) как метод оценки риска эмболии при ФП себя не оправдали. Исследования в этой области не подтвердили предположение, что для больших ФП характерна высокая частота микроэмболических сигналов (МЭС) в отличие от пациентов с синусовым ритмом. Так, по данным исследования Н.В. Рыбалко, церебральные микроэмболы, детектируемые у пациентов с ФП, асимптомны и не связаны с перенесенным ишемическим инсультом и/или транзиторной ишемической атакой. МЭС, выявленные у пациентов с ФП, имеют тромбоцитарную природу. Кардиоэмболический инсульт у пациентов с фибрилляцией предсердий реализуется путем образования в левых отделах сердца крупных, фибрин-эритроцитарных тромбов, не доступных для доплеровской детекции в дистальных отделах церебральных артерий. Ввиду полученных данных крайне низкая частота детекции МЭС у пациентов с фибрилляцией предсердий не соответствует количеству церебральных сосудистых осложнений при данном заболевании и ограничивает диагностическую значимость ТКДГ с детекцией МЭС [23].

С другой стороны, Н.В. Рыбалко утверждает, что метод ультразвуковой диагностики МЭС с вычислением индекса модуляции частоты обладает оптимальной чувствительностью и специфичностью в определении состава эмболического материала у пациентов с потенциальными источниками кардиогенной и ангиогенной церебральной эмболии. Автор фиксирует церебральные микроэмболы при ФП, но считает их асимптомными, вероятно, только в контексте развития острого нарушения мозгового кровообращения. Являются ли они действительно асимптомными или вызывают когнитивные нарушения?

На наш взгляд, крайне низкая частота детекции МЭС у пациентов с ФП, не соответствующая количеству церебральных со-

судистых осложнений при данном заболевании [24], не столько ограничивает диагностическую значимость ТКДГ, сколько предполагает наличие других факторов, например повышение периферического сопротивления в артериолах, способствующего нарушению перфузии головного мозга и снижению когнитивного статуса. Техническим недостатком ТКДГ является невозможность суточного мониторинга мозгового кровотока у активно двигающегося пациента и невозможность точного определения размера материального эмбола.

Когнитивные нарушения и деменция при ФП

В 1997 г. А. Ott в исследовании населения пригорода Роттердама (Нидерланды) сообщили о связи между ФП и деменцией у 7983 жителей [24]. С тех пор появились несколько исследований, показывающих такую же взаимосвязь.

По данным метаанализа S. Kalantarian, включившего 14 исследований с участием 85 414 человек, в 9 исследованиях (74 358 пациентов) была выявлена достоверная связь между когнитивными нарушениями и ФП [13]. По результатам другого метаанализа, его авторы также сделали вывод о наличии связи между развитием деменции и наличием у пациентов ФП (ОР 1:4) [25]. В 2011 г. С. Kwok et al. в метаанализе 15 проспективных исследований (46 637 пациентов) выявили высокие риски развития деменции у пациентов с ФП (ОР 2,0) [26].

А. Singh-Manoux et al. в исследовании Whitehall II 2017 г. проанализировали данные 10 308 человек, которые были собраны с 1985 по 2013 г. Батарейка когнитивных тестов была введена в 1997 г. и предъявлялась пациентам 45–69 лет, затем нейрокогнитивное обследование повторялось четыре раза до 2013 г. Были получены результаты когнитивных тестов в группе 414 пациентов с ФП и у 7014 пациентов без ФП. У пациентов с 5-, 10- или 15-летней историей фибрилляции предсердий когнитивные показатели были значительно ниже [27].

Выделяют следующие вероятные механизмы развития когнитивных нарушений при ФП: нарушения гемодинамики с развитием тромбообразования и микроэмболиями, нарушения гемодинамики со снижением перфузии головного мозга, увеличение активности провоспалительных факторов в ответ на ишемическое повреждение тканей.

Патофизиологический механизм, обуславливающий протромботическую тенденцию у пациентов с ФП, является сложным и многофакторным [28]. Стаз крови в левом предсердии (особенно в ушке левого предсердия) является основной причиной повышения тромбообразования [29]. Этот аномальный застой крови происходит вследствие снижения сократимости предсердий и предсердного выброса, структурного ремоделирования предсердий, дисфункции эндотелия, активации тромбоцитов и формирования коагуляционного каскада [30]. Повреждение эндотелия может приводить к высвобождению протромботических и провоспалительных молекул, включая фактор фон Виллебранда, фактора Ха и тромбин, селектины и асимметричный диметиларгинин. Повышается сосудистый тонус и/или снижается реактивность сосудов. Все это способствует образованию и миграции тромбов в церебральный кровоток с развитием ишемического инсульта [31].

Патологические изменения гемодинамики у пациентов с фибрилляцией предсердий

Нарушения гемодинамики со снижением перфузии головного мозга могут быть обусловлены двумя основными факторами. При всех формах аритмии при незначительной микроэмболии артериальные сосуды головного мозга отвечают вазоспазмом. Длительный вазоспазм приводит к развитию атеросклероза. В обоих случаях при ТКДГ фиксируются повышенные индексы периферического сопротивления (индексы Гослинга (PI) и систолодиастолическое соотношение (S/D)). Еще в 50-х годах прошлого века было доказано, что повышение

венозного давления (ВД) рефлекторно ограничивает поступление крови по сонным и позвоночным артериям. М.И. Холоденко в 50-х годах доказал, что механические или электрические раздражения яремных вен, твердой мозговой оболочки и стенок продольного синуса вызывают изменения артериального и венозного давления. При этом изменения артериального давления могут быть прессорного, прессорно-депрессорного или депрессорного типа [32].

При системной функциональной флегмогипертензии, которая часто наблюдается у пациентов с ФП, происходит нарушение артериовенозного баланса с падением перфузионного давления и, соответственно, ухудшение перфузии мозга. И в том случае мы также диагностируем повышенное периферическое сопротивление. В нашем Центре было доказано, что нарушения венозного оттока с церебральной флегмогипертензией вызывают развитие лейкоареоза, очагов в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах, церебральную атрофию и расширение борозд головного мозга с развитием дисциркуляторной энцефалопатии с разной степенью выраженности нарушений когнитивных функций [33], возможно формирование венозного инсульта [34].

При восстановлении синусового ритма происходит нормализация индексов периферического сопротивления и по законам гемодинамики следует ожидать улучшения перфузии головного мозга.

P. Petersen et al. измеряли радионуклидными методами объемный церебральный кровоток 9 пациентам, имевшим синусовый ритм после кардиоверсии в течение 3 мес. Так, при восстановлении ритма в 1-й день показатели улучшились с 35,8 мл на 100 г/мин до 40,3 мл на 100 г/мин и до 46,2 мл на 100 г/мин на 30-й день [35].

Провоспалительные факторы в генезе изменений микроциркуляторного русла головного мозга

В исследовании R. Schmidt et al. среди пациентов с повышенным уровнем С-реак-

тивного белка (CRP) риск развития деменции был в 3 раза выше [36]. Имеются данные о повышении других воспалительных факторов у пациентов с когнитивными нарушениями. Доказано, что С-реактивный белок, интерлейкин-6, гидрофильный CD40L, фактор некроза опухолей альфа, D-димер, фрагмент протромбина 1+2 и тромбиновый-антитромбиновый комплекс ведут к местной гипоксии и оксидативному повреждению клеток головного мозга, а также повышают продукцию предшественника β -амилоида (APP) [37]. Таким образом, ФП является независимым и высокозначимым фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции, однако индивидуальные особенности пациента могут модулировать выраженность нарушений церебрального кровотока, в частности за счет индивидуальных различий в выраженности воспалительного ответа на повреждающее воздействие эмболов.

Оценка когнитивного статуса

В настоящее время для исследований когнитивных нарушений у кардиологических больных наиболее часто используются Минимальный опросник ментального статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивного статуса (MoCA). Эти нейропсихологические методы предназначены для скрининговой диагностики деменции и не обладают адекватной чувствительностью для выявления умеренно выраженных и легких когнитивных нарушений. В последнем случае исследователи используют батареи тестов, позволяющих оценить так называемые нейродинамические характеристики когнитивного статуса, такие как объем кратковременной и рабочей памяти, психомоторная скорость, способность к концентрации внимания. До настоящего времени не сформированы стандартные подходы к выбору и использованию нейропсихологических тестов для диагностики когнитивных нарушений у кардиологических пациентов, поэтому каждая исследовательская группа руководствуется собствен-

ными предпочтениями, в связи с чем результаты исследований в данной области не всегда бывает возможно точно сопоставить.

MMSE был создан самым первым из используемых в настоящее время шкал скрининговой диагностики деменции и использовался на протяжении 40 лет в тысячах или, возможно, в десятках тысяч различных исследований [38]. Таким образом, использование данного теста как инструмента диагностики когнитивных нарушений позволяет сопоставлять полученные результаты с обширной базой литературных данных. В то же время более современные шкалы, такие как MoCa были созданы с учетом недостатков и ограничений MMSE и являются более эффективным инструментом оценки когнитивных нарушений.

Так, Н.Л. Шнайдер и др. отмечают, что чувствительность MMSE низка в случаях легких когнитивных нарушений и суммарный балл может оставаться в пределах нормального диапазона [39]. В проведенных валидационных исследованиях MoCa продемонстрировала 80% чувствительность в отношении легких когнитивных нарушений по сравнению с менее чем 20% чувствительностью при использовании шкалы MMSE [40].

В целом, несмотря на более чем полувековую историю исследований когнитивных нарушений у кардиологических пациентов, диагностические подходы в данной области не стандартизированы и до конца не разработаны. Таким образом, создание эффективных и простых в использовании методов диагностики когнитивной дисфункции у кардиологических пациентов остается актуальной проблемой, решение которой позволило бы значительно продвинуться в вопросах профилактики и лечения когнитивных нарушений у пациентов с ФП и другими кардиологическими заболеваниями [41].

Выводы

Таким образом, ФП способна приводить не только к острому клинически ярко выраженным формам ишемического по-

вреждения мозга, таким как инсульт, но и индуцирует постепенно прогрессирующие ишемические очаговые и диффузные изменения церебральных структур с формированием когнитивных нарушений вплоть до степени деменции. Помимо кардиогенной эмболии патогенетические механизмы ишемии головного мозга при ФП включают гемодинамические нарушения вследствие снижения насосной функции сердца, а выраженность и темпы прогрессирования церебральной дисфункции зависят в определенной степени от индивидуальных особенностей воспалительного ответа на повреждение тканей.

Значительную проблему для исследований в данной области представляет отсутствие стандартов диагностики легких и умеренных когнитивных нарушений, в связи с чем корректное сопоставление результатов исследований когнитивной дисфункции при ФП не всегда возможно. Остается неясным, до какой степени эффективна антикоагуляционная и антиагрегационная терапия как метод профилактики когнитивной дисфункции и деменции у пациентов с ФП, и, соответственно, данная проблема нуждается в дальнейших исследованиях.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации «Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий» (№ 14.Z50.31.0026).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Schnabel Renate B., Yin Xiaoyan, Gona Philimon et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 11; 386 (9989): 154–62.
2. Бокерия Л.А. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2005; 2 (3): 45–54.
3. Rahman F., Kwan G.F., Benjamin E.J. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014; 11 (11): 639–54.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EP Europace*. 2016; 18 (11): 1609–78.
5. Shah A.D., Merchant F.M., Delurgio B. Atrial fibrillation and risk of dementia/cognitive decline. *J. Atr. Fibrillation*. 2016; 8 (5): 1353.
6. Wong C.X. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: the australian and asia-pacific perspective. *Heart Lung Circ*. 2017; 26 (9): 870–9.
7. Ahmad Y., Lip G.Y.H., Lane D.A. Recent developments in understanding epidemiology and risk determinants of atrial fibrillation as a cause of stroke. *Can. J. Cardiol*. 2013; 29 (7): S4–13.
8. Костенко Е.В., Полунина В.С., Полунина Н.В. Влияние сопутствующей заболеваемости на особенности реабилитационного процесса после инсульта. *Лечебное дело*. 2017; 4: 27–33.
9. Macle L., Cairns J., Leblanc K. et al. Focused update of the canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can. J. Cardiol*. 2016; 32 (10): 1170–85.
10. Кузнецов А.Л. Ишемический инсульт: риск церебральной эмболии при различных формах кардиальной патологии: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
11. Сулимов В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 4 (102): 89.
12. Koizumi R. et al. Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation. *J. Biomech*. 2015; 48 (3): 472–8.
13. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Int. Med*. 2013; 158 (501): 338–46.
14. Скворцова В.И., Иванова Г.Е., Стаховская Л.В. Возможности расширения реабилитационного потенциала больных с церебральным инсультом. *Русский медицинский журнал*. 2011 (9): 579.
15. Ferro J.M. Atrial fibrillation and cardioembolic stroke. *Minerva Cardioangiol*. 2004; 52 (2): 111–24.
16. Sakamoto Y. et al. Low DWI-ASPECTS is associated with atrial fibrillation in acute stroke with the middle cerebral artery trunk occlusion. *J. Neurol. Sci*. 2012; 323 (1–2): 99–103.
17. Tian M.J., Tayal A.H., Schlenk E.A. Predictors of poor hospital discharge outcome in acute stroke due to atrial fibrillation. *J. Neurosci. Nurs*. 2015; 47 (1): 20–6.
18. Acciarresi M., Paciaroni M., Agnelli G. et al. Prestroke CHA₂DS₂-VASc score and severity of acute stroke in patients with atrial fibrillation: findings from RAF study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2017; 26 (6): 1363–8.
19. Kimura K., Iguchi Y., Shibasaki K., Iwanaga T., Yamashita S., Aoki J. et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J. Neurol. Sci*. 2009; 276 (1–2): 6–8.
20. January C.T. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrilla-

- tion: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130 (23): 199–267.
21. Nademanee K., Amnueypol M. Left atrial ablation of atrial fibrillation: is the fly in the ointment a silent stroke? *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2012; 23 (6): 574–5.
 22. Cha M. et al. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. *Am. J. Cardiol*. 2014; 113 (4): 655–61.
 23. Рыбалко Н.В. Дифференциальная диагностика и клиническая значимость различных вариантов кардиогенной артерио-артериальной церебральной эмболии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2016.
 24. Ott A., Breteler M.M., de Bruyne M.C., van Harskamp F., Grobbee D.E., Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study the Rotterdam Study. *Stroke*. 1997; 28: 316–21.
 25. Santangeli P., Di Biase L., Bai R. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1761–8.
 26. Kwok C., Loke Y., Hale R. et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011; 76: 914–22.
 27. 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 (34): 2612–8.
 28. Kornej J., Apostolakis S., Bollmann A., Lip G.Y.H. The emerging role of biomarkers in atrial fibrillation. *Can. J. Cardiol*. 2013; 29 (10): 1181–93.
 29. Weymann A., Sabashnikov A., Ali-Hasan-Al-Saegh S., Popov A.-F., Jalil Mirhosseini S., Baker W.L. et al. Predictive role of coagulation, fibrinolytic, and endothelial markers in patients with atrial fibrillation, stroke, and thromboembolism: a meta-analysis, meta-regression, and systematic review. *Med. Sci. Monit. Basic Res*. 2017; 23: 97–140.
 30. Leithäuser B., Jung F., Park J.-W. Rheological and hemostasiological aspects of thrombus formation in the left atrial appendage in atrial fibrillation? A new strategy for prevention of cardioembolic stroke. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2010; 45 (2–4): 311–23.
 31. Kim Y.-H., Roh S.-Y. The mechanism of and preventive therapy for stroke in patients with atrial fibrillation. *J. Stroke*. 2016; 18 (2): 129–37.
 32. Холоденко М.И. Расстройства венозного кровообращения в головном мозге. М.: Медгиз; 1963.
 33. Шумилина М.В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002.
 34. Семенов С.Е., Шумилина М.В., Жучкова Е.А., Семенов А.С. Диагностика церебральной венозной ишемии. *Клиническая физиология кровообращения*. 2015 (2): 5–15.
 35. Petersen P., Kastrup J., Videbæk R., Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J. Cerebral. Blood Flow Met*. 1989; 9: 422–5.
 36. Schmidt R., Schmidt H., Curb J.D., Masaki K., White L.R., Launer L.J. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann. Neurol*. 2002; 52: 168–74.
 37. Hui D.S., Morley J.E., Mikolajczak P.C., Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *Am. Heart J*. 2015; 169 (4): 448–56.
 38. Folstein M.F., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental status. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psych. Res*. 1975; 12 (3): 189–98.
 39. Шнайдер Н.Л., Салмина А.Б. Неврологические осложнения общей анестезии: М.: Меди-ка; 2009.
 40. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2005; 53 (4): 695–9.
 41. Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2015; 12 (4): 215–24.

References

1. Schnabel Renate B., Yin Xiaoyan, Gona Philimon et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 11; 386 (9989): 154–62.
2. Bockeria L.A. Prevention of stroke associated with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology (Annaly Aritmologii)*. 2005; 2 (3): 45–54. (in Russ.).
3. Rahman F., Kwan G.F., Benjamin E.J. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014; 11 (11): 639–54.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EP Europace*. 2016; 18 (11): 1609–78.
5. Shah A.D., Merchant F.M., Delurgio B. Atrial fibrillation and risk of dementia/cognitive decline. *J. Atr. Fibrillation*. 2016; 8 (5): 1353.
6. Wong C.X. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: the australian and asia-pacific perspective. *Heart Lung Circ*. 2017; 26 (9): 870–9.
7. Ahmad Y., Lip G.Y.H., Lane D.A. Recent developments in understanding epidemiology and risk determinants of atrial fibrillation as a cause of stroke. *Can. J. Cardiol*. 2013; 29 (7): S4–13.
8. Kostenko E.V., Polunin V.S., Polunina N.V. Impact of Comorbidities on Rehabilitation after Stroke. *Medical Care (Lechebnoe Delo)*. 2017; 4: 27–33 (in Russ.).
9. Macle L., Cairns J., Leblanc K. et al. Focused update of the canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can. J. Cardiol*. 2016; 32 (10): 1170–85.
10. Kuznetsov A.L. Ischemic stroke: the risk of cerebral embolism in various forms of cardiac pathology: Cand. Med. Sc. Diss. Moscow; 2002 (in Russ.).
11. Sulimov V.A. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: Recommendations RSC, RSSA AND ACS. *Russian Cardiology Journal (Rossiyskiy*

- Kardiologicheskii Zhurnal*). 2013; 4 (102): 89 (in Russ.).
12. Koizumi R. et al. Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation. *J. Biomech.* 2015; 48 (3): 472–8.
 13. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2013; 158 (501): 338–46.
 14. Skvortsova V.I., Ivanova G.E., Stakhovskaya L.V. Possibilities of expanding the rehabilitation potential of patients with cerebral stroke. *Russian Medical Journal (Russkiy Meditsinskiy Zhurnal)*. 2011 (9): 579–83 (in Russ.).
 15. Ferro J.M. Atrial fibrillation and cardioembolic stroke. *Minerva Cardioangiol.* 2004; 52 (2): 111–24.
 16. Sakamoto Y. et al. Low DWI-ASPECTS is associated with atrial fibrillation in acute stroke with the middle cerebral artery trunk occlusion. *J. Neurol. Sci.* 2012; 323 (1–2): 99–103.
 17. Tian M.J., Tayal A.H., Schlenk E.A. Predictors of poor hospital discharge outcome in acute stroke due to atrial fibrillation. *J. Neurosci. Nurs.* 2015; 47(1): 20–6.
 18. Acciarresi M., Paciaroni M., Agnelli G. et al. Prestroke CHA2DS2–VASc score and severity of acute stroke in patients with atrial fibrillation: findings from RAF study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26 (6): 1363–8.
 19. Kimura K., Iguchi Y., Shibazaki K., Iwanaga T., Yamashita S., Aoki J. et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J. Neurol. Sci.* 2009; 276 (1–2): 6–8.
 20. January C.T. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014; 130 (23): 199–267.
 21. Nademanee K., Amnueyapol M. Left atrial ablation of atrial fibrillation: is the fly in the ointment a silent stroke? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012; 23 (6): 574–5.
 22. Cha M. et al. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (4): 655–61.
 23. Rybalko N.V. Differential diagnosis and clinical significance of various variants of cardiogenic arterio-arterial cerebral embolism: Dr. Med. Sc. Diss. Moscow; 2016 (in Russ.).
 24. Ott A., Breteler M.M., de Bruyne M.C., van Harskamp F., Grobbee D.E., Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study the Rotterdam Study. *Stroke.* 1997; 28: 316–21.
 25. Santangeli P., Di Biase L., Bai R. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012; 9: 1761–8.
 26. Kwok C., Loke Y., Hale R. et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011; 76: 914–22.
 27. 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 (34): 2612–8.
 28. Kornej J., Apostolakis S., Bollmann A., Lip G.Y.H. The emerging role of biomarkers in atrial fibrillation. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (10): 1181–93.
 29. Weymann A., Sabashnikov A., Ali-Hasan-Al-Saegh S., Popov A.-F., Jalil Mirhosseini S., Baker W.L. et al. Predictive role of coagulation, fibrinolytic, and endothelial markers in patients with atrial fibrillation, stroke, and thromboembolism: a meta-analysis, meta-regression, and systematic review. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2017; 23: 97–140.
 30. Leithäuser B., Jung F., Park J.-W. Rheological and hemostasiological aspects of thrombus formation in the left atrial appendage in atrial fibrillation? A new strategy for prevention of cardioembolic stroke. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2010; 45 (2–4): 311–23.
 31. Kim Y.-H., Roh S.-Y. The mechanism of and preventive therapy for stroke in patients with atrial fibrillation. *J. Stroke.* 2016; 18 (2): 129–37.
 32. Kholodenko M.I. Disorders of venous circulation in the brain. Moscow: Medgiz; 1963 (in Russ.).
 33. Shumilina M.V. Venous circulation disturbances in patients with cardiovascular pathology. Dr. Med. Sc. Diss. Author's abstract. Moscow; 2002 (in Russ.).
 34. Semenov S.E., Shumilina M.V., Zhuchkova E.A., Semenov A.S. The Diagnostics of cerebral venous ischemia. *Clinical Physiology of Circulation (Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya)*. 2015 (2): 5–15 (in Russ.).
 35. Petersen P., Kastrup J., Videbæk R., Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J. Cerebral. Blood Flow Met.* 1989; 9: 422–5.
 36. Schmidt R., Schmidt H., Curb J.D., Masaki K., White L.R., Launer L.J. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 168–74.
 37. Hui D.S., Morley J.E., Mikolajczak P.C., Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *Am. Heart J.* 2015; 169 (4): 448–56.
 38. Folstein M.F., Folstein S., McHugh P.R. Minimal status. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975; 12 (3): 189–98.
 39. Shnayder N.A., Salmina A.B. Neurological complications of general anesthesia. 2th ed. Moscow: Medika; 2009; 280 (in Russ.).
 40. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (4): 695–9.
 41. Demenko T.N., Chumakova G.A., Chugunova Yu.V. Cognitive function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology (Annaly Aritmologii)*. 2015; 12 (4): 215–24 (in Russ.).