

# Особенности когнитивного статуса больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

☞ Т.В. Ануфриева<sup>1</sup>, С.Л. Постникова<sup>2</sup>, В.А. Ануфриев<sup>1</sup>, А.В. Ярославцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 79, Москва

<sup>2</sup> Кафедра факультетской терапии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Фибрилляция предсердий занимает 2-е место среди всех аритмий и является самой частой причиной кардиогенной неклапанной тромбоэмболии. Наиболее фатальное для пациента проявление кардиоэмболии – ишемический инсульт. Однако не меньшего внимания при фибрилляции предсердий заслуживают нарушения функций высшей нервной деятельности, от легкого когнитивного расстройства до деменции. В статье раскрываются механизмы развития патологии когнитивной сферы при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (микроцеребральная эмболия, гемодинамические нарушения, асимптомные инсульты), а также механизмы и значение эмоционально-волевых нарушений при этой патологии. Дается патогенетическое обоснование применения Актовегина как универсального цитопротектора и метаболита в рамках интегрального подхода в терапии и профилактике кардиоцеребральных осложнений.

**Ключевые слова:** нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия, когнитивные нарушения.

В течение последних десятилетий и до настоящего времени в нашей стране продолжается возрастание смертности и инвалидизации, снижение социально-трудовой адаптации населения в результате сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Наиболее распространенными заболеваниями системы кровообращения являются гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, 3-е место занимают **нарушения ритма сердца (НРС)**. За последние 30 лет отмечено резкое увеличение частоты встречаемости НРС, особенно в экономически развитых странах. В настоящее время госпитализации вследствие пароксизмов **фибрилляции предсердий (ФП)** составляют более 1/3 госпитализаций по поводу НРС [17].

Фибрилляция предсердий (**мерцательная аритмия (МА)**) – сложное нарушение

ритма, разновидность наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой импульсов 350–700 в 1 мин, что исключает возможность их координированного сокращения. По частоте развития ФП занимает 2-е место после экстрасистолий и составляет до 40% всех аритмий. В общей популяции ФП встречается в 1–2% случаев, причем с возрастом заболеваемость этой патологией повышается [26]. Так, результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что распространенность этой патологии составляет примерно 0,5% в возрасте до 60 лет, 5% – после 60 лет и более 10% – после 75 лет, причем ФП чаще регистрируется у мужчин [3].

Для возникновения пароксизмальной формы МА необходимо сочетание двух факторов, таких как наличие фокального автоматизма (триггера) и изменение проводящей системы миокарда предсердий, по-

**Контактная информация:** Ануфриева Татьяна Валерьевна, tasla@yandex.ru

зволяющее сформировать и поддерживать механизм re-entry [33].

Согласно данным, полученным в экспериментах на животных и при изучении анатомического строения мускулатуры предсердий у людей, выявляемые при ФП структурные и электрофизиологические нарушения могут быть как вторичными, вследствие заболеваний или возрастных изменений, так и первичными, обусловленными врожденными особенностями строения межпредсердных соединений и кардиомиоцитов.

К заболеваниям сердца, которые чаще всего приводят к пароксизмам МА, относятся: приобретенные и врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, особенно с гипертрофией левого желудочка, кардиомиопатии, миокардит, синдром слабости синусового узла [42]. Также существуют факторы риска, не связанные с патологией сердца: сахарный диабет, гипертиреоз, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких [30]. Кроме того, выделяют острые экзогенные причины развития пароксизма ФП, самая частая из них – употребление алкоголя (“синдром праздничного сердца”). С частотой до 60% пароксизмальная ФП имеет идиопатическую форму, а органические заболевания сердца играют значительно меньшую роль. Фибрилляция предсердий может носить наследственный характер [28].

В патогенезе и течении пароксизмальной формы МА неревматического генеза важную роль играет дисфункция неспецифических систем мозга (таламокортикальной, лимбической и мезэнцефальной ретикулярной формации) в виде нарушения соотношения синхронизирующих и десинхронизирующих систем, в ряде случаев имеющего циклический характер, что во многом определяет пароксизмальность клинических проявлений, а также преобладание тонуса симпатической и парасимпатической систем [7, 13, 23].

Группа пациентов с диагнозом ФП является гетерогенной, течение заболевания различается по частоте, длительности, типу окончания приступов, выраженности симптомов. У одного и того же пациента проявления аритмии могут со временем изменяться.

Чаще всего ФП начинается с коротких и редких эпизодов, которые могут проходить бессимптомно и выявляться случайно при аускультации, регистрации **электрокардиограммы** (ЭКГ) в 12 отведениях или суточном мониторингировании ЭКГ. Иногда у одного и того же пациента возникают бессимптомные и симптомные эпизоды ФП. Для симптомного пароксизма МА характерно: ощущение учащенного и/или неритмичного сердцебиения, одышка, дискомфорт в области сердца или ангинозные боли, слабость, тошнота, головокружение, предобморочные состояния и обмороки. Частота рецидивов пароксизмов ФА составляет приблизительно 10% в первый год после установления диагноза и 5% в год в последующем. Как правило, эпизоды аритмии возникают группами, число пароксизмов широко варьирует у одного и того же пациента в течение месяцев и даже лет [39]. Со временем (через годы) у большинства пациентов формируются стойкие формы ФП. Сопутствующие заболевания и возраст ускоряют трансформацию пароксизмальной формы МА в постоянную и повышают риск развития осложнений [40]. Лишь у небольшой части пациентов (2–3%) в течение длительного времени сохраняется пароксизмальная форма МА [37].

Опасность ФП для пациента связана с возможностью возникновения серьезных осложнений: нарушений гемодинамики с развитием сердечной недостаточности и тромбозов. Мерцательная аритмия – причина более 85% случаев тромбоза в артерии большого круга кровообращения, источником которой являются внутрисердечные тромбы; 2/3 тромбозов попадает в сосуды головного мозга [49, 50].

Наиболее фатальным проявлением кардиоцеребральной эмболии служит ишемический инсульт, сопровождающийся развитием стойкого инвалидизирующего неврологического дефицита. Эпидемиологические и клинические данные свидетельствуют о том, что ФП входит в число основных независимых факторов риска инсульта и увеличивает вероятность его развития в 3–5 раз даже с учетом других факторов риска [1].

Кардиоцеребральные осложнения МА не исчерпываются развитием острого инсульта с выраженным очаговым неврологическим дефицитом. В последние годы большое внимание уделяется нарушениям высших мозговых функций, проявляющимся эмоциональными и когнитивными расстройствами, степень которых может варьировать от субклинических отклонений, выявляемых только при специализированных нейропсихологических исследованиях, до деменции.

Проблема деменции в последние годы приобретает большую социально-медицинскую значимость, поскольку, по данным популяционных исследований, на фоне общего старения населения деменция отмечается у 5–20% пожилых лиц [21]. Деменция – это выраженные когнитивные расстройства, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т.е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию при отсутствии нарушений сознания. Однако важнейшее клиническое значение имеют преддементные когнитивные расстройства, так как они в большей степени поддаются терапевтической коррекции.

Как самостоятельная диагностическая позиция выделено легкое когнитивное расстройство (F06.7 в Международной классификации болезней 10-го пересмотра) – сочетание мнестических нарушений, затруднение обучения и концентрации внимания, ощущение психической усталости при попытке решить умственную задачу.

Обычно отражается в жалобах больного, но не обращает на себя внимания окружающих. Не вызывает затруднений в бытовой, профессиональной и социальной деятельности, в том числе при наиболее сложных ее формах.

В крупных зарубежных когортных исследованиях последних лет доказана взаимосвязь ФП и нарушений когнитивной сферы. Выявлено, что когнитивный статус у больных с ФП значительно ниже, чем у лиц, у которых регистрировался синусовый ритм. Когнитивные нарушения наблюдались у 43% больных с ФП и только у 14% лиц с синусовым ритмом [38]. В исследовании, включавшем 952 человека в возрасте 69–75 лет, у пациентов с ФП отмечались достоверно более низкие средние баллы по тестам оценки когнитивных функций. Взаимосвязь между ФП и когнитивными нарушениями не зависела от наличия инсульта, сахарного диабета, повышения артериального давления и предшествующего инфаркта миокарда.

По данным Роттердамского исследования, включавшего 6584 участника в возрасте от 55 до 106 лет, после коррекции по полу и возрасту относительный риск развития деменции у больных с ФП составил 2,3, снижения когнитивных функций – 1,7. Кумулятивный риск развития деменции у больных с ФП составил 2,7% через 1 год и 10,5% через 5 лет [43].

В других исследованиях также получены схожие данные о повышении риска развития деменции при наличии ФП.

Однако все эти данные касаются в основном хронической формы ФП. К сожалению, отдельных исследований, в которых характеризовалась бы динамика развития когнитивной дисфункции, ее зависимость от частоты и длительности пароксизмов МА, проведено недостаточно. При пароксизме ФП возникают те же патофизиологические условия и реализуются те же механизмы, что и при постоянно существующей МА. Формирование тромбов в полостях сердца при пароксизме ФП

связано с наличием всех трех компонентов триады Вирхова: стаза крови, активации каскада коагуляции и дисфункции эндотелия [2, 20]. Повышенный риск тромбообразования у 38–80% больных сохраняется в течение нескольких недель после успешной кардиоверсии (электрической, фармакологической или спонтанной), что обусловлено феноменом “оглушения предсердий”: миопатия предсердий, индуцированная тахикардией, и длительная гибернация предсердий на фоне ФП. Восстановление транспортной функции миокарда предсердий происходит постепенно, в течение 3–4 нед, в зависимости от длительности пароксизма ФП [6]. По данным ряда исследований, более 80% случаев тромбоэмболий после кардиоверсии регистрируются в первые 3 дня и почти все – в течение 10 дней [34]. Со временем, после восстановления синусового ритма у большинства больных по данным чреспищеводной эхокардиографии отмечается растворение внутрисердечных тромбов [19].

При пароксизме МА помимо кардиоцеребральной эмболии в повреждение мозговой ткани вносят вклад гемодинамические нарушения. На фоне артериальной гипертензии и атеросклеротических процессов, сопутствующих ФП, возникают изменения физиологической реактивности сосудов, в первую очередь микроциркуляторного русла. При этом снижение артериального давления в результате уменьшения сердечного выброса при пароксизме ФП приводит к возникновению гипоперфузии в зонах терминального кровообращения – глубинных отделах белого вещества головного мозга и базальных ганглиях [8]. Кроме того, гипоксия мозговой ткани на фоне снижения сердечного выброса является фактором, ускоряющим нейродегенеративные изменения, причем особенно чувствительны к гипоксии нейроны гиппокампа [36].

В литературе имеются противоречивые данные о том, влияет ли длительность эпизода аритмии на частоту развития осложнений. По мнению некоторых авторов,

при коротких эпизодах и стойких формах аритмии риск осложнений не различается [29]. Однако если длительность острого эпизода ФП не превышает нескольких часов, риск тромбоэмболических осложнений невелик [4].

По данным разных авторов, от 14,7 до 37,0% больных с ФП, не имеющих видимой неврологической симптоматики, переносят так называемые “немые” инсульты, выявляемые при нейровизуализационных исследованиях [27]. С помощью ультразвукового транскраниального доплеровского мониторинга в течение 1 ч удалось доказать, что до 16% пациентов в момент пароксизма ФП переносят бессимптомную эмболизацию в бассейне средней мозговой артерии [32]. Согласно результатам исследования, “немые” инсульты сопряжены с более высоким риском развития деменции, чем клинически выраженное острое нарушение мозгового кровообращения.

В ходе проспективного Роттердамского исследования с помощью нейровизуализационных методов была изучена взаимосвязь между “немыми” церебральными инфарктами и риском развития деменции и когнитивных нарушений у 1015 пациентов [48]. У пациентов с признаками “немых” инсультов риск развития деменции повышался более чем в 2 раза на протяжении периода исследования в сравнении с больными, перенесшими клинически явный инсульт. У пациентов с “немыми” церебральными инфарктами также отмечалось более выраженное нарушение психических функций.

Большую часть асимптомных мозговых инфарктов составляют лакунарные, которые возникают вследствие окклюзии перфорирующей артерии [45]. Преимущественное анатомическое расположение очагов ишемии – базальные ядра и околожелудочковые пространства, которые не являются участками, ответственными за моторные или сенсорные функции, но обеспечивают взаимосвязь различных участков головного мозга. Наиболее зна-

чимую роль в развитии когнитивных нарушений играет разобщение лобных долей и подкорковых образований, что приводит к возникновению вторичной дисфункции лобных долей головного мозга [15]. Согласно теории А.Р. Лурии, кора лобных долей отвечает за построение программы произвольной деятельности и контроль ее достижения, обеспечивает переключаемость и устойчивость внимания, адекватность поведенческих реакций [9]. Поэтому ослабление регуляторной функции лобной коры приводит к замедленности умственной деятельности (брадифрения), недостаточности кратковременной памяти, затруднению в обучении при одновременной работе с несколькими источниками информации, снижению способности к переключению внимания или избыточной импульсивности.

Отмечено, что немые таламические инфаркты коррелируют с расстройствами запоминания, в то время как в результате инфарктов неталамической локализации нарушается скорость психомоторных процессов.

При обследовании больных с пароксизмальной формой ФП описаны нозогенные тревожно-фобические реакции, обнаруживающиеся более чем у половины таких пациентов на фоне пароксизмов [18]. В других работах констатируется наличие депрессивных и ипохондрических расстройств при ФП [16]. Эмоционально-аффективные нарушения наиболее характерны именно для пароксизмальной формы ФП. Предложено даже выделить особый “психосоматический” вариант течения болезни, при котором у пациентов обнаруживаются признаки соматопсихической лабильности. При этом дебют и повторные приступы ФП провоцируются чаще всего психоэмоциональным стрессом, а в ответ на первичные проявления соматического заболевания развивается комплекс психических реакций психопатологического уровня [10].

Патогенез эмоциональных нарушений при ФП связан с рядом органических и психогенных факторов. К органическим

факторам относят недостаточность положительного эмоционального подкрепления результата деятельности, развитие хронической фрустрации при феномене разобщения, а также нарушение синтеза серотонина и норадреналина при лакунарных подкорковых инфарктах [31]. Психогенные факторы особенно актуальны при пароксизмальной форме МА: тревога, сопряженная с обостренным вниманием к себе и тщательной регистрацией малейших симптомов в ожидании пароксизма [11].

Таким образом, эмоционально-аффективные и когнитивные нарушения взаимно потенцируют друг друга: повышение уровня тревоги и связанные с ним нарушение концентрации внимания, неуверенность, ожидание неудачи приводят к ухудшению результата умственной деятельности.

Не следует забывать об обратной связи когнитивного дефицита и имеющейся у больного кардиальной патологии. Доказано, что при наличии когнитивного дефекта у пациента кардиальная патология имеет более неблагоприятное течение. В ряде исследований выявлена корреляция степени снижения когнитивных функций и вариабельности сердечного ритма, риска развития эпизодов ишемии миокарда, риска развития сердечной недостаточности [46, 47]. По-видимому, это объясняется недооценкой тяжести заболевания и риска осложнений, низкой приверженностью к терапии у пациентов с деменцией и депрессией.

Таким образом, особенности когнитивной и эмоционально-аффективной сферы пациентов с пароксизмальной формой МА непременно должны учитываться в рутинной практике терапевта и кардиолога. С одной стороны, при обнаружении у больного пароксизмов ФП патогенетически обоснованным является раннее применение препаратов с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами для коррекции кардиоцеребральных осложнений. С другой стороны, необходим подбор и назначение средств, уменьшающих эмоциональные и психовегетативные расстройства,

для улучшения качества антиаритмической противорецидивной терапии.

Учитывая превалирующий в современной терапевтической практике принцип комплексной терапии заболевания, предполагающий одновременное воздействие на все возможные звенья патогенетической цепочки, наиболее интересным представляется поиск и применение препаратов, имеющих несколько синергических эффектов. С этих позиций внимание привлекает препарат Актовегин, являющийся универсальным цитопротектором и антигипоксантом. Актовегин традиционно применяется в неврологической практике как нейрометаболический препарат при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Вместе с тем особенностью Актовегина является плеiotропность действия и отсутствие органоспецифичности. В частности, в 1980-е годы ряд исследователей впервые выявили положительное влияние препарата Актовегин на метаболизм не только головного мозга, но и миокарда.

Препарат представляет собой депротеинизированный гемодериват из крови телят, содержащий аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена (олигосахариды, гликолипиды), электролиты и микроэлементы. Сложный состав обуславливает многообразие эффектов препарата. Актовегин улучшает потребление кислорода клеткой, обеспечивает инсулиннезависимый транспорт глюкозы через клеточную мембрану, способствует накоплению калия и гликогена в клетке, что приводит к активации аэробного окисления и увеличению энергетического потенциала клетки [22]. Актовегин улучшает микроциркуляцию, оказывая эндотелиопротективный эффект, и является, таким образом, средством для патогенетической терапии состояний, сопровождающихся повреждением эндотелия с развитием его дисфункции. В то же время Актовегин не оказывает существенного влияния на гемодинамику,

не имеет отрицательного хронотропного и инотропного эффекта, что особенно важно для пациентов с кардиальной патологией. Помимо этого препарат обладает также выраженным антиоксидантным эффектом, являющимся составной частью нейропротективного действия препарата.

В работах *in vitro* было выявлено, что Актовегин, улучшая метаболизм в клетках, увеличивает число нейрональных синапсов и снижает уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образование активных форм кислорода в клетках, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер [25]. Не так давно установлено, что Актовегин ингибирует активность поли(АДФ-рибозы)-полимеразы — ядерного фермента, избыточная активация которого может запускать процессы клеточной гибели при цереброваскулярных заболеваниях и диабетической полиневропатии. В недавно проведенном исследовании F. Machicao et al. на модели *in vitro* попытались выяснить потенциальную способность Актовегина модулировать активность нуклеарного фактора NF-κB, играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления. Было показано, что Актовегин способен вызывать транзиторную активацию этого фактора [41]. Указанные механизмы обеспечивают нейропротективное и метаболическое действие Актовегина и определяют его эффективность при различных заболеваниях.

В обзоре плацебоконтролируемых исследований, проведенных в 1990-е годы, были продемонстрированы преимущества Актовегина в терапии пациентов с легкой и умеренной смешанной деменцией. Небольшое количество больных, которых необходимо пролечить (*number needed to treat*), — 3–4 человека — явно указывает на терапевтическую эффективность Актовегина [24, 35, 44]. Кроме того, в последнее время появился ряд работ, в которых описаны ноотропный и психотропный (антиастенический и антидепрессивный) эффекты Актовегина у пациентов с сосудистыми

умеренными когнитивными расстройствами. После курса терапии у пациентов отмечалось улучшение показателей памяти, внимания, ускорение темпов психической деятельности, повышение общего фона настроения, нивелирование жалоб астенического характера [12, 14].

Таким образом, Актовегин — это безопасный и высокоэффективный препарат, обеспечивающий метаболические потреб-

ности головного мозга и миокарда, оптимизирующий сердечную деятельность и оказывающий положительное воздействие на когнитивную сферу. Его применение является обоснованным в рамках интегрального подхода у пациентов с кардиocereбральной патологией.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Cognitive Status of Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

T.V. Anufrieva, S.L. Postnikova, V.A. Anufriev, and A.V. Yaroslavtsev

Atrial fibrillation is the second most common cardiac arrhythmia and the most frequent cause of cardiac nonvalvular thromboembolism. Cardiac embolism can cause fatal ischemic stroke. However atrial fibrillation also associated with cognitive disorders from mild cognitive impairment to dementia. The article deals with mechanisms of cognitive (microembolism, hemodynamic disorders, silent stroke) and emotional disorders in patients with paroxysmal atrial fibrillation. As a cytoprotector and metabolic agent Actovegin can be used in complex treatment and prevention of cardiocerebral complications.

*Key words:* cardiac arrhythmia, atrial fibrillation, cognitive disorders.

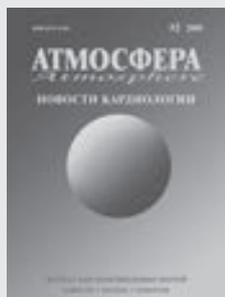


### Продолжается подписка на журнал **“Лечебное дело”** – периодическое учебное издание РНИМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

**Подписной индекс 20832.**



### Продолжается подписка на научно-практический журнал **“Атмосфера. Новости кардиологии”**

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

**Подписной индекс 37211.**

Редакционную подписку на любые журналы издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51