

УДК 616-073:616.12

**Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова,  
С.В. Попов, Ю.Б. Лишманов**

E-mail: chernov@cardio.tsu.ru

**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ  
КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ  
ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

**ВВЕДЕНИЕ**

Фибрилляция предсердий (ФП) является важным независимым фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний и представляет собой одну из основных причин возникновения церебрального инсульта [1, 2]. В настоящее время постоянную форму ФП считают предиктором развития когнитивных нарушений и как следствие – возникновения сосудистой деменции [3]. Механизмы подобных расстройств требуют изучения. Известно, что ишемические поражения головного мозга способствуют развитию сосудистой деменции [3, 4]. Однако имеются лишь единичные работы, в которых целенаправленно изучалось состояние церебральной перфузии у пациентов с ФП [5], а сведения, касающиеся исследования взаимосвязи мозгового кровообращения и когнитивной функции, фактически отсутствуют.

При неэффективности медикаментозной терапии ФП методом выбора для ее лечения становится радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения с последующей имплантацией частотно-адаптивного электрокардиостимулятора. Состояние церебральной перфузии и когнитивной функции при таком вмешательстве также остается неисследованным.

Целью настоящей работы явилось изучение механизмов развития когнитивной дисфункции у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В исследование включены 17 пациентов (4 мужчины и 13 женщин) в возрасте  $55,3 \pm 4,5$  года с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Этиологическим фактором ФП явились порок митрального клапана 6 (34%), ИБС 8 (46%), гипертоническая болезнь 3 (20%). У 13 (82,3%) больных наблюдалась недостаточность кровообращения III-IV ФК (по NYHA).

Медицинскими критериями исключения пациентов из исследования явились тяжелые неврологические расстройства (в том числе инсульт), психические заболевания (включая наркотическую зависимость и хронический алкоголизм) в анамнезе, инфаркт мио-

карда, стенозирующий атеросклероз коронарных и сонных артерий, хроническая почечная недостаточность, серьезный дефицит зрения и слуха, возраст больных, превышающий 75 лет, а также тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на проявления основного заболевания.

Всем пациентам была создана полная поперечная блокада методом радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения и имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС).

Общеклиническое обследование, оценку неврологического статуса и когнитивной функции, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) головного мозга, эхокардиографию проводили до и через 3 месяца после имплантации электрокардиостимулятора.

В качестве контрольной группы были обследованы 15 лиц в возрасте  $56,1 \pm 4,2$  года, у которых после тщательного клинко-инструментального обследования не было обнаружено атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов, нарушений сердечного ритма, ИБС и АГ, признаков недостаточности кровообращения и каких-либо неврологических или психических заболеваний.

Всем пациентам проводили стандартное неврологическое обследование. Когнитивную функцию оценивали, используя нейропсихологические тесты по схеме А.Р. Лурия [6] и методики Векслера [7]: исследование слухоречевой краткосрочной памяти, продуктивности запоминания и долговременной памяти (запоминание 10 слов, воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке), зрительной краткосрочной и долговременной памяти (графическое воспроизведение 5 элементов), оптико-пространственного гнозиса (проба Равена), конструктивно-пространственного праксиса (проба Хэда), мышления (толкование пословиц и поговорок, «сходство»), пространственного мышления (проба Иеркса), динамики психической деятельности и внимания (таблицы Шульте, корректурная проба, «шифровка»).

Расчет значений объемного регионарного мозгового кровотока (рМК) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях, а также полушариях мозжечка производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО, представленной N. Lassen с соавт. [8], в модификации Y. Yonekura с соавт. [9].

Проведение данной работы было одобрено этическим комитетом ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. У каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследований.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрического критерия t-Стьюдента для зависимых показателей, непараметрического критерия Вилкоксона для оценки межгрупповых различий. Для определения взаимосвязи между признаками использовали одно- или

многофакторный регрессионный анализ с вычислением F-критерия Фишера. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исходного стандартного неврологического обследования ни у одного пациента не отмечалось очаговой симптоматики. Результаты нейропсихологического тестирования показали, что у 94% пациентов с постоянной формой ФП имел место когнитивный дефицит, который проявлялся снижением мышления на 13% ( $p=0,007$ ), слухоречевой краткосрочной, долговременной памяти и продуктивности запоминания на 27% ( $p=0,002$ ), 40% ( $p=0,004$ ) и 24% ( $p=0,006$ ), соответственно, а также зрительной кратковременной и долговременной памяти на 32% ( $p=0,002$ ) и 25% ( $p=0,001$ ), соответственно, по сравнению с группой контроля (табл. 1). Кроме того, было выявлено замедление психомоторной скорости (по таблицам Шульте) в среднем на 45% ( $p=0,003$ ) и снижение конструктивно-пространственного гнозиса (проба Иеркса) на 6% ( $p=0,005$ ) по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий по показателям конструктивно-пространственного прак-

сиса у данных пациентов не выявлено. Полученные нами данные согласуются с ранее опубликованными результатами М. Grimm с соавт. и M.F. Elias с соавт. [10, 11], которые отмечали негативное влияние фибрилляции предсердий на психомоторную скорость и внимание.

Результаты ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО у пациентов с ФП показали достоверное снижение церебральной перфузии во всех регионах головного мозга по сравнению с контрольной группой. Зоны гипоперфузии наблюдались у 15 человек из 17. Наибольшее снижение рМК (на 14-21% по сравнению с контролем) было отмечено в нижней лобной и задней теменной областях головного мозга. В меньшей степени (на 7-12%) перфузия была снижена в передней теменной, лобной верхней, височной и затылочной долях (табл. 2).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что существует прямая корреляционная связь между кровообращением в отдельных регионах головного мозга и показателями когнитивной функции. Так, у больных с ФП ухудшение кратковременной памяти было достоверно взаимосвязано со снижением рМК в левой верхней лобной области ( $R^2=0,25$ ;  $p=0,04$ ), а снижение внимания – с ухудше-

Таблица 1

### Показатели когнитивной функции пациентов с постоянной формой ФП до и после имплантации ЭКС

| Название теста                          | Показатели                                                   | Контрольная группа | Пациенты с ФП          |                       |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|
|                                         |                                                              |                    | До имплантации ЭКС     | После имплантации ЭКС |
| Повторение цифр                         | Количество цифр                                              | 12,0±0,2           | 9,8±2,5**              | 10,7±2,1##            |
| Тест «Сходство»                         | Количество баллов                                            | 26,0±0,1           | 22,6±3,3**             | 25,1±1,1##            |
| Тест «Шифровка»                         | Количество знаков                                            | 52,5±2,2           | 38,2±12,8**            | 41,6±11,3##           |
| Корректирующая проба                    | Время (с)                                                    | 152±12             | 178,7±36,0*            | 169,6±32,1            |
|                                         | Количество ошибок                                            | 1,5±0,6            | 5,3±2,0*               | 2,4±1,1#              |
| Отыскивание чисел по таблицам Шульте    | Время (с)                                                    | 39,1±1,6           | 50,9±9,9*              | 47,7±9,8              |
| Таблица Шульте, модифицированная        | Время (с)                                                    | 220±13             | 318,9±66,9*            | 279,4±63,8#           |
| Проба на запоминание 10 слов            | Количество слов, воспроизведенных после первого предъявления | 5,8±0,7            | 4,2±1,5**              | 5,6±1,2##             |
|                                         | Количество воспроизведенных слов через 30 мин                | 8,0±0,2            | 4,8±2,0**              | 8,0±1,7##             |
|                                         | Общее количество слов, воспроизведенных в 8 повторениях      | 66,5±2,4           | 50,2±8,3**             | 62,9±6,5##            |
| Графическое воспроизведение 5 элементов | Количество графических фигур через 30 мин                    | 9±0,5<br>8±1,2     | 6,1±1,9**<br>6,0±2,0** | 7,8±1,7##<br>7,2±1,9# |
| Проба Иеркса                            | (%)                                                          | 100                | 93,9±10,6*             | 95,9±9,6              |
| Проба Хэда                              | Количество баллов                                            | 5±0                | 5±0                    | 5±0                   |
| Проба Равена                            | Количество баллов                                            | 3,0±0,1            | 1,8±0,5*               | 2,0±0,8               |

Примечание. Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  по сравнению с контрольной группой, # –  $p<0,05$ , ## –  $p<0,01$  по сравнению с исходными показателями (до имплантации ЭКС),  $M\pm SD$ .

**Регионарный мозговой кровоток (мл/100г/мин) у больных ФП  
до и после имплантации ЭКС**

| Область<br>головного мозга | Контрольная группа |                     | Пациенты с ФП<br>до имплантации ЭКС |                     | Пациенты с ФП<br>после имплантации ЭКС |                     |
|----------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|---------------------|
|                            | Левое<br>полушарие | Правое<br>полушарие | Левое<br>полушарие                  | Правое<br>полушарие | Левое<br>полушарие                     | Правое<br>полушарие |
| Теменная передняя          | 50,4±2,6           | 51,3±2,8            | 44,7±4,3*                           | 46,5±4,1*           | 44,6±4,8                               | 48,5±5,1            |
| Теменная задняя            | 56,9±2,1           | 55,4±2,7            | 48,6±6,8*                           | 51,1±4,9*           | 50,5±5,7                               | 52,9±5,2            |
| Лобная верхняя             | 52,3±2,6           | 53,4±2,5            | 47,3±5,7*                           | 49,6±6,3*           | 49,7±5,2##                             | 50,2±6,1            |
| Лобная нижняя              | 54,5±2,8           | 55,4±2,4            | 43,9±8,1**                          | 43,3±9,2**          | 46,8±5,4                               | 48,3±7,3#           |
| Височная                   | 55,4±2,8           | 56,4±2,8            | 49,1±6,1*                           | 52,5±5,4*           | 52,0±5,5##                             | 53,3±4,7            |
| Затылочная                 | 58,4±2,9           | 58,1±2,7            | 51,8±7,8*                           | 53,2±7,3*           | 51,9±7,0                               | 56,7±9,6            |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой, # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями (до операции),  $M \pm SD$ .

нием мозгового кровотока в правой нижней доле ( $R^2=0,26$ ;  $p=0,03$ ). Кроме того, была выявлена обратная зависимость между показателями психомоторной скорости (по данным корректурной пробы) и перфузией в правой нижней лобной доле ( $R^2=0,47$ ;  $p=0,003$ ).

После проведения операции и имплантации ЭКС происходило улучшение клинического состояния пациентов. Так, исходно у 13 (82,3%) пациентов была выявлена недостаточность кровообращения III-IV ФК (по NYHA), а после оперативного вмешательства у 15 больных (88,2%) диагностировали I-II ФК.

Через 3 месяца после операции наблюдалось достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка на 6% ( $p=0,027$ ), а также ударного и минутного объемов крови на 14% ( $p=0,0003$ ) и 15% ( $p=0,015$ ), соответственно.

После оперативного лечения имело место и улучшение показателей когнитивной функции. Данные нейропсихологических тестов представлены в таблице 1. Так, у пациентов после оперативного вмешательства наблюдалась увеличение показателей слухоречевой кратковременной, долговременной памяти и продуктивности запоминания, по сравнению с исходными результатами в среднем по группе на 33% ( $p=0,005$ ), 68% ( $p=0,000000$ ) и 25% ( $p=0,00001$ ), соответственно. Положительную динамику претерпевали и показатели зрительной краткосрочной и долговременной памяти – на 26% ( $p=0,001$ ) и 18% ( $p=0,036$ ), соответственно (табл. 2). Кроме того, было выявлено улучшение абстрактного мышления на 11% ( $p=0,004$ ) по данным выполнения теста «Сходство» и увеличение психомоторной скорости на 12% ( $p=0,025$ ) (табл. Шульте). Следует отметить, что при выполнении корректурной пробы уменьшилось количество ошибок на 55% ( $p=0,012$ ), что говорит об улучшении внимания (табл. 1). Сходные результаты были получены в исследовании M. Weigl с соавт., которые также показали увеличение психомоторной

скорости у пациентов после имплантации ЭКС [12], и в работе A.P. Jabourian, где у таких больных было отмечено улучшение показателей внимания, слухоречевой и зрительной памяти [13].

Оперативное вмешательство с имплантацией ЭКС оказало положительное влияние на церебральную перфузию у обследованных пациентов. Так, по данным ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО, отмечалось увеличение рМК (по сравнению с исходным уровнем) в правой нижней лобной области на 11,5% ( $p=0,01$ ), в левой верхней лобной – на 5% ( $p=0,007$ ) и в левой височной долях – на 6% ( $p=0,005$ ) (табл. 2).

Положительная динамика когнитивной функции оказалась тесно связанной с показателями систолической функции левого желудочка по данным Эхо-КГ. Так, в процессе многофакторного регрессионного анализа была выявлена прямая зависимость между динамикой психомоторной скорости и изменением ударного объема (УО) ( $R^2=0,32$ ;  $p=0,018$ ). Кроме того, нами была обнаружена взаимосвязь между улучшением внимания после имплантации ЭКС и увеличением фракции выброса левого желудочка ( $R^2=0,26$ ;  $p=0,036$ ).

Улучшение центральной гемодинамики после имплантации ЭКС оказывало благотворное влияние и на церебральную микроциркуляцию. Так, в процессе многофакторного регрессионного анализа была выявлена прямая зависимость между усилением мозгового кровотока в левой верхней и правой нижней лобных долях и увеличением МОК и УО ( $R^2=0,33$ ,  $p=0,016$ ;  $R^2=0,28$ ,  $p=0,027$  и  $R^2=0,32$ ,  $p=0,017$ ;  $R^2=0,41$ ,  $p=0,006$ , соответственно).

В свою очередь, изменения церебральной перфузии после установки ЭКС оказались тесно связанными с динамикой когнитивного статуса. Так, увеличение рМК в левой верхней лобной доле сопровождалось улучшением долговременной памяти ( $R^2=0,24$ ;  $p=0,04$ ). Достоверная зависимость выявлена между улучшением мышления после операции и усилением

нием мозгового кровотока в левой височной доле ( $R^2=0,35$ ;  $p=0,013$ ).

Существует несколько возможных механизмов, способствующих нарушению когнитивной функции у пациентов с ФП. Одной из причин нейрокогнитивной дисфункции при ФП является микротромбоэмболия мозговых артерий. Источником микроэмболов при этом служит левое предсердие, в котором вследствие прекращения систолы возникают условия для образования тромбов [14]. По данным исследований M.D. Ezekowitz с соавт. и W.M. Feinberg с соавт., «немые» инфаркты у больных ФП отмечаются в 13%-26% случаев [15, 16]. Церебральная атрофия и поражение белого вещества полушарий головного мозга – лейкоареоз также часто диагностируются у таких пациентов [17]. В работах V. Nachinski с соавт. и M. Breteler с соавт. была выявлена корреляционная взаимосвязь лейкоареоза и снижения когнитивной функции [18, 19]. Еще одним патогенетическим звеном возникновения нейрокогнитивных нарушений при ФП является церебральная гипоперфузия [20]. Дело в том, что из-за прекращения систолы предсердий происходит угнетение сердечного выброса, вследствие чего снижается уровень объемного кровотока в магистральных артериях головного мозга. Именно уменьшение сердечного выброса является основным фактором, определяющим снижение церебральной перфузии у большинства больных с ФП [5]. Учитывая тот факт, что, согласно ранее опубликованным нашим данным [21, 22, 23] и результатам, полученным в настоящем исследовании, когнитивная функция пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями прямо связана с состоянием мозгового кровообращения, можно смело утверждать о том, что именно нарушение церебральной перфузии является одной из важнейших причин развития нейрокогнитивного дефицита у больных с ФП.

В литературе имеются лишь единичные данные о положительном влиянии имплантации ЭКС на когнитивную функцию [12, 13]. При этом, каким образом установка кардиостимулятора снижает когнитивный дефицит, окончательно не выяснено.

### ВЫВОДЫ

1. У 94% больных ФП наблюдается когнитивная дисфункция, одной из патогенетических звеньев которой является нарушение систолической функции левого желудочка, приводящее, в свою очередь, к снижению церебральной перфузии.

2. Создание полной поперечной блокады методом радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения и имплантация ЭКС у пациентов ФП сопровождается увеличением ударного и минутного объемов крови с последующим улучшением церебрального кровотока.

3. Увеличение мозгового кровотока через 3 месяца после имплантации ЭКС у больных ФП приводит к улучшению нейрокогнитивной функции (слухо-

речевой и зрительной памяти, абстрактного мышления, внимания и психомоторной скорости).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lin H., Wolf P., Kelly-Hayes M., et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study// *Stroke*. 1996. Vol.27. P. 1760–1764.
2. Shinkawa A., Ueda K., Kiyohara Y., et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: The Hisayama// *Stroke*. 1995. Vol. 26. P. 380–385.
3. O'Connell E., Gray C., French J., Robertson I. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study// *J Neurol Neurosurg Psych*. 1998. Vol. 65. P. 386–389.
4. Zito M., Muscarello A., Marini E., et al. Silent lacunar infarcts in elderly patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation // *Aging Clin Exp Res*. 1996. Vol. 8. P. 341–346.
5. Hagendorff A., Dettmers C., Jung W., et al. Cardiac pacemaker therapy for optimizing brain circulation. A possible prevention for cerebrovascular diseases?// *Dtsch Med Wochenschr*. 2000. Vol. 125. №10. P. 286–289.
6. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. – М., 1969. – 504 с.
7. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. Manual. Psychological Corporation, New York. 1987.
8. Lassen N.A., Andersen A.R., Friberg L., et al. The Retention of [99m-Tc]-d, l, -HMPAO in the Human Brain after Intracarotid Bolus injection: A Kinetic Analysis // *J. Cerebral Blood Flow & Metab*. 1988. Vol. 8. P.13–22.
9. Yonecure Y., Nishizawa S., Mukai T. SPECT with 99m-Tc- d, l –hexamethyl propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET. Effects of linearization// *J. Cerebral Blood Flow & Metab*. 1988. Vol. 8. P. 82–89.
10. Elias M., Sullivan L., D'Agostino R. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance// *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 404–409.
11. Grimm M., Zimpfer D., Czerny M., et al. Neurocognitive deficit following mitral valve surgery// *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003. Vol. 23. P. 265–271.
12. Weigl M., Moritz A., Steinlechner B., et al. Neuronal injury after repeated brief cardiac arrests during internal cardioverter defibrillator implantation is associated with deterioration of cognitive function non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study// *Anesth Analg*. 2006. Vol. 103. P. 403–409.
13. Jabourian A.P. Cognitive functions, EEG and gait disorders in cardiac arrhythmias, one day before and eight days after pacemaker implantation// *Ann Med Psychol (Paris)*. 1995. Vol. 153. № 2. P. 89–105.
14. Stoddard M., Dawkins P., Prince C., Ammass N. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study// *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995. Vol. 25. №2. P. 452–459.
15. Ezekowitz M., James K., Nazarian SM, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation// *Circulation*. 1995. Vol. 92. P. 2178–2182.
16. Feinberg W., Seeger J., Carmody R., et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation// *Arch Intern Med*. 1990. Vol. 150. P. 2340–2344.
17. Cacciatore F., Abete P., Ferrara N., et al. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population: Osservatorio Geriatrico Campano Study Group// *J Am Geriatr Soc*. 1998. Vol. 46. P. 1343–1348.



18. Breteler M., Swieten J., Bots M., et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study// *Neurology*. 1994. //Vol. 44. P. 1246-1252.
19. Hachinski V., Potter P., Merskey H. Leuko-araiosis// *Arch Neurol*. 1987. Vol. 44. P.21-23.
20. Lip G., Beevers D., Singh S., Watson R. ABC of atrial fibrillation: aetiology, pathophysiology, and clinical features// *Br Med J*. 1995. Vol. 311. P. 1425-1428.
21. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и соавт. Состояние церебральной гемодинамики и когнитивной функции у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – Т.10. – №3. – С. 114-124.
22. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и соавт. Когнитивная дисфункция и состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией, возможности медикаментозной коррекции // *Неврологии и психиатрии*. – 2008. – №11. – С. 10-15.
23. Chernov V., Efimova N., Efimova I., et al. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients// *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006. №29. P. 74-81.

## MECHANISMS OF COGNITIVE FUNCTION DEVELOPMENT IN PATIENTS HAVING PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION

**N.Yu. Yefimova, V.I. Chernov, I.Yu. Yefimova, S.V. Popov, Yu.B. Lishmanov**

### SUMMARY

Pathogenesis of cognitive dysfunction in patients with chronic atrial fibrillation was studied. The results of the study suggest that 94% patients with chronic atrial fibrillation had cognitive dysfunction associated with injured systolic left ventricular dysfunction which in turn leads to decreased cerebral perfusion. The improvement of cognitive functions after pacemaker implantation in these patients was related to increased cerebral perfusion as a result of increased cardiac output.

**Key words:** cognitive dysfunction, chronic atrial fibrillation, electrocardiostimulation, cerebral perfusion.