РАННИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ НА ВЪЗРАСТ ОТ 45 ДО 65 ГОДИНИ – ПРЕДИКТОРИ НА ДЕМЕНЦИЯ

Б. Атанасова[1,2]

[1] Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ-Пловдив – Пловдив
[2] Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД – Пловдив, гр. Пловдив

EARLY COGNITIVE DISORDERS – A PREDICTOR OF DEMENTIA IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER 45 TO 65 YEARS OF AGE

B. Atanasova[1,2]

[1] Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, 15A „Vassil Aprilov" 4002 Blvd, 4002 Plovdiv, Bulgaria
[2] Clinic of Neurology, UMHAT „St. Georgi", 66 „Peshtersko shose" Blvd., 4002 Plovdiv, Bulgaria

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. It is characterized by uncoordinated atrial activation and ineffective atrial contraction. It mainly affects the elderly persons and it is a proven risk factor for heart failure, myocardial infarction, ischemic stroke and mortality. (1) In the last decade the disease AF is increasingly associated pathogenetically and morphologically with an increased risk of developing of cognitive disorders (CD) as an independent risk factor for the onset of dementia. (2) There is still a lack of consensus regarding a definitive interpretation of the findings by a number of authors and described a correlation between AF-Dementia. The Framingham and Rotterdam studies estimated that the lifetime risk of developing AF in adults >40 years and age 55 years, respectively, was approximately 1 in 4 (3). The study and significance of such a relationship, its predictors and potential underlying pathogenetic mechanisms could inform and alert to the creation of effective strategies regarding the control of AF disease at a younger, at-risk age and for the early prevention of adverse cognitive outcomes in carrier patients. The prevalence of AF shows a strong age dependence, ranging from 0.5% in patients aged <40 years to 5% in patients aged >65 years. The present review comprises some epidemiological aspects of AF and dementia and the pathogenetic mechanisms responsible for the appearance of early cognitive disorders in patients of the risk age (between 45 and 65 years old), correlating both with abnormal neuropsychological indicators and with structural changes of the brain (proven by MRI) – predictors of dementia.

KEY WORDS: atrial fibrillation, dementia, cognitive disorders, MRI

РЕЗЮМЕ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата сърдечна аритмия. Характеризира се с некоординирана предсърдна активация и неефективна предсърдна контракция. Засяга предимно възрастни хора и е доказан рисков фактор за сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и смъртност. (1) През последното десетилетие ПМ все повече се свързва патогенетично и морфологично с повишен риск от развитие на когнитивни разстройства като независим рисков фактор за появата на деменция. (2) Все още липсва консенсус по отношение на окончателното тълкуване на констатациите от редица автори на описваната корелация ПМ-деменция. Фрамингамското проучване и проучването Ротердам установяват значението на тази връзка, нейните предиктори и потенциалните основни патогенетични механизми, които биха могли да дадат информация относно създаването на ефективни стратегии по отношение на контрола на ПМ в по-млада рискова възраст и за ранната превенция на неблагоприятните когнитивни резултати при тези пациенти. Разпространението на ПМ показва силна възрастова зависимост, вариращa от 0,5% при пациенти на възраст <40 години до 5% при пациенти на възраст >65 години. Проучванията Фрамингам и Ротердам оценяват, че рискът през целия живот за възникване на ПМ при възрастни над 40 години и съответно на възраст 55 години е приблизително 1 на 4 (3). Настоящият обзор представя някои епидемиологични аспекти на ПМ и деменцията и патогенетичните механизми, отговорни за появата на ранни когнитивни нарушения при пациенти в рисковата възраст (от 45 до 65 години), корелиращи както с абнормни невропсихологични показатели, така и със структурни изменения на мозъка (доказани с МРТ) като предиктори на деменция.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: предсърдно мъждене, деменция, когнитивни нарушения, МРТ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата значима аритмия, която може да бъде усложнена от тромбоемболични събития, сърдечна недостатъчност и повишена смъртност. (4) Скорошни проучвания изследват въздействието на ПМ върху познавателните способности и риска от развитие на деменция. Над 20% от хората на възраст над 70 години имат леко когнитивно увреждане (MCI). Приблизително 800 000 души развиват MCI и >500 000 развиват деменция годишно в САЩ (5). Деменцията е инвалидизиращо заболяване, характеризиращо се с прогресивно влошаване на паметта и други когнитивни функции. Общите глобални разходи за деменция са оценени на 818 милиарда щатски долара през 2015 г. и се повишат над 1 трилион през 2018 г. Така деменцията е призната от СЗО, Alzheimer's Disease International и Лондонската среща на върха за деменция на Г-8 като глобален приоритет за общественото здраве (1). През последното десетилетие ПМ се очертава като потенциален рисков фактор за когнитивен спад и деменция – все още обаче липсва окончателно разбиране на сложната връзка между тези две разстройства. Проучването на когнитивните ползи от известни различни възможности за лечение и контрол на пациенти с ПМ може да помогне за намаляване на огромното социално бреме на тази патология върху системите на здравеопазване и индивидите (1).

ПМ и деменция – епидемиологични аспекти

Приблизително 46,3 милиона души по света са имали ПМ през 2016 г., което е с 40% увеличение от 33,5 милиона през 2010 г. (1). Повечето пациенти са в по-напреднала възраст.

Очаква се до 2050 г. засегнатите с ПМ над 65 год. да надхвърлят 88% като повече от 53% са на възраст над 80 год (2). Със застаряването на населението има риск ПМ през целият живот да се увеличи до 1:3 при лицата от европейски произход и 1:5 при афроамериканците (6). През последните 20 години хоспитализациите по повод на ПМ се е увеличила с 60% и се очаква до 2030 г. да засегне 20 млн. американци (4).

ПМ е доказан рисков фактор за други сърдечно-съдови заболявания включително исхемичен мозъчен инсулт (5). Общият брой на новите случаи на деменция всяка година в световен мащаб е около 7,7 милиона, което означава, че на всеки 4 секунди се диагностицира нов случай. Смята се, че 35,6 милиона души по света са живели с деменция през 2010 г. и се очаква тази цифра да се удвоява на всеки 20 години, достигайки 65,7 милиона през 2030 г. и 115,4 милиона през 2050 г. (2). Едно проучване на Sanak и съавт. (7) показва, че честотата на ПМ в популация от пациенти на възраст под 50 години с остър инсулт достига до 11% като 70% от тях имат пароксизмално ПМ. Рискът от смърт от всички причини е по-висок в по-младата възрастова група в сравнение с групата над 75 години (8). Малко, но значимо увеличение на ПМ между 45 и 64 години се съобщава както при жени, така и при мъже, докато при по-младите възрастни диагностицираното ПМ е с по-слаба роля, с разпространение <10% при инсулт (9). В Оксфордско съдово изследване (6) почти половината от инвалидизиращите или фатални исхемични инсулти при пациенти на възраст 80 години са вследствие на ПМ. Авторите наблюдават три пъти по-висока честота на ПМ, свързано с инсулти над 25 години въпреки широката наличност на ОАК и прогнозират подобно увеличение до 2050 г. В контраст хоспитализациите при исхемичен инсулт при по-младите възрастни не следват тези тенденции и се увеличават от средата на 90-те години успоредно с нарастващото разпространение на рисковите фактори за инсулт и ПМ особено артериална хипертония, затлъстяване, тютюнопушене, дислипидемия и захарен диабет (6).

В анализ на проучването за сърдечно-съдово здраве пациентите с ПМ са имали по-бърз спад на когнитивните резултати – оценени чрез MMSE в сравнение с тези със синусов ритъм (10). Рискът от когнитивно увреждане е по-висок при пациенти с ПМ и с други съпътстващи заболявания като сърдечна недостатъчност, захарен диабет, бъбречно заболяване и др. (10) В проучване върху 35 608 пациенти без анамнеза за ПМ или деменция – сред тях 14 377 (40,4%) са жени. 5-годишните честоти на ПМ са по-високи при мъжете, отколкото при жените (14,0% при мъжете срещу 11,9% при жените), въпреки че деменцията (1,1% при жените срещу 0,9% при мъжете) и честотата на инсулт (3,4% при жените срещу 2,6% при мъжете) са по-високи при жените. Сред пациентите, развили ПМ, 5-годишната честота на деменция при жените е 2,9% срещу 2,3% при мъжете, а дългосрочната честота е 3,7% при жените и 3,0% при мъжете (10). Степента на когнитивно увреждане и различните типове деменция имат превес при пациенти с ПМ независимо от другите значими съдови рискови фактори (СРФ): понесен мозъчносъдов инцидент, артериална хипертония (АХ), захарен диабет (ЗД), напреднала възраст, обструктивна сънна апнея (ОСА), сърдечна недостатъчност (СН), злоупотреба с алкохол (11) и др. Доказано е, че метаболитните нарушения, включително артериална хипертония и захарен диабет значимо повишават риска от тези усложнения при пациенти с ПМ. Когнитивният спад и деменцията се очертават като свързани с ПМ рискови усложнения за пациентите. Значителна част от този риск се дължи на цереброваскуларни тромбоемболични събития, които водят до съдова деменция. Доказано е обаче, че ПМ е рисков фактор за когнитивно увреждане и деменция независимо от наличието на клинично изявен или не мозъчен инфаркт (4). Въпреки че ПМ може да допринесе за когнитивния спад и служи като потенциален рисков фактор за деменция, тежестта на сърдечно-съдовите съпътстващи заболявания и немодифицируеми рискови фактори все още остават на първа линия за предотвратяване на когнитивното увреждане (9).

Механизми на взаимовръзката ПМ-деменция

Познанието за предикторите на когнитивното увреждане при пациенти с ПМ и потенциалните подлежащи механизми е от решаващо значение за контрола върху ПМ с цел предотвратяване на неблагоприятни резултати при тези пациенти (4).

Деменцията и когнитивните нарушения представляват хетерогенно заболяване, дължащо се на няколко патофизиологични механизма (9):

1/ Церебрална микроангиопатия /заболяване на малките съдове/, често срещано при пациенти с ПМ и множество сърдечносъдови съпътстващи заболявания, което се характеризира с удебеляване на интимата, фибриноидна некроза и липохиализа. Наличието на церебрална микроангиопатия е един от съпътстващите механизми на церебралната хипоперфузия.

2/ Микрохеморагии – свързани с възрастта съдови промени и увреждане на ХЕБ могат да доведат до микрохеморагии, повишавайки възпалителния отговор в периваскуларните пространства.

3/ Мозъчен инфаркт – невронната загуба, апоптозата, глобалното възпаление на мозъка, нарушаването на кръвно-мозъчната бариера поради микро- и макроинфаркти може да допринесе за допълнителното влошаване на когнитивните функции. От друга страна ПМ може да се намери в почти 10% от пациентите с лакунарни инфаркти, което предполага, че ПМ сред тези пациенти не е причината, а епифеноменът на сърдечносъдовите рискови фактори, водещи до заболяване на малките съдове (9).

4/ „Тиха" мозъчна исхемия – „тихата" мозъчна исхемия има значителен принос за развитието на когнитивен спад (3). Мозъчна хипоперфузия и хипоксия възникват при намаляване на сърдечния дебит при пациенти с ПМ (3). Смята се, че хроничната мозъчна хипоперфузия е вторият най-често срещан механизъм на когнитивен спад. Хиперкоагулационното състояние, резултат от ПМ, също играе роля в механизмите на субклиничните лакунарни мозъчни лезии („тихи" мозъчни инфаркти) (4).

ПМ, миопатия на лява предсърдие и клинично изявен мозъчен инфаркт

Рискът от исхемичен инсулт е четири до пет пъти по-висок при пациенти с предсърдно мъждене (4). Исхемичният мозъчен инсулт вследствие на ПМ е с по-голяма вероятност от повторяемост и смъртност в сравнение със случаите без ПМ. От друга страна преживяният мозъчносъдов инцидент провокира когнитивен спад. Десет процента от пациентите с ПМ развиват деменция след първи инсулт, а след повторен – повече от 1/3 (12). Освен паметта се засягат преференциално и други когнитивни домейни – реч, екзекутивни функции, внимание, зрително-пространствени умения (9). ПМ причинява некоординирана активност на миоцитите, което обяснява наличието на контрактилна дисфункция и кръвен застой, допълнително увеличаващи риска от тромбоемболизъм (13). Според една хипотеза мозъчният инфаркт вследствие на ПМ е следствие от тежестта на подлежащата предсърдна кардиопатия, а не от продължителността на аритмията. Дългогодишното персистиращо ПМ причинява ремоделиране на предсърдието, влошава предсърдната кардиопатия и увеличава риска от тромбоемболизъм (13). Анализът на няколко проучвания в общността показва, че наличието на електрокардиографска аномалия на лявото предсърдие, маркер за предсърдна кардиопатия, е свързано с повишен риск от исхе-

мичен инсулт, предимно нелакунарен и съдово мозъчно увреждане дори при липса на ПМ (5). Необходимо е да се проучи влиянието на кардиопатията на лявото предсърдие върху риска от деменция, независимо от наличието на ПМ. В развитието на предсърдната миопатия са идентифицирани следните стъпки: активиране на ефекторни клетки, изработване на екстрацелуларен матрикс (ECM), активиране на фиброгенна каскада. Тъканното увреждане първоначално води както до регенеративна фаза, където тъканта се замества от нормални тъканни клетки без трайно увреждане, така и до стадий на фиброза, в който нормалният паренхим е заменен с фибросъединителна тъкан. Тази втора фаза се регулира от сложна провъзпалителна цитокин- и клетъчно-медиирана система, в която фибробластите и миофибробластите синтезират фиброзна тъкан. TGF-beta1/Smad сигнализиращият път е идентифициран като ключов път в развитието на предсърдна фиброза. Сърдечната фиброза е ключов анатомичен медиатор, създаващ електрофизиологичният субстрат за аритмии. Това е илюстрирано в животински модел, при който е доказано, че селективното създаване на предсърдна фиброза чрез свръхекспресия на TGF-бета1 води до повишена индуцируемост на ПМ. По същият начин фиброзата създава хетерогенна среда, която забавя междуклетъчната проводимост. При пациенти, подложени на катетърна аблация за ПМ, скоростите на проводимост на предсърдната тъкан са намалени във фиброзните зони. Смята се, че фиброзата поддържа както левостранната предсърдна тахикардия, така и ПМ. Фиброзата и мастните инфилтрати повишават провъзпалителните цитокини, което от своя страна увеличава вероятността от възникването на рецидивиращо ПМ. Тези процеси водят до допълнителна фиброза. Тежестта на ПМ е свързана със степента на фиброза, открита в постмортталната тъкан: тези с персистиращо ПМ имат по-висока степен на фиброза отколкото тези с пароксизмално ПМ. Степента на предсърдна фиброза е свързана с тежестта на ПМ, рецидив на ПМ след аблация и кардиоемболични събития (14).

„Тиха" мозъчна исхемия

ПМ се свързва с повишен риск от прогресивно когнитивно увреждане при пациенти, които не са претърпели инсулт. Няколко доклада подчертават наличието на признаци на мозъчносъдово заболяване при пациенти с ПМ. Пациентите с ПМ имат по-висок риск от „тихи" мозъчни инфаркти и засягане на бялото вещество, както и от микрокървене. Тези лезии могат да обяснят бързият когнитивен спад и повишеният риск от деменция сред пациентите с ПМ (5). В базирано на исландската популация проучване за възприемчивост на ген/околна среда – Рейкявик, което включва 4251 участници, ПМ се свързва с по-малък обем на мозъка и сиво вещество (5). Проучване на аутопсирани пациенти включващо 134 лица с и 194 без ПМ е установило, че разпространението на невропатологични промени (невритни плаки, неврофибриларни преплитания), свързани с болестта на Алцхаймер, е по-високо при индивиди с постоянно ПМ отколкото при тези без ПМ (5). Връзката на ПМ с когнитивното увреждане и деменция при пациенти без анамнеза за явен инсулт може отчасти да се дължи на субклинични мозъчни инфаркти тъй като пациентите с ПМ имат повече от два пъти по-висок риск от развитие на „тихи" мозъчни инфаркти (15). „Тихите" инфаркти са често срещани при пациенти с ПМ като МРТ разкрива тези промени при 40% от тях. При пациенти с ПМ, които имат субклинични инсулти, дългосрочните нива на когнитивна дисфункция и деменция са повишени в сравнение с тези, които нямат инсулт (10). В подгрупа от участници без инсулт в проучването ARIC (5), при които е проведена повторна мозъчна магнитнорезонансна томография след приблизително 12 години, се установява, че ПМ е свързано с когнитивен спад само при тези, които са развили инцидентни „тихи мозъчни инфаркти". Множество проучвания намират позитивна връзка между ПМ и „тихите" (асимптомните) мозъчни инфаркти (ТМИ), визуализирани с невроизобразяващи методи. Магнитно резонансната томография (МРТ) регистрира ТМИ в до 90% от пациентите с ПМ. Следователно връзката „ПМ-деменция" е налична както при големите инсулти, така и при повтарящите се лакунарни инфаркти. Това обяснява защо деменция се развива при пациенти с ПМ дори при липса на клинично изявен мозъчен инсулт. Установена е трикратно по-голяма вероятност от развитие на ЛКН при пациенти с ПМ и ТМИ. Предсърдно мъждене без ТМИ не води до значимо неврокогнитивно нарушение (16).

Мозъчна хипоперфузия

Установено е, че пациентите с ПМ имат намалена мозъчна перфузия и възстановяването на синусовия ритъм чрез кардиоверсия или аблация води до подобрения в мозъчния кръвоток. Освен това ПМ е установен рисков фактор за сърдечна недостатъчност, което от своя страна може да влоши мозъчната перфузия (5). Основни механизми на мозъчната хипоперфузия са: намаленият сърдечен дебит и вариабилността на пулса. Хемодинамичната вариабилност, причинена от ПМ, допринася за намаляване на мозъчния кръвен поток. Не всички пациенти с ПМ са с намалена систолна функция. При пациенти с ПМ и ЛК систолна дисфункция мозъчната перфузия е намалена (компрометирана в по-голяма степен) в сравнение с болни с ЛК систолна дисфункция без ПМ. Мозъчната авторегулация поддържа стабилен мозъчен кръвен поток при вариации в артериалното налягане, но в условията на ПМ мозъчната авторегулация е нарушена (2).

Системно възпаление

При ПМ е налице провъзпалително състояние, което създава порочен кръг, произвеждащ възпалителни молекули, поддържащи ПМ. Възпалителните маркери с повишени стойности при ПМ са: CRP, TNF-α, сфингозин-1-фосфат S1P, IL -2,6,8), моноцитен хемоатрактантен протеин 1 (MCP-1). Наличието им води до възпаление, което заедно с некоординираното предсърдно съкращение предизвиква стаза, хиперкоагулация, ендотелна дисфункция (триада на Вирхов) и тромбообразуване. Протромботичното състояние при пациенти с ПМ може потенциално да диференцира пациентите с висок риск от кардиоемболични усложнения (25). Пациентите с ПМ и деменция имат повишени нива на циркулиращи маркери на хемостазата (протромбин фрагмент 1+2, тромбин-антитромбин III комплекс и D-димер). В сравнение с пациентите с нормална когнитивна оценка при пациентите с ПМ са повишени нивата на тромбин и фибриноген. Необходими са допълнителни изследвания, за да се прецени дали циркулиращите възпалителни биомаркери имат предиктивна роля за когнитивните нарушения (2).

Корова атрофия

Предполагаемите механизми за нейното възникване са: наличието на микроинфаркти, микрокръвоизливи, възпаление на сивото мозъчно вещество. При пациенти с постоянно ПМ взаимовръзката „ПМ-корова атрофия" е по-изразена спрямо тази при пациенти без пароксизмално ПМ. Противоречива остава докладваната връзка между ПМ (като самостоятелен рисков фактор) и намаленият хипокампален обем (11).

Мозъчни микрокръвоизливи

Те са значимо по-чести при пациенти с ПМ отколкото при пациенти без ПМ и са един от водещите механизми в развитието на деменция. Приемът на антикоагуланти също е предразполагащ фактор за мозъчни микрокръвоизливи (12). Оралната антикоагулация при хора с ПМ може да увеличи риска от развитие

на микрокървене или да влоши въздействието на съществуващото микрокървене върху когнитивната функция (5).

Генетична предизпозиция

Мутациите, свързани с предиспозиция към ПМ в гените PITX2 локус и ZFHX3 локус, са с доказано значим риск за възникване на деменция (11).

Заключение

Настоящият преглед на литературата намери поредица от отговори на поставените въпроси относно епидемиологичните аспекти на ПМ и деменцията и доказателства за основните патогенетични механизми, предразполагащи към съпътстващи усложнения на ПМ: когнитивно увреждане и последваща деменция. Описани са ограничен брой единични резултати от проучване на пациенти с ПМ в рискова възраст (от 45 до 65 години) за наличие на ранни когнитивни нарушения. Тези пациенти с ПМ, които са без систематичен контрол на провежданата антикоагулантна терапия, са изложени на по-висок риск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ding, M., Qiu, C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia: An Epidemiologic Review. Current Epidemiology Reports, 2018, 5, 3, 252-261.
2. Puccio, D., Vizzini, M., Baiamonte, V., Lunetta, M., Evola, S., Galassi, A., Novo, G. Atrial fibrillation and cognitive disorders: An overview on possible correlation. ELSEVIER. Mechanisms of Ageing and Development, 2020, 191, 111326.
3. Sankaranarayanan, R., Kirkwood, G., Dibb, K., Garratt, C.J. Comparison of Atrial Fibrillation in the Young versus That in the Elderly: A Review.Cardiology research and practice 2013, 2013, 976976.
4. AlTurki, A., Maj, J., Mariam Marafi, M., Donato, F., Gi Vescovo, G., Vincenzo, R., Proietti, R. The Role of Cardiovascular and Metabolic Comorbidities in the Link between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Appraisal of Current Scientific Evidence, Medicina, 2019, 55, 12, 767.
5. Alonso, A., Larriva, A. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia. European Cardiology Review, 2016, 11, 1, 49-53
6. Freedman, B., Kamel, H., Van Gelder, I., Schnabel, R. Atrial fibrillation: Villain or bystander in vascular brain injury. European Heart Journal Supplements, Volume 22, Issue Supplement_M, November 2020, M51-M59.
7. Sanak, D., Hutyra, M., Kral, M., et al. Atrial fibrillation in young ischemic stroke patients: an underestimated cause. European Neurology, 2015, 73, 3, 4, 158-163.
8. Aggarwal, N., Selvendran, S., Raphael, C.E., Vassilios, V. Atrial Fibrillation in the Young: A Neurologist's Nightmare. Neurology Research International, 2015, 374352.
9. Sagris, D., Lin, G. Atrial fibrillation and cognitive decline: it takes more than an irregular heart beat, to beat the brain, Age and Ageing, Volume 50, Issue 6, November 2021, 1891-1893.
10. Galenko, O., Jacobs, V., Knight, S., Bride, D., Cutler, M.J., Muhlestein, J.B., Carlquist, J.L, Anderson, J.L., Knowlton, K.U, Bunch, T.J. Circulating Levels of Biomarkers of Cerebral Injury in Patients with Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology, 2019 Dec 1, 124, 11, 1697-1700.
11. Rivard, L., Khairy, P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. Canadian Journal of Cardiology, 2017, Dec, 33, 12, 1556-1564.
12. Madhavan, M., Graff-Radford, J., Piccini, J., Gersh, B. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. Nature Reviews Cardiology, 2018, 12, 744-756.
13. Gallinoro, E., D'Elia, S., Prozzo, D., Lioncino, M., Natale, F., 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 Sep, 55, 9, 587.
14. Rivner, H., Mitrani, R., Goldberger, J. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation, Arrhythmia and Electrophysiology Review, 2020, 9, 2, 61-7025.
15. Bunch, B., Jacobs, V., Scott, H., Stevens, M.,Crandall, B., Cutler, M., Day, J., Mal-lender, C., Jeffrey, J.,Osborn, J., Weiss, P., Woller, S. Rationale and design of the impact of anticoagulation therapy on the Cognitive Decline and Dementia in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation (CAF) Trial: A Vanguard study, Clinical Cardiology 2019 May, 42, 5, 506-512.
16. Prefasi, D., Martinez-Sanche, P., Rodriguez-San, A., Fu-entes, B., Filgueiras-Rama, D., Ruiz-Ares, G., Sanz-Cuesta, B. E., Diez-Tejedor, E. European Journal of Neurology, 2013, Oct, 20, 10, 1367-1374.

Адрес за кореспонденция:
д-р Бориславa Атанасова
Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД,
бул. „Пещерско шосе" 66, гр. Пловдив, България
email: borislava_mu@abv.bg, тел.: 0895 453 428

Address for correspondence:
D-r Borislava Atanasova Atanasova
Clinic of Neurology, UMHAT "Sv. Georgi" EAD,
66 Peshtersko Shosse Blvd Plovdiv, Bulgaria
email: borislava_mu@abv.bg, phone +359895 453 428

МИОПАТИЯ НА BETHLEM

С. Благоева[1,2], Т. Чамова[1,2], И. Търнев[1,2,3]

[1] Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска"
[2] Медицински университет – София
[3] Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

BETHLEHEM MYOPATHY

S. Blagoeva[1,2], T. Chamova[1,2], I. Tournev[1,2,3]

[1] Clinic of Neurology, University Hospital „Alexandrovska", Sofia, Bulgaria
[2] Medical University of Sofia
[3] Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Bethlem myopathy is a slowly progressive, phenotypically heterogeneous disease caused by a mutation in the collagen VI genes – *COL6A1, COL6A2* and *COL6A3*. This disorder is clinically presented by a muscle weakness, arthrogryposis, congenital hip dysplasia and torticollis. The hallmark of the disease is the presence of flexion contractures of the elbows, wrists, ankles and interphalangeal joints of the last four fingers. Often skin abnormalities such as hypertrophic scar or follicular hyperkeratosis can be found.