

Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке

Александров Ан.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Эпидемия застойной сердечной недостаточности, эпидемия сахарного диабета и увеличение числа больных, страдающих мерцательной аритмией (МА), — три важнейшие сердечно-сосудистые эпидемии, определяющие судьбу человечества в XXI веке.

МА в настоящее время является наиболее часто встречаемым нарушением сердечного ритма и характеризуется потерей способности предсердий миокарда к координированному сокращению.

Значимость МА как проблемы общественного здравоохранения определяется ее тесной взаимосвязью с увеличенным риском возникновения нарушений мозгового кровообращения и развитием тяжелой сердечной недостаточности — двух наиболее тяжелых и экономически затратных сердечно-сосудистых осложнений, определяющих продолжительность жизни подобного рода лиц.

Ключевые слова: сахарный диабет, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность.

Atrial fibrillation: a new facet of diabetes mellitus in the XXI century

Aleksandrov A.A., Yadrinskaya M.N., Kukharensko S.S.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Congestive heart failure, diabetes mellitus, and ciliary arrhythmia are three epidemic cardiovascular conditions threatening the mankind in the XXI century. Ciliary arrhythmia is the commonest disturbance of cardiac rhythm characterized by inability of the atrium to maintain coordinated contractions. The importance of ciliary rhythmia as a problem facing public health services is underlain by its role as a risk factor of disturbed cerebral circulation and severe cardiac insufficiency, the two most serious and costly cardiovascular complications influencing life expectancy of the affected subjects.

Key words: diabetes mellitus, atrial fibrillation, cardiac insufficiency

По мнению выдающегося современного кардиолога Е. Braunwald, три важнейших сердечно-сосудистых эпидемии определяют судьбу человечества в XXI веке (1997 г.). Это: эпидемия застойной сердечной недостаточности, эпидемия сахарного диабета (СД) и увеличение числа больных, страдающих мерцательной аритмией (МА), приобретшее в последнее время характер эпидемии.

Первым современным исследованием, обратившим внимание на МА как на один из важнейших сердечно-сосудистых показателей, определяющих результаты интенсивной терапии больных СД 2 типа (СД2), стало исследование ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN - MR Controlled Evalution).

МА, впервые описанная в 1909 г., в настоящее время является наиболее часто встречаемым нарушением сердечного ритма. МА характеризуется потерей способности предсердий миокарда к координированному сокращению.

Значимость МА как проблемы общественного здравоохранения определяется ее тесной взаимосвязью с увеличенным риском возникновения нарушений мозгового кровообращения и развитием тяжелой сердечной недостаточности — двух наиболее тяжелых и экономически затратных сердечно-сосудистых осложнений, определяющих продолжительность жизни подобного рода лиц.

По данным Фремингемского исследования, пациенты с МА имеют в 1,5–2 раза более высокий риск годовой смертности по сравнению с общей популяцией. Ежегодно у 5% лиц с диагностированной МА «неклапанного происхождения» возникают нарушения мозгового кровообращения. Это в 2–7 раз чаще, чем у лиц без МА. В результате МА является причиной от 75 000 до 100 000 эмболических инсультов в год [1].

Начиная с 2001–2004 гг., работы, посвященные изучению МА, начинают описывать эту патологию как новую сердечно-сосудистую эпидемию [2, 3, 4]. Указывается, что за последние 50 лет частота распространения МА возросла в 2,5 раза.

В настоящее время МА страдают около 2,3 млн человек в США или около 1% всего населения страны. Ее частота

увеличивается с возрастом, и среди лиц старше 80 лет ею страдают не менее 9% населения. Основываясь на данных переписи США, прогноз роста количества больных, страдающих так называемыми «неклапанными» формами МА представляется следующим: в 2004 г. с подобным диагнозом было зафиксировано 2,3 млн человек, к 2020 г. прогнозируется рост до 3,3 млн человек и к 2050 г. — 5,6 млн человек (рис. 1) [2].

Исследователи из клиники Mayo считают, правда, что этот прогноз существенно недооценивает интенсивность реального роста этого заболевания. По данным этой знаменитой клиники, расположенной в г. Рочестере штата Миннесота, реальная заболеваемость «неклапанными» формами МА в этой местности за последние 30 лет возросла в три раза, если учитывать ее уровень в конкретных возрастных категориях.

При этом отмечается непрерывное нарастание клинической тяжести этого заболевания. За последние 15 лет частота госпитализаций по поводу МА возросла примерно в 2–3 раза. Так, по поводу собственно МА госпитализация возросла с 154 086 до 376 487 случаев, и с 787 750 случаев до 2 283 673 случаев по поводу МА на фоне других заболеваний (рис 2) [5].

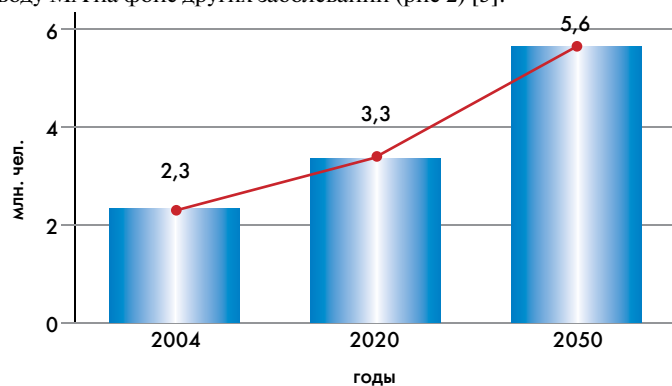


Рис. 1. Прогнозируемое количество больных с «неклапанной» МА в США с 2004 по 2050 гг. [2]

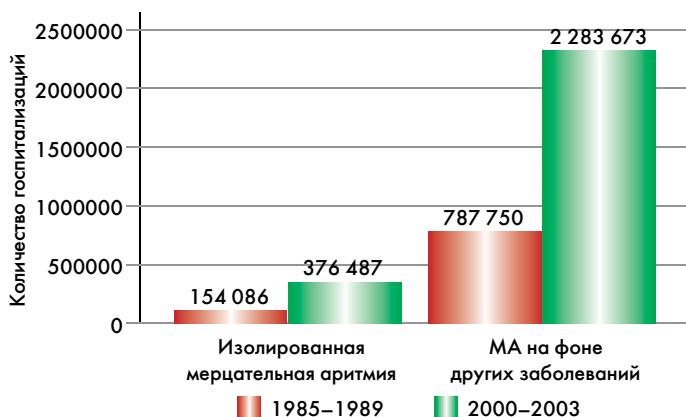


Рис. 2. Частота госпитализаций в США по поводу МА в период с 1985–1989 гг. по 2000–2003 гг. [5]

Анализируя проблему роста заболеваемости МА A.S. Go с соавт. указали на причины, по которым величина роста данной патологии может недооцениваться [6].

Хорошо известно, что идентификация МА наиболее часто происходит при наличии ее устойчивых клинически явных форм, а транзиторные и асимптоматические случаи часто не диагностируются из-за отсутствия ясных клинических симптомов. Так, у 30% больных в исследовании Cardiovascular Health Study и у 45% больных в исследовании Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials диагноз МА был поставлен при случайном снятии ЭКГ. По другим данным, соотношение асимптоматических пароксизмов и пароксизмов, сопровождающихся клинической симптоматикой у больных с пароксизмальной МА, доходит до 12:1.

В большом популяционном исследовании типа случай-контроль, основанном на анализе впервые зафиксированной МА у 1410 больных и 2203 лиц контрольной группы, обследованных в Сиэтле за период с октября 2001 г. по декабрь 2004 г. в интегрированной системе здравоохранения Group Health (США), было обнаружено, что соотношение различных форм МА, выявленных у этих больных, выглядит следующим образом: у 39% больных МА имела транзиторный характер, у 45% – персистирующий/интермиттирующий характер, носила устойчивой характер у 15% лиц и ее характер не мог быть точно установлен у 1,7% больных (рис. 3).

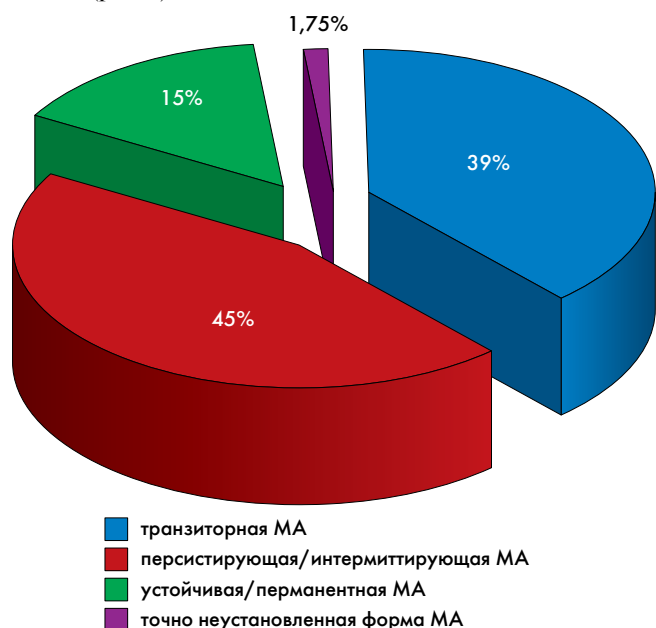


Рис. 3. Частота различных форм МА [7]

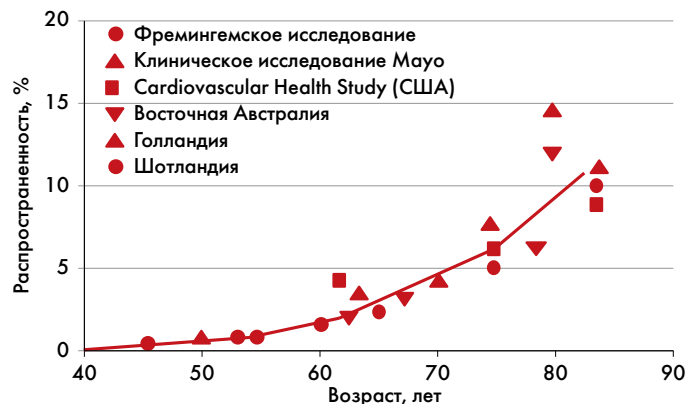


Рис. 4. Распространенность МА в различных возрастных группах

Использованная классификация МА основывалась на материалах American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (2006 г.).

Транзиторная МА определялась как эпизод длительностью до 7 дней и отсутствием повторного приступа в последующие 6 месяцев. Персистирующая/интермиттирующая форма диагностировалась при длительности приступа более 7 дней или если приступ имел повторный характер, но в дальнейшем в течение 6 мес сохранялся синусовый ритм. Об устойчивой МА говорили в тех случаях, когда аритмия сохранялась не менее 6 мес без признаков появления синусового ритма (аналогична термину ACC/ANA/ESC – перманентная).

Совершенно очевидно, что имеющиеся у исследователей возможности фиксации различных форм МА предопределяют результаты оценки распространенности данной патологии в конкретной популяции и позволяют оценить факторы риска, влияющие на возникновение МА.

Одной из основных общепризнанных причин нарастания частоты МА является хорошо известный факт старения населения индустриально-развитых стран мира. Показано, что частота МА увеличивается с возрастом населения. Приблизительно 1/3 всех больных с МА находится в возрастной группе 80 лет и старше. В то же время восьмидесятилетние лица являются наиболее быстро растущей группой населения в индустриально развитых странах. Существующие прогнозы на 2050 гг. подчеркивают тот факт, что к этому времени большинство больных с МА будут иметь возраст 80 лет и старше (рис. 4).

К сожалению, в настоящее время пожилые люди – это чаще всего лица с большим количеством сопутствующих заболеваний, включая ожирение, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет.

Для всех этих состояний имеется одна общая характерная черта – развитие диастолической дисфункции левого желудочка

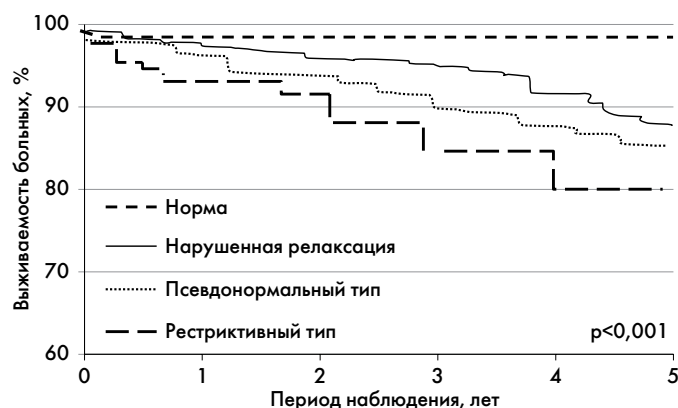


Рис. 5. Выживаемость больных в зависимости от исходного состояния диастолической функции левого желудочка [3]

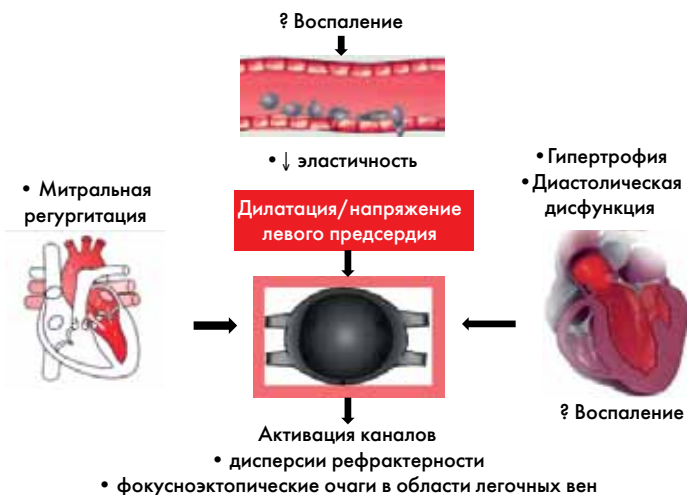


Рис. 6. Патофизиология МА [2]

сердца, одним из последствий которой является увеличение размеров левого предсердия. Выраженность диастолической дисфункции левого желудочка сердца определяет прогноз жизни этих больных (рис. 5) [3].

Увеличенный объем левого предсердия, напряжение стенки предсердия, снижение способности к расслаблению стенки левого желудочка сердца, нарастание фиброзных и воспалительных изменений миокарда, обусловленные выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка, являются морфологической основой развития МА и тромбоэмболических осложнений (рис. 6).

Если взаимосвязь между увеличением заболеваемости СД2 и ростом застойной сердечной недостаточности хорошо известна, то специфическая взаимосвязь между СД и МА именно в последние годы стала привлекать к себе особо пристальное внимание.

Взаимосвязь СД и МА описывалась уже в течение нескольких десятилетий.

Еще в 1990-х гг. Фремингемское исследование обнаружило, что СД, как и артериальная гипертензия, является независимым фактором риска развития МА с относительным риском для мужчин 1,4, а для женщин — 1,6. Эта закономерность сохранялась и после учета влияния возраста и других сопутствующих факторов риска развития МА.

МА встречается у больных СД, по крайней мере, вдвое чаще, чем у людей без СД [8] и в три раза чаще, если больной СД страдает к тому же артериальной гипертензией (рис. 7) [9].

МА встречается примерно у 4% больных СД, наблюдаемых в поликлинических условиях, и у 15% госпитализированных больных ([8, 9].

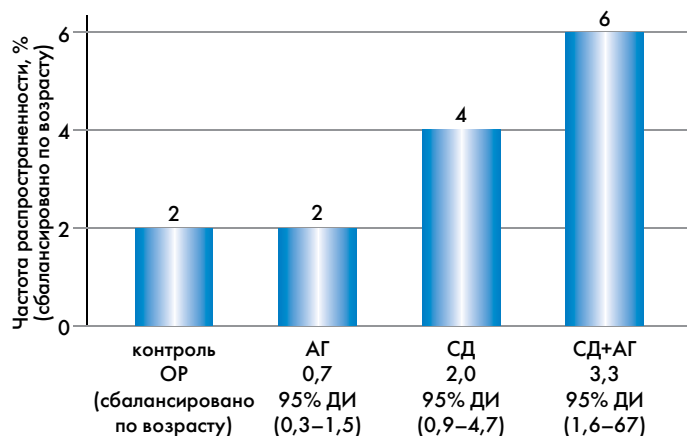


Рис. 7. Частота распространенности МА у больных с различным состоянием факторов риска ее развития [9]

Однако не все эпидемиологические исследования, оценивая взаимосвязь МА и СД, дали однозначный положительный ответ на вопрос о независимом причинно-следственном характере данной взаимосвязи: 10 исследований подтвердили подобную взаимосвязь, в то время как 9 исследований не обнаружили таковой (табл. 1).

В первую очередь подобной независимой взаимосвязи не обнаружили те исследователи, которые изначально специально не планировали в своих работах анализировать наличие этой взаимосвязи. Поэтому в дизайне их работ зачастую не учитывались такие показатели, как различный характер приступов МА, длительность существования СД и степень его гликемического контроля.

В 2005 г. были опубликованы данные крупномасштабного исследования, проходившего в Калифорнии, США на базе Административного госпиталя ветеранов, специально поставившего перед собой цель оценить значимость СД как фактора риска развития МА [8]. Исследование включало в себя данные 293 124 больных СД2, выписанных из этого госпиталя с 1990 по 2000 гг. В качестве контрольной группы были использованы данные 552 624 больных с артериальной гипертензией, не страдающих СД и отобранных на основании данных таких же историй болезни, как и больные основной группы. Исследователи учитывали наличие у больных МА, трепетания предсердий, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, гипертрофии миокарда левого желудочка сердца.

При проведении многомерного анализа было обнаружено, что СД является независимым фактором риска развития МА с относительным риском (ОР) равным 2,13 (95% ДИ: 2,10–2,16; $p < 0,0001$), а также трепетания предсердий (ОР = 2,20, 95% ДИ: 2,15–2,26, $p < 0,0001$).

В результате этого специализированного крупномасштабного исследования было однозначно доказано, что СД сам по себе является мощным и независимым фактором риска развития МА и трепетания предсердий.

Дополнительные сведения о взаимосвязи СД и МА были получены в уже упоминавшемся ранее исследовании в Сиегле [7].

Авторы этого исследования исключили из анализа всех больных СД, не получавших фармакологического лечения. Это было сделано по той причине, что подобных больных было очень немного и потому, что ранее какой-либо взаимосвязи между «не лечеными» СД и приступами МА ими обнаружено не было. По данным этих исследователей, ОР развития МА у лиц с фармакологически не леченым СД не отличался достоверно от ОР лиц без нарушений углеводного обмена и составлял всего 1,04 (95% ДИ 0,75–1,45). Возможно, это связано с тем, что фармакологически не леченный СД имел более мягкое течение, и длительность нарушений углеводного обмена у подобных больных была довольно короткой.

Таблица 1

Исследования, оценивающие взаимосвязь СД и МА	
СД – фактор риска развития МА	СД – не связан с развитием МА
Aviles R.J. et al., 2003 [10]	Krahn A.D. et al., 1995 [19]
Psaty B.M. et al., 1997 [11]	Frost L. et al., 2005 [20]
Aksnes T.A. et al., 2008 [12]	Ostergren C.J. et al., 2004 [9]
Nichols G.A. et al., 2009 [13]	Rul Gomez A. et al., 2002 [21]
Benjamin E.J. et al., 1994 [14]	Rul Gomez A. et al., 2005 [22]
Johansen O.E. et al., 2008 [15]	Wilhelmsen L. et al., 2001 [23]
Movahed M.R. et al., 2005 [8]	Jeong J.H., 2005 [24]
Stewart S. et al., 2001 [16]	Smith J.G. et al., 2010 [25]
Watanabe H. et al., 2008 [17]	Zhou Z., Hu D., 2008 [26]
Iguchi Y. et al., 2008 [18]	

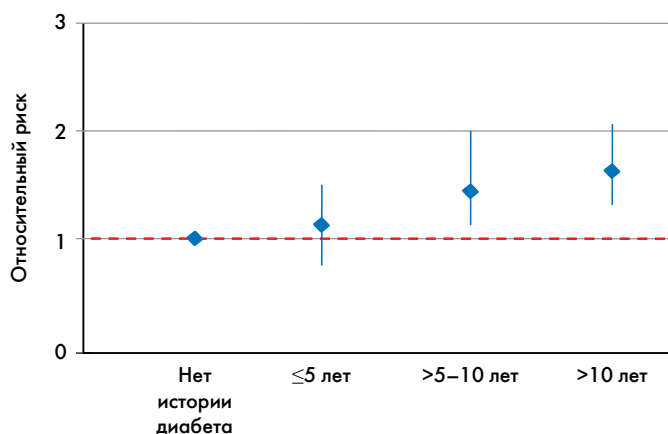


Рис. 8. МА в зависимости от длительности леченного диабета [7]

Оценивая взаимосвязь «фармакологически леченного» СД с приступами МА, исследователи обнаружили следующее. Среди 1410 лиц с МА, 252 (17,9%) имели фармакологически леченный СД, в то время как среди 22 03 лиц контрольной группы без МА подобных больных было только 311 (14,1%).

ОР МА у больных с «фармакологически леченным» СД составлял 1,40 (95% ДИ 1,15–1,71) по сравнению с лицами без диабета. Кроме того, среди лиц с «фармакологически леченным» СД риск развития МА повышался на 3% с каждым годом увеличения длительности СД (95% ДИ 1–6%) (рис. 8).

ОР развития МА у лиц с «фармакологически леченным» СД возрастал по мере увеличения декомпенсации показателей их углеводного обмена.

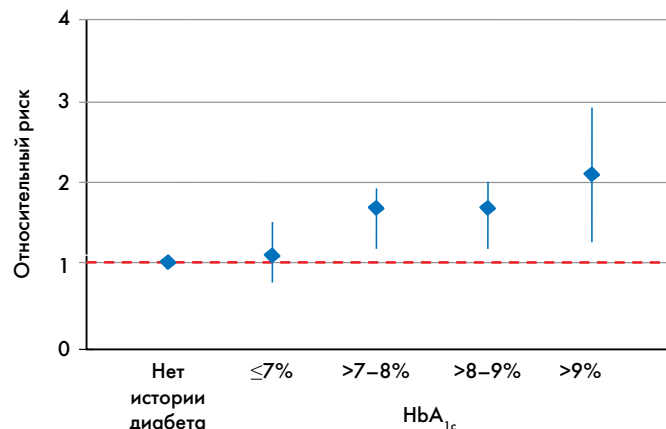
Так, у больных со средним уровнем $HbA_{1c} \leq 7\%$ $ОР=0,6$ (95% ДИ 0,74–1,51); при $HbA_{1c} > 7\%$, но $\leq 8\%$ $ОР=1,48$ (1,09–2,01); $HbA_{1c} > 8\%$, но $\leq 9\%$ $ОР=1,46$ (1,02–2,08) и при $HbA_{1c} > 9\%$ $ОР=1,96$ (1,22–3,14) (Рис. 9) [8].

Было отмечено, что взаимосвязь между «фармакологически леченным» СД и МА была достоверно сильнее выражена ($p=0,02$) у лиц с ожирением ($ОР=1,64$; 95% ДИ 1,27–2,12), чем у лиц без повышенного веса ($ОР=1,10$; 95% ДИ 0,80–1,52). При этом не было отмечено существенного влияния пола, возраста, наличия артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ишемической болезни сердца или застойной сердечной недостаточности (во всех случаях $p>0,10$).

Относительный риск возникновения транзиторной МА у больных «фармакологически леченным» СД составлял 1,35 (95% ДИ 1,03–1,78); для персистирующей/интермиттирующей формы – 1,36 (1,06–1,76); и для устойчивой формы – 1,71 (1,17–2,49). Достоверных различий при этом обнаружено не было ($p=0,5$).

В результате исследования было подтверждено, что «фармакологически леченный» СД ассоциируется с 40% повышением риска развития МА, и этот риск тем выше, чем более длительно протекает СД и чем хуже осуществляется контроль гликемических показателей.

Ряд физиологических механизмов может лежать в основе взаимосвязи СД и МА. Некоторые из них откровенно бросаются в глаза. Во-первых, это характерное для СД развитие диастолической дисфункции левого желудочка, сопровождающейся значительным увеличением размеров левого предсердия, со стимуляцией фиброза сердечной стенки и ранним появлением признаков застойной сердечной недостаточности [27]. Во-вторых, наличие у большинства больных СД2 артериальной гипертензии еще более провоцирует развитие диастолической дисфункции с соответствующими последствиями. В третьих, ускоренное развитие коронарного атеросклероза с его мощным ишемизирующим воздействием на миокард с формированием очаговых зон фибросклероза как морфологической основы феномена «re-entry».

Рис. 9. Риск развития вновь возникшей МА в зависимости от среднего уровня HbA_{1c} (%) [7]

Кроме того, для больных СД характерен высокий уровень С-реактивного протеина, маркера системного воспаления, который в свою очередь ускоряет развитие миокардиального фиброза и диастолической дисфункции. Хорошо известно также, что диабет вызывает перестройку (ремоделирование) иннервации предсердий, включая парасимпатическую и гетерогенную симпатическую деиннервацию. Более того, часто имея сопутствующее ожирение, лица с диабетом имеют высокую частоту развития обструктивного апноэ, которое, в свою очередь, способствует развитию МА.

И, тем не менее, все вышеописанные механизмы в том или ином сочетании могут присутствовать и у лиц без нарушения углеводного обмена.

В то же время, оказалось, что именно механизмы, формирующие нарушения углеводного обмена, наиболее тесно связаны с механизмами формирования ритма сердца как в норме, так и при его патологии. Возможно, именно это и определяет особенности течения и прогноза МА при СД.

В последнее десятилетие XX века было обнаружено, что наружная сарколеммальная мембрана миокардиоцита включает в себе сложный комплекс медиаторов, одновременно участвующих как в регуляции поступления глюкозы в клетку, так и формировании электролитных потоков, исходящих и проникающих внутрь кардиомиоцита и формирующих как потенциал действия миокардиальной клетки, так и периоды ее электрической рефрактерности. Этот сложный комплекс включает в себя ряд рецепторов, ионных каналов, а также внутримембранные структуры, важнейшим из которых является фосфоинозитоловый механизм.

Этот своеобразный глюкозотранспортный механизм может активироваться или при связи инсулина с клеточным рецептором, или при воздействии определенных препаратов сульфаниламочевин с клеточным компонентом фосфолипазы С (ФЛС). Возникающий при этом диацилглицерол (ДАГ), стимулируя пирuvat-киназу С (ПКС), увеличивает в клетке доступность транспортных переносчиков глюкозы и таким образом способствует поступлению глюкозы внутрь кардиомиоцита (рис. 10).

Активация этого медиаторного пути, кроме того, влечет за собой изменение состояния ряда ионных каналов сарколеммы. В первую очередь, это K_{ATP} -зависимые каналы, играющие важнейшую роль в правильном формировании потенциала действия миокардиальной клетки (рис.11). От состояния фосфоинозитолового обмена сарколеммальной мембраны зависит также состояние внутриклеточного Са-баланса, Na/H-обмена, определяющих способность миокарда к сокращению и расслаблению и таким образом его способность к переходу из состояния рефрактерности к состоянию возбуждения и проведению электрического импульса. Отсутствие инсулина или состояние инсулинорезистентности резко нарушает не только поступление глюкозы внутрь миоцита, но и дезинтегрирует электрофизиологическую деятельность его ионных каналов.

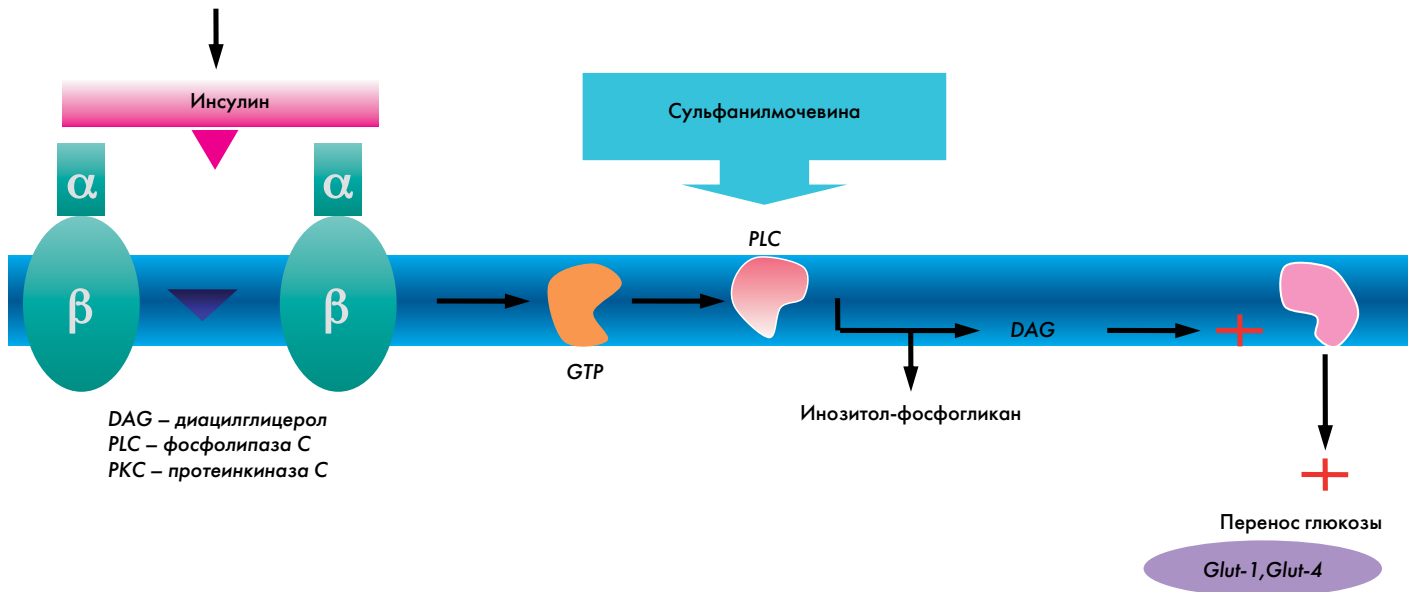


Рис. 10. Фосфолипидный механизм активизации обмена глюкозы в клетках

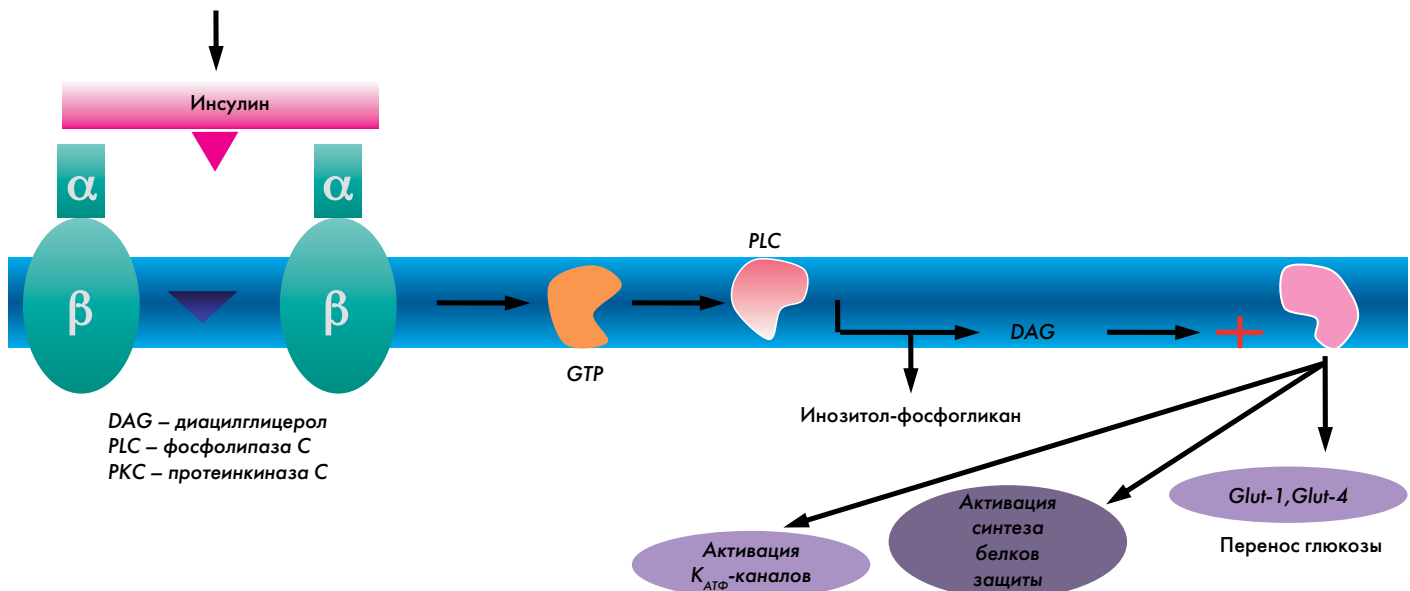


Рис. 11. Фосфолипидный механизм активизации обмена глюкозы в клетках

Это процесс получил название электрофизиологического ремоделирования ионных каналов.

Некоторые исследователи называют СД болезнью внутриклеточного обмена кальция. При СД отмечается нарушение мембранного транспорта Ca^{2+} , изменение Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы сарколеммы, с дисбалансом между Na^+/K^+ -АТФазой, Na^+/Ca^{2+} - и Na^+/H^+ -обменами и со сниженной способностью митохондрий больного СД аккумулировать ионы Ca^{2+} .

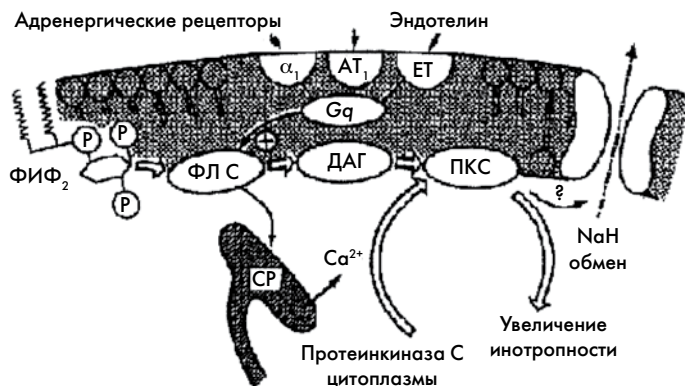
Гиперинсулинемия, свойственная СД2, воздействуя на механизмы регуляции внутриклеточного Ca^{2+} , создает внутриклеточную кальциевую перегрузку в большинстве тканей больного, в том числе и в его сердечной мышце. Гипергликемия и дефицит инсулина усугубляют нарушения внутриклеточной регуляции ионов Na^+ и Ca^{2+} . У больных с длительным и тяжелым течением СД на этапе абсолютного дефицита инсулина внутриклеточное содержание ионов Na^+ и Ca^{2+} значительно повышено, что создает высокий риск развития электрофизиологических нарушений, в том числе и развитие МА. Не удивительно поэтому что при СД антиаритмические свойства препаратов, регулирующих эти ион-

ные потоки, значительно изменены. В первую очередь, это относится к таким препаратам, как флекаинид и верапамил.

Торможение фосфоинозитолового пути сарколеммы, возникающее при относительном или абсолютном дефиците инсулина, и связанные с ним нарушения электрофизиологических свойств миокардиоцита могут быть модифицированы применением ряда медикаментов, изменяющих состояние и других рецепторов, влияющих на активность фосфоинозитолового пути (рис. 12). Особенно интересны с этой точки зрения рецепторы, регулирующие воздействие на клетку ангиотензина II, в первую очередь блокаторы рецепторов АТ1, активизирующие фосфоинозитоловый путь регуляции ионных каналов сарколеммы.

Так, в условиях клинического исследования VALURE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) было обнаружено, что среди гипертоников с впервые выявленным СД частота развития МА была достоверно выше, чем среди лиц без нарушений углеводного обмена (рис. 13) [28].

Интересно при этом то, что среди лиц этого исследования, получавших в качестве основной терапии валсартан (блокатор АТ1 рецепторов), частота вновь возникшей МА, особенно перси-



А II – ангиотензин II, Gq – g-белок, СР – саркоплазматический ретикулум, DAG – 1,2-диацилглицерол, ФИФ₂ – фосфоинозитид фосфат 2, ФЛС – фосфолипаза С, ИФ₃ – инозитол 1,4,5 – трифосфат, PKC – протеинкиназа С

Рис. 12. Рецепторная регуляция внутриклеточного фосфоинозитолового пути регуляции электролитного обмена [Orie, 1998]

стирующей, была достоверно меньше ($p=0,004$), чем у больных, получавших амлодипин (антагонист Ca^{2+} -каналов).

Учитывая то, что блокада AT₁ рецепторов, активизируя фосфоинозитоловый обмен сарколеммы, может положительно воздействовать на электрофизиологические свойства миокарда, подобный результат клинически подтверждает значимость вышеописанных сарколеммальных механизмов в формировании МА.

В исследовании ADVANCE было проанализировано, насколько МА влияет на смертность и сердечно-сосудистый риск у больных с СД [29]. Напомним, что ADVANCE является рандомизированным факторильным исследованием, включающим в себя 11 140 больных СД2 в возрасте 55 лет и старше, имеющих

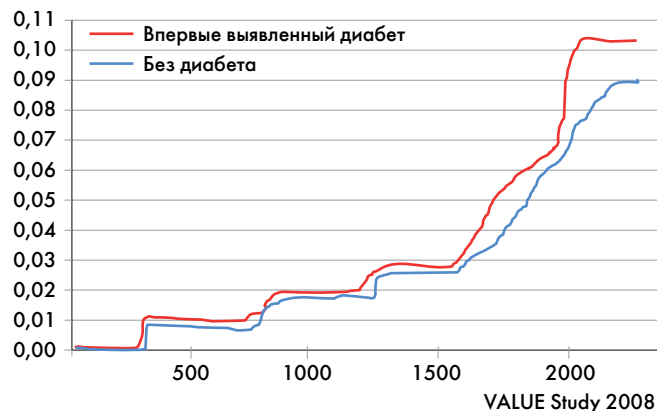


Рис. 13. Частота развития МА у больных с впервые выявленным СД2 [28] по крайней мере 1 дополнительному фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний. Больные основной группы получали фиксированную дозу периндоприла и индапамида, которая постепенно увеличивалась до максимальной дозы периндоприла в 8 мг/сут.

Среди 11 140 больных, включенных в исследование, было выявлено 847 человек, страдавших МА. Клинические параметры этих больных представлены в таблице 2.

Больные с МА были несколько старше, имели больший индекс массы тела, более высокий уровень артериального давления, худшие показатели деятельности почек и чаще имели признаки сердечно-сосудистых заболеваний.

При наблюдении за больными в течение 4,3 года умерли 879 человек, и 15% этих больных составили больные с МА.

При сравнении общей и сердечно-сосудистой смертности больных с и без МА было обнаружено, что она ассоциируется с увеличением на 61% общей смертности и значительно более вы-

Таблица 2

Клиническая характеристика больных СД2 с наличием и без мерцательной аритмии, включенных в исследование ADVANCE [29]

	С мерцательной аритмией		Без мерцательной аритмии		P
	Перинд/индапам (n = 5137)	Плацебо (n = 5156)	Перинд/индапам (n = 432)	Плацебо (n = 415)	
Возраст (годы)	66 (6)	66 (6)	68 (7)	68 (7)	<0,0001
Женщины, n (%)	2185 (42)	2183 (42)	181 (42)	186 (45)	0,61
САД (ммHg)	145 (22)	145 (21)	148 (22)	145 (21)	0,02
ДАД (ммHg)	81 (11)	80 (11)	82 (12)	81 (12)	0,03
ИМТ (кг/м²)	28 (5,2)	28 (5,1)	30 (5,5)**	29 (5,2)	<0,0001
НЬ А₁с (%)	7,6 (1,6)	7,5 (1,6)	7,5 (1,5)	7,4 (1,5)	0,06
Креатинин в плазме крови (мкмоль/л)	86 (25)	86 (26)	90 (27)	89 (25)	0,0001
Скорость клубочков, фильтр, (мл/мин/1,73 м²)	78 (25)	78 (25)	74 (22)	74 (21)	<0,0001
Соотношение альбумин/креатинин (мг/ммоль)	15 (7–39)	15 (7–39)	19 (8–56)	18 (8–52)	0,0002
Общий холестерин (ммоль/л)	5,2 (1,2)	5,2 (1,2)	5,1 (1,3)	5,1 (1,1)	0,005
ХС ЛПВП (ммоль/л)	3,1 (1,0)	3,1 (1,0)	3,1 (1,2)	3,0 (1,0)	0,20
ХС ЛПНП (ммоль/л)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	0,03
Триглицериды (ммоль/л)	1,63 (1,20–2,30)	1,62 (1,20–2,34)	1,60 (1,10–2,30)	1,60 (1,11–2,20)	0,03
Длительность диабета (годы)	7 (3–11)	7 (3–11)	7 (2–12)	6 (3–11)	0,37
Лечение АГ в анамнезе, n (%)	3460 (67)	3541 (69)	342 (79)	312 (75)	<0,0001
Макрососудистые заболевания, n (%)	1607 (31)	1631 (32)	191 (44)	161 (39)	<0,0001
Госпитализации с сердечной недостаточностью, n (%)	120 (2)	121 (2)	65 (15)	50 (12)	<0,0001
Гиполипидемическое лечение, n (%)	1770 (34)	1846 (36)	168 (39)	150 (36)	0,16
Антитромбоцитарные препараты, n (%)	2379 (46)	2391 (46)	218 (50)	210 (51)	0,02
Пероральные антикоагулянты, n (%)	93 (2)	95 (2)	111 (26)	109 (26)	<0,0001
ГЛЖ и патологические зубцы Q на ЭКГ, n (%)	726 (14)	736 (14)	118 (27)	114 (28)	<0,0001
Продолжающееся курение, n (%)	755 (15)	827 (16)	49 (11)	51 (12)	0,01
Продолжающийся прием алкоголя, n (%)	1542 (30)	1555 (30)	162 (38)	137 (33)	0,002

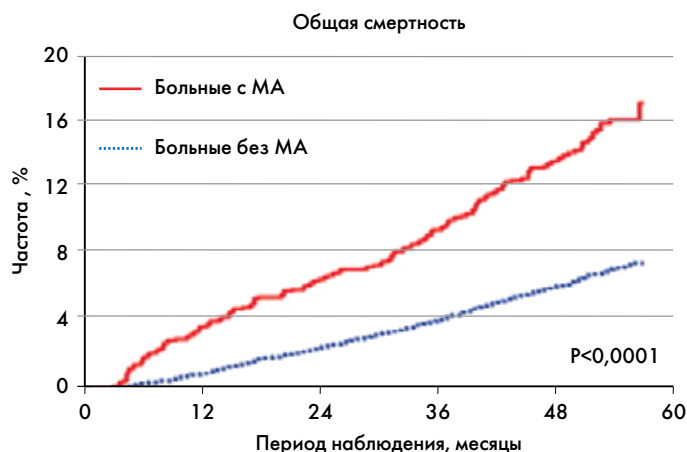


Рис. 14. Влияние МА на общую смертность у больных СД2 по результатам исследования ADVANCE [29]

соким риском сердечно-сосудистой смертности, инсульта и недостаточности кровообращения (рис. 14).

После учета влияния сопутствующих факторов при многовариантном анализе группы достоверно различались по показателям общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и частоте хронической сердечной недостаточности (рис. 15).

Различия в уровне коронарных осложнений и церебрососудистых событий при многовариантном анализе не подтвердились.

Взаимосвязь между развитием общей смертности, коронарных осложнений и церебрососудистых событий у женщин была выражена больше, чем у мужчин, но эти различия не достигали статистически значимого уровня.

В исследовании ADVANCE при активном лечении МА впервые возникла у 3,3% больных, а при приеме плацебо в 3,6% (ОР=0,92; 95% ДИ: 0,74–1,13; p=0,41).

Активное лечение привело к одинаковому снижению ОР у больных с и без МА. Однако, учитывая больший исходный сердечно-сосудистый риск, у больных МА абсолютная величина

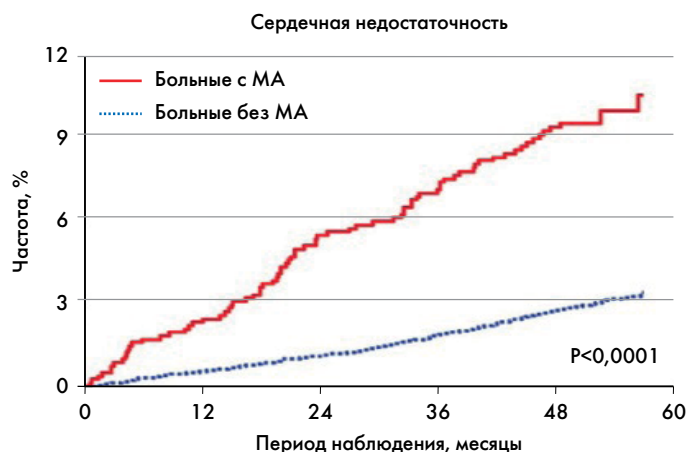


Рис. 15. Влияние МА на частоту сердечной недостаточности у больных СД2 по результатам исследования ADVANCE [29]

благоприятное влияние у больных с МА была значительно более выражено. Особенно отчетливо это видно из следующего (табл. 3).

Так, среди больных с МА 5-летнее активное лечение предотвратило одну смерть среди 39 больных, а среди больных без МА — 1 смерть у 89 больных. Еще больше это было выражено при оценке сердечно-сосудистой смертности. У больных с МА удавалось предотвратить 1 смерть среди 42 больных, в то время как у больных без МА — только среди 120 человек.

В заключение авторами исследования был сделан вывод о том, что:

- МА является сильным, независимым маркером общей, сердечно-сосудистой смертности, тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом;
- что снижение артериального давления приводит к большему абсолютному благоприятному эффекту у больных СД с МА;
- что выявление МА у больных СД является показанием к наиболее агрессивной коррекции у них сердечно-сосудистых факторов риска.

Таблица 3

Клиническая характеристика больных СД2 с наличием и без мерцательной аритмии, включенных в исследование ADVANCE [29]							
	Кол-во событий (частота в год, %)		Нескорректированные		Скорректированные		P по гомогенности
	Пациенты с МА (n = 847)	Пациенты без МА (n = 10 293)	Отношение рисков (95% ДИ)	P	Отношение рисков (95% ДИ)	P	
Общая смертность							
Мужчины	83 (4,2)	517(2,0)	2,06 (1,63–2,60)	<0,0001	1,48 (1,15–1,91)	0,003	0,23
Женщины	53 (3,5)	226 (1,2)	2,93 (2,17–3,96)	<0,0001	1,86 (1,33–2,60)	0,0003	
Всего	136 (3,9)	743 (1,7)	2,33 (1,94–2,79)	<0,0001	1,61 (1,31–1,96)	<0,0001	
Сердечно-сосудистая смертность							
Мужчины	46 (2,3)	273 (1,1)	2,16 (1,58–2,96)	<0,0001	1,49 (1,06–2,10)	0,02	0,04
Женщины	37 (2,4)	112 (0,6)	4,10 (2,83–5,95)	<0,0001	2,30 (1,51–3,49)	0,0001	
Всего	83 (2,4)	385 (0,9)	2,73 (2,15–3,46)	<0,0001	1,77 (1,36–2,30)	<0,0001	
Большие коронарные события							
Мужчины	45 (2,3)	358 (1,4)	1,62 (1,19–2,21)	0,002	1,20 (0,87–1,68)	0,27	0,46
Женщины	24 (1,6)	132 (0,7)	2,25 (1,46–3,48)	0,0003	1,39 (0,86–2,26)	0,18	
Всего	69 (2,0)	490 (1,1)	1,78 (1,39–2,29)	<0,0001	1,27 (0,97–1,66)	0,09	
Большие цереброваскулярные события							
Мужчины	31 (1,6)	229 (0,9)	1,75 (1,21–2,55)	0,003	1,57 (1,06–2,32)	0,03	0,75
Женщины	25 (1,7)	148 (0,8)	2,21 (1,39–3,24)	<0,0001	1,80 (1,13–2,88)	0,01	
Всего	56 (1,6)	377 (0,9)	1,90 (1,43–2,51)	<0,0001	1,68 (1,24–2,26)	0,0008	
Сердечная недостаточность							
Мужчины	46 (2,4)	190 (0,8)	3,18 (2,30–4,38)	<0,0001	1,76 (1,22–2,54)	0,002	0,92
Женщины	33 (2,3)	127 (0,7)	3,33 (2,27–4,88)	<0,0001	1,68 (1,10–2,55)	0,02	
Всего	79 (2,3)	317 (0,7)	3,23 (2,53–4,14)	<0,0001	1,68 (1,27–2,21)	0,0002	

Безусловно, это только первые шаги в изучении данной проблемы. Впереди еще вопросы о влиянии сахароснижающих препаратов на механизмы развития МА, вопросы о взаимодействии гипогликемических и антиромбоцитарных препаратов, детализация тактики применения антикоагулянтов в спектре полифармации СД и многое другое.

По мнению профессора Anushk'и Patel, директора отдела сердечно-сосудистых заболеваний Георгиевского института международного здоровья (Университет Сиднея, Австралия) при нарастании количества больных СД к 2025 г. до 380 млн человек, количество больных МА возрастет среди них до 40 млн человек. Пожалуй, именно это в ближайшем будущем и определит ведущую роль СД в формировании контингента, страдающего МА во всем мире.

Литература

1. Wolf P.A., Abbott R.D., and Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // *Stroke*. – 1991. – №22. – P. 983–988.
2. Gersh B.J., Tsang T.S.M., Seward J.B. The changing epidemiology and natural history of non-valvular atrial fibrillation: clinical implication // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2004. – № 115. – P.149–160.
3. Tsang T.S.M., Gersh B.J. Atrial fibrillation : an old disease, a new epidemic // *American Journal of Medicine*. – 2002. – №113 (5). – P. 432–435.
4. Chugh S.S., Blackshear J.L., Shen W.K., Hammil S.C., Gersh B.J. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation : clinical implications // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – №37(2). – P. 371–378.
5. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention // *Circulation*. – 2003. – №108(6). – P. 711–716.
6. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y.C., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk: Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA*. – 2001. – № 285(18). – P. 2370–2375 doi:10.1001/jama.285.18.2370.
7. Dublin S., Glazer N.L., Smith N.L., Psaty B.M., Lumley T., Wiggins K.L., Page R.L., Heckbert S.R. Diabetes Mellitus, Glycemic Control, and Risk of Atrial Fibrillation // *J. Gen. Intern. Med.* – 2010. – № 25(8). – P. 853–8. doi: 10.1007/s11606-010-1340-y.
8. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – № 105. – P. 315–18.
9. Ostgren C.J., Merlo J., Rastam L., Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community // *Diabetes Obes. Metab.* – 2004. – № 6(5). – P. 367–74.
10. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // *Circulation*. – 2003. – № 108. – P. 3006–10.
11. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults // *Circulation*. – 1997. – № 96. – P. 2455–61.
12. Aksnes T.A., Tjungen T.B., Schmieder R.E. Impact of diabetes development on atrial fibrillation in hypertensive patients // *Cardiology Review*. – 2008.
13. Nichols G.A., Reinier K., S.S. Independent Contribution of Diabetes to Increased Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol.32. – №10 – P.1851–1856.
14. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *JAMA*. – 1994. – № 271. – P.840–4.
15. Johansen OE, Brustad E, Enger S, Tveit A. Prevalence of abnormal glucose metabolism in atrial fibrillation: A case control study in 75-year old subjects // *Cardiovascular Diabetology*. – 2008. – № 7. – P. 28 doi:10.1186/1475-2840-7-28.
16. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // *Heart*. – 2001. – № 86. – P. 516–21.
17. Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T., Darbar D., Roden D.M. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation. The Niigata Preventive Medicine Study // *Circulation*. – 2008. – № 117 – P. 1255–60.
18. Iguchi Y., Kimura K., Aoki J., et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan: analysis of 41, 436 non-employee residents in Kurashiki-city // *Circ. J.* – 2008. – № 72. – P. 909–13.
19. Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B., Mathewson F.A., Cuddy T.E. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // *Am. J. Med.* – 1995. – № 98. – P. 476–84.
20. Frost L., Hune L.J., Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study // *Am. J. Med.* – 2005. – № 118. – P. 489–95.
21. Ruigómez A., Johansson S., Wallander M.A., Garcia Rodriguez L.A. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern // *J. Clin. Epidemiol.* – 2002. – № 55. – P. 358–63.
22. Ruigómez A., Johansson S., Wallander M.A., Garcia Rodriguez L.A. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2005. – № 5. – P. 20.
23. Wilhelmsen L., Rosengren A., Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors // *J. Intern. Med.* – 2001. – № 250. – P. 382–9.
24. Jeong J.H. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation in Korean adults older than 40 years // *J. Korean. Med. Sci.* – 2005. – № 20 – P. 26–30.
25. Smith J.G., Platonov P.G., Hedblad B., Engström G., Melander O. Atrial fibrillation in the Malmö Diet and Cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity // *Eur. J. Epidemiol.* – 2010. – № 25. – P. 95–102.
26. Zhou Z., Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China // *J. Epidemiol.* – 2008. – № 18. – P. 209–16.
27. Rutter M.K., Parise H., Benjamin E.J., et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 448–54.
28. Aksnes T.A., Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Ghani S., Hua T.A., Julius S. Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Development of Atrial Fibrillation and Heart Failure in High-Risk Hypertension (from the VALUE Trial) // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – № 101. – P. 634–8.
29. Du X., T., de Galan B., Abadir E., Chalmers J., A., Woodward M., Cooper M., Harrap S., Hamet P., Neil P., G.Y.H., Patel A. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study // *Eur. Heart J.* – 2009. – № 30 (9). – P. 1128–1135.

Александров Андрей Алексеевич

д.м.н, профессор, зав. лечебно-диагностическим отделением функциональной кардиологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: endocar@mail.ru

Ядрихинская Мария Николаевна

к.м.н., ст. научный сотрудник лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Кухаренко Светлана Семеновна

к.м.н., ведущий научный сотрудник лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва