

## АНАЛИЗ ВКЛАДА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА И ВАРИАбельНОСТИ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ В РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.В. Энерт\*, Д.Г. Апальков, С.Р. Перелетова, К.В. Трубченко, Т.В. Саприна

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В данном обзоре информация представлена в рамках триады: синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), вариабельность уровня гликемии и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Проанализированы эпидемиологические аспекты, патогенетические взаимосвязи, возможные инструментальные и лабораторные методы диагностики, а также подходы к персонализированной терапии. Активно проводятся исследования в отдельных направлениях обозначенной триады, однако исследований, включающих одновременный мониторинг показателей, отражающих данные нарушения у пациентов с СД, не найдено. До сих пор остаются спорными многие вопросы. Нарушения дыхания во сне у пациентов с СД2 изучаются активно, но чаще для диагностики используются опросники, а не инструментальные методы. Недостаточно данных, посвященных изучению влияния гипоксии на прогрессирование осложнений у пациентов с СД2. Активно проводятся исследования нарушений ритма у пациентов с СД2 в сочетании с различными кардиологическими проблемами. Наибольший интерес представляет изучение нарушений ритма у пациентов с СД2 без сопутствующих коморбидных состояний со стороны сердечно-сосудистой системы, с целью выявления ранних признаков диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии и кардиомиопатии, а также дополнительных ранних факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство исследований посвящено изучению ассоциации СОАГС и различных нарушений ритма у кардиологических пациентов. Однако нет данных о сочетанном влиянии вариабельности гликемии и СОАГС на развитие нарушений ритма сердца у пациентов с СД2. Необходимы дополнительные исследования для выявления особенностей влияния СОАГС на нарушения ритма сердца у пациентов с СД2.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; синдром обструктивного апноэ сна; сердечно-сосудистые заболевания; холтеровское мониторирование; непрерывный мониторинг глюкозы.

## ANALYSIS OF THE CONTRIBUTION OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME AND GLYCEMIC LEVEL VARIABILITY TO THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Anastasiya V. Enert\*, Dobrynya G. Apalkov, Svetlana R. Pereletova, Ksenia V. Trubchenko, Tatyana V. Saprina

Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia

In this review, information is presented within the triad: obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSA), glycemic variability, and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Epidemiological aspects, pathogenetic relationships, possible instrumental and laboratory diagnostic methods, as well as approaches to personalized therapy are analyzed. Research is being actively conducted in certain areas of the designated triad, however, no studies have been found that include simultaneous monitoring of indicators reflecting these disorders in patients with DM2. Many issues are still controversial. Sleep disturbances in patients with DM2 are actively studied, but more often questionnaires are used for diagnosis, rather than instrumental methods. There is insufficient data examining the effect of hypoxia on the progression of complications in patients with DM2. Rhythm disturbances are being actively studied in patients with DM2 in combination with various cardiological problems. Of greatest interest is the study of rhythm disturbances in patients with DM2 without concomitant comorbid conditions of the cardiovascular system, in order to identify early signs of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and cardiomyopathy, as well as additional early risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases. Most of the studies are devoted to the study of the association of OSA and various arrhythmias in cardiac patients. However, there is no data on the combined effect of glycemic variability and OSA on the development of cardiac arrhythmias in patients with DM2. Additional studies are needed to identify the features of the effect of OSA on cardiac arrhythmias in patients with DM2.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus type 2; obstructive sleep apnea; cardiovascular diseases; Holter ECG monitoring; continuous glucose monitoring system.



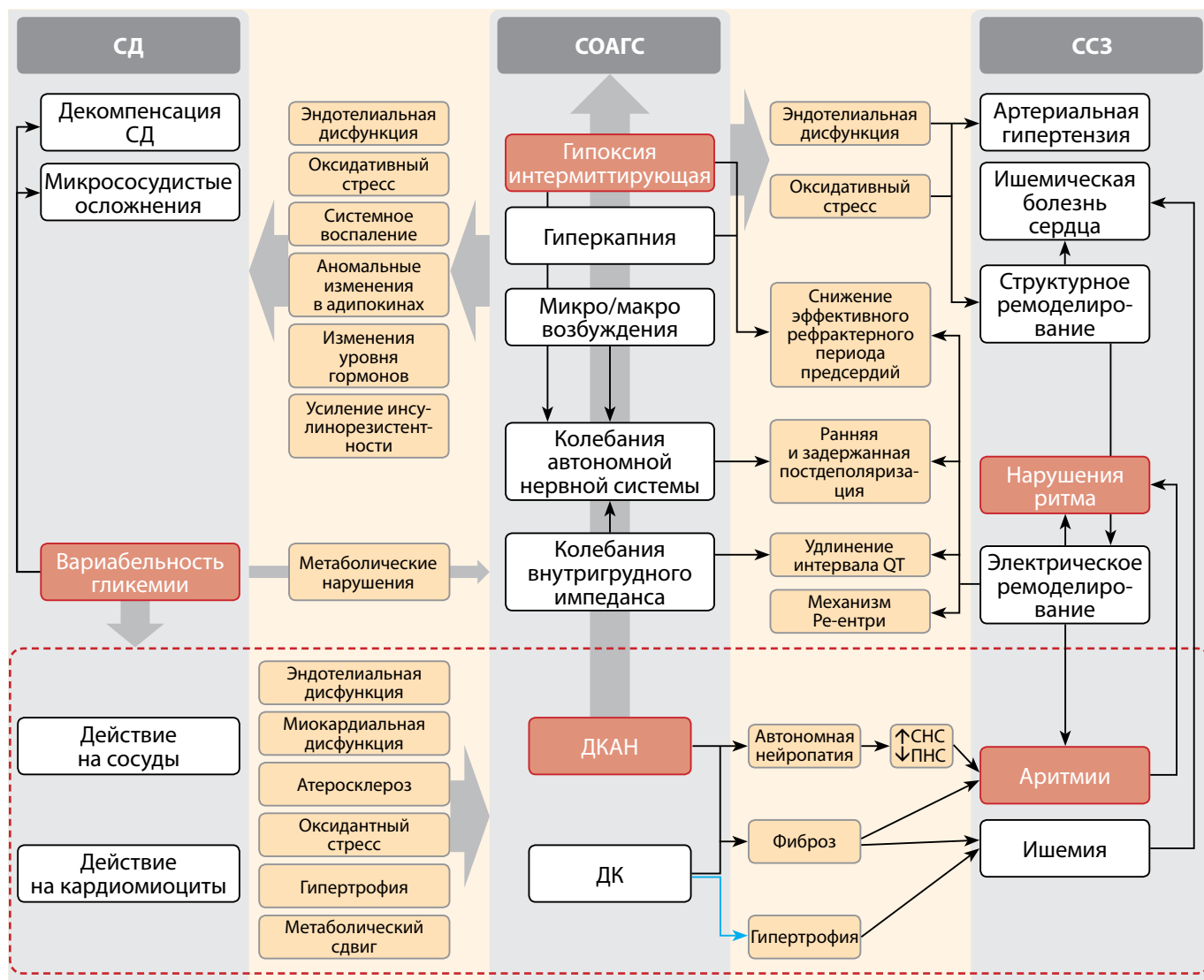
**ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ**

Эпидемиологическая картина по заболеваемости и распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) в Российской Федерации остается неутешительной. Большинство исследований направлено на выявление различных ранних факторов риска прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД, которые значительно снижают качество жизни пациентов и увеличивают затраты на лечение. Отсутствие персонализированного подхода к ведению пациентов с СД2 с коморбидными состояниями приводит к невозможности достижения контроля над темпами прогрессирования осложнений, предупреждения инвалидизации и сохранения высокого качества жизни пациентов с СД2.

Большой интерес представляет изучение нарушений дыхания во сне, как возможного фактора риска развития СД2, так и фактора, утяжеляющего его течение. Активно изучается роль нарушений дыхания во сне в кардиологической практике, что также представляет интерес для изучения этого состояния у пациентов с СД2, так как риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний

(СС3) при СД высокий. Проблема ассоциации синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и колебаний уровня гликемии в течение суток у пациентов с СД2 является актуальной, многоплановой и малоизученной. В каждом отдельном из этих направлений получены достаточно противоречивые данные и недостаточно изучены патогенетические взаимосвязи в рамках триады (СОАГС–вариабельность гликемии–СС3). Единственное исследование, в котором одновременно проводились регистрация уровня глюкозы, холтеровское мониторирование (ХМ) и оценка состояния центральной нервной системы (ЦНС) по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) включало пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и не оценивало нарушения дыхания во сне [1].

В данном обзоре представлены эпидемиологические аспекты СОАГС, взаимосвязи СОАГС, нарушений ритма сердца и вариабельности гликемии по данным непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) у пациентов с СД2; рассмотрены основные концепции взаимосвязи патогенетических процессов и метаболических нарушений (рис. 1); описаны диагностические возможности



**Рисунок 1.** Патогенетические взаимосвязи в рамках триады: синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), вариабельность уровня гликемии и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом.

**Примечание.** СД — сахарный диабет, СОАГС — синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, СС3 — сердечно-сосудистые заболевания, ДКАН — диабетическая кардиальная автономная нейропатия, ДК — диабетическая кардиомиопатия, СНС — симпатическая нервная система, ПНС — парасимпатическая нервная система

инструментальных и лабораторных методов поиска возможных предикторов осложнений СД2; а также подходы к персонализированной терапии пациентов с СД2.

### **ВЗАИМОСВЯЗЬ СОАГС С ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2**

#### **Актуальность проблемы СОАГС при СД2**

В мировой литературе используются несколько разных терминов, связанных с нарушением дыхания во сне, а именно «обструктивное апноэ сна» (ОАС, Obstructive Sleep Apnea, OSA), используемый в основном в зарубежной литературе, и «синдром обструктивного апноэ сна» (СОАС) или «синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна» (СОАГС) — в российских источниках. В данном обзоре используется термин СОАГС, отражающий основные нарушения дыхания во сне в виде апноэ и гипопноэ. СОАГС — патологическое состояние, характеризующееся повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна, приводящими к нарушению дыхания (гипо- и апноэ), хронической интермиттирующей гипоксии, возбуждению и фрагментированному сну [2].

Распространенность СОАГС, по данным различных исследований, колеблется в широком диапазоне как среди общей популяции, так и при сочетании с различными патологическими состояниями, в том числе эндокринными заболеваниями. Согласно мировым данным, полученным из различных стран, с использованием диагностических критериев Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM) — 2012 г. — и пороговых значений индекса апноэ/гипопноэ сна (ИАГС), по данным инструментальных обследований, в мире 936 миллионов человек в возрасте 30–69 лет страдают СОАГС разной степени тяжести, половина из них страдает средней и тяжелой степенями [3, 4]. В России частота СОАГС в данной возрастной категории составляет от 4 до 6%, в зависимости от уровня ИАГС [4]. Выявлено, что СОАГС средней и тяжелой степени встречаются в 2 раза чаще среди мужчин (49%) по сравнению с женщинами (23%) [5].

Активно изучаются вопросы распространенности СОАГС среди пациентов с различными эндокринными заболеваниями, а также патогенетические взаимосвязи между нарушением дыхания во сне и уровнем секреции гормонов. Одним из основных факторов риска СОАГС является ожирение, которым, по данным ВОЗ, страдает почти 2 млрд взрослых и людей пожилого возраста [3]. Риск развития СОАГС у пациентов с ожирением повышен в 12–30 раз [6]. Распространенность СОАГС при акромегалии составляет 50–87%, при соматотропной недостаточности (СТН) — 63% (единичные исследования на малой выборке), у пациентов с гипотиреозом — 30%, у пациентов с гиперкортицизмом — 32% [6].

Распространенность СОАГС при СД2 варьирует, по данным различных авторов, от 18 до 70%, при этом в сочетании с ожирением частота увеличивается [6, 7, 8]. Данный разброс обусловлен различными подходами к выявлению СОАГС у пациентов с СД2 и сочетанием с ожирением. В исследованиях с использованием анкет скрининга апноэ сна установлено, что риск возникновения нарушений дыхания во сне повышен у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а именно нарушением гликемии натощак — в 1,6 раза, нарушением толерантности

к глюкозе — в 1,9 раза, с СД2 — в 2,8 раза [6, 9]. СОАГС является независимым фактором риска развития СД2, что указывает на тесную взаимосвязь данных патологических состояний, отягощающих друг друга. Показано, что около 30% людей с СОАГС имеют СД2 [10].

Сегодня активно изучается взаимосвязь СОАГС с гликемическим контролем, микро- и макрососудистыми осложнениями, смертностью и качеством жизни, а также влиянием лечения нарушений дыхания во сне на данные показатели [7]. Показано, что пациенты с СД2 в сочетании с тяжелой степенью СОАГС имеют значимо плохие показатели гликемического профиля по сравнению с пациентами с легкой степенью СОАГС [11]. Было показано, что у 43% больных СД2 с недостаточным контролем гликемии ( $HbA_{1c} > 8,7\%$ ) отмечается периодическая гипоксия во время ночного сна [12]. Накопленные исследования доказали роль СОАГС в развитии хронических осложнений СД2. У пациентов с СД2 и СОАГС чаще развиваются микрососудистые осложнения [11, 13]. Кроме того, у людей с СД2 и СОАГС чаще развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность. Одно из проспективных популяционных исследований показало, что люди с СД2 и СОАГС имеют более высокий риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с людьми только с СД2 или только с СОАГС [11]. Помимо ухудшения состояния здоровья, СОАГС влияет на качество жизни людей с СД2. Люди с СОАГС имеют более низкие баллы по всем разделам опросников качества жизни по сравнению с людьми только с СД2 [11].

#### **Ассоциированность СОАГС и НМГ при СД2**

Большой интерес представляет изучение влияния СОАГС на вариабельность гликемии (ВГ) и риск прогрессирования осложнений у пациентов с СД2. В большинстве исследований сообщается о корреляции ИАГС с уровнями глюкозы в плазме,  $HbA_{1c}$  и индексами резистентности к инсулину, однако только в некоторых работах исследовали параметры ВГ [14]. В единичных исследованиях было доказано, что пациенты с аналогичным уровнем гликемии в сочетании с СОАГС имеют более высокую ВГ, особенно в ночное время, по сравнению с пациентами без СОАГС [14]. Похожие результаты получены и в другом исследовании, которое показало значительно более высокий уровень средней амплитуды колебаний ночной гликемии в группе пациентов с СД2 и СОАГС по сравнению с группой с СОАГС без СД2 [15]. Аналогичные изменения в ВГ были выявлены у пациентов без СД2 при сравнении групп с СОАГС и без [16]. Приведенные выше результаты подтверждают, что СОАГС оказывает значительное влияние на ВГ при наличии и даже при отсутствии СД2. Данные результаты требуют дальнейшего подтверждения, так как вышеперечисленные исследования проводились на выборках небольшого размера.

#### **Механизмы нарушений углеводного обмена при СОАГС у пациентов с СД2**

Патогенетическая взаимосвязь между СОАГС и СД2 является двунаправленной по своей природе. СОАГС, вызывая фрагментацию сна и хроническую интермиттирующую гипоксию, играет роль в нарушении регуляции метаболизма глюкозы посредством различных механизмов: активация симпатической нервной системы (СНС), усиление

окислительного стресса, системное воспаление, усиление инсулинорезистентности, изменения в гормональной системе и аномальные изменения в адипокинах [17, 18]. Точные патофизиологические и причинно-следственные связи между СОАГС и нарушением регуляции метаболизма глюкозы до конца не изучены.

В исследованиях доказано, что у пациентов с СОАГС повышенный тонус симпатической нервной системы (СНС) и сниженный тонус парасимпатической нервной системы (ПНС) приводят к торможению выброса гормонов, участвующих в регуляции уровня глюкозы; улучшают процессы гликогенолиза и глюконеогенеза в печени; изменяют толерантность к глюкозе [17].

Изменения в гормональной системе включают активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и изменения в профилях адипокинов, что приводит к накоплению жира и ожирению, и являются промежуточным путем, ведущим к развитию СД2 [19]. СОАГС способствует усилению липолиза и повышению свободных жирных кислот (СЖК) в крови, повышая инсулинорезистентность. Гипоксия жировой ткани сопровождается развитием лептинорезистентности, инфильтрацией ткани макрофагами и некрозом адипоцитов [6].

Интермиттирующая гипоксемия и фрагментация сна приводят к снижению чувствительности к инсулину, без одновременного увеличения секреции инсулина. Данная гипотеза была подтверждена в нескольких экспериментах на людях с СД2 и без [17]. Были проведены исследования на грызунах, которые продемонстрировали дисфункцию и гибель  $\beta$ -клеток после воздействия прерывистой гипоксии [8]. Гипоксемия снижает фосфорилирование тирозинкиназ рецептора инсулина и снижает эффекты и чувствительность рецепторов инсулина. Гипоксемия и гиперкапния могут стимулировать хеморецепторы, что приводит к повышению уровня адреналина и глюкокортикоидов, противодействующих биологическим эффектам инсулина [20]. В некоторых исследованиях на добровольцах доказано повышение секреции кортизола на фоне гипоксии [6]. Но точная роль контринсулярных гормонов (например, кортизола, гормона роста и глюкагона) при СОАГС требует дальнейшего изучения.

Гипоксемия и окислительный стресс вызывают экспрессию и высвобождение воспалительных цитокинов, что приводит к резистентности к инсулину. Более того, нерегулярный и неполный сон пациентов с СОАГС приводит к сонливости в течение дня, увеличению общего времени сна, снижению активности и расхода энергии, увеличению веса, отложению жировой ткани, что еще больше усугубляет частоту инсулинорезистентности и гипергликемии и приводит к развитию СД2 [20].

Диабетическая нейропатия может влиять на развитие или тяжесть СОАГС, который чаще встречается у больных СД с автономной нейропатией. Развитие автономной нейропатии у пациентов с СД2 может способствовать нервно-мышечной дисфункции мышцы, расширяющей верхние дыхательные пути, что приводит к сужению или закрытию верхних дыхательных путей [21]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью выяснить, может ли длительно плохо контролируемый СД усугублять обструктивное и центральное апноэ во сне, а также ночную гипоксемию, отрицательно влияя на центральный контроль дыхания или нервные рефлексы верхних дыха-

тельных путей, которые способствуют проходимости дыхательных путей.

#### Возможности диагностики СОАГС у пациентов с СД2

Несмотря на высокую распространенность нарушения дыхания во сне, СОАГС по-прежнему остается невыявленным у большинства пациентов с СД2, получающих лечение в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Методы скрининга СОАГС сегодня многообразны, и в исследованиях используются разные подходы для диагностики данного состояния; в большинстве случаев это инструменты тестирования (опросники, анкеты), хотя «золотым стандартом» является ночная полисомнография в условиях стационара [22]. Использование полисомнографии в системе общественного здравоохранения ограничено из-за стоимости и сложности. В большинстве исследований, которые проводятся для выявления риска возникновения СОАГС у пациентов с СД2, используются такие опросники, как Stop-Bang, Питсбургский (Pittsburg Sleep Quality Index — PSQI), Берлинский (Berlin Questionnaire — BQ), Эпвортский (Epworth Sleepiness Scale — ES) и др. [2, 9]. В единичных проведенных исследованиях анализ опросников в сравнении с инструментальными методами не показал удовлетворительного результата с точки зрения скрининга расстройств дыхания во сне у пациентов с СД2 [12]. Доказано, что все опросники имеют схожую, но довольно низкую чувствительность и специфичность и не адаптированы для пациентов с СД2. Рабочая группа по портативному мониторингу AASM предлагает использование автоматических портативных мониторов для диагностики обструктивного апноэ во сне с учетом рекомендаций, разработанных данной ассоциацией (минимальные требования: прибор должен регистрировать поток воздуха, дыхательные усилия и оксигенацию крови). Согласно имеющимся рекомендациям, при проведении инструментального скрининга СОАГС легкой степени диагностируется при ИАГС 5–15, средней — 16–30, тяжелой — более 30 событий/час.

#### Имеющиеся исследования по влиянию терапии на улучшение исходов

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) — терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях применяется для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью СОАГС. Доказано, что применение CPAP положительно влияет на качество сна, качество жизни и улучшает проявления депрессии, снижает прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений (влияние на артериальное давление). Имеются противоречивые данные влияния CPAP терапии на показатели углеводного обмена у пациентов с СД2 [5]. В единичных исследованиях было доказано, что CPAP не влияет на уровень  $HbA_{1c}$  и инсулинорезистентность [23, 24].

Снижение веса с помощью изменения образа жизни, фармакотерапия и бариатрические вмешательства доказали свою эффективность в снижении тяжести СОАГС и улучшении контроля гликемии у пациентов с ожирением и СД2. Многолетнее исследование Sleep AHEAD (Action for Health in Diabetes), в котором оценивалось влияние образа жизни на тяжесть СОАГС, показало, что изменение образа жизни у пациентов с СД2 и СОАГС, направленное на снижение веса, является более эффективными в отношении улучшения степени тяжести СОАГС [25].

## Выводы

Таким образом, в рамках взаимосвязи СОАГС и СД2 показано, что СОАГС и СД2 являются широко распространенными в популяции заболеваниями, часто взаимно отягощающими друг друга. Необходимо внедрять инструментальные методы диагностики СОАГС, так как опросники имеют довольно низкую чувствительность и специфичность и не адаптированы для пациентов с СД2. Одномоментное исследование нарушений сна и вариабельности гликемии у пациентов с СД2 позволит оценить степень их вклада в прогрессирование осложнений СД.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

### Современный взгляд на проблему нарушений ритма сердца у пациентов с СД2

Сегодня накоплено достаточное количество данных, доказывающих влияние как гипергликемии [26], так и гипогликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с СД2 [27] и предиабетом [28]. Основное внимание уделяется исследованию вариабельности ритма сердца (ВРС), длительности скорректированного интервала QT (QTc) и нарушений ритма у пациентов с СС3 и СД [26, 29].

Известно, что пациенты с СД2 по сравнению с общей популяцией имеют в 1,4–1,6 раза больше риск развития фибрилляции предсердий (ФП) и в 2–2,7 раза внезапной аритмогенной смерти [26]. Риск развития ФП связан со степенью компенсации и длительностью СД [30]. Доказано, что существует прямая зависимость между различными нарушениями ритма сердца (синусовая тахикардия, ФП, желудочковая тахикардия (ЖТ), предсердно-желудочковые блокады) и уровнем HbA<sub>1c</sub> [31]. У больных с СД2 распространенность ФП коррелирует с гиперурикемией независимо от других факторов риска [29].

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с СД2 значимо чаще выявляются различные нарушения сердечного ритма (часто — синусовая тахикардия) по сравнению с пациентами без СД с сопоставимой степенью АГ [26]. По данным ХМ, установлено, что пароксизмальные формы ФП выявляются у 12–49% обследуемых, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) высоких градаций — у 11–23%, причем в 2/3 случаев отмечается сочетание желудочковых с различными формами наджелудочковых нарушений ритма. Показано, что частота ЖЭ высоких градаций (III–V по Лауну) связана с типом гипертрофии ЛЖ. Наибольшее число ЖЭ выявляется у пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ [32].

Выраженные колебания уровня глюкозы в крови (MAGE > 5 ммоль/л) увеличивают риск развития желудочковых аритмий в 2,3 раза [32]. Удлинение QTc (> 440 мс) выявляется у 22% пациентов с СД2 и АГ [26]. Установлено, что на длительность интервала QTc влияет гипогликемия (особенно ночная), которая вызывает увеличение продолжительности зубца Т и повышает риск желудочковых нарушений ритма (ЖНР), таких как ЖТ и ЖЭ [31].

Снижение ВРС при предиабете за счет симпатикотонии убедительно доказывает появление вегетатив-

ной дисфункции сердца уже на этой стадии нарушения углеводного обмена [28, 33]. Согласно исследованиям, использующим данные ХМ, безболевого ишемия миокарда (БИМ) определяется у 64,7% больных СД2, имеющих диабетическую кардиальную автономную нейропатию (ДКАН), при этом у больных без ДКАН она диагностируется лишь в 4,2% случаев [34]. ДКАН является важным звеном аритмогенеза при СД. Известно, что по мере увеличения тяжести ДКАН растет число ЖНР [31]. ДКАН наблюдается у 11,7% пациентов с СД2, а у больных со стажем более 10 лет — у 46–70% [26]. У пациентов с СД1 распространенность ДКАН составляет 17–66%. Такой разброс обусловлен отсутствием единых критериев для диагностики ДКАН [34]. В настоящее время для определения ДКАН используются как аппаратные методы количественного вегетативного анализа, так и кардиоваскулярные функциональные тесты, а также опросник невропатических симптомов и изменений [27]. Следует отметить, что уже на стадии предиабета по кардиоваскулярным функциональным тестам можно определить признаки ДКАН [35].

### Механизмы нарушений ритма сердца у пациентов с СД2

Механизм нарушений ритма при СД может быть объяснен совокупностью нескольких гипотез: наличие функционально рефрактерной ткани (без и с поражением миокарда), нарушения проводимости и активация СНС на фоне диабетической кардиомиопатии (ДК) и ДКАН [26, 27, 36].

ДКАН приводит к недостаточности ПНС и относительной активации СНС, что проявляется снижением ВРС, ригидной тахикардией, удлинением QT и, соответственно, повышает риск развития тяжелых ЖНР [26]. Кроме периферической нейропатии ряд авторов отмечает дегенерацию нервных ганглиев ствола мозга, отвечающих за регуляцию сердечного ритма [27].

ДК характеризуется диастолической дисфункцией (ДД) миокарда с сохраненной систолической функцией за счет прогрессирующего фиброза миокарда, что нарушает проводимость посредством снижения связи между кардиомиоцитами [27]. В связи с этим становится актуальной оценка маркеров фиброза миокарда. Так, известно, что у пациентов с СД2 и ФП уровень маркеров фиброза (галектин-3, ростовой фактор дифференцировки-15 и N-концевой пропептид проколлагена I и III типов) и воспаления (С-реактивный белок, кардиотрофин-1) значительно выше, чем у пациентов без СД2 или без ФП [37]. Неоднородность реполяризации и деполаризации миокарда при ДК, возникающая в зонах ишемии, способствует появлению очагов циркуляции волны возбуждения и повышению риска развития аритмий. В связи с этим ведение больных с СД2 в сочетании с сердечной недостаточностью должно проводиться с изучением степени тяжести нарушения диастолической функции, а также определением степени ремоделирования миокарда [32].

Одним из лабораторных методов оценки ремоделирования миокарда является натрийуретический пептид В-типа (BNP). У всех пациентов с СД2, вне зависимости от наличия клинических признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), отмечается

его повышение. Сильнее всего повышение BNP наблюдается у пациентов, имевших тяжелую диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ) (псевдонормальный и ригидный типы). Стоит отметить, что повышение BNP ассоциируется с развитием неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ — концентрической и эксцентрической гипертрофиями [38]. Также исследователями из Республики Беларусь была разработана комплексная модель оценки глобального ремоделирования сердца при ДДЛЖ на основании показателей: N-терминальный пептид BNP (NT-proBNP), среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) [39].

Только NT-proBNP рассматривают в качестве простого и независимого инструмента скрининга для выявления лиц с повышенным риском неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода, применимого к широкому числу больных СД2 [40]. Во многих исследованиях продемонстрирована связь между повышенным уровнем натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) и последующим риском сердечно-сосудистых событий, включая ФП, ИБС и инсульт [41]. В настоящее время в исследованиях показано, что повышение NT-proBNP в значительной степени связано с сердечными и почечными осложнениями при СД2, но для установления клинической ценности и использования его для мониторинга риска осложнений, связанных с диабетом, необходимы дальнейшие исследования [42].

Диабетическое сердце характеризуется нарушением нормального энергетического метаболизма кардиомиоцита вследствие биоэнергетической дисфункции митохондрий. Большое количество СЖК в крови превышает емкость митохондриальных резервов, что в свою очередь приводит к накоплению промежуточных СЖК и липотоксичности в сердце, окислительному стрессу, дисрегуляции метаболизма кальция, разобщению окислительного фосфорилирования и в конечном итоге — митохондриальной дисфункции, которая приводит к повышению уровня супероксида [36].

Низкие уровни АТФ влияют на стабильность внутриклеточного ионного тока, снижают эффективность всех энергозатратных ферментативных реакций [43]. Так, в условиях дефицита энергии снижается высвобождение и обратный захват кальция в саркоплазматическом ретикулуме, связанные с К<sup>+</sup>Р<sup>+</sup>Г-опосредованным изменением рианодинового рецептора (RyR) и кальций аденозинтрифосфатазы сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA), что вместе с O-GlcN-ацилированием нитей актина и миозина приводит к нарушению сократительной и проводящей функций сердца [44]. Избыток митохондриального кальция увеличивает продукцию активных форм кислорода (АФК), повышая митохондриальную проницаемость, что приводит к апоптотической гибели клеток и вызывает митохондриальную дисфункцию и сократительную недостаточность клеток [36]. В условиях гипогликемии клеточный энергодефицит лишь усугубляется [27]. Концентрация ацилкарнитина в настоящее время считается индикатором нарушения митохондриального β-окисления и метаболического стресса [36].

### Современные представления о влиянии терапии на нарушения ритма у пациентов с СД2

Исходя из молекулярных аспектов аритмогенеза появляются новые пути лечения и предотвращения аритмий. Открыты ранее неизученные антиаритмические механизмы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ, эналаприл) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан), которые способствуют уменьшению фиброза сердца. Рассматриваются способы доставки антифибротического гормона релаксина с помощью аденовирусов [27]. Также ведутся исследования использования стабилизаторов рианодиновых рецепторов, таких как дантролен, для нормализации обмена ионов кальция и снижения риска аритмогенеза [45].

Активируемая аденозинмонофосфатом (АМФ) протеинкиназа (АМФК) является первичным регулятором энергетического метаболизма клетки. АМФК является протектором аритмогенеза и предотвращает прогрессирование ФП. Есть убедительные доказательства того, что активация АМФК в условиях метаболического стресса и пароксизмальной ФП компенсирует перенос ионов кальция и сократимость клеток в предсердных кардиомиоцитах [36]. Тринадцатилетнее использование метформина, как активатора АМФК, показало его независимый протективный эффект у больных с СД от впервые возникшей ФП. Также использование метформина связано с более низким риском госпитализации по поводу ФП у пациентов с СД2 [46].

Кроме того, есть предположение о том, что искусственная кетонемия может улучшить сердечную функцию и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой ФВ за счет увеличения потребления кислорода миокардом без изменения механоэнергетической связи [47]. На основании этого были исследованы препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), которые продемонстрировали самый сильный протективный эффект в отношении развития ФП и трепетания предсердий по сравнению с другими противодиабетическими препаратами, включая агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида 1 [48].

В исследованиях было выявлено, что введение канаглифлозина индуцирует легкую гиперкетонемию и подавляет электрофизиологические изменения, степень интерстициального фиброза и количество окислительного стресса в группе лечения по сравнению с контрольной группой. Дапаглифлозин снижает частоту ФП в группах высокого риска, как с СД, так и без него [36].

### Выводы

Таким образом, в рамках взаимосвязи вариабельности гликемии и ССЗ выявлено, что СД2 является самостоятельным фактором риска, провоцирующим аритмию и утяжеляющим течение ССЗ. Гиперурикемия у больных с СД2 коррелирует с распространенностью ФП. Разрабатываются новые противоаритмические препараты, влияющие на метаболизм миокарда при СД2. Однако требуется поиск дополнительных факторов, влияющих на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2, а также возможных вариантов комбинированной терапии.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СОАГС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

### Актуальность проблемы взаимосвязи СОАГС и нарушений ритма сердца

Сегодня очень активно обсуждается роль СОАГС в развитии и прогрессировании различных ССЗ. Данные нескольких крупных проспективных исследований показали, что СОАГС широко распространен среди пациентов кардиологических клиник [49]. СОАГС тесно связан с АГ, легочной гипертензией, ИБС, ХСН, внезапной сердечной смертью и всеми формами нарушения сердечного ритма [50, 51]. Вариантами аритмий, выявляемых при ХМ у пациентов с СОАГС, являются следующие: брадиаритмии, атриовентрикулярная блокада, ЖЭ, пароксизмальные ЖТ, ФП [50].

В последние годы стали активно обсуждать проблему ассоциации СОАГС и ФП у кардиологических пациентов [2]. СОАГС является важным фактором риска развития и прогрессирования ФП. Распространенность СОАГС у пациентов с ФП составляет 21–74% [52]. Было доказано, что ФП встречается чаще у пациентов с тяжелым СОАГС по сравнению с пациентами без СОАГС, кроме того, СОАГС является значимым предиктором развития ФП [53]. У пациентов с более тяжелой формой апноэ сна выше риск аритмий и тяжелого течения ФП [54]. Желудочковые аритмии во время сна, такие как ЖЭ и ЖТ, нередки у пациентов с СОАГС. Вероятность возникновения нарушений сердечного ритма возрастает с увеличением ИАГС и тяжести развивающейся ночной гипоксемии, причем тяжелая гипоксемия является наиболее значимым предиктором возникновения желудочковых аритмий во время сна у пациентов с СОАГС [2]. Суправентрикулярные нарушения ритма достоверно чаще возникают в ночные часы среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАГС [55]. Длинные паузы и брадикардия также часто встречаются у пациентов с СОАГС. В одном двухлетнем проспективном исследовании изучалась взаимосвязь между СОАГС и синдромом слабости синусового узла (СССУ). Было выявлено, что СОАГС встречается в 10 раз чаще (39%) у пациентов с СССУ, чем в общей популяции (3%) [56].

### Ассоциированность СОАГС и нарушений ритма сердца при СД2

В большинстве исследований было доказано, что и СОАГС, и СД2 являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования ССЗ. Но в литературе нет исследований о совместном влиянии данных факторов риска на развитие и прогрессирование ССЗ, а также какой фактор оказывает большее влияние. Единственное направление, которое удалось найти в мировой литературе, — это изучение изменения длительности интервала QT в зависимости от наличия СОАГС у пациентов с СД2. Удлинение QTc является причиной желудочковых аритмий, а также тесно связано со смертностью от ССЗ у пациентов с СД2 и без него [52]. На сегодняшний момент получены противоречивые данные о связи СОАГС и длительности QTc у пациентов с СД2. Единичные исследования выявили, что наличие и тяжесть СОАГС у пациентов с СД2 связаны с удлинением интервала QTc [57]. С другой стороны, удлинение интервала QTc у пациентов с СД2 повышает риск СОАГС и неблагоприятных карди-

альных исходов [5]. Однако часть авторов не выявила зависимости между СОАГС и изменением QTc, отметив, что часто в исследованиях не учитываются другие маркеры нарушений сердечной реполяризации и внезапной сердечной смерти, такие как дисперсия QT, длительный прием диуретиков и др. [57]. Таким образом, недостаточность данных о связи между СОАГС и QTc у пациентов с СД2.

### Механизмы нарушений ритма сердца при СОАГС

Ранее в статье мы рассматривали основные патогенетические механизмы влияния СОАГС на уровень регуляции глюкозы у пациентов с СД2. В данном разделе мы остановимся на основных механизмах, участвующих в развитии аритмий на фоне СОАГС. Существует несколько гипотез, объясняющих патофизиологию сердечных аритмий, связанных с СОАГС. По данным различных авторов, можно выделить основные группы патологических процессов, возникающих в результате интермиттирующей гипоксии и приводящих к развитию аритмий: дисбаланс автономной нервной системы (на начальных этапах активация как ПНС, так и СНС, на более поздних — снижение активности ПНС), колебания внутригрудного импеданса, электрофизиологические нарушения (аномальный и триггерный автоматизм, укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода, удлинение интервала QT и механизмы повторного входа импульса возбуждения — re-entry), системный провоспалительный ответ (оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция), электрическое и структурное ремоделирование миокарда [18]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между СОАГС и удлинением интервала QTc, изучены недостаточно, но предполагается, что основная роль принадлежит повышению активности СНС во время бодрствования. Было обнаружено, что повышение уровня катехоламинов в плазме может инициировать воспалительные каскады, что приводит к повреждению органов-мишеней и увеличивает риск гипертензии и ИБС. Гипоксия также стимулирует вентиляцию легких, что приводит к повышению отрицательного давления в грудной клетке, частоты сердечных сокращений и артериального давления. Как следствие — большая постнагрузка на ЛЖ может вызвать ишемию миокарда, удлинение интервала QTc и желудочковые аритмии. Патогенетическая взаимосвязь СОАГС и ФП многогранна и реализуется посредством механистических, провоспалительных и нейрогуморальных механизмов. Как и в остальных случаях, одним из механизмов является активация парасимпатической стимуляции на ранних этапах апноэ, и симпатическая стимуляция в более поздних ее фазах [18, 58]. Другим механизмом, участвующим в развитии ФП у пациентов с СОАГС, является повышение уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа, которые, как полагают, провоцируют системный провоспалительный ответ, который может запускать процесс ремоделирования предсердий, приводящий к ФП [2]. Многочисленные исследования были направлены на поиск потенциальных механизмов, посредством которых СОАГС влияет на функцию проводящей системы сердца. Были получены достаточно противоречивые данные. Но в целом нельзя исключить влияние на атрио-вентрикулярное проведение гиперактивации ПНС на фоне интермиттирующей гипоксии и гиперкапнии в ночное время на начальных этапах.

### Выводы

В рамках взаимосвязи СОАГС и ССЗ было доказано, что СОАГС тесно связан с развитием и прогрессированием ССЗ у пациентов кардиологического профиля, в то время как данных о степени вклада СОАГС на прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 нет. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение роли СОАГС в утяжелении сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный обзор литературы показал, что достаточно активно проводятся исследования в каждом из отдельно взятых направлений триады СОАГС-вариабельность гликемии-ССЗ. Однако отсутствуют данные о взаимоотношающихся механизмах в рамках рассматриваемой триады, которые приводят к утяжелению сердечно-сосудистого риска. У пациентов с СД2 одновременно могут быть нарушения регуляции дыхания (центральные типы апноэ), нарушения ритма сердца, гипогликемические события. Этот механизм взаимного влияния у пациентов с СД2 не изучен. Необходимы дополнительные одномоментные исследования, для того чтобы определить вклад

каждого компонента из триады и создать классификационные модели, позволяющие определять, на что воздействовать в первую очередь, таким образом обеспечивая персонализированный подход к лечению данной когорты пациентов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Энерт А.В. — разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Апальков Д.Г. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Перелетова С.Р. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Трубоченко К.В. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Саприна Т.В. — разработка концепции статьи, редактирование и систематизация материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Демяненко А.Н. *Взаимосвязь клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем и показателей гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа*. Дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск; 2019. [Demjanenko AN. Vzaimosvyaz' kliniko-funkcional'nogo sostojaniya serdechno-sosudistoj, central'noj nervnoj sistem i pokazatelej glikemii u detej podrostkovogo vozrasta s saharным диабетом 1 типа. [dissertation] Smolensk; 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/vzaimosvyaz-kliniko-funksionalnogo-sostoyaniya-serdechno-sosudistoi-tsentralnoi-nervnoi-sis>. Ссылка активна на 16.02.2023
2. Харац В.Е. Проблема ассоциации обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий в условиях кардиологической практики // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2022. — Т.37. — №3. — С. 41–48. [Kharats V.E. The problem of association between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in cardiology practice. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):41–48. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48>
3. Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, Magalang UJ. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology*. 2020;25(7):690–702. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13838>
4. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687–698. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
5. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070–1086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
6. Мисникова И.В. Апноэ сна при эндокринной патологии // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — №4. — С.493–500. [Misnikova IV. Sleep apnea in endocrine disorders. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;(4):493–500. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500>
7. Даминова Л.Т., Есимова Д.М., Муминова С.У. и др. Риск развития синдрома обструктивного апноэ сна у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Международный эндокринологический журнал*. — 2018. — №2. — С.148–151. [Daminova LT, Esimova DM, Muminova SU, et al. Risk razvitiya sindroma obstruktivnogo apnoje sna u bol'nyh saharным диабетом 2-go tipa. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2018;14(2):148–151. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.2.2018.130559>
8. Lee CP, Kushida CA, Abisheganaden JA. Epidemiological and pathophysiological evidence supporting links between obstructive sleep apnoea and Type 2 diabetes mellitus. *Singapore Med J*. 2019;60(2):54–56. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2019015>
9. Древаль А.В., Мисникова И.В., Губкина В.А. и др. Оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т.16. — №1. — С.71–77. [Drevval' AV, Misnikova IV, Gubkina VA, Agal'tsov MV, Fedorova SI. Incidence of sleep apnea in patients with various types of glycemic disturbances. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):71–77. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3600>
10. Zhang P, Zhang R, Zhao F, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J Sleep Res*. 2016;25(1):39–46. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12334>
11. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia*. 2021;64(11):2367–2377. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0>
12. Бурчаков Д.И., Майоров А.Ю. Периодическая гипоксия на фоне синдрома апноэ во сне у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2017. — 117(10). — С.16–21. [Burchakov DI, Maïorov Alu. Intermittent hypoxia due to sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10):16–21. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710116-21>
13. Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, et al. Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and metaanalysis. *Diabet Med*. 2016;33(2):158–68. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12817>
14. Khaire SS, Gada JV, Utpat KV, et al. A study of glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea syndrome using a continuous glucose monitoring system. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6:10. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00098-0>
15. Nakata K, Miki T, Tanno M, et al. Distinct impacts of sleep-disordered breathing on glycemic variability in patients with and without diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188689. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188689>



16. Peng CS, Cao YA, Tian YH, et al. Features of continuous glycemic profile and glycemic variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;134:106-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.010>
17. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest.* 2017;152(5):1070-1086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
18. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest.* 2017 Jan;151(1):225-241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.014>
19. Song SO, He K, Narla RR, et al. Metabolic Consequences of Obstructive Sleep Apnea Especially Pertaining to Diabetes Mellitus and Insulin Sensitivity. *Diabetes Metab J.* 2019;43(2):144-155. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0256>
20. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev.* 2018;42:211-219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.08.009>
21. Tahrani AA. Obstructive sleep apnoea in diabetes: Does it matter? *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(5):454-462. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164117714397>
22. Abbasi A, Gupta SS, Sabharwal N, et al. A comprehensive review of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2021;14(2):142-154. doi: <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200056>
23. Lam JCM, Lai AYK, Tam TCC, et al. CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure. *Sleep Breath.* 2017;21(2):377-386. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1428-7>
24. Labarca G, Reyes T, Jorquera J, et al. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2018;12(8):2361-2368. doi: <https://doi.org/10.1111/crj.12915>
25. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, et al. Effects of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity. Ten-Year Results of the Sleep AHEAD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):221-229. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2511OC>
26. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. Особенности нарушений сердечного ритма и оценка их факторов риска у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2018. — Т. 21. — №3. — С.58-64. [Krutikov ES, Cvetkov VA, Chistjakova SI. Osobennosti narushenij serdechnogo ritma i ocenka ih faktorov riska u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa. *Tavrickskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2018;21(3):58-64. (In Russ).]
27. Tse G, Lai ET, Tse V, Yeo JM. Molecular and Electrophysiological Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2848759. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2848759>
28. Coopmans C, Zhou TL, Henry RMA, et al. Both Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Lower Heart Rate Variability: The Maastricht Study. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):1126-1133. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-2367>
29. Mantovani A, Rigolon R, Civettini A, et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(2):223-231. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0729-4>
30. Kreutz R, Camm AJ, Rossing P. Concomitant diabetes with atrial fibrillation and anticoagulation management considerations. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl O):O78-O86. Published 2020 Dec 22. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa182>
31. Шалопник И.И., Генкель В.В., Кузнецова А.С. и др. Нарушения ритма сердца при некоторых заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) // *Сибирский научный медицинский журнал.* — 2019. — №5. — С.29-40. [Shaposhnik II, Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, Salashenko AO. Cardiac arrhythmias in certain internal diseases (review). *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(5): 29-40. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190504>
32. Денисова А.Г., Позднякова Н.В., Татарченко И.П., Морозова О.И. Желудочковые аритмии при сахарном диабете и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // *Российский кардиологический журнал.* — 2019. — 24. — С.23-24. [Denisova AG, Pozdnjakova NV, Tatarchenko IP, Morozova OI. Zheludochkovye aritmii pri saharnom diabete i serdechnoj nedostatochnosti s sohranennoj frakciej vybrosa. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24:23-24. (In Russ).]
33. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195166. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195166>
34. Нурахмедова И.С., Нурбекова А.А. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия: современные перспективы (обзор литературы) // *Вестник КазНМУ.* — 2019. — №1. — С.342-347. [Nurahmedova IS, Nurbekova AA. Diabeticheskaja kardial'naja avtonomnaja nejropatija: sovremennye perspektivy (obzor literatury). *Vestnik KazNMU.* 2019;(1):342-347. (In Russ).]
35. Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа // *Медицинский совет.* — 2021. — №10. — С.178-183. [Moshhioeva LS, Barinov AN. Optimization of the method for diagnostics of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus 2 types. *Medical Council.* 2021;(10):178-183. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.21518/2079701X-2021-10-178-183>
36. Lkhagva B, Lee TW, Lin YK, et al. Disturbed Cardiac Metabolism Triggers Atrial Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus: Energy Substrate Alternate as a Potential Therapeutic Intervention. *Cells.* 2022;11(18):2915. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11182915>
37. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Ананьин А.М. и др. Молекулярные механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: прогностическая роль биомаркеров фиброза и воспаления // *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.* — 2022. — Т. 29. — №3. — С. 91-100. [Ionin VA, Barashkova EI, Anan'ev AM, et al. Molecular mechanisms of the development of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: prognostic role of biomarkers of fibrosis and inflammation. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2022;29(3):91-100. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-3-91-100>
38. Гражданкина Д.В., Бондарь И.А., Иванов С.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с длительным течением сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет — 2021: от мониторинга к управлению.* — 2021. — С.33-37. [Grazhdankina DV, Bondar' IA, Ivanov SV. Diastolicheskaja disfunkcija levogo zheludochka u bol'nyh s dlitel'nym techeniem saharnogo diabeta 2 tipa. *Saharnyj diabet — 2021: ot monitoringa k upravleniju.* 2021:33-37. (In Russ).]
39. Жерко О.М. Комплексная диагностика глобального ремоделирования сердца при диастолической дисфункции левого желудочка // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* — 2020. — Т.19. — №2. — С. 63-69. [Zherko OM. Integrated diagnosis of global remodelling of the heart in diastolic dysfunction of the left ventricle. *Vitebsk Medical Journal.* 2020;19(2):63-69. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.2.63>
40. Prausmüller S, Resl M, Arfsten H, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01221-w>
41. Cavender MA, Scirica BM. NT-proBNP: Can We Better Utilize Biomarkers in Patients With Diabetes? *Diabetes Care.* 2020;43(12):2904-2905. doi: <https://doi.org/10.2337/dci20-0047>
42. Radha S, Khaleda R, Sabbour H, Lessana N. Using NT-ProBNP for risk stratification in individuals with diabetes: a retrospective study from a diabetes centre. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2022;186(1):24-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.10928-2>
43. Muszyński P, Bonda TA. Mitochondrial Dysfunction in Atrial Fibrillation-Mechanisms and Pharmacological Interventions. *J Clin Med.* 2021;10(11):2385. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112385>
44. El Hayek MS, Ernande L, Benitah JP, Gomez AM, Pereira L. The role of hyperglycaemia in the development of diabetic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(11):748-760. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.08.004>
45. Hartmann N, Pabel S, Herting J, et al. Antiarrhythmic effects of dantrolene in human diseased cardiomyocytes. *Heart Rhythm.* 2017;14(3):412-419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.09.014>
46. Tseng CH. Metformin Use Is Associated With a Lower Incidence of Hospitalization for Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:592901. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.592901>

47. Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*. 2019;139(18):2129-2141. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459>
48. Scheen AJ. Antidiabetic agents and risk of atrial fibrillation/flutter: A comparative critical analysis with a focus on differences between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Metab*. 2022;48(6):101390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101390>
49. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010440. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>
50. Агальцов М.В., Драпкина О.М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — №3. — С.102-107. [Agaltsov MV, Drapkina OM. The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):102-107. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2405>
51. Ионин В.А., Павлова В.А., Баранова Е.И. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии (часть 1) // *Российский журнал персонализированной медицины*. — 2022. — 2(2). — С. 46-53. [Ionin VA, Pavlova VA, Baranova EI. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases: from diagnosis to personalized therapy (part 1). *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(2):46-53. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-46-53>
52. Linz D, McEvoy R, Cowie M, Somers V, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):532-540. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0095>
53. Chen L, Sun X, He Y, Lu Y, Zheng L. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: Insights from a bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Med. Genomics*. 2022;15(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01180-5/>
54. Traaen G, Øverland B, Aakerøy L, et al. Prevalence, risk factors, and type of sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2019;26:100447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100447>
55. Кучмин А.Н., Куликов А.Н., Казаченко А.А., Галактионов Д.А. Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне // *Известия Российской военно-медицинской академии*. — 2016. — №1. — С.31-36. [Kuchmin AN, Kulikov AN, Kazachenko AA, Galaktionov DA. Narusheniya ritma i provodimosti serdca u pacientov s sindromom obstruktivnogo apnoje vo sne. *Izvestia Of The Russian Military Medical Academy*. 2016;(1):31-36. (In Russ).]
56. Martí Almor J, Félez Flor M, Balcells E, et al. Prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con disfunción sinusal. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(1):28-32. [In Spanish]
57. Shi H, Jiang X. Correlation Between QTc Prolongation and Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit*. 2020;27:e926954. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.926954>
58. Di Fusco S, Pignalberi C, Santini L, Colivicchi F, Santini M. Arrhythmias and sleep apnea: Physiopathologic link and clinical implications. *J. Interv. Card. Electrophys*. 2020;57(3):387-397. doi: <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00707-z>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Энерт Анастасия Витальевна**, к.м.н., ассистент [Anastasiya V. Enert, MD, PhD, Assistant]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2 [address: 2 Moscovski Tract, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7879-9321>; eLibrary SPIN: 9160-5924; e-mail: [anastasiya\\_enert@mail.ru](mailto:anastasiya_enert@mail.ru)

**Апальков Добрыня Геннадьевич**, ординатор [Dobrynya G. Apalkov, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8482-0239>; e-mail: [dobrynja7024@gmail.com](mailto:dobrynja7024@gmail.com)

**Перелетова Светлана Ростиславовна**, ординатор [Svetlana R. Pereletova, clinical resident]; e-mail: [sveta\\_pereletova@mail.ru](mailto:sveta_pereletova@mail.ru)

**Трубченко Ксения Владимировна** [Ksenia V. Trubchenko, MD]; e-mail: [kseniyad1981@mail.ru](mailto:kseniyad1981@mail.ru)

**Саприна Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор [Tatyana V. Saprina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; Scopus Author ID: 55554548800; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: [tanja.v.saprina@mail.ru](mailto:tanja.v.saprina@mail.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Энерт А.В., Апальков Д.Г., Перелетова С.Р., Трубченко К.В., Саприна Т.В. Анализ вклада синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и variability уровня гликемии в развитие и прогрессирование нарушений ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 158-167. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13021>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Enert AV, Apalkov DG, Pereletova SR, Trubchenko KV, Saprina TV. Analysis of the contribution of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and glycemic level variability to the development and progression of cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):158-167. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13021>