

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра госпитальной терапии

Допущен к защите  
Заведующий кафедрой

---

«\_\_»\_\_\_\_\_2020 г.

## **ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

на тему: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ

Выполнил:

студент 607 группы

Молокова Анастасия Олеговна

Научный руководитель:

К.м.н.

Хмельницкий Олег Константинович

Санкт-Петербург

2020 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

Перечень условных сокращений и символов.....	4
Введение.....	6
Основная часть.....	9
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>9</b>
1.1. Эпидемиология.....	9
1.2 Влияние сахарного диабета на возникновение фибрилляции предсердий.....	10
1.2.1 Причины развития фибрилляции предсердий при сахарном диабете.....	12
1.2.2 Осложнения фибрилляции предсердий при сахарном диабете.....	16
1.3 Лечение фибрилляции предсердий у больных с сахарным диабетом.....	17
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>19</b>
2.1.Общая характеристика обследованных пациентов.....	19
2.2. Методы исследования.....	19
2.2.1. Общая характеристика (anamnestические данные) .....	19
2.2.2. Общефизикальные данные.....	20
2.2.3. Общеклиническое исследование.....	20

2.2.4 Статистический анализ.....	21
<b>Глава 3. Полученные результаты.....</b>	<b>22</b>
3.1. Общая характеристика (анамнестические данные) .....	22
3.2. Общезональные данные.....	24
3.3. Общеклиническое исследование.....	27
Заключение.....	37
Выводы.....	40
Практические рекомендации.....	41
Список литературы.....	42

## Перечень условных сокращений и символов

АГ - артериальная гипертензия

АДср - среднее артериальное давление

АДсист – систолическое артериальное давление

АДдиаст – диастолическое артериальное давление

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ИБС - Ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ЛС – лекарственное средство

МЗФ — метаболически здоровый фенотип

МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ – общий холестерин

ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

ППП - поздние потенциалы предсердий

ПЭ - предсердной экстрасистолии

СД – сахарный диабет

СД 2 - сахарный диабет 2го типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФВлж - фракции выброса левого желудочка

ФП - фибрилляция предсердий

ХСН - Хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - Частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

Эхо КГ – Эхокардиография

CHA2DS2-VASc - прогностической шкалы

Hb A1c - гликированный гемоглобин

HOMA - Homeostasis Model Assessment

NHANES III - Third National Health and Nutrition Examination Survey

Pd - дисперсии зубца P

## *Введение*

### *Актуальность проблемы*

Любые заболевания сердечно-сосудистой системы, как известно, могут вызвать прогрессирующее электрическое и структурное ремоделирование желудочков и предсердий, в том числе приводящее к развитию фибрилляции предсердий (ФП)[10]. В международных и Российских рекомендациях по лечению ФП отмечается, что сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является одной из частых причин развития этой аритмии [2]. За последнее десятилетие интерес клиницистов к больным с СД 2 непрерывно растет. По данным разных авторов, сахарный диабет в Российской Федерации отмечается в среднем у 26% населения старше 40 лет, причем эта патология выявляется у 15 – 25 % населения старше 18 лет [3,27]. По прогнозу экспертов ВОЗ, в ближайшие 20 лет ожидается увеличение количества пациентов с СД 2, в среднем, на 50% [34].

Для выявления ФП рекомендуется скрининг пульса у пациентов старше 65 лет и при определении его нерегулярности показана регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) для диагностики этой аритмии [6]. В последние годы определены предикторы развития ФП, как дилатация левого предсердия, фиброз и кальциноз митрального клапана, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВлж), дисфункция левого желудочка, поздние потенциалы предсердий (ППП), увеличение дисперсии зубца Р (Pd), предсердной экстрасистолии (ПЭ) и т.д. [18,23,52] Однако анализ результатов исследований, опубликованных в последние годы, показал отсутствие риск-стратификаций в отношении определения риска развития ФП у больных с СД 2, что не позволяет выделить пациентов, нуждающихся в постоянном наблюдении и проведении профилактической терапии для предупреждения возникновения этой аритмии, без наличия ее в анамнезе [24].

Таким образом, комплексное использование предикторов формирования ФП у больных с СД 2, без наличия этой аритмии в анамнезе, с оценкой возможности ее индуцирования и анализом характера ПЭ, для выделения больных с потенциальным риском ее развития, является актуальным вопросом клинической кардиологии [8]. По данным разных авторов, в среднем у 80% больных развитие ФП обусловлено органическим поражением сердца [6].

В настоящее время, наряду со структурными изменениями сердца, к числу электрофизиологических предпосылок ФП относится «электрическое ремоделирование» сердечной мышцы предсердий [10], выражающееся наличием неравномерно укороченных рефрактерных периодов различных областей миокарда предсердий, появление фрагментированной электрической активности [11]. Результаты широкомасштабных популяционных исследований показали наличие высокого потенциального риска развития ФП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [14,40]. Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие СД 2, способствуют формированию «ремоделирования» миокарда, развитие «оксидативного стресса» в результате хронического системного воспаления при этой патологии, которые, в конечном итоге, способствуют развитию ФП [11,77].

Один из метаанализов показал статистически значимое повышение риска вновь возникшей ФП примерно на 40% у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета [42]. Такое состояние дел определяет необходимость для каждого врача, независимо от специальности и места работы, представлять возможные опасности, связанные с наличием СД у пациента с ФП, и знать основные принципы ведения таких коморбидных пациентов [15].

*Цель исследования:*

Изучить особенности клинического течения фибрилляции предсердий у больных с сахарным диабетом.

*Задачи исследования:*

1. Выявить, какая форма фибрилляции предсердий чаще встречается при сахарном диабете 2-го типа.
2. Определить частоту встречаемости ФП в зависимости от длительности СД 2.
3. Определить у какого пола чаще возникает ФП на фоне СД 2.
4. Определить частоту симптомов ФП при сахарном диабете 2-го типа

*Практическая значимость*

Область применения: эндокринология, кардиология, терапия.

Формы внедрения: Использование результатов исследования в практической работе терапевтических отделений стационаров и амбулаторно-поликлинических учреждений, а также для дальнейших научно-исследовательских работ.

## ***Основная часть***

### ***Глава 1. Обзор литературы***

Фибрилляция предсердий (ФП) - одна из самых распространенных аритмий, приводящая к увеличению как заболеваемости другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и смертности от них [18]. На данный момент фибрилляция предсердий и сахарный диабет являются одними из наиболее социально значимых заболеваний современности [4].

Сахарный диабет 2го типа (СД 2) – это заболевание, которое способствует прогрессированию или возникновению фибрилляции предсердий, а если они встречаются одновременно у одного больного, то данное сочетание ухудшает течение и прогноз для данного больного [36].

#### ***1.1 Эпидемиология***

За последние десятилетия отмечен существенный рост распространенности ФП [6]. Так, в одном из исследований показано почти трехкратное увеличение распространенности ФП с 5 (1960-1969 гг.) до 12% (1980-1989 гг.) у мужчин и с 4 до 8% за аналогичный период у женщин [32]. Начиная с 2001-2004 годов, эту патологию начинают описывать как новую сердечно-сосудистую эпидемию: указывается, что распространённость ФП за последние 50 лет возросла в 2,5 раза [55], а по данным Фремингемского исследования (период наблюдения – 38 лет) частота ее увеличивается с возрастом и достигает 3,8% среди людей старше 60 лет и 9% после 80 лет [68].

За последние 20 лет на 66% выросла госпитализация пациентов с ФП, обусловленная увеличением возраста пациентов, распространенностью хронических заболеваний, а также улучшением диагностики этой формы аритмии благодаря использованию амбулаторных ЭКГ-мониторирующих устройств [25,46].

Установлено, что ФП является независимым предиктором смерти. При наличии ФП ухудшается качество жизни больных, в 7-17 раз увеличивается риск развития ишемических инсультов (тромбоэмболические осложнения ФП), прогрессирует сердечная недостаточность, и в 2 раза увеличиваются показатели смертности в сравнении с больными с синусным ритмом [23,48], но несмотря на то, что фибрилляция предсердий приводит к таким осложнениям, существует всего лишь несколько крупных исследований, посвященных изучению распространенности и особенностям течения ФП [9].

### *1.2 Влияние сахарного диабета на возникновение фибрилляции предсердий*

Распространённость сахарного диабета II типа в европейской популяции выше у женщин старшей возрастной категории [35]. При этом в последнее время появились сообщения о том, что это заболевание является как благоприятным фоном для реализации факторов риска ФП, так и самостоятельным фактором, предрасполагающим к развитию ФП [50]. Пациенты с ФП имеют в 1,5-2 раза более высокий риск годовой смертности по сравнению с общей популяцией, а сахарный диабет является независимым фактором риска развития фибрилляции предсердий с относительным риском для мужчин 1,4, а для женщин – 1,6 [27]. По регистровым данным, примерно у 40% пациентов с неклапанной ФП есть СД 2 [19]. Один из метаанализов показал статистически значимое повышение риска вновь возникшей ФП примерно на 40% у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета [46].

На первое место среди причин ФП выходит артериальная гипертензия (АГ), выросла роль идиопатической ФП, метаболических нарушений и сахарного диабета [5,21]. В недавнем наблюдательном исследовании обнаружено, что сахарный диабет и/или артериальная гипертензия ассоциированы с развитием ФП [20]. При этом ассоциация сахарного диабета и артериальной гипертензии с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых

факторов риска и теряла свою значимость при учете индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment) - показателя инсулинорезистентности [74]. Представленные в исследовании данные позволили предположить, что не гипергликемия сама по себе, а именно инсулинорезистентность увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у пациентов сахарным диабетом и артериальной гипертензией [13,28].

Сведения о гендерных взаимоотношениях сахарного диабета и фибрилляции предсердий противоречивы [25]. Принимая во внимание тенденцию к увеличению продолжительности жизни и старению населения, сведения о стремительном распространении абдоминального варианта ожирения и ассоциированных с ним нарушений углеводного обмена, увеличении распространённости ФП с возрастом, необходимо уточнить, имеются ли гендерные различия при развитии этой аритмии у пациентов СД 2 [49].

Несмотря на то, что не установлено различий в длительности СД 2, больные с ФП в сравнении с больными без аритмии, имели не только худшие антропометрические и Эхо КГ параметры, но и худшие метаболические показатели [53]. Так, и у мужчин, и у женщин с СД 2 и ФП в сравнении с пациентами без аритмии отмечены большая окружность талии, выявлен неблагоприятный липидный спектр: снижение ЛПВП у обоих полов, а у женщин и более значительная гипертриглицеридемия; установлена большая инсулинорезистентность, более высокий уровень инсулина, более значительное снижение чувствительности к инсулину – у мужчин с ФП [54].

Некоторые авторы считают, что ФП у мужчин и женщин с СД 2 происходит с разной частотой, и что мужчины страдают чаще [25], а другие авторы напротив, что среди больных с фибрилляцией и сахарным диабетом встречается больше женщин молодого возраста [50].

У больных с СД 2 и ФП выявлен более высокий уровень суточной альбуминурии, у женщин — значимое снижение СКФ [38]. При инсулинорезистентности и нарушениях углеводного обмена различной степени предполагается воздействие на структуру миокарда свободных жирных кислот, инсулиноподобного фактора роста, конечных продуктов неферментативного гликозилирования, которые усугубляют ремоделирование миокарда [9, 61].

Более выраженные метаболические изменения у пациентов с ФП, выявленные в исследовании, сопровождались и структурными изменениями миокарда: так у представителей обоих полов выявлена дилатация левого предсердия, увеличение конечного систолического объема левого желудочка, у женщин с ФП выявили большее увеличение индекса массы миокарда левого желудочка и преобладание пациенток с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка [56].

### *1.2.1 Причины развития фибрилляции предсердий при сахарном диабете*

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 ФП при СД 2 [9].

В последнее десятилетие XX века было обнаружено, что наружная сарколемальная мембрана миокардиоцита включает в себе сложный комплекс медиаторов, одновременно участвующих как в регуляции поступления глюкозы в клетку, так и в формировании электролитных потоков, исходящих и проникающих внутрь кардиомиоцита и формирующих как потенциал действия миокардиальной клетки, так и периоды ее электрической рефрактерности [30]. Этот сложный комплекс включает в себя ряд рецепторов, ионных каналов, а также внутримембранные структуры, важнейшим из которых является фосфоинозитоловый механизм [37].

Этот своеобразный глюкозотранспортный механизм может активироваться или при связи инсулина с клеточным рецептором, или при воздействии определенных препаратов сульфаниламочевинны с клеточным компонентом фосфолипазы С. Возникающий при этом диацилглицерол, стимулируя пируваткиназу С, увеличивает в клетке доступность транспортных переносчиков глюкозы и таким образом способствует поступлению глюкозы внутрь кардиомиоцита [47]. Кроме того, активация этого медиаторного пути влечет за собой изменение состояния ряда ионных каналов сарколеммы. В первую очередь это  $K^+$ -АТФ-зависимые каналы, играющие важнейшую роль в правильном формировании потенциала действия миокардиальной клетки [62]. От состояния фосфоинозитолового обмена сарколеммальной мембраны зависит также состояние внутриклеточного  $Ca^{++}$ -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 [52]. Отсутствие инсулина или состояние инсулинорезистентности резко нарушает не только поступление глюкозы внутрь миоцита, но и дезинтегрирует электрофизиологическую деятельность его ионных каналов. Это процесс получил название электрофизиологического ремоделирования ионных каналов [10,11].

При сравнении субстрата ФП у больных с сахарным диабетом 2-го типа ( $n=26$ ) и без СД ( $n=27$ ) выявлены замедление внутрисердечного проведения, повышение уязвимости предсердий и более выраженное ухудшение диастолической функции левого желудочка в первом случае [57].

Риск развития ФП повышен у пациентов с СД 2-го, но не 1-го типа, поэтому предполагается, что аритмии способствует не собственно гипергликемия, а инсулинорезистентность [51].

Говоря о механизмах, связывающих одновременное наличие СД 2 и ФП, необходимо обязательно упомянуть т.н. структурное ремоделирование

миокарда предсердий [60]. Так, исследование Т. Kato и соавт. показало, что развивающийся при СД 2 интерстициальный фиброз, приводящий к нарушениям межпредсердной проводимости, является важнейшим субстратом для появления ФП у этих пациентов [36]. Другим важным механизмом появления ФП может быть развитие оксидативного стресса в тканях и органах вследствие гипергликемии и накопления конечных продуктов гликирования [77]. Можно также утверждать, что и другие аспекты, связанные с наличием диабета, способствуют развитию предпосылок для появления и сохранения ФП. Это и развитие эндотелиальной дисфункции, и более активная выработка провоспалительных медиаторов, и повышение активности компонентов ренин-ангиотензиновой системы [31, 73]. Все эти изменения в той или иной степени способствуют структурному, электрическому и электромеханическому ремоделированию миокарда предсердий, что в итоге становится базисом для ФП [61].

Непосредственно дисбаланс уровня глюкозы в крови при СД 2 способствует не только развитию ФП, но и более осложненному течению аритмии [13]. Известно, что более высокое значение гликированного гемоглобина (Hb A1c) при СД 2 связано с более высоким риском развития рецидива ФП после проведения процедуры абляции [58].

Диабет ассоциирован не только с развитием ФП, но и с худшими исходами у пациентов с ФП. Так, например, в большом наблюдательном исследовании I. Klem и соавт. было показано, что 10-летний риск смерти, или инсульта, или другой тромбоэмболии при ФП у пациентов с диабетом был значимо выше, чем у пациентов без диабета [53]. Пациентов с ФП на фоне сочетания ИБС и СД 2 отличало и более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ по сравнению с таковой у обследованных без СД 2. В первом случае, как правило, отмечался псевдонормальный тип диастолической дисфункции, во втором — с замедленной релаксацией [19].

У здоровых людей по мере старения наблюдается накопление триглицеридов в миокарде; аналогичный процесс выявляется у больных СД 2, отражая «преждевременное старение сердца». Накопление триглицеридов механически нарушает функцию миокарда [54]. Кроме того, оно приводит к аккумуляции кардиотоксичных промежуточных продуктов липидного обмена, усиливающих апоптоз, нарушению структуры и функции митохондрий, снижению концентрации аденозинтрифосфата в саркомерах, нарушению транспорта кальция, а в итоге — к ухудшению диастолической функции миокарда [46]. Гликозилирование тканевых белков в условиях стойкой гипергликемии приводит к разрастанию коллагена в миокарде [72].

Нарушение диастолической функции ЛЖ у больных СД 2 может быть связано с ухудшением функции эндотелия и повышением нагрузки на сердце в условиях эндогенной гиперинсулинемии и вторичной активации симпатической нервной системы, а не только с обусловленным СД 2 нарушением метаболизма миокарда [7]. Диастолическая дисфункция ЛЖ способствует увеличению нагрузки на левое предсердие, структурным и электрофизиологическим изменениям в нем, предрасполагающим к ФП [50].

СД 2, вызывая ремоделирование парасимпатической и гетерогенной симпатической иннервации предсердий, приводит к нарушению реполяризации желудочков сердца за счет снижения тонуса вегетативной нервной системы. В связи с этим у данных больных чаще возникают учащение ритма сердца [61].

Некоторые авторы также предполагают, что причиной появления ФП при СД 2-го типа послужила диабетическая кардиомиопатия и кардиальная автономная нейропатия [63].

Таким образом, коморбидность СД 2 и ФП вызывает значительные нарушения функций и структуры сердца. А так, как у каждого 5 пациента с ФП наблюдается СД 2 и они чаще всего представляют собой людей молодого трудоспособного возраста, следует проводить раннее выявление,

диагностику данных заболеваний: определение гликозилированного гемоглобина, проведение глюкозотолерантного теста для дальнейшей ранней коррекции лечения и профилактики дальнейших тяжелых осложнений [10,75].

### *1.2.2 Осложнения фибрилляции предсердий при сахарном диабете*

Наличие СД 2 при ФП ассоциировалось с увеличением риска инсульта и развития сердечной недостаточности почти на 70%, риска сердечно-сосудистой смерти на 77% и риска смерти от любых причин на 61% [48]. Важнейшим аспектом, связанным с плохим прогнозом у пациентов с СД 2 (независимо от наличия у них ФП), является прогрессирующее снижение функции почек при долгосуществующем диабете. Связанное с микро и макроваскулярной дисфункцией при СД 2 ухудшение функции почек является независимым предиктором более ранних и более частых тяжелых, в том числе смертельных, осложнений [38].

Так, крупный регистр Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (n = 15 046,  $\geq 20$  лет) показал прямую связь заболевания почек при СД 2 с 10-летними смертельными исходами. Так, у пациентов без СД 2 и почечной дисфункции показатель 10-летней сердечно-сосудистой смерти составил 3,4%, у пациентов с СД 2, но без почечной дисфункции – 6,7%, а у пациентов и с СД 2, и с почечной дисфункцией – 19,6%. С другой стороны, почечная дисфункция является фактором, значительно ухудшающим прогноз у пациентов с ФП именно за счет осложнений, типично связанных с ФП, – тромбоемболий [65]. Об этом свидетельствует то, что диабет, являясь независимым фактором риска развития инсульта или иных тромбоемболических осложнений, участвует в формировании прогностической шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (в виде литеры «D») [71]. Использование этой шкалы у пациентов с неклапанной ФП обязательно для выбора показаний к началу антикоагулянтной терапии, и согласно современным клиническим руководствам наличие хотя бы одного балла по

CHADS2-VASc требует лечения антикоагулянтами [17]. Характеризуя пациентов с СД 2 и пациентов без СД 2, авторы отмечают, что пациенты с СД 2 были значимо моложе и реже перенесли инсульт в прошлом, однако у них чаще отмечался избыток массы тела, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, чаще была персистирующая форма ФП [66].

Таким образом, больных с фибрилляцией предсердий на фоне сахарного диабета 2-го типа отличают замедление проведения по предсердиям, сопровождающееся повышенной их уязвимостью при электростимуляции, и сравнительно более тяжелая диастолическая дисфункция, формирующие субстрат аритмии [76].

### *1.3 Лечение фибрилляции предсердий у больных с сахарным диабетом*

На фоне СД 2 особенно часто возникают пароксизмальная и персистирующая (устойчивая) формы ФП [64].

Лечение пароксизмальной и персистирующей (устойчивой) формы мерцательной аритмии преследует следующие цели [22]:

- восстановление синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов или электроимпульсной терапии;
- предупреждение (профилактика) рецидивов ФП после восстановления синусового ритма;
- профилактика тромбоэмболических осложнений.

Достижение нормогликемии и аглюкозурии – важное условие успешного лечения ФП у больных СД 2. Если это не удаётся, то следует стремиться к максимально возможной нормализации углеводного обмена [37].

Среди препаратов, которые используются для контроля ЧСС при ФП, наиболее предпочтительными, по-видимому, являются блокаторы медленных кальциевых каналов дилтиазем и верапамил. Эти препараты не оказывают

отрицательного влияния на углеводный обмен и, в целом, удовлетворительно переносятся больными СД 2 [41].

Кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, в частности метопролол, необходимо использовать у больных СД при развитии у них ишемической болезни сердца.

Дофетилид – один из лучших и наиболее эффективных препаратов для лечения фибрилляции предсердий, в том числе и у больных СД 2. Для кардиоверсии препарат назначают по 0,5 мг 2 раза в день. Такая же доза является поддерживающей. Требуется уменьшение дозы при наличии почечной патологии, в том числе у больных СД 2 [45].

У пациентов с ФП, не получающих антикоагулянты, относительный риск развития нарушения мозгового кровообращения был равен 1,7. Антитромботическая терапия способна предотвратить инсульт у пациентов с ФП, тем не менее выбор антитромботического ЛС зависит от оценки соотношения пользы от профилактики инсульта и абсолютного риска кровотечения. Действительно, польза от антикоагулянтной терапии ЛС для приема внутрь больше, чем от использования ацетилсалициловой кислоты.

Для этих целей предложена шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Если число баллов более одного, больному показано назначение варфарина. При назначении варфарина следует проводить контроль состояния коагуляционного гемостаза [67]. Лечение варфарином безопасно, если международное нормализованное отношение находится в пределах от 2,0 до 3,0. Это имеет важное значение для больных СД 2, ибо они склонны к развитию интракраниальных геморрагических осложнений [50].

Таким образом, лечение больных с ФП и СД 2 требует особой внимательности и особой строгости, особенно в использовании орального антикоагулянта, т.к. риск осложнений у этих пациентов гораздо выше, чем у пациентов без СД 2 [43].

## ***Глава 2. Материалы и методы исследования***

### **2.1. Общая характеристика обследованных пациентов**

Исследование было проведено на базе кардиологического отделения «Городской Покровской больницы». Исследовались 100 человек, из них 56 мужчин и 44 женщин. Рассматривались 2 группы: основная – больные с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом, и 30 человек группы сравнения.

Критерии включения: наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ХСН, ОНМК, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий.

В группу сравнения включали пациентов с ФП, не имеющих сахарный диабет.

Критериями исключения являлись пациенты моложе 40 лет, трепетание предсердий, сахарный диабет 1-го типа.

### **2.2. Методы исследования**

#### **2.2.1. Общая характеристика (анамнестические данные пациентов)**

У пациентов осуществляли сбор жалоб, оценивали анамнез заболевания и анамнез жизни, изучали амбулаторные карты и данные лабораторных исследований. СД 2 типа установлен в соответствии с критериями ВОЗ. ФП устанавливали по характерным ЭКГ признакам: замещение предсердных зубцов Р волнами фибрилляции (f) различных размеров и формы, сопровождающихся неритмичными сокращениями желудочков.

## 2.2.2. Общефизикальные данные

Исследовали антропометрические параметры – рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) высчитывался по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$  (таблица 1).

Таблица 1

### Классификация ожирения

Степень ожирения	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ/ОБ	Метаболический фенотип
Нормальный вес	< 25	≤ 0,9 (муж) ≤ 0,85 (жен)	МЭФ*
		> 0,9 (муж) > 0,85 (жен)	МНЭФ**
Избыточный вес	25–29,9	≤ 0,9 (муж) ≤ 0,85 (жен)	МЭФ
		> 0,9 (муж) > 0,85 (жен)	МНЭФ
Ожирение, степень 1	30–34,9	≤ 0,9 (муж) ≤ 0,85 (жен)	МЭФ
		> 0,9 (муж) > 0,85 (жен)	МНЭФ
Ожирение, степень 2	35–39,9	≤ 0,9 (муж) ≤ 0,85 (жен)	МЭФ
		> 0,9 (муж) > 0,85 (жен)	МНЭФ
Ожирение, степень 3	≥ 40	≤ 0,9 (муж) ≤ 0,85 (жен)	МЭФ
		> 0,9 (муж) > 0,85 (жен)	МНЭФ

## 2.2.3. Общеклиническое обследование

Использовали лабораторные методы исследования: для диагностики нарушений углеводного обмена определяли содержание глюкозы через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы. За нормальные значения глюкозы, определяемые через 2 часа после ПТТГ, принимали менее 5,5 ммоль/л. Определяли также показатели креатинина (мкмоль/л). Общий холестерин (ОХ, ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л) определяли стандартным ферментативным методом.

Нормальные значения исследуемых показателей соответствовали международным рекомендациям. Оценка класса хронической сердечной недостаточности проводилась по результатам 6-минутного теста, расчет среднего артериального давления проводился по формуле: АДср. = [(АДсист.-АДдиаст.) ÷ 3] + АДдиаст., где АДср., АДсист., АД диаст. – среднее, систолическое и диастолическое артериальное давление (в мм рт.ст.).

#### **2.2.4. Статистический анализ**

Статистическая обработка персональных данных осуществлялась с помощью программ GraphPadPrism 6 (GraphPadSoftware, США) и Microsoft Excel 14.0 (США).

Полученные данные обрабатывали с использованием непараметрических методов. Проводилась оценка среднего арифметического и стандартной ошибки среднего значения.

Оценку межгрупповых различий значений осуществляли с помощью теста Манна-Уитни.

Для корреляционного анализа рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена в случае выявления ненормального распределения хотя бы одного из исследуемых признаков.

Соответствие распределений в анализируемых выборках нормальному проверялось при помощи критерия Д'Агостино-Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### *Глава 3. Результаты исследования.*

#### **3.1. Общая характеристика (анамнестические данные пациентов)**

Первая группа – 70 человек: 47% мужчин, 53% женщин имели сочетание фибрилляции предсердий с сахарным диабетом 2-го типа (рис. 1).

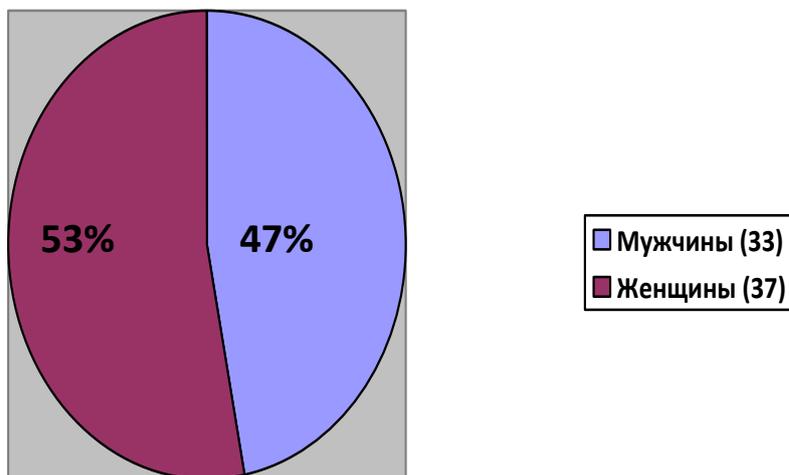


Рисунок 1 - Распределение по полу в основной группе

Группу сравнения составили 30 стационарных пациентов: 76% мужчин, 24% женщин, не имеющих сахарный диабет 2-го типа (рис. 2).

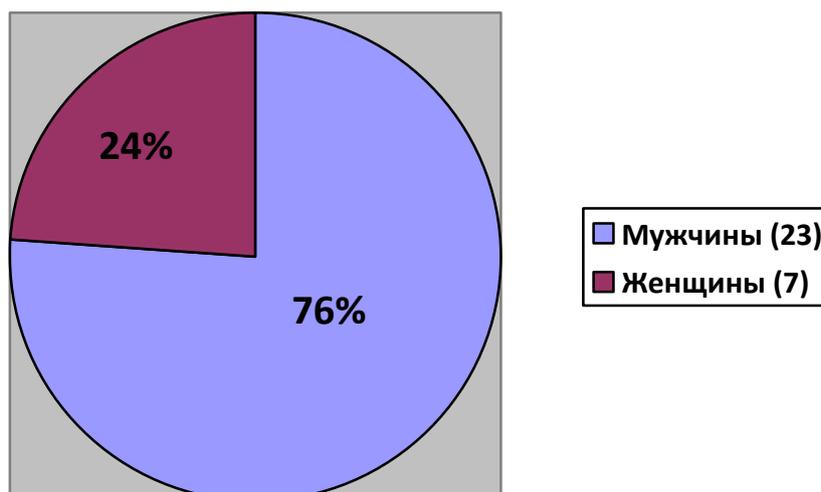


Рисунок 2 - Распределение по полу в группе сравнения

При сборе анамнеза пациентов обеих групп оценивались такие симптомы как [18]:

- сердцебиение
- обморок
- головокружения
- одышка
- утомляемость
- дискомфорт в груди

В результате полученных данных было выявлено, что в первой группе частота встречаемости симптомов была выше, а именно: 28 пациентов отмечали учащенное сердцебиение (40%), обморок встречался у 4 человек (5,7%), головокружение было у 15 больных (21,4%), утомляемость наблюдалась у 19 пациентов (27,1 %), дискомфорт в груди регистрировался у 8 человек (11,4%), одышка при нагрузке и в покое – у 20 (28,6%) и 8 (11,4%), соответственно.

В группе сравнения были получены следующие данные: сердцебиение отмечали 8 человек (26,6%), обморок случался у 2 человек (6,6%), на головокружение жаловались 6 больных (19,9%), утомляемость наблюдалась у 7 пациентов (23,3%), дискомфорт в груди отмечался у 8 человек (26,6%), одышка при нагрузке и в покое – у 8 (26,6%) и 3(9,9%), соответственно (рис.3).

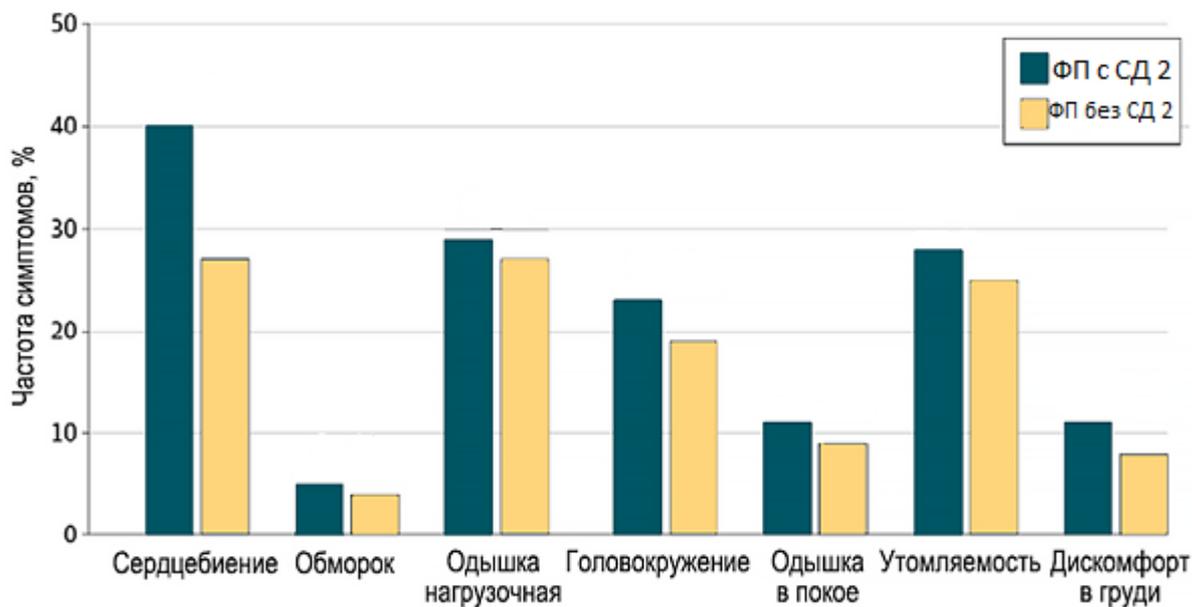


Рисунок 3 – Частота симптомов в обеих группах (%)

### 3.2. Общефизикальные данные

Для исследуемых двух групп пациентов были получены следующие средние значения данных объективного осмотра (таблица 2).

Средний возраст мужчин в первой группе пациентов 64 года, женщин - 63 года. В группе сравнения средний возраст мужчин составил 70 лет, а женщин 72 года (рис. 4).

В группе пациентов с ФП и СД 2 средний ИМТ у мужчин равен 29,78 кг/м<sup>2</sup>, женщин – 30,05 кг/м<sup>2</sup>. В группе сравнения средний ИМТ мужчин составил 25,18; а женщин 24,12 (рис. 5).

## Общезызыкальные данные

	<b>Пациенты с ФП и СД 2</b>	<b>Группа сравнения</b>
Средний возраст (лет)	65	74
Средний возраст мужчин (лет)	64	70
Средний возраст женщин (лет)	63	72
Средний рост (см)	169	168
Средний рост мужчин (см)	174	174
Средний рост женщин (см)	163	164
Средний вес (кг)	82	71
Средний вес мужчин (кг)	80	73
Средний вес женщин (кг)	82	63
Средний ИМТ	29,77	24,61
Средний ИМТ мужчин	29,78	25,18
Средний ИМТ женщин	30,05	24,12

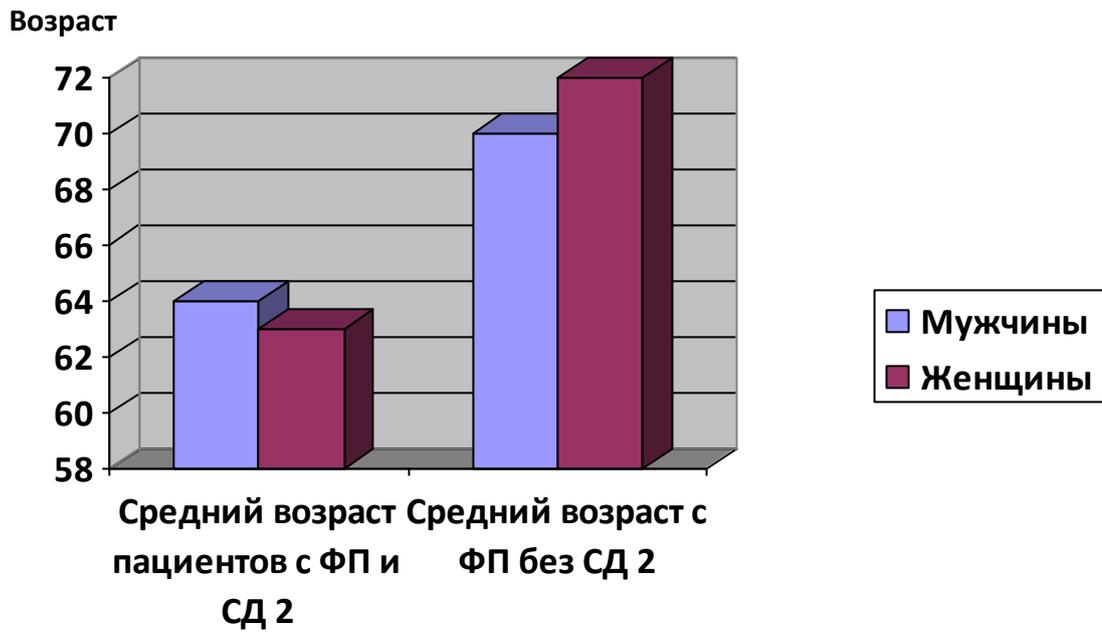


Рисунок 4– Средний возраст пациентов основной группы и группы сравнения (лет)

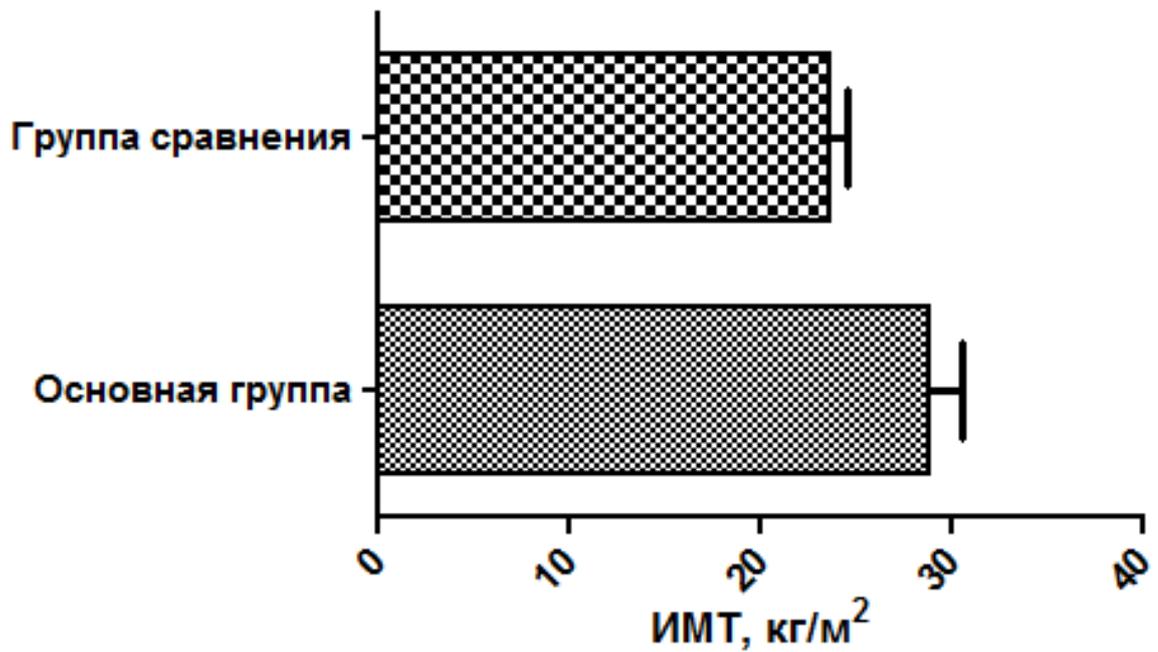


Рисунок 5 – Индекс массы тела пациентов основной группы и группы сравнения (кг/м<sup>2</sup>)

### 3.3. Общеклиническое обследование

В результате исследования клинических и биохимических анализов крови пациентов из первой группы получены следующие данные (таблица 3).

Таблица 3

#### Общеклиническое обследование

	Пациенты с ФП и СД 2	
	Количество человек	%
Артериальная гипертензия	65	92,9
ХСН	45	64,3
ОНМК	48	68,6
Инфаркт миокарда	40	57,1
Гиперхолестеринемия	50	71,4
↓ ЛПВП	47	67,1
↑ Креатинина	58	82,9

Артериальная гипертензия у пациентов первой группы встречалась у 65 из 70 исследуемых пациентов (92,9%).

АГ среди людей из группы сравнения встречалась у 17 (56,7%) из 30 человек (рис. 6).

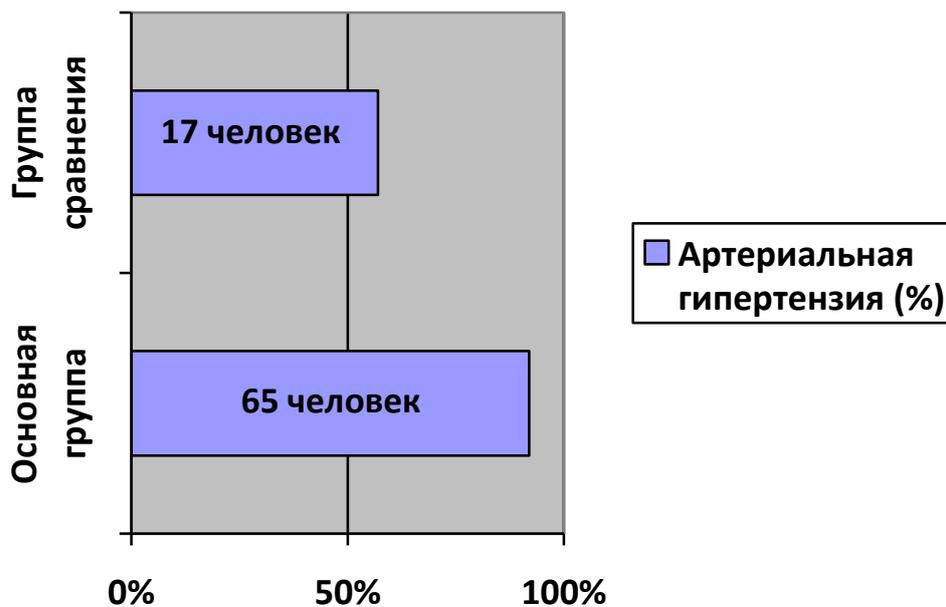


Рисунок 6 – Синдром артериальной гипертензии

Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с ФП и СД 2 встречалась у 45 из 70 исследуемых пациентов (64,3%).

ХСН среди людей из группы сравнения встречалась у 15(50%) из 30 человек (рис. 7).

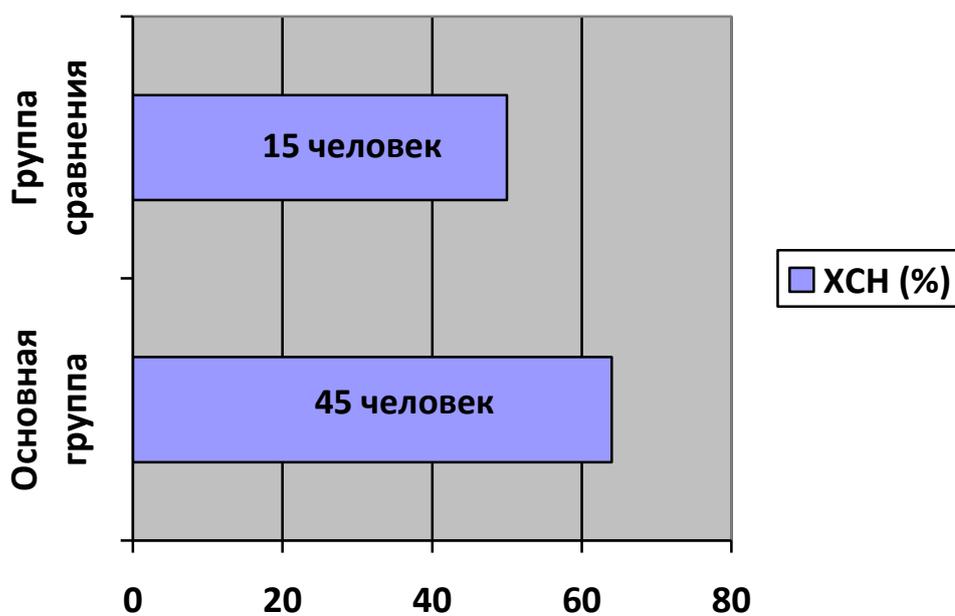


Рисунок 7 – Хроническая сердечная недостаточность у пациентов 2х групп

Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе у пациентов с ФП и СД 2 встречалась у 48 из 70 исследуемых пациентов (68,6%).

ОНМК среди людей из группы сравнения встречалась у 12 (40%) из 30 человек (рис. 7).

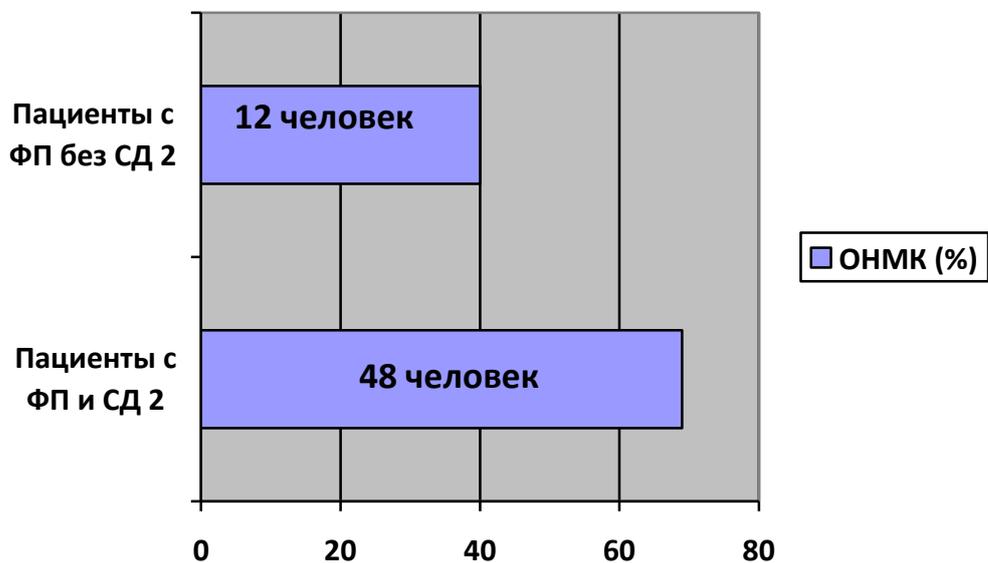


Рисунок 7 – ОНМК у пациентов обеих групп

Инфаркт миокарда в анамнезе у пациентов 1 группы встречалась у 40 из 70 исследуемых пациентов (57,1%), а среди людей из группы сравнения встречалась у 12 (40%) из 30 человек (рис. 8).

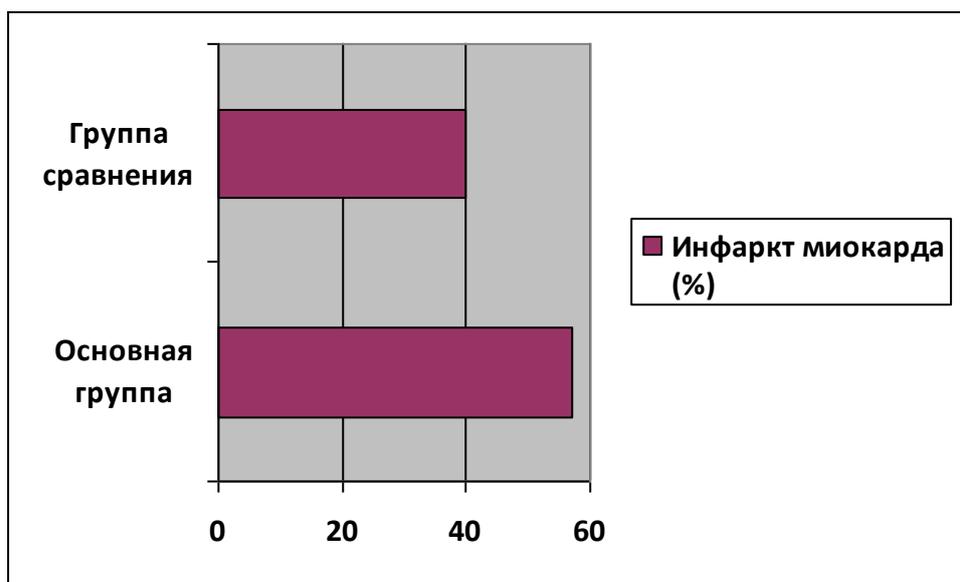


Рисунок 8 – Инфаркт миокарда в 2х группах

При исследовании уровня глюкозы у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом 2-го типа было выявлено, что у 8 человек колебания уровня глюкозы в течение заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа 3-4 ммоль/л (11,4 %), у 12 человек – 5-6 ммоль/л (17,1%), 7-8 ммоль/л у 13 пациентов (18,6%), 9-10 ммоль/л отмечено у 17 человек (24,3%) и >10 ммоль/л у 20 пациентов (28,6%) (рис.9).

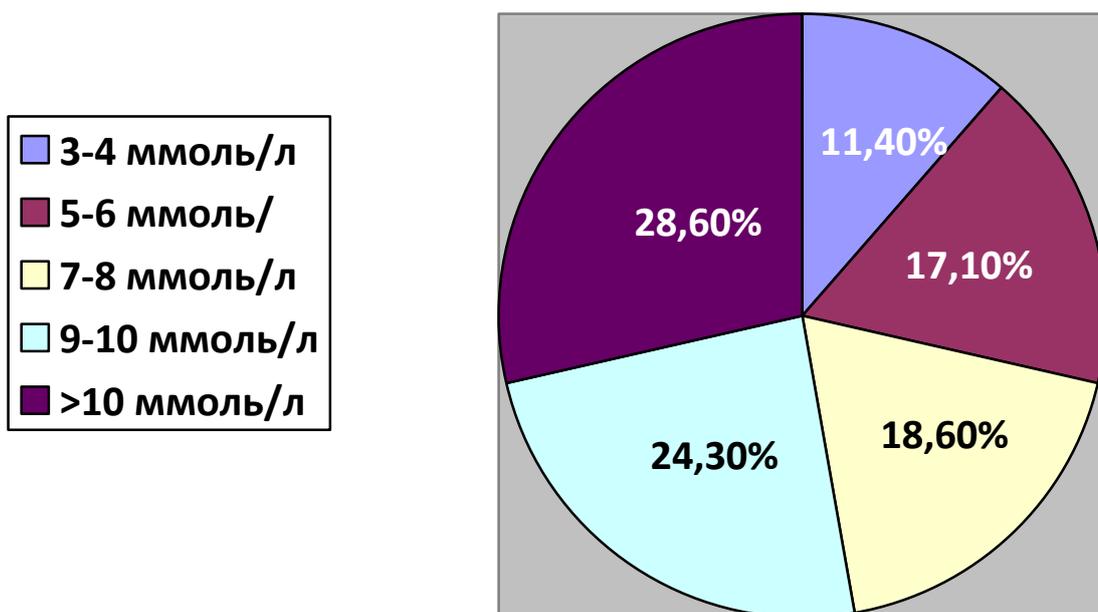


Рисунок 9 - Колебания уровня глюкозы у пациентов с ФП и СД 2 (%)

При исследовании уровня креатинина в биохимическом анализе крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом 2-го типа было выявлено 58 человек (82,9%) с повышенным значением этого показателя. При этом уровень 130-140 мкмоль/л наблюдался у 10 пациентов (17,2%), 140-150 мкмоль/л было у 20 (34,5%), 150-160 мкмоль/л у 16 (27,6%) и > 160 мкмоль/л у 12 человек (20,7%) (рис.10).

В группе сравнения изменение уровня креатинина не наблюдалось.

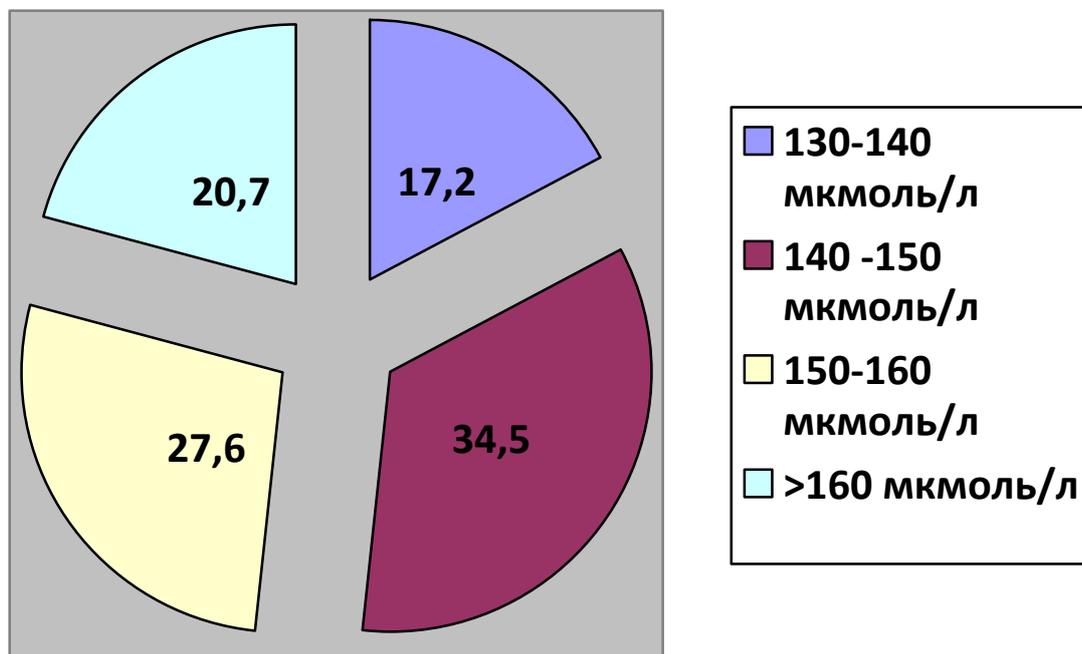


Рисунок 10 – Показатели креатинина у пациентов с ФП и СД 2 (%)

Исследование уровня холестерина у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа показало, что 50 человек из 70 исследуемых имели повышенные значения этого показателя. В результате 25 человек имели уровень ОХ 6-7 ммоль/л (50%), у 15 человек было 7-8 ммоль/л (30%) и у 10 - > 8 ммоль/л (20%) (рис. 11). В группе сравнения только у 8 человек (26,7%) из 30 были выявлены отклонения значений ОХ от нормы (рис.12).

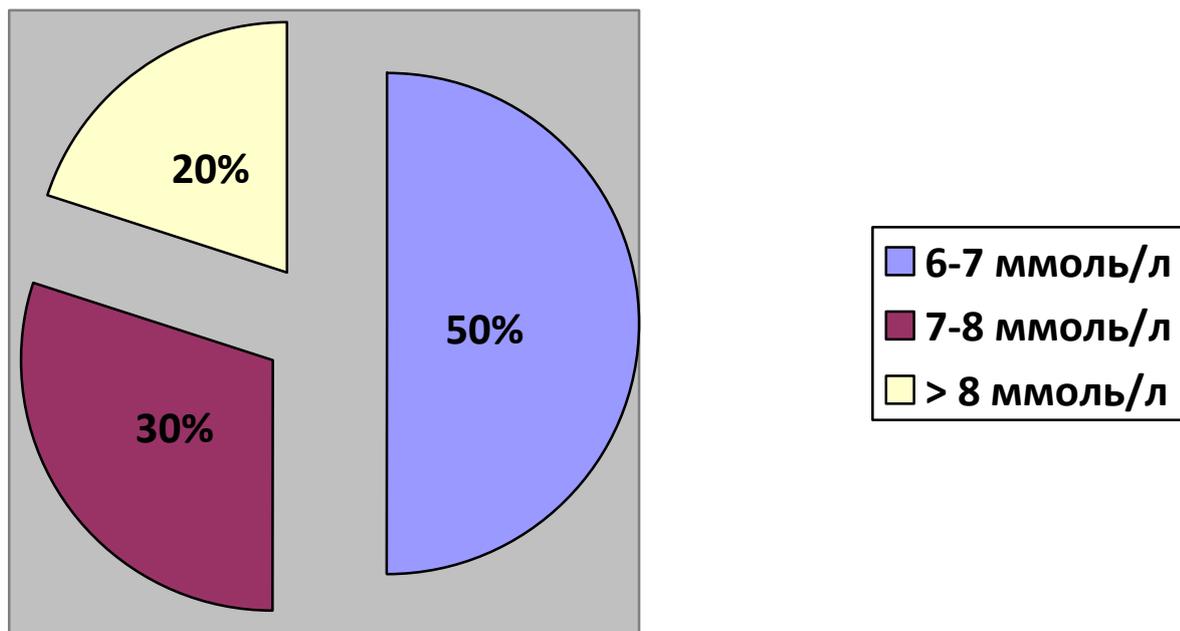


Рисунок 11 – Показатели уровня ОХ у пациентов основной группы (%)

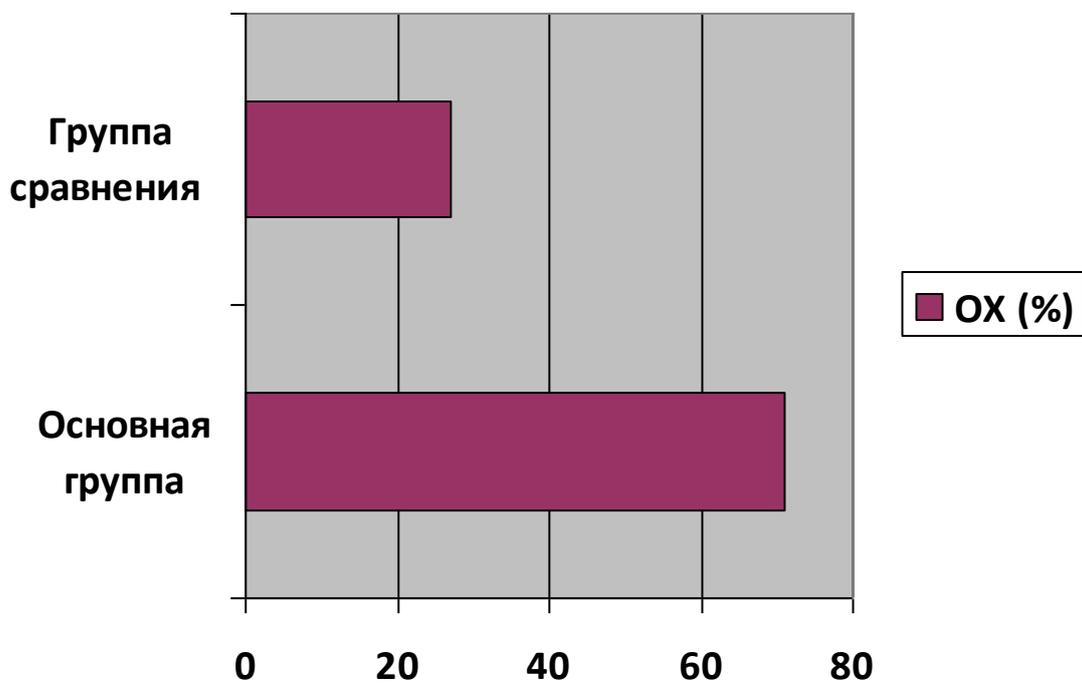


Рисунок 12 – Уровень ОХ в обеих группах (%)

Исследование уровня липопротеинов высокой плотности у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа показало, что 47 человек из 70 исследуемых имели снижение этого показателя (67,1%). В результате из 20 мужчин 10 имели уровень ЛПВП 0,6-0,7 ммоль/л (50%), у 6 человек было 0,5-0,6 ммоль/л (30%) и у 4 - < 0,5 ммоль/л (20%) (рис. 13).

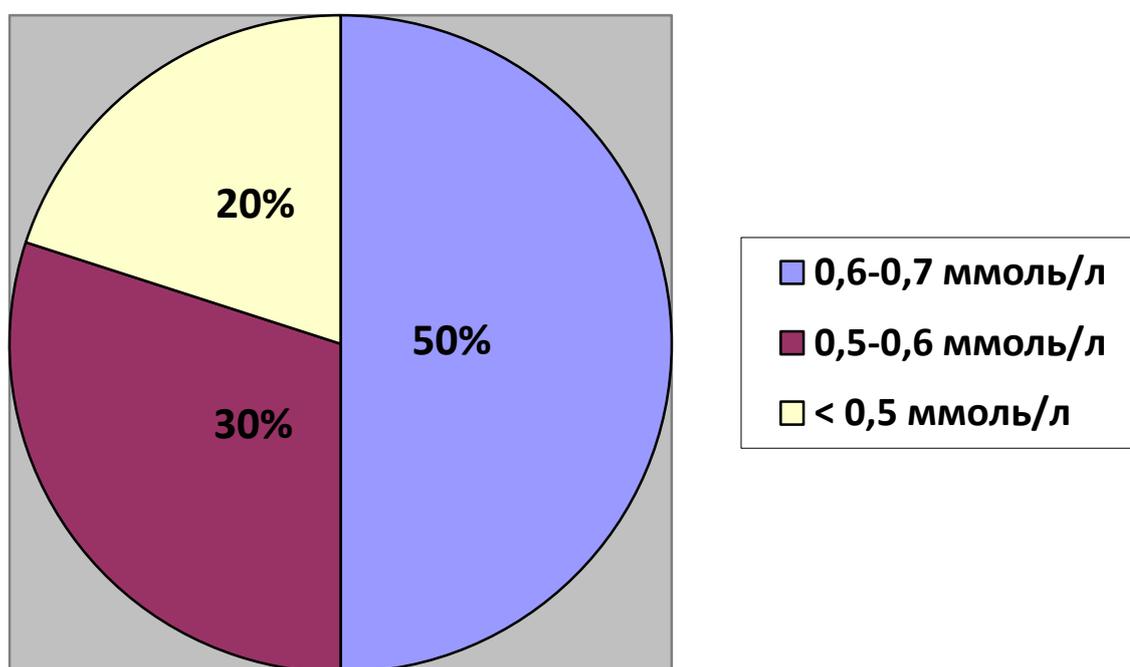


Рисунок 13 – Показатели ЛПВП у мужчин с ФП и СД 2 (%)

Уровень ЛПВП у 27 женщин имел следующие значения: у 12 пациенток было 0,8-0,86 ммоль/л (44,4%), у 9 отмечено 0,7-0,8 ммоль/л (33,3%) и у 6 - <0,7 ммоль/л (22,6%) (рис. 14).

В группе сравнения значения ЛПВП были в пределах нормы.

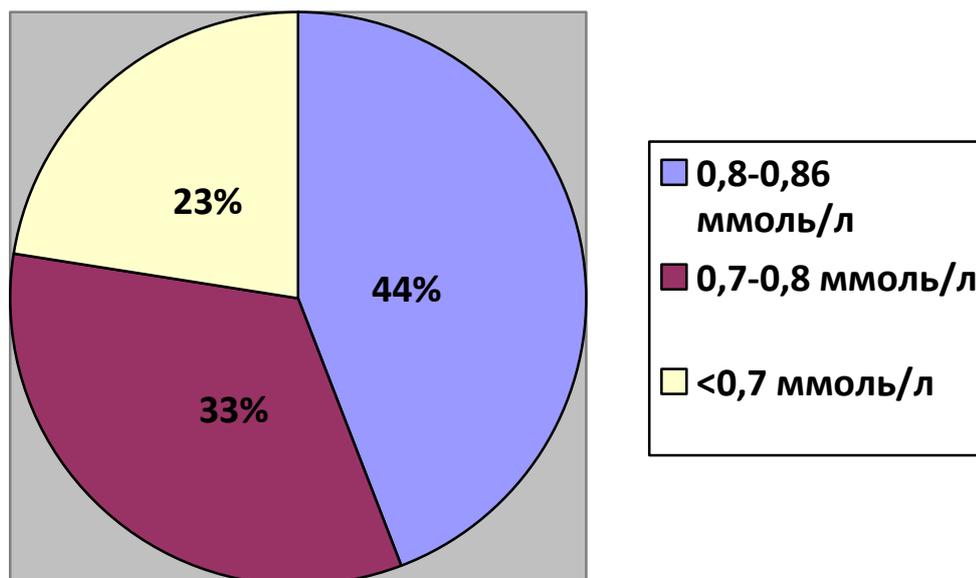
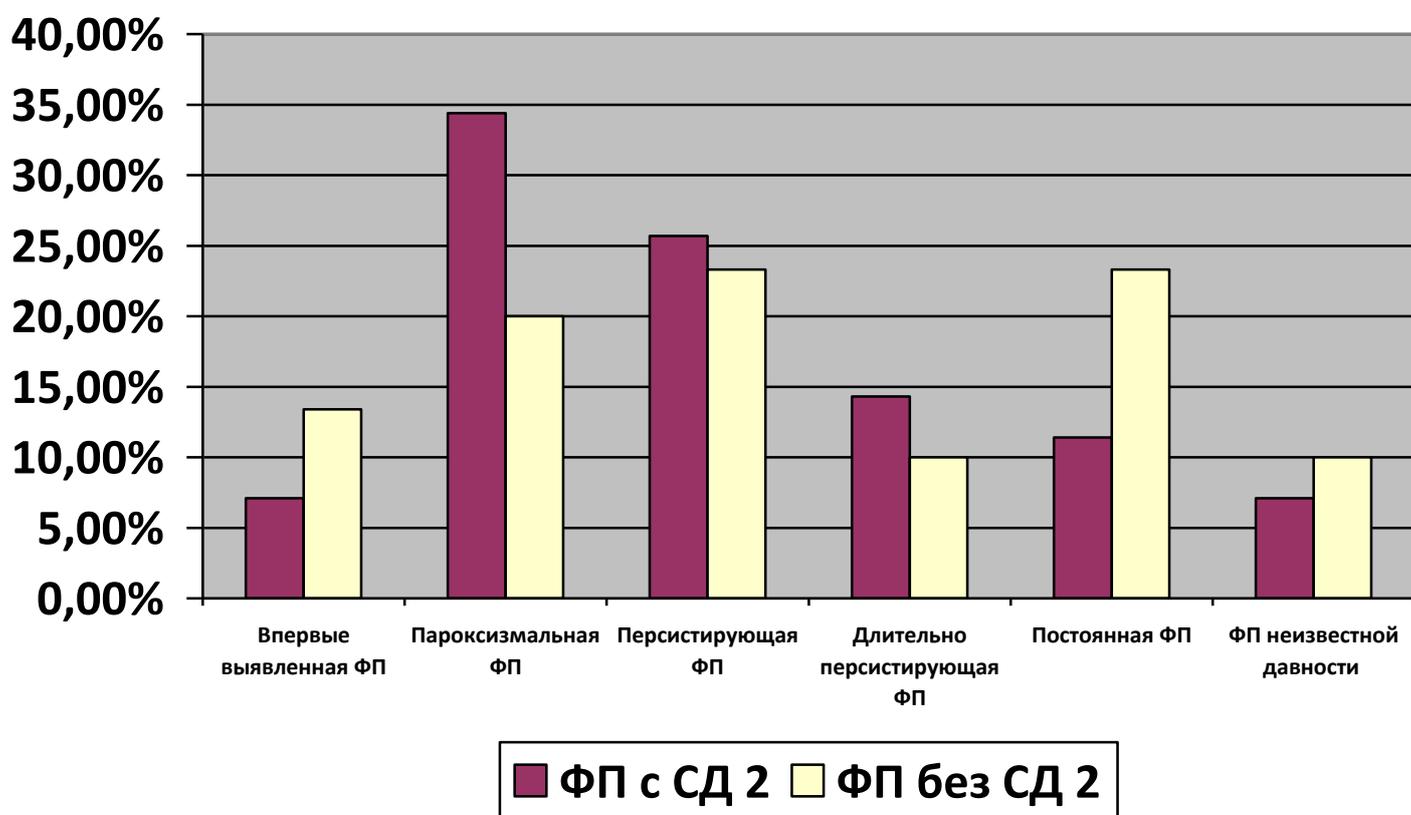


Рисунок 14 - Показатели ЛПВП у женщин с ФП и СД 2 (%)

При анализе результатов пациентов, имеющих в анамнезе фибрилляцию предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, было выявлено, что из 70 человек у 24 пароксизмальная форма ФП (34,4%), у 18 человек персистирующая форма (25,7%), у 10 - длительно персистирующая (14,3%), у 8 – постоянная форма (11,4%), впервые выявленная форма ФП у 5 человек (7,1%) , а также ФП неизвестной давности отмечено у 5 пациентов (7,1%).

В группе сравнения у пациентов были получены следующие данные: пароксизмальная форма ФП у 6 человек (20%), персистирующая форма у 7 (23,3%), у 3 - длительно персистирующая (10%), у 7 – постоянная форма (23,3%), впервые выявленная форма ФП у 4 человек (13,4%) , у 3 пациентов ФП неизвестной давности (10%) (рис. 15).

Рисунок 15 – Варианты течения ФП в обеих группах (%)



В процессе изучения анамнеза жизни и заболевания пациентов первой группы было выявлено, что количество случаев возникновения фибрилляции предсердий зависит от длительности течения СД 2.

В результате получены следующие данные (рис.16): у 10 пациентов длительность сахарного диабета 2-го типа < 5 лет (14,2%), у 22 человек СД 2 был длительностью >5-10 лет (31,4%) и у оставшихся 38 пациентов - >10 лет (54,4%).

Количество пациентов с ФП

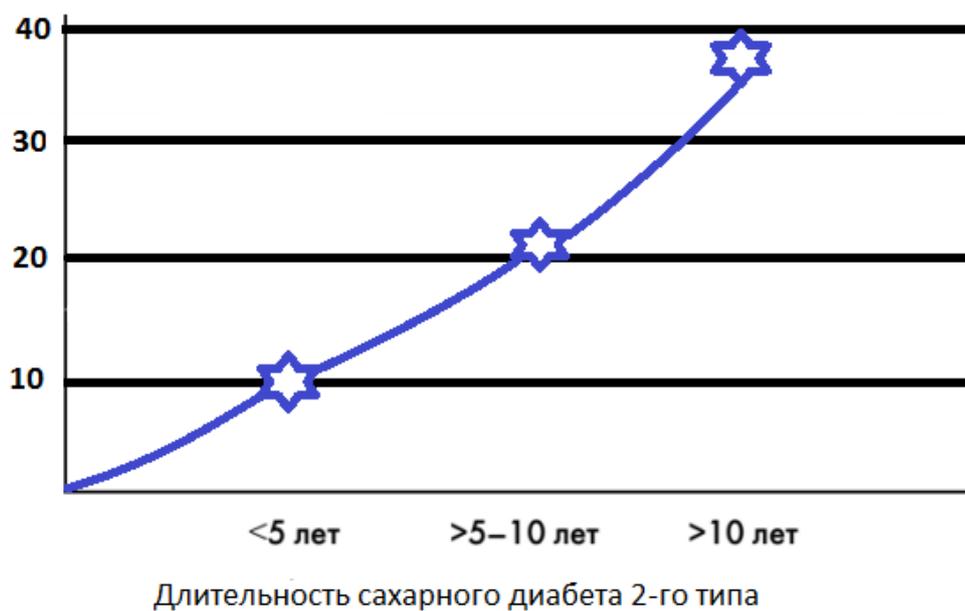


Рисунок 16 – Количество случаев ФП в зависимости от длительности СД 2

## *Заключение*

Изучив данные исследования, было выявлено, что средний возраст в первой группе у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа меньше, чем в группе сравнения, и равно 65 лет и 74 года, соответственно. У мужчин при этом средний возраст 64 года в 1 группе и 70 лет во второй группе. У женщин – 63 года и 72 года соответственно. Следовательно, можно утверждать, что ФП без СД 2 развивается у пациентов старше 70 лет, а при сочетании с сахарным диабетом 2-го типа у лиц младше, так как СД 2 играет определяющую роль в развитии и поддержании ФП в более молодом возрасте.

Вес в двух группах также отличался. Пациенты в первой группе весили намного больше, чем в группе сравнения. Средний вес был 82 кг и 71 кг соответственно. ИМТ также в группах отличался. Это позволяет сделать заключение, что для лиц с диабетом, имеющих часто сопутствующее ожирение, характерна высокая частота развития обструктивного апноэ, которое в свою очередь способствует развитию ФП.

Синдром артериальной гипертензии чаще выявлялся у пациентов с ФП и СД 2, что доказывают данные исследования, представленные на рисунке 6. Таким образом, можно согласиться с данными литературы [5], что сочетание сахарного диабета 2-го типа и АГ увеличивают частоту развития ФП и осложняют её клиническое течение.

Оценивая данные исследования, было выявлено, что не только артериальная гипертензия чаще регистрируется при сочетании ФП с СД 2, но и хроническая сердечная недостаточность, что показано на рисунке 7, которая ухудшает клиническое течение фибрилляции предсердий и качество жизни таких пациентов. Это связано с тем, что концепция диабетической кардиомиопатии основывается на наличии комплекса

диабет-ассоциированных факторов, ведущих к изменениям на молекулярном и клеточном уровнях. Накапливаясь, эти изменения приводят к структурным и функциональным нарушениям сердца, которые в конечном счете манифестируют развитием ХСН [1,12].

В мировой литературе описывается, что частым осложнением фибрилляции предсердий является тромбоэмболия [18]. Так, например, в большом наблюдательном исследовании I. Klem и соавт. было показано, что 10-летний риск смерти, или инсульта, или другой тромбоэмболии при ФП у пациентов с диабетом был значимо выше, чем у пациентов без диабета (7% за год vs. 4% за год). Данное исследование также показало, что клиническое течение ФП у пациентов с СД 2 осложняется частым развитием ОНМК и инфаркта миокарда, что было выявлено у пациентов при изучении анамнеза жизни [69].

Показатели креатинина у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом 2-го типа, полученные в ходе исследования, отличаются от таковых в группе сравнения. Практически все пациенты имеют увеличение этого параметра, что свидетельствует о нарушении функции почек. Это объясняется тем, что важнейшим аспектом, связанным с плохим прогнозом у пациентов с СД 2 и ФП, является прогрессирующее снижение функции почек при долго существующем диабете. Связанное с микро и макроваскулярной дисфункцией при СД ухудшение функции почек является независимым предиктором более ранних и более частых тяжелых, в том числе смертельных, осложнений. В результате почечная дисфункция является фактором, значительно ухудшающим клиническое течение и прогноз у пациентов с ФП именно за счет осложнений, типично связанных с ФП, – тромбоэмболий [48,65].

В данном исследовании рассматривались показатели холестерина и ЛПВП в обеих группах. В группе сравнения значимых отклонений от нормы не было, а вот в основной группе было выявлено повышение значения ОХ и снижение ЛПВП. Это подтверждает, что высокий уровень ОХ одновременно со снижением уровня ЛПВП является одним из факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП и СД 2 типа, что также утяжеляет клиническое течение у данных больных.

В результате проведенной работы были получены данные, в большей степени подтверждающие достоверность того факта, что сахарный диабет 2-го типа является независимым фактором развития фибрилляции предсердий [60]. Непосредственно дисбаланс уровня глюкозы в крови при СД 2 способствует более осложненному течению аритмии.

Таким образом, сочетание ФП и СД 2 ассоциируется с увеличением тромбоэмболий, приводящие к инсульту или инфаркту миокарда, с развитием хронической сердечной недостаточности, с ранним возникновением аритмии, в отличие от обычного её течения, с большим риском ожирения у пациентов, а также с нарушением функции почек. Это и является особенностью клинического течения фибрилляции предсердий у больных с сахарным диабетом.

## ***Выводы***

- 1) На основании данных исследования можно сделать вывод, что чаще при сахарном диабете 2-го типа возникают пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий.
- 2) Частота встречаемости фибрилляции предсердий прямо пропорциональна длительности течения СД 2. Сахарный диабет ассоциируется с 40% повышением риска развития ФП, и этот риск тем выше, чем более длительно протекает СД 2 и чем хуже осуществляется контроль гликемических показателей.
- 3) Развитие ФП у представителей обоих полов с СД 2 происходит в условиях значительных нарушений углеводного и липидного обменов, поражения почек. Очевидно, за счёт высокой инсулинорезистентности мужчины с СД 2 имеют больше шансов для развития ФП в более молодом возрасте, чем женщины. Доминирование женщин среди пациентов с СД 2 и общий фактор риска развития ФП, а именно инсулинорезистентность, сглаживают половые различия, что и доказывает данное исследование.
- 4) Следует помнить, что в 20-30% случаев ФП протекает бессимптомно, не вызывая никаких ощущений. Обнаружение такой формы происходит обычно случайно, что отличается от сочетанного проявления аритмии с СД 2. В результате эти два заболевания повышают частоту встречаемости симптомов фибрилляции предсердий, что намного ухудшает качество жизни человека.

## *Практические рекомендации*

1. В алгоритм обследования больных с фибрилляцией предсердий рекомендовано включать исследование уровня глюкозы для предупреждения наиболее опасных осложнений при сочетанной патологии.
2. Выявление фибрилляции предсердий у больных СД является показанием к наиболее агрессивной коррекции у них сердечно-сосудистых факторов риска.
3. Суммируя все, что было написано выше о пациентах, у которых ФП сочетается с СД, нужно сказать, что их лечение требует особой внимательности и особой строгости, особенно в использовании орального антикоагулянта, т.к. риск осложнений у этих пациентов гораздо выше, чем у пациентов без СД.

## *Список литературы*

1. Аблина К.Н., Какорин С.В. Острый коронарный синдром и хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным кардионейропатией // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2015.
2. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия и сахарный диабет //МС.2011.
3. Александров Ан.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия:новый лик сахарного диабета в XXI веке. Сахарный диабет. - №1. – 2011. – С. 53-60.
4. Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В. Электрокардиографические предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом // Сибирский медицинский журнал. -2009 . Т. 91, № 8.-С . 37-39.
5. Барсуков А. В., Шустов С. Б., Свеклина Т. С., Таланцева М. С. Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий как самостоятельная медицинская проблема // АГ. 2011. №2.
6. Бойцова С.Л. Мерцательная аритмия – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001.– 335 с.
7. Виник, А. И. Диабетическая кардиоваскулярная вегетативная невропатия А. И. Виник, Д. Циглер // Циркуляция.
8. Глуховский М. Л. Метаболический синдром и аритмии сердца : дис. – автореферат диссертации доктора мед.наук. Воронеж.-2012.-48с.
9. Грайфер И. В., Решетько О. В., Фурман Н. В., Долотовская П. В. Особенности фармакотерапии и клинического течения фибрилляции предсердий у больных с СД 2 в реальной клинической практике. Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014.

10. Денисова А.Г., Татарченкко И.П., Позднякова Н.В. Структурно-функциональное ремоделирование сердца при сахарном диабете: клиническо-инструментальная оценка // Эндокринология:Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 3 (16).
11. Искандеров Б. Г. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии / Б. Г. Искандеров, Ф. К. Рахматуллово // Терапевт, арх. 2001. - № 12. - С. 52-56.
12. Какорин С.В., Аверкова И.А., Мкртумян А. М. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом типа 2: распространенность, прогноз // CardioСоматика. 2015.
13. Какорин С.В., Искандарян Р.А., Мкртумян А.М. Контроль гликемии и сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор многоцентровых рандомизированных клинических исследований) // Сахарный диабет. 2016.
14. Канорский, С. Г. ФП у больных СД 2: особенности развития и противорецидивной терапии / С. Г. Канорский, Ю. С. Канорская // Кардиология. - 2010. - № 7. - С. 31-37.
15. Колбина М.В., Ливзан М.А., Чесноков В.И., Николаев Н.А., Судакова А.Н., Шустов А.В., Жеребилов В. В. Сахарный диабет 2-го типа как независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий // ОНВ. 2013. №1(118).
16. Кучеренко О.Д., Брек В.В., Шелест Борис Алексеевич, Ковалева Ю.А. Современные возможности лечения фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом // Клинические медицины. 2016.
17. Кучеренко О.Д. Лечение мерцательной аритмии у больных сахарным диабетом / О.Д. Кучеренко, Д.О. Кучеренко // Анналы аритмологии. — 2011.— № 2. — С. 165. 7.
18. Латогуза И.К. Аритмии: механизмы развития, диагностика, лечение – К.: Здоров'я, 2001. – 200 с. 4.

19. Лысенкова Н. О. Показатели вариабельности ритма сердца и интервала QT у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим СД 2 : материалы Всерос. науч.- образоват. форума «Профилактическая кардиология - 2010». Москва, 24-26 февраля, 2010 г. // Профилактическая медицина. – 2011
20. Меньшикова О.П., Перица Д.А., Чухланцева Е.А. Кардиометаболические факторы риска у больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий – перепутье трех дорог. // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. ст. по мат. I междунар. студ. науч.-практ. конф. № 3(51).
21. Наумов Д.В. Механизмы формирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у мужчин с метаболическим синдромом / ДЛ. Наумов, В.А. Ахмедов, В.Т. Долгих // Медицина в Кузбассе. - 2014. - Т.13,№4.-С. 9-14.
22. Оганов Р.Г., Сулимов В.А., Бокерия Л.А., [и др.] Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53–77.
23. Олесин А.И., Литвиненко В.А., Шлапакова А.В., Константинова И.В., Литвинов А.С. Оценка риска развития и принципы первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - Т. 16, № S1.- С. 21.
24. Олесин А.И., Просяникова О.Н. Способ определения риска развития фибрилляции предсердий - Патент Российской Федерации № 2497446, опубликован 10.11.2013 г
25. Онучина Е.Л., Соловьев О.В., Онучин С.Г., Мочалова О.В., Поздняк А.О. Гендерные особенности развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2//Практическая медицина - 2012.

26. Починка И.Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность – несладкая парочка // Медицинский альманах. 2017. №6 (51).
27. Проворотов В.М. О влиянии метаболического синдрома на некоторые параметры проводящей системы сердца / В.М.Проворотов, М.Л. Глуховский // Журнал теоретической и практической медицины. – 2009. – Том 7. - №1. – С. 14-15.
28. Свеклина Т.С., Барсуков А.В., Таланцев М.С., Шустов С.Б. Комплексная лабораторно-инструментальная и прогностическая оценка больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и фибрилляцией предсердий. // Артериальная гипертензия– 2012. - №1. – С.32 - 36.
29. Татарский Б. А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий / Б. А. Татарский //Журн. Сердечная недостаточность. 2001. - № 5. — С 217—220.
30. Токсанбаева Г.Т., Ербулатова М.М., Талгатова А. Т. Предикторы высокой сердечно-сосудистой смертности: СД и ФП // Международная научно-практическая конференция «МИРОВАЯ НАУКА». – 2010.
31. Токсанбаева Г.Т., Миронова В., Махатова Ж., Нургисаева А. Сахарный диабет и фибрилляция предсердий // Вестник КазНМУ. 2015. №3.
32. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анн. аритм.. 2012.
33. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., Малкова М.И. Влияние сахарного диабета II типа на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов госпитального регистра // Вестник современной клинической медицины. 2018.
34. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. - М.: Media Medica. - 2004. - С. 47-49.
35. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // Consilium. medicum. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 523-527.

36. Шестакова М. В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив. — 2007. — № 10. — С. 5-8.
37. Эрлих А.Д. Фибрилляция предсердий в сочетании с сахарным диабетом. Возможности использования ривароксабана. Атеротромбоз. 2018; 2: 68-74.
38. Afkarian M., Sachs M.C., Kestenbaum B., Hirsch I.B., Tuttle K.P. Himmelfarb J., de Boer I. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013 Jan 31; 24(2): 302–308.
39. 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.
40. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms // Circulation research. – 2014. – Vol. 114, № 9. – P. 1453-1468.
41. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., Becker R.S., Breithardt G., Hacke W., Hankey G.L., Nessel C.C., Singer D.E., Berkowitz S.D., Piccini J.P., Mahaffey K.W., Fox K.A.A., on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am Heart J. 2015; 170: 675-682.
42. Benjamin E. J. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // JAMA. 1994; 271: 840–844.
43. Brown J.D., Shewale A.R., Talbert J.C. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Manag Care Spec Pharm. 2016; 22(11): 1319-29.

44. Chugh S. S., Blackshear J. L., Shen W. K., Hammil S. C., Gersh B. J. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications // *J Am Coll Cardiol*. 2001, Feb; 37 (2): 371–378.
45. Dorian P., Singh B. N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation // *Eur Heart J*. 2008; 10 (Supplement H): H11-H31.
46. Du X., Ninomiya T., de Galan B., Abadir E., Chalmers J., Pillai A., Woodward M., Cooper M., Harrap S., Hamet P., Poulter N., Lip G. Y., Patel A. ADVANCE Collaborative Group. 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, May; 30 (9): 1128–1135. Epub 2009 Mar 11.
47. 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, Aug; 25 (8): 853–858. Epub 2010 Apr 20.
48. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2387–2394.
49. Frieberg J., Scharling H., Gadsball N. et al. Sex-specific increase in prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1419-1423.
50. 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, May 9; 285 (18): 2370–2375.
51. Huxley R.R., Filion K.B., Konety S., Alonso A. Metaanalysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 56–62.

52. Jordi H., Niels V. Calcium dysregulation in atrial fibrillation: the role CaMKII // *Front. Farmacol.*- 2014
53. Klem I., Wehinger C., Schneider B., Hartl E., Finsterer J., Stollberger C. Diabetic atrial fibrillation patients: mortality and risk for stroke or embolism during a 10-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19: 320–328.
54. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdog-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World Journal of Diabetes.* 2016;7(3):45.
55. Lau D. H., Schotten U., Mahajan R. et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. // *European Heart Journal.* - 2016. - Vol. 37, № 20.
56. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes // *The American journal of the medical sciences.* – 2012. – Vol. 343, N. 1. – C. 13-16.
57. Lip G.Y., Varughese G.I. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: perspectives on epidemiological and pathophysiological links. // *Int. J. Cardiol.* – 2005. - V. 105. N 3. - P. 319-321.
58. Lu Z., Liu N., Bai R. et al. HbA1c levels as predictors of ablation outcome in type 2 diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. *Herz.* 2014; 23.
59. Marten S., Keller L., Helmert S., Michalski F., Werth S., Sahin K., Tittel L., Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016 May 2; 115(5): 939-49.
60. 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, Dec 7; 105 (3): 315–318.
61. Murase T., Hattori N., Ohtake M. et al. Cardiac remodeling and diastolic dysfunction in DahlS. Z-Leprfa/Leprfa rats: a new animal model of metabolic syndrome. // *Hypertension Research.* – 2012. – Vol. 35, №. 2. – P. 186-193.

62. Negi S., Sovari A., Dudley S. Atrial fibrillation: the emerging role of inflammation and oxidative stress. // Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets. – 2010. – Vol. 10, №. 4. – P. 262-268.
63. 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.
64. Nikolopoulou A., Kadoglou N. P. E. Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease. // Expert review of cardiovascular therapy. – 2012. – Vol. 10, №. 7. – P. 933-939.
65. Olesen J.B., Lip G., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A., Lindhardsen J., Gislason G.H. and Torp-Pedersen C. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2012; 367: 625-635.
66. 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, Sep; 6 (5): 367–374.
67. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg I., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C. et al., for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883-891.
68. Rutter M. K., Parise H., Benjamin E. J., Levy D., Larson M. G., Meigs J. B., Nesto R. W., Wilson P. W., Vasan R. S. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study // Circulation. 2003, Jan 28; 107 (3): 448–454.
69. Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. Archives of Cardiovascular Diseases. 2015; 108(4): 269-276.
70. Tawfic A., Bielecki G. et el. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatment in patients with atrial fibrillation.//Clinical pharmacology.- 2016.-Vol.2016, №8.-P.93-107.

71. Tsai C. T., Troy T., Talajic M. et al. Additive effect of the metabolic syndrome score to the conventional CHADS 2 score for the thromboembolic risk stratification of patients with atrial fibrillation. // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11, №. 3. – P. 352-357.
72. Tsang T. S., Gersh B. J. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic // *Am J Med*. 2002, Oct 1; 113 (5): 432–435.
73. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagianni S.A., Mikhailidis D.P. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2010. – Vol. 20, №. 2. – P. 140-146.
74. Wallace T., Levy J., Matthews D. Use and Abuse of HOMA modeling // *Diabetes Care* . — 2004. — Vol. 27. — P. 1487- 1495.
75. Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T. et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation. The Niigata preventive medicine study. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, №. 10. – P. 1255-1260.
76. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // *Stroke*. 1991, Aug; 22 (8): 983–988.
77. Xie W., Santulli G., Reiken S.R. et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. // *Sci Rep*.– 2015. – Vol. 14, N. 5. – P. 114-127.