

Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий как самостоятельная медицинская проблема

А.В. Барсуков, Т.С. Свеклина, М.С. Таланцева, С.Б. Шустов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Барсуков А.В. — доктор медицинских наук, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Свеклина Т.С. — клинический ординатор 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Таланцева М.С. — кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Шустов С.Б. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Контактная информация: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 198013. E-mail: avbarsukov@yandex.ru (Барсуков Антон Владимирович).

Резюме

В статье приведены данные мировой литературы и результаты собственных наблюдений, подчеркивающие медико-социальную значимость сочетанного течения артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и фибрилляции предсердий. Данный комплекс заболеваний ассоциирован не только с отчетливыми лабораторно-инструментальными признаками неблагополучия со стороны органов-мишеней и неблагоприятным метаболизмом, но и достоверно худшим общим прогнозом по сравнению с лицами с артериальной гипертензией, страдающими или сахарным диабетом 2 типа, или фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, фибрилляция предсердий.

Hypertension, type 2 diabetes mellitus, and atrial fibrillation as a separate medical problem

A.V. Barsukov, T.S. Svekлина, M.S. Talantzeva, S.B. Shustov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Medical Military Academy named after S.M. Kirov, 6 Lebedev st., St Petersburg, Russia, 198013. E-mail: avbarsukov@yandex.ru (Anton V. Barsukov, MD, PhD, the 2nd Professor at Hospital Therapy Department at Medical Military Academy named after S.M. Kirov).

Abstract

The review presents both literary and some own data on the medico-social significance of co-morbidity state including arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation. Association of all these pathologies is related to both target-organ damage and unfavorable metabolism, and is characterized by markedly worse prognosis compared to combinations of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus or arterial hypertension and atrial fibrillation.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, atrial fibrillation.

Статья поступила в редакцию: 30.12.10. и принята к печати: 05.02.11.

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой неинфекционную пандемию XX–XXI столетий. По данным разных авторов, у 75–90 % больных сахарным диабетом (СД) 2 типа выявляется повышенное артериальное давление (АД) [1]. В популяционных исследованиях, выполненных в 1970–1990 гг., было показано, что сочетание АГ и СД 2 типа ассоциируется с пяти-семикратным увеличением сердечно-сосудистой смертности [2].

Общемировая заболеваемость СД 2 типа в 2000 г. составила 2,8 %. Предполагается, что к 2030 г. заболеваемость СД 2 типа может достичь 4,4 % [3]. Эпидемия этого заболевания, захлестывающая мир на современном этапе,

ведет к ранней инвалидизации и смерти десятков миллионов человек. Макрососудистые осложнения (прежде всего инфаркт миокарда [ИМ] и церебральный инсульт) являются главной причиной летальных исходов больных СД 2 типа [4]. Во многом это связано с одновременным наличием у них других факторов сердечно-сосудистого риска: АГ, дислипидемии, ожирения, инсулинорезистентности [5].

В последние годы мировая научная общественность стала уделять особое внимание СД 2 типа, как потенциально модифицируемому фактору риска фибрилляции предсердий (ФП), распространенность которой в современной популяции имеет явную тенденцию к росту [6].

Показано, что СД 2 типа повышает риск развития ФП в 1,4–2,1 раза, а СД встречается у 10–25 % пациентов с ФП [7]. ФП рассматривается также в качестве одного из основных факторов, ассоциирующихся с внезапной сердечной смертью [8]. Ежегодный прирост заболеваемости ФП у пациентов старше 40 лет составляет 0,2 %, достигая общей частоты 5 % в 60–летнем возрасте и 10 % в старшей возрастной группе [9]. Распространенность ФП заметно выше в промышленно развитых странах и вторична к росту численности пожилых людей. На протяжении жизни развитие ФП приблизительно в 1,5 раза более вероятно у мужчин, чем у женщин [10]. При изучении смертности населения в целом было установлено, что наличие ФП ассоциировано с увеличением риска развития инсультов, тромбоэмболий, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти [11].

Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий. У пациентов с АГ существует повышенный риск возникновения ФП, которая в свою очередь увеличивает у них риск сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. В исследовании J.S. Healey et al. (2003) было показано, что АГ ассоциируется с увеличением риска возникновения ФП в 1,4–2,1 раза, что значительно скромнее по сравнению с сердечной недостаточностью или патологией клапанного аппарата, сопровождающихся возрастанием риска развития ФП в 6,1–17,5 и 2,2–8,3 раза соответственно [12]. Но, принимая во внимание весьма высокую встречаемость АГ в популяции, этот фактор риска развития ФП следует рассматривать как очень весомый. АГ — это один из немногих модифицируемых факторов риска возникновения ФП. Сопровождаясь гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), нарушением его диастолической функции, структурными изменениями левого предсердия (ЛП), его дилатацией, замедлением скорости атриальной проводимости, АГ создает благоприятные предпосылки для развития ФП [13].

В пятилетнем исследовании RUMA под наблюдением находилось 2529 больных с исходно не леченной АГ и синусовым ритмом на момент включения в исследование. За период наблюдения у 61 пациента была диагностирована ФП, представленная у 28 человек изолированным эпизодом, у 13 — рецидивирующими пароксизмами, а у 20 — хронической формой. Пациенты, у которых была выявлена ФП, оказались значительно старше и имели достоверно более высокие уровни как офисного, так и 24-часового систолического АД (САД), большие массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), размеры ЛП, индекс массы тела [14]. В небольшом исследовании, выполненном S. Ciaroni et al. (2000), 97 исходно не лечившихся пациентов с АГ находились под наблюдением в течение 25 месяцев. У 19 из них была отмечена ФП [15]. Независимыми предикторами возникновения ФП оказались возраст, ММЛЖ, среднедневные и средненочные величины САД, продолжительность и дисперсия зубца P на электрокардиограмме, размер ЛП и скорость трансмитрального потока в фазу активного наполнения (Va) по данным эхокардиографии.

В Фремингемском исследовании было установлено, что АГ и СД выступают в качестве независимых факторов

риска ФП после уравнивания больных по возрасту [2]. АГ в 1,5 раза у мужчин и в 1,4 раза у женщин увеличивала риск развития этой аритмии. В 44-летнем проспективном исследовании Manitoba (1995) было показано, что у пациентов с АГ риск развития ФП в 1,42 раза выше, чем у нормотензивных субъектов [16]. В многоцентровом пятилетнем исследовании LIFE исходные величины САД являлись также важной детерминантой возникновения ФП. Так, с возрастанием САД на каждые 10 мм рт. ст. риск выявления ФП в ходе исследования увеличивался на 6 % [17]. Аналогичный результат, как мы уже упоминали, получен и в исследовании ADVANCE [18].

В нашем собственном исследовании, основные результаты которого были представлены ранее [19], проведенном на основе изучения 353 клинических случаев АГ в сочетании с СД 2 типа и/или ФП, было выделено три группы больных: 1-я группа — 122 пациента с СД 2 типа в сочетании с ФП (58 мужчин и 64 женщины, средний возраст — 66,1 ± 7,6 года), 2-я — 128 пациентов с СД 2 типа без ФП (58 мужчин и 70 женщин, средний возраст — 63,7 ± 6,7 года), 3-я — 103 пациента с ФП без СД 2 типа (52 мужчины и 51 женщина, средний возраст — 67,1 ± 8,0 года). Оказалось, что более высокие цифры АД на догоспитальном этапе наблюдались у больных 2-й группы (АГ в сочетании с СД 2 типа). В этой группе 77,4 % лиц имели САД более 140 мм рт. ст., тогда как в 3-й группе (АГ в сочетании с ФП) таких пациентов было 57,3 % (критерий χ^2 , $p = 0,008$), а в 1-й — 38,6 % (критерий χ^2 , 1-я ко 2-й $p = 0,00001$, 2-я к 3-й $p = 0,002$). Обнаруженные различия мы связали с тем, что больные 1-й группы исходно получали более активную антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (27,7 % пациентов), блокаторы кальциевых каналов (36,6 % пациентов), β -блокаторы (15,8 %), диуретики (18,8 %).

ГЛЖ и дилатация ЛП представляют собой элементы ремоделирования сердца, часто наблюдаемые при АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Оба заболевания имеют сильную связь с развитием ФП. Аккумуляция коллагена, обнаруживаемая в гипертрофированном ЛЖ пациентов с АГ, увеличивает жесткость миокарда и изменяет электрическую активность [20]. В патогенез ремоделирования ЛЖ вовлечен ангиотензин II. Регресс индуцированной гипертензией ГЛЖ может обеспечиваться не только снижением уровня АД, но и непосредственно фармакологической блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), как было, в частности, показано в исследованиях LIFE (лозартан) и SILVHIA (ирбесартан) [20]. Ангиотензин II также регулирует продукцию TGF- β — цитокина с фиброгенными свойствами [22].

ГЛЖ, столь характерная для АГ, взаимосвязана с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом и является отражением влияния многочисленных гемодинамических и негемодинамических факторов. ГЛЖ характеризуется увеличением размеров кардиомиоцитов, полости ЛЖ, количества интерстициального фиброза и депозицией коллагена [23]. Наряду с перегрузкой давлением, в развитии ГЛЖ играет роль множество других

нейрогуморальных факторов, в частности ангиотензин II, катехоламины. Показано, что повышенная ММЛЖ — независимый предиктор ФП [14].

У обследованных нами больных [19] измененная геометрия миокарда наблюдалась более чем в 90 % случаев. Пациенты 3-й группы (АГ в сочетании с ФП) характеризовались несколько большей частотой выявления эксцентрической ГЛЖ (38,2 %), чем больные 1-й (АГ в сочетании с СД 2 типа и ФП) и 2-й групп (АГ в сочетании с СД 2 типа) (31,3 и 31,4 % соответственно, $p > 0,05$, критерий χ^2), а больные 2-й группы — концентрической ГЛЖ (64,8 %; критерий χ^2 , $p = 0,04$ по отношению к 1-й группе — 55,6 % и $p = 0,03$ по отношению ко 2-й группе — 52,9 %). При этом индекс ММЛЖ среди пациентов трех групп не различался (в 1-й группе — $163 \pm 40,5$ г/м², 2-й — $166 \pm 40,9$ г/м², 3-й — $165 \pm 46,8$ г/м²; U тест, $p > 0,05$).

У пациентов с АГ раньше, чем в общей популяции, возникает дилатация ЛП. Увеличение полости ЛП, как правило, предшествует ГЛЖ и служит следствием повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ и его диастолической дисфункции [24]. По данным исследования CHS [25] и Фремингемского исследования [2], увеличение полости ЛП у больных АГ оказалось предвестником ФП. Пациенты, участники исследования PUMA, у которых развилась ФП, имели значительно большие размеры ЛП по данным эхокардиографического исследования и большую продолжительность зубца P на электрокардиограмме по сравнению с лицами без нарушений ритма [14]. Диаметр ЛП сохранил свою прогностическую ценность в отношении прогноза ФП даже после введения поправки по величине ММЛЖ [14]. A.V. Mattioli et al. (1997) обнаружили, что пациенты с рецидивирующей ФП, как правило, имеют расширенное ЛП и меньшую амплитуду скорости трансмитрального потока в фазу активного наполнения ЛП (пик А) по данным доплерографии после кардиоверсии [26]. Повышенное давление в полости ЛП и его дилатация могут вызвать и поддерживать ФП за счет стимуляции возникновения предсердных экстрасистол, замедления внутрипредсердной проводимости, создания условий для возникновения re-entry. Изменение электрофизиологических свойств предсердий при АГ возникает достаточно рано и может предшествовать появлению ГЛЖ и расширению ЛП [27].

Возраст служит важным фактором риска ФП. Так, в исследовании LIFE, в котором приняли участие более 9000 пациентов с АГ, имеющих ГЛЖ, было показано, что с каждым годом риск возникновения ФП в процессе исследования увеличивался на 9 % [17]. Результаты 38-летнего периода Фремингемского исследования показали, что при прочих равных обстоятельствах мужчины имеют в 1,5 раза больший риск развития ФП, чем женщины [2]. В исследованиях LIFE [17] и Val-HeFT [28], посвященных наблюдению за пациентами с АГ и ХСН, было отмечено, что у мужчины на 56 и 53 % соответственно чаще развивалась ФП, чем у женщин. Истинная причина более частого возникновения ФП у мужчин не вполне понятна, однако не исключено, что это обусловлено большей

распространенностью различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) именно среди мужчин [29].

Жесткость (напряжение) предсердий, вызванная повышенным внутрипредсердным давлением, может быть одним из звеньев патогенеза ФП, сопровождаемая уменьшением эффективного рефрактерного периода и замедлением внутрипредсердной проводимости. Экспериментальные модели показали, что блокада РААС может препятствовать функциональному ремоделированию предсердий, снижая риск развития ФП [30]. Сама по себе ФП приводит к значительным изменениям в ткани предсердий, интерстициальном матриксе, сопровождаемая увеличением количества коллагена и повышенным развитием фиброза [31]. Изменения в ткани предсердий, одним из медиаторов которых служит ангиотензин II, представляют собой субстрат рецидивирования ФП [32]. Установлена повышенная экспрессия АПФ и рецептора ангиотензина II первого типа [33]. Активация внутрипредсердной РААС способствует поддержанию воспалительного паттерна, увеличению синтеза коллагена I типа, его отложению в предсердиях и развитию миокардиального фиброза. Увеличение количества фиброзной ткани в предсердиях приводит к усилению гетерогенности и замедлению их активации, что обеспечивает появление и персистенцию ФП [34]. Фармакологическая блокада РААС оказывает позитивное влияние на индуцированное фибрилляцией электрическое ремоделирование, препятствуя перегрузке кальцием кардиомиоцитов, уменьшая воспалительную активность в ткани предсердий.

АГ и ФП — два распространенных и часто сосуществующих состояния, манифестирующих по мере увеличения возраста и вносящих весомый вклад в сердечно-сосудистую смертность. Взаимосвязь этих состояний широко известна, но зачастую при лечении ФП основной акцент делают на применении собственно антиаритмических препаратов, антикоагулянтов, в то время как активное лечение АГ, особенно с применением ингибиторов РААС, позволяет существенно замедлить развитие структурно-функциональных изменений в миокарде и снизить риск возникновения и персистенции ФП.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет. В основе патогенеза СД 2 типа лежит инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей, приводящая к развитию компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), которая долгое время может поддерживать нормальный углеводный обмен. Взаимосвязь ГИ и АГ настолько прочна, что при выявлении у больного высокой концентрации инсулина в плазме крови можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ [35]. С другой стороны, у большинства больных АГ также отмечаются ГИ, ИР, а в части случаев — гипергликемия. В некоторых исследованиях показано, что риск развития СД 2 типа у больных АГ, длительное время получавших антигипертензивную терапию (что, в частности, подтверждает наличие АГ), в 5–6 раз выше, чем у нормотензивных субъектов. Это позволило ряду авторов рассматривать АГ как фактор риска развития СД 2 типа [36].

Жизненно важный вклад уровня АД в прогноз больных СД 2 типа подтверждается данными многочис-

ленных исследований, в которых независимо от свойств используемых антигипертензивных препаратов сам факт нормализации АД ассоциировался с увеличением выживаемости [37]. В исследованиях UKPDS и HOT меньшая частота инсультов и основных сердечно-сосудистых осложнений в целом отмечалась среди больных СД 2 типа, рандомизированных в группы более интенсивного снижения АД. По результатам исследований ABCD и ADVANCE, число смертельных исходов оказалось меньше при более интенсивном контроле АД при СД 2 типа (без учета специфических причин их развития) [38].

В ходе 7,5-летнего наблюдения за 3776 больными СД 2 типа в исследовании UKPDS наличие АГ ассоциировалось с более чем двукратным увеличением риска развития инсульта. В этом исследовании было показано, что риск ИМ увеличивался на 12 % с повышением САД на каждые 10 мм рт. ст. Снижение САД до уровня 145 мм рт. ст., согласно результатам исследования UKPDS, приводило к регрессу (более чем на 25 %) риска развития макро- и микрососудистых диабетических осложнений [39].

В исследовании ADVANCE была показана польза достижения более низких показателей АД у лиц с СД 2 типа по сравнению с аналогичными целевыми значениями у субъектов, не имеющих СД 2 типа. Снижение АД до уровня 135 мм рт. ст. и ниже позволило уменьшить риск общей смертности на 14 %, смертности от ССЗ — на 18 % [18]. Аналогичный результат применительно к подгруппам больных СД был получен в ряде других исследований: Syst-Eur [40], SHEP, HDFP, STOP [41], PROGRESS [42].

4733 пациента с СД 2 типа стали участниками недавно закончившегося исследования ACCORD-BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes — Blood Pressure), в котором были сравнены эффекты различных режимов антигипертензивной терапии — интенсивного подхода с достижением САД менее 120 мм рт. ст. и стандартного подхода с достижением САД менее 140 мм рт. ст. Первичная комбинированная конечная точка включала нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистую смертность. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,7 года. После завершения первого года исследования, среднее САД составило 133,5 и 119,3 мм рт. ст. в каждой когорте больных соответственно. По мере завершения исследования было установлено, что интенсивный подход снижения АД, по сравнению с традиционным подходом, практически не влияет на ежегодную частоту общей смертности (увеличение на 7 %; $p = 0,55$), уменьшает ежегодную частоту возникновения первичной комбинированной конечной точки на 12 % ($p = 0,20$), ежегодную частоту инсультов на 41 % ($p = 0,01$). Таким образом, у больных СД 2 типа обеспечение снижения САД менее 120 мм рт. ст. не привело к улучшению общего прогноза по сравнению с более либеральным подходом контроля АД [43].

У пациентов с сочетанием СД 2 типа и АГ достоверно возрастает риск не только для микрососудистых, но и капиллярных осложнений. В 4,5-летнем исследовании IDNT, в котором приняли участие 1590 таких пациен-

тов, увеличение САД (> 149 мм рт. ст.) сопровождалось 2,2-кратным повышением уровня креатинина сыворотки [44]. В британском исследовании UKPDS [28] было установлено, что увеличение частоты капиллярных осложнений (ретинопатия, терминальная стадия почечной недостаточности) и риск общей смертности у больных СД находились в прямой зависимости от САД. С другой стороны, было установлено, что уменьшение САД на каждые 10 мм рт. ст. оказалось ассоциировано со снижением риска развития микро- и микрососудистых осложнений на 12–19 % [28].

В нашем собственном исследовании [19] процент больных АГ, имевших признаки хронической болезни почек (СКФ < 60 мл/мин./1,73 м²) оказался несколько большим ($p > 0,05$) в группах, включавших лиц с СД 2 типа: (49,2 % — 1-я группа (АГ в сочетании с СД 2 типа и ФП), 44,5 % — 2-я группа (АГ в сочетании с СД 2 типа) и 36,9 % — 3-я группа (АГ в сочетании с ФП). Тем не менее в 1-й группе оказалось достоверно больше субъектов с микроальбуминурией (МАУ) — 79,5 % (критерий χ^2 , $p = 0,04$), по сравнению со 2-й и 3-й группами (62,2 и 67,3 % соответственно).

МАУ представляет собой еще более грозный предиктор ИМ и инсульта, чем, например, ожирение или гипергликемия. МАУ ассоциирована с отсутствием адекватного снижения САД и диастолического АД в ночные часы, дислипидемией и ГЛЖ [45]. В одном из субанализов исследования NHANES-III было установлено, что по мере увеличения числа компонентов кардиометаболического синдрома от 0 до 5 наблюдалось явное возрастание риска МАУ и развития хронической болезни почек [46].

Кардиометаболический синдром объединяет метаболические, почечные и кардиоваскулярные факторы патогенеза и (суб-)клинические состояния, включающие ИР/ГИ, эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию, МАУ, оксидативный стресс, субклиническое воспаление, гиперкоагуляцию, нейрогуморальную дисрегуляцию кровообращения, ГЛЖ, висцеральное ожирение, АГ. Взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов, метаболических и сосудистых нарушений увеличивает риск общей смертности, почечной дисфункции и кардиоваскулярных осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и застойная сердечная недостаточность [47].

В исследовании PAMELA, продолжавшемся 11 лет и охватившем 20000 человек из североитальянской популяции, было установлено, что метаболический синдром (МС) влечет за собой более чем двукратное увеличение (относительно отсутствия данного синдрома) риска общей смертности и более чем трехкратное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности [48]. Исследование Botnia, выполненное в скандинавской популяции, показало, что менее чем за 7-летний период наблюдения у пациентов, имевших МС, отмечено 6-кратное увеличение сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами без МС [49]. ИР играет ключевую роль в развитии МС. Доказано, что как ИР, так и ГИ, наблюдаемые при ожирении, дислипидемии, АГ, СД, могут выступать в качестве механизма патогенеза указанных заболеваний [50].

Наиболее ярким клиническим признаком МС является АГ, взаимосвязь которой с ИР считается твердо установленной [51]. Отмечено, что лица с АГ по сравнению с нормотензивными субъектами имеют более высокие тощачовые и постпрандиальные уровни инсулинемии независимо от индекса массы тела или характера распределения жира в организме. Этот факт подчеркивает наличие прямой корреляции между величиной секреции инсулина и уровнем АД [49]. Однако до настоящего времени остается не вполне ясным, посредством каких механизмов ИР вызывает развитие АГ [52]. Вместе с этим установлены собственно эффекты инсулина в отношении гладкомышечных клеток сосудов, доказано наличие вазодилатирующих свойств этого гормона применительно к артериям и венам [53]. Предполагается, что ИР сопряжена с ослаблением вазодилатирующих свойств инсулина [54]. В экспериментальных условиях было также обнаружено, что выраженная дислипидемия может способствовать хроническому повышению сосудистого тонуса и, следовательно, развитию АГ [55]. Выявлен вазоконстрикторный эффект у жирных кислот [56]. Таким образом, ИР, дислипидемия и АГ тесно взаимосвязаны. Лечение одной из этих составляющих приводит к улучшению течения другой.

Сахарный диабет и фибрилляция предсердий. Распространенность ФП среди пожилых лиц имеет тенденцию к двукратному увеличению с каждой очередной возрастной декадой [11]. Частота встречаемости ФП среди субъектов в возрасте 65 лет и старше в настоящее время составляет 8 %, и с учетом старения популяции в последующие 50 лет ожидается увеличение этого показателя в 2,5 раза [57]. Столь бурному росту встречаемости ФП у пожилых людей способствуют многочисленные факторы, такие как структурные нарушения со стороны полостей сердца и клапанного аппарата, сниженная фракция выброса ЛЖ, мужской пол, АГ, хроническая почечная недостаточность, ожирение, воспаление [58]. По данным крупного исследования M.R. Movahed et al. (2005), охватившего более 800 тыс. человек, было установлено, что среди лиц с СД 2 типа ФП встречалась в 14,9 % случаев, а среди пациентов с АГ без СД данное нарушение ритма отмечалось в 10,3 % случаев ($p < 0,0001$). Трепетание предсердий, по данным этих авторов, также достоверно чаще наблюдалось среди больных СД 2 типа. Связь ФП и СД 2 типа подтверждается регрессом частоты рецидивов данного нарушения ритма у больных, получавших терапию розиглитазоном [60]. По мнению авторов, антиаритмический эффект этого представителя тиазолидиндионов — активаторов рецепторов активации пролиферации пероксисом γ — обусловлен не столько нормализацией уровня гликемии за счет повышения чувствительности тканей к инсулину, сколько плейотропными влияниями, касающимися уменьшения воспаления и оксидативного стресса в тканях.

O.E. Johansen et al. (2008) показали, что среди пациентов в возрасте 75 лет, имеющих ФП, достоверно чаще удавалось диагностировать впервые выявленный СД 2 типа по сравнению с лицами, не страдавшими ФП (13,0 и 3,7 % соответственно). Примечательно, что при

среднегрупповом равенстве тощачовой гликемии первые имели достоверно большие величины концентрации гликированного гемоглобина (5,9 и 5,7 % соответственно). Пациенты с анамнезом ФП более 5 лет чаще имели не диагностированные ранее признаки нарушения углеводного обмена, чем больные с менее длительным анамнезом ФП.

На основе результатов обследования 300 пациентов с СД 2 типа A. Barriales et al. (1999) сделали вывод о том, что это заболевание является независимым фактором риска развития ФП. Было обнаружено возрастание риска возникновения этого вида аритмии на 3 % с каждым дополнительным годом течения СД 2 типа. Кроме того, риск возникновения ФП увеличивался в два раза у больных СД с уровнем HbA1c более 9 % по сравнению с пациентами, у которых HbA1c был меньше 9 %.

Хроническая гипергликемия может вносить вклад в возникновение ФП посредством нескольких механизмов. Определенную роль играет активация комплекса конечных продуктов гликирования, связанных с рецепторами, что приводит к экспрессии синтеза соединительнотканых факторов роста, способствующих развитию диффузного интерстициального фиброза и ремоделирования предсердий [63]. У обследованных нами больных [19] уровень сыровоточной глюкозы натощак при поступлении в клинику составлял $8,0 \pm 2,3$ ммоль/л в 1-й группе (АГ в сочетании с СД 2 типа и ФП), $8,1 \pm 2,2$ ммоль/л — во 2-й группе (АГ в сочетании с СД 2 типа) и $4,8 \pm 0,5$ ммоль/л — в 3-й группе (АГ в сочетании с ФП) (критерий χ^2 , $p = 0,04$ при сравнении 3-й группы с 1-й и 2-й), тогда как уровень гликированного гемоглобина составил $8,2 \pm 1,8$ и $7,7 \pm 1,8$ % в 1-й и 2-й группах соответственно, что значительно выше нормативных показателей и не могло не сказаться на формировании общей клинической картины заболевания, в том числе на риске формирования ФП у больных с сочетанием АГ и СД 2 типа.

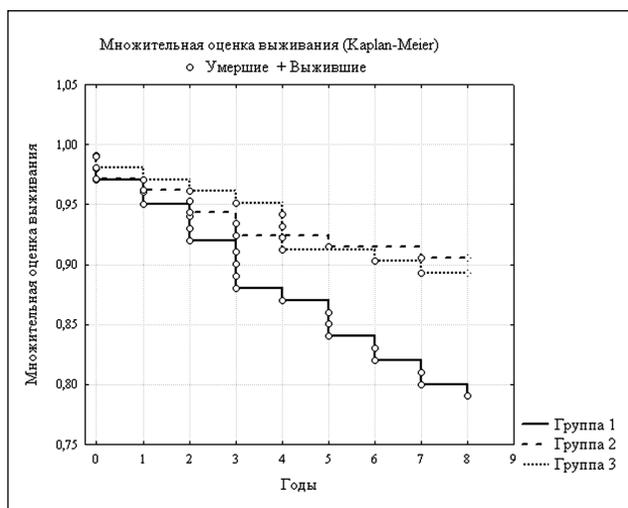
Следует отметить и воспаление — фактор, присущий лицам с СД 2 типа и ассоциирующийся с увеличением риска развития ФП [61]. Известно, что у пациентов с персистирующей формой ФП выше уровни С-реактивного белка (СРБ), чем у лиц с пароксизмальной формой ФП или без ФП [64]. Факторами, объединяющими (и взаимообуславливающими) СД 2 типа и ФП служат снижение повседневной физической активности, ожирение. Последнее само по себе ассоциируется с увеличением риска ФП. Так, в мета-анализе N. Wanahita et al. (2008), охватившем 16 исследований (123249 пациентов), было показано, что ожирение увеличивает риск развития ФП на 49 %. T. Kato et al. (2006) привели описание наблюдения за пациенткой с ожирением и часто рецидивирующими пароксизмами рефрактерной к антиаритмической терапии ФП. Соблюдение пациенткой низкокалорийной диеты (1600 ккал/сут) и ежедневное совершение 3-километровой пешеходной прогулки привели к достоверному уменьшению частоты рецидивов аритмии.

По данным исследования ADVANCE из 11140 пациентов с СД 2 типа 7,6 % имели ФП в начале исследования. Эти пациенты были старше, имели боль-

ший индекс массы тела, более высокие уровни АД и большее число факторов сердечно-сосудистого риска. Период наблюдения составил в среднем 4,3 года. Риск сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин оказался выше у пациентов с ФП по сравнению с теми, у которых на начало исследования ФП не была зарегистрирована. Оказалось, что у лиц с СД 2 типа в сочетании с ФП вероятность смерти от любых причин, в том числе сердечно-сосудистых, была выше на 61 %, а также был повышен риск цереброваскулярных событий и сердечной недостаточности. По данным этого исследования, пять лет активной антигипертензивной терапии (периндоприл, индапамид-ретард) способны предотвратить одну смерть на каждых 39 пациентов с ФП и одну сердечно-сосудистую смерть на каждых 42 пациентов с ФП, по сравнению с 84 и 120 пациентами без ФП соответственно [18].

Мы провели анализ выживаемости обследованных лиц за период с 2002 по 2010 гг. с помощью построения кривых Каплана-Мейера, используя пакет прикладных статистических программ StatSoft Statistica 6.0, в зависимости от принадлежности к описанным нами ранее группам [19]. Общая смертность в 1-й группе (АГ в сочетании с СД 2 типа и ФП) больных оказалась достоверно выше, чем в группах сравнения (рис.).

Рисунок. Выживаемость обследованных больных артериальной гипертензией по методу Каплана-Мейера с момента формирования изучаемых групп



Примечание: 1-я группа по отношению ко 2-й и 3-й: $\chi^2 = 6,33$; число степеней свободы (df) = 3; $p = 0,04$; 1-я группа — пациенты с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и фибрилляцией предсердий (ФП); 2-я группа — пациенты с АГ в сочетании с СД 2 типа; 3-я группа — пациенты с АГ в сочетании с ФП.

Таким образом, приведенные в этой статье данные мировой литературы и результаты собственных наблюдений подчеркивают медико-социальную значимость сочетанного течения АГ, СД 2 типа и ФП. Подобный комплекс заболеваний ассоциирован не только с отчетливыми лабораторно-инструментальными признаками неблагополучия со стороны органов-мишеней, неблаго-

приятным метаболическим паттерном, но и достоверно худшим общим прогнозом относительно лиц с АГ, страдающих либо СД 2 типа или ФП.

Литература

- Marchetti P., Coppelli A., Giannarelli R. Pathophysiological links between diabetes and heart disease // *Medicographia*. — 2007. — Vol. 29, № 3. — P. 213–219.
- Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 8A. — P. 2N–9N.
- Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes; estimates for year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27, № 5. — P. 1047–1053.
- Amar J. Patients with resistant hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 1. — P. S3–S6.
- Карпов Ю.А. Артериальная гипертония у больных сахарным диабетом: основные направления лечения // *Метаболический синдром*. — 2001. — Т. 9, № 24. — С. 1132–1136.
- Diabetes Atlas, 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006. — 220 p.
- International Diabetes Federation: Diabetes Atlas third edition // *J. Hypertens.* — 2001. — № 19. — P. 1167–1176. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.eatlas.idf.org/media/2006>
- Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы // *Арх. патологии*. — 2005. — Т. 67. — С. 8–11.
- Kantachuvessiri A. Pulmonary veins: Preferred site for catheter ablation of atrial fibrillation // *Heart and Lung*. — 2002. — Vol. 31, № 4. — P. 271–278.
- Prystupa A., Łopatyński J., Mieczkowska J. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes // *Ann. Universitat is Mariae Curie — Skłodowska*. — 2008. — Vol. LXIII, № 2, 9. — P. 53–57.
- Kannel W.B., Benjamin E.J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation // *Med. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 92, № 1. — P. 17–40.
- Healey J.S., Connolly S.J. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91, № 10A. — P. 9G–14G.
- Weber K.T. Targeting pathological remodeling: concepts of cardioprotection and reparation // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 12. — P. 1342–1345.
- Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41, № 2. — P. 218–223.
- Ciaroni S., Cuenoud L., Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension // *Am. Heart J.* — 2000. — Vol. 139, № 5. — P. 814–819.
- Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B., Mathewson F.A., Cuddy T.E. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98, № 5. — P. 476–484.
- Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 5. — P. 712–719.
- Du X., Ninomiya T., de Galan B. et al. 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. — Vol. 30, № 9. — P. 1128–1135.
- Свеклина Т.С. и др. Лабораторные маркеры кардиоваскулярного прогноза у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом второго типа и фибрилляцией предсердий // *Вестн. Чувашского государственного педагогического ун-та им. И.Я. Яковлева*. — 2010. — Т. 68, № 4. — С. 12–18.
- Pearlman N.W., Meyers A.D., Sullivan W.G. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart // *Lab. Invest.* — 1982. — Vol. 46, № 2. — P. 158–164.
- Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331, № 19. — P. 1286–1292.

22. Lorell B.H., Carabello B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 4. — P. 470–479.
23. Gerds E., Oikarinen L., Palmieri V. et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 39, № 3. — P. 739–743.
24. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96, № 7. — P. 2455–2461.
25. Mattioli A.V., Vivoli D., Bastia E. Doppler echocardiography parameters predictive of recurrence of atrial fibrillation of different etiologic origins // *J. Ultrasound. Med.* — 1997. — № 16. — P. 695–698.
26. Madu E.C., Baugh D.S., Gbadebo T.D. Effect of ethnicity and hypertension on atrial conduction: evaluation with high-resolution P-wave signal averaging // *Clin. Cardiol.* — 2001. — Vol. 24, № 9. — P. 597–602.
27. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149, № 3. — P. 548–557.
28. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321, № 7258. — P. 412–419.
29. Shi Y., Li D., Tardif J.C., Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54, № 2. — P. 456–461.
30. Everett T.H. 4th, Li H., Mangrum J.M. et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 12. — P. 1454–1460.
31. Allessie M.A. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1998. — Vol. 9, № 12. — P. 1378–1393.
32. Goette A., Staack T., Röcken C. et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, № 6. — P. 1669–1677.
33. Klein H.U., Goette A. Blockade of atrial angiotensin II type 1 receptors: a novel antiarrhythmic strategy to prevent atrial fibrillation? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, № 12. — P. 2205–2206.
34. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в профилактике и лечении сосудистых осложнений сахарного диабета // *Кардиология*. — 2005. — Т. 45, № 11. — С. 109–112.
35. Nilsson P., Lindholm L., Scherstén B. Hyperinsulinaemia and other metabolic disturbances in well-controlled hypertensive men and women: an epidemiological study // *J. Hypertens.* — 1990. — Vol. 8, № 10. — P. 953–959.
36. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2006 // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29 (Suppl. 1), № 11. — P. S4–S42.
37. Estasio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with noninsulin-dependent diabetes and hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338, № 10. — P. 645–652.
38. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317, № 7160. — P. 703–713.
39. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhäger W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, № 9. — P. 677–684.
40. Lievre M., Gueyffier F., Ekblom T. et al. Efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients: results from meta-analysis // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23 (Suppl. 2). — P. B56–B71.
41. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke and transient ischemic attack // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358, № 9287. — P. 1033–1041.
42. ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362, № 17. — P. 1575–1585.
43. Pessina A.C. Target organs of individuals with diabetes caught between atrial stiffness and damage to the microcirculation // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 1. — P. S13–S17.
44. El-Atat F.A., McFarlane S.I., Sowers J.R. Diabetes, hypertension and cardiovascular derangements: Update on the pathophysiology and management // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2004. — Vol. 6, № 3. — P. 215–223.
45. Chen J., Muntner P., Hamm L.L. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US Adults // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140, № 3. — P. 167–175.
46. McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, № 2. — P. 713–718.
47. Mancía G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49, № 1. — P. 40–47.
48. Kendall D.M., Sobel B.E., Coulston A.M. et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease // *Coron. Artery Dis.* — 2003. — Vol. 14, № 4. — P. 335–348.
49. Sowers J.R. Insulin resistance and hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 286, № 5. — P. H1597–H1602.
50. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317, № 6. — P. 350–357.
51. Govindarajan G. et al. Obesity and hypertension: a clinical update // *Molecular mechanisms in hypertension* / Ed. by R. Ray, E. Schiffrin, J.R. Sowers. — London: Taylor and Francis Pub, 2006. — P. 397–406.
52. Baron A.D. Insulin and the vasculature — old actors, new roles // *J. Invest. Med.* — 1996. — Vol. 44, № 8. — P. 406–412.
53. Tooke J.E., Hannemann M.M. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome // *J. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 247, № 4. — P. 425–431.
54. Banos G., Carvajal K., Cardoso G., Zamora J., Franco M. Vascular reactivity and effect of serum in a rat model of hypertriglyceridemia and hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 4, Pt. 1. — P. 379–388.
55. Tripathy D., Mohanty P., Dhindsa S. et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52, № 12. — P. 2882–2887.
56. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 8. — P. 949–953.
57. Wanhita N., Messerli F.H., Bangalore S., Gami A.S., Somers V.K., Steinberg J.S. Atrial fibrillation and obesity — results of a meta-analysis // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 155, № 2. — P. 310–315.
58. 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. — Vol. 105, № 3. — P. 315–318.
59. Korantzopoulos P., Kokkoris S., Kountouris E., Protosaltis I., Siogas K., Melidonis A. Regression of paroxysmal atrial fibrillation associated with thiazolidinedione therapy // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 125, № 3. — P. e51–e53.
60. Johansen O.E., Brustad E., Enger S., Tveit A. Prevalence of abnormal glucose metabolism in atrial fibrillation: a case control study in 75-year old subjects // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2008. — № 7. — P. 28.
61. Barriaes A.V., Moris de la Tassa C., Sánchez Posada I. et al. The etiology and associated risk factors in sample of 300 patients with atrial fibrillation // *Rev. Esp. Cardiol.* — 1999. — Vol. 52, № 6. — P. 403.
62. Kato T., Ishida S., Morooka T. et al. Postprandial hyperglycemia is a possible contributor to paroxysmal atrial fibrillation: a case report // *J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 5. — P. 269–272.
63. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 24. — P. 2886–2891.