

Патогенетические особенности развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением

Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, В.Д. Казанцева, С.А. Зенин

ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер

Pathogenetic features of atrial fibrillation in patients with hypertension, diabetes and obesity

L.D. Khidirova, D.A. Yakhontov, V.D. Kazantseva, S.A. Zenin

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk Regional Cardiologic Clinical Dispensary

Аннотация

В статье представлен обзор литературы, отражающий представления о патогенетических особенностях развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением. Развитие электрической нестабильности миокарда, в основе которой лежит декомпенсация, связанная с нарушением сбалансированности роста и функционирования различных его структур, приводит к развитию и прогрессированию фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий является социально значимой и затратной патологией, поэтому необходима ранняя диагностика и коррекция как артериальной гипертонии, так и экстракардиальных коморбидных заболеваний с целью профилактики прогрессирующего поражения миокарда.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение.

Abstract

The article describes a literature review, reflecting the repose of the pathogenic features of atrial fibrillation in patients with hypertension, diabetes and obesity. The development of myocardial electrical instability, which is based decompensation associated with impaired balance between growth and functioning of its various structures, leads to the development and progression of atrial fibrillation. Atrial fibrillation is a socially significant and costly pathology, therefore, early diagnosis and correction of both arterial hypertension and extracardiac comorbid diseases are necessary in order to prevent progressive myocardial damage.

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity.

Ссылка для цитирования: Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Казанцева В.Д., Зенин С.А. Патогенетические особенности развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 87-91.

В конце XX века была предложена концепция сердечно-сосудистого континуума, который представляет цепь последовательных событий: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД), ожирение, дислипидемия, фибрилляция предсердий (ФП), а в финале - летальный исход. ФП называют «эпидемией XXI века» [1]. Возникновение ФП в трудоспособном возрасте вызывает инвалидизацию у 88% больных, и показатель смертности у больных ФП возрастает примерно в 2 раза, что в основном обусловлено увеличением у них более чем в пять раз частоты ишемических инсультов по сравнению с сопоставимыми по полу и возрасту группами контроля [2]. Немаловажную роль в формировании

фибрилляции предсердий играют сопутствующие коморбидные заболевания эндокринной системы, которые сочетаются с артериальной гипертонией [3].

Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония

АГ — один из главных факторов риска встречаемости впервые диагностированной ФП. Согласно данным эпидемиологического исследования, АГ является независимым предиктором фибрилляции предсердий [4]. ФП является наиболее распространенной и устойчивой сердечной аритмией, которая тесно связана с существенным риском развития эмболического инсульта и инфаркта миокарда,

особенно у женщин. На основе эпидемиологических исследований была доказана тесная связь АГ и СД, которая также связана с ФП, однако точные патогенетические механизмы этой связи на сегодняшний день неоднозначны.

Клинические исследования показали, что АГ наблюдаются у 91 % пациентов с ФП [5]. АГ - одно из самых распространенных заболеваний возрастных пациентов, которое при отсутствии контроля над АД осложняется нарушениями ритма. Предиктор развития нарушений сердечного ритма при хроническом повышении артериального давления - гипертрофические изменения левого желудочка, которые провоцируют развитие диастолической дисфункции [6].

Считается, что гипертрофия кардиомиоцитов является следствием активации защитных механизмов при повышении нагрузки на сердце. В начале АГ этот механизм позволяет сердцу справляться с повышенными нагрузками. Со временем гипертрофия кардиомиоцитов приводит к нарушению работы кальциевого насоса. Недостаточность функции этого вида активного транспорта не позволяет миокарду полностью расслабляться, в результате не происходит полноценной диастолы. В сердце развиты механоэлектрические связи, за счет которых растяжение миокарда оказывает прямое воздействие на электрическую активность. В норме это позволяет регулировать работу сердца при физических нагрузках, но при патологии приводит к эпизодам тахикардии. Зависимость развития нарушения ритма от уровня растяжения сердечной мышцы описана в многочисленных исследованиях. Развитию ФП способствуют также очаги фиброза в миокарде предсердий. Дегенеративные процессы и жировая инфильтрация развиваются в синусовом узле, что является причиной нарушения ритма. Замещение участков миокарда соединительной тканью негативно воздействует на его сократимость, что вызывает перегрузку левых отделов сердца объемом [7].

Нарушения гемодинамики в предсердиях могут являться как причинным фактором, так и следствием фибрилляции предсердий. При обследовании пациентов, страдающих ГБ, регистрируется нарушение кровенаполнения левого желудочка в диастолу при неизменном ритме, что увеличивает риск возникновения аритмии. Артериальная гипертензия ведет к дилатационным изменениям левого предсердия, что также приводит к развитию фибрилляции. Дилатация может возникать и вследствие самого нарушения ритма. Заболевание протекает по типу "порочного круга": дилатационные изменения провоцируют возникновение эпизодов аритмии, во время которых объем пред-

сердия увеличивается. Этим объясняется увеличение частоты возникновения и продолжительности приступов [8].

Работы на изолированных кардиомиоцитах доказывают, что при гипертрофических изменениях миокарда повышается чувствительность желудочков и предсердий к растяжению. Эта особенность характерна для пациентов с АГ. Механические изменения оказывают модулирующее действие на электрический потенциал в проводящей системе сердца. Критические изменения приводят к развитию суправентрикулярной тахикардии. Изменения гемодинамики способствуют растяжению миокарда до высоких значений, что провоцирует ФП. Поэтому развитие ФП связано с резкими скачками АД.

Ремоделирование миокарда в комбинации с АГ приводит к формированию устойчивых аритмий. Структурные изменения имеют более выраженный характер и стремительно прогрессируют у пациентов с вредными привычками, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, избыточной массой тела. Немалую роль играет наследственная предрасположенность. ФП при сочетании с АГ приводит к развитию хронической сердечной недостаточности [9]. Поэтому важно своевременно регистрировать начало структурных изменений в левых отделах сердца и проводить терапию, направленную на стабилизацию гемодинамики и метаболизма. Такой подход к ведению пациентов позволяет улучшить качество и продолжительность жизни. Морфологические изменения в миокарде при АГ оказывают отрицательное влияние на стабильность сердечного ритма после кардиоверсии [5]. Растяжение и перегрузка объемом левого предсердия - факторы риска развития суправентрикулярной тахикардии. Во время приступа нарушения гемодинамики усиливаются, что ухудшает морфофункциональное состояние миокарда и повышает риск повторного возникновения приступа, а также перехода ФП в постоянную форму. При отсутствии контроля над основным заболеванием и медикаментозной профилактики нарушений ритма и тромботических осложнений эпизоды ФП учащаются, это ведет к угрозе жизни пациента [10].

Известно, что существует тенденция ФП к прогрессированию от коротких и редких эпизодов аритмии до возникновения устойчивой постоянной формы ФП и что частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20-30 % в течение 1-3 лет наблюдений [11]. Предикторы прогрессирования аритмии при различных нозологиях до конца не определены. В ходе исследования А.И. Тарзиманова [12] пришла к выводу, что независимыми предикторами прогресси-

рования аритмии у больных АГ с рецидивирующей формой ФП являются ГЛЖ (ОШ 1,25, ДИ 1,03-1,52) и увеличение жесткости сосудистой стенки (ОШ 2,3, ДИ 1,95-2,65). При увеличении скорости пульсовой волны более 1106 см/с у больных АГ с рецидивирующей формой ФП можно прогнозировать в ближайшие 5 лет прогрессирование аритмии из пароксизмальной в постоянную форму.

Фибрилляция предсердий и сахарный диабет

Мировое медицинское сообщество выделяет три сердечно-сосудистых «эпидемии» XXI века, в число которых входит ФП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и СД [13]. Доказано, что сахарный диабет способствует появлению новых случаев ФП в большой когорте мужчин и женщин в возрасте старше 38 лет (относительный риск составил для мужчин 1,4, для женщин 1,6). В недавнем наблюдательном исследовании выявили, что сахарный диабет и/или артериальная гипертензия связаны с развитием ФП. При этом взаимосвязь сахарного диабета и артериальной гипертензии с ФП была значительна с учетом сердечно-сосудистых факторов риска и теряет значимость при учете индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment) - показателя инсулинорезистентности. Благодаря данным исследования можно предположить, что именно инсулинорезистентность увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у лиц с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [14].

СД - один из главных факторов риска нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ФП и АГ. Согласно результатам пяти клинических исследований по первичной профилактике инсульта у пациентов с ФП с помощью ацетилсалициловой кислоты или варфарина, факторами риска развития инсульта при ФП служат возраст, наличие артериальной гипертензии, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, сахарный диабет [15]. Одна из последних схем стратификации риска (CHA2DS2) основана на подсчете баллов. В два балла оценивается предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, в один балл - каждый из следующих факторов риска: ХСН, артериальная гипертензия, возраст старше 75 лет и сахарный диабет. Наличие единственного умеренного фактора риска (например, сахарного диабета) сопряжено с риском развития инсульта 1,5% в год. Количество баллов, равное 2 или 3 (например, сахарный диабет + артериальная гипертензия или сахарный диабет + предшествующая транзиторная ишемическая атака), сопряжено с увеличением риска инсульта до 2,5 и 5,2% в год соответственно. В упомянутых выше руководствах приведены следующие показания к назначению антикоагулянтов

для приема внутрь для поддержания МНО на уровне 2-3: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе (класс I, уровень доказательности A); наличие более чем одного фактора риска - возраст 75 лет или старше, артериальная гипертензия, ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ, сахарный диабет (класс I, уровень доказательности A); наличие одного фактора риска, например сахарного диабета (класс IIa, уровень доказательности A) [16].

Нарушение действия инсулина в комбинации с нарушенной секрецией инсулина - основной патофизиологический механизм, приводящий к повышенному голоданию или постпрандиальной глюкозе у лиц с диабетом. Нарушение действия инсулина наблюдается в скелетных мышцах, жировой ткани, эндотелии и печени. Компенсационная гиперинсулинемия часто регистрируется у лиц, страдающих диабетом, потому что поджелудочная железа компенсирует резистентность к инсулину в периферических, чувствительных к инсулину тканях и резистентность к инсулину управляет многими механизмами, связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с сахарным диабетом. Исследования показывают важную роль резистентности к инсулину и ожирения как потенциальных причин высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД [17]. В связи с этим необходимо проводить дополнительные исследования для выяснения механизмов инсулинорезистентности и гипергликемии, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Инсулинорезистентность и диабет вызывают ускоренный атеросклероз посредством нескольких механизмов, влияющих на эндотелий, сосудистую стенку, клетки гладкой мускулатуры и тромбоциты. Она связана с нарушением вазодилатации, повышенным окислительным стрессом и высокой концентрацией вазоконстрикторов, молекул клеточной адгезии, цитокинов и других медиаторов воспаления и тромбоза. Диабет 2-го типа дополнительно усиливает эти аномалии и вызывает множество неблагоприятных изменений в функции и структуре стенки сосуда, включая и избыточное образование конечных продуктов гликирования. Известно, что у людей с диабетом и артериальной гипертензией в 4 раза выше риск развития осложнений ССС. Причиной этого может служить длительное воздействие гипергликемии и гликозилирования активных вазопептидов [18].

Фибрилляция предсердий и ожирение

В последние десятилетия наблюдается масштабный рост распространенности ожирения взрослых. Также отмечается увеличение частоты ФП, которая является важной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [19]. Частично это

можно объяснить достижениями в лечении ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, приведшими к увеличению продолжительности жизни и как следствие распространенности ФП. Увеличение массы тела и ожирение непосредственно связаны со структурными и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (ССС): артериальной гипертонией, ремоделированием левого предсердия и желудочков, гемодинамическими изменениями, вегетативной дисфункцией и диастолической дисфункцией, к тому же для больного артериальной гипертонией и ожирением характерен неблагоприятный структурный и функциональный сердечный фенотип, что может приводить к развитию ФП [20].

Связь между ожирением и ФП была впервые описана в ретроспективном анализе случаев ФП у лиц с артериальной гипертонией. Затем эти наблюдения были подтверждены другими крупными когортными исследованиями, среди которых исследование из когорты Framingham, в котором отмечалось увеличение риска ФП на 4-5% при каждом увеличении ИМТ на единицу тела в среднем на 13,7 года. В этом же исследовании найдена зависимость между ожирением и увеличением диаметра левого предсердия, что является предшественником ФП. Но связь между индексом массы тела и фибрилляцией предсердий не обнаруживалась после коррекции размера левого предсердия, хотя предполагалось, что риск ФП у пациентов с ожирением опосредуется увеличением левого предсердия, что выявлено у лиц с метаболическим синдромом [13].

Обструктивное апноэ во сне, наблюдающееся у 40% пациентов с ожирением и 20% пациентов с избыточной массой тела, повышает риск возникновения ФП после операции коронарного шунтирования, электрической кардиоверсии и абляции катетера и способствует возникновению и поддержанию ФП путем изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов [21]. Это может быть опосредовано различными механизмами: повторяющейся и продолжительной гипоксемией, преувеличенными внутригрудными колебаниями давления с увеличенным стрессом сердца, системным воспалением и диастолической дисфункцией. В исследовании Gamí и соавт. установлена сильная связь между обструктивным апноэ во сне и ФП. Затем данные авторы изучали риск возникновения ФП в когорте из 3542 испытуемых, отобранных для исследований сна, в течение среднего периода наблюдения 4,7 года [22]. Обструктивное ночное апноэ и ожирение были независимо связаны с возникновением ФП у пациентов моложе 65 лет. Важно, что связь между ожирением и риском ФП оставалась после контроля за обструктивным апноэ.

Объяснение для более низкого риска ФП, наблюдаемого более чем в 65 возрастных группах в этом исследовании, неясно. Но полученные результаты требуют дальнейшего исследования.

Причина взаимосвязи ожирения и ФП у больных артериальной гипертонией продолжает изучаться, но ясно, что она многофакторна и является следствием гемодинамических нарушений, вегетативной дисфункции и индукции ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС), что приводит к механическому и электрическому ремоделированию левого предсердия [23].

В заключение следует отметить, что вопросы, касающиеся этиопатогенетической причины развития ФП, которые определяют степень выраженности клинических проявлений ФП при сопутствующей коморбидной патологии, до сих пор являются недостаточно изученными. Нет сомнений в том, что при АГ в основе «срыва» (декомпенсации) длительно гипертрофированного миокарда лежит нарушение сбалансированности роста различных его структур. Однако дискуссионным остается вопрос о первичности ФП или о нарушении сократительной способности миокарда и гемодинамики при экстракардиальной коморбидной патологии. В связи с этим необходим комплексный подход к пациенту с ФП, основанный на полученной диагностической информации электрической функции сердца и оценке функциональных возможностей ССС при переходе ее на различные уровни функционирования в условиях коморбидной патологии.

Фибрилляция предсердий является социально значимой и затратной патологией, поэтому необходима ранняя диагностика и коррекция как артериальной гипертонии, так и экстракардиальных коморбидных заболеваний с целью профилактики прогрессирующего поражения миокарда.

Литература

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH. 2012 Focused Update of the ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Development with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europ. Heart J.* 2012; 33: 2719-2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности в РФ в 2012г. [Электронный ресурс]. https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Poterjannyye_gody_zhizni.pdf. [Boytsov S.A., Samorodskaja I.V. Mortality and years of life lost due to premature mortality in the Russian Federation. [Internet]. In Russian. https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Poterjannyye_gody_zhizni.pdf].
3. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (4): 7-13. [Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., Baranova E.I., Fomin V.V., Vertkin A.L. et al. The concept of new national clinical guidelines for obesity. *Russian J.*

Cardiology. 2016; (4): 7–13. In Russian].doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.

4. Меньшикова О.П., Перина Д. А., Чухланцева Е.А., Бобылев Ю.М. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с артериальной гипертензией, диабетом 2 типа и мерцательной аритмией являются перекрестком трех путей. Научное сообщество студентов XXI века. 2017; 3 (51): 83–90. [Menshikova O.P., Perina D.A., Chukhlantseva E.A. Cardiometaabolic risk factors in patients with arterial hypertension, type2 diabetes and atrial fibrillation are the crossroads of three roads. The scientific community of students of the XXI century. 2017; 3 (51): 83–90. In Russian. [https://sibac.info/archive/nature/3\(49\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/3(49).pdf)].

5. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Роль биохимических показателей в стратификации риска прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ХСН у пациентов с артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией. Современные проблемы науки и образования. 2018; 6 [Электронный]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28413> [Khidirova LD, Yakhontov D A, Zenin S A . Role fibrosis markers to stratify risk of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and ekstrakardialnoy pathology. In Russian . [Internet] Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28413>. In Russian]

6. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017; 19 (6):891–911. doi: 10.1093/europace/eux091.

7. Драккина О.М., Емельянов А.В. Фиброз предсердий – морфологическая основа фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 9(4): 417–419. [Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Atrial fibrosis is amorphological basis of atrial fibrillation. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii (Rational pharmacotherapy in cardiology)*. 2014; 9(4): 417–419. In Russian].

8. Dąbrowski R, Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiol. J*. 2014; 19 (3): 223–229.

9. Ezekowitz MD, Aikens TH, Nagarakanti R, Shapiro T. Atrial fibrillation: outpatient presentation and management. *Circulation*. 2011; 124 (1): 95–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.967455.

10. Недоступ А.В., Благова О.В. Как управлять аритмиями: аритмии в клинической практике. М.: Медпресс-информ; 2014; 368–360. [Nedostup A.V., Blagova O.V. How to manage arrhythmias: Arrhythmias in a clinical practice. Moscow: Medpress-inform; 2014. p. 368–360. In Russian].

11. Тарзимова А.И., Подзолков В.И., Мохаммади Л.Н., Лория И.Ж. Изменения жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией при персистирующей форме фибрилляции предсердий. *Врач*. 2014; 3: 317–318. [Mohammadi L.N., Vasilyeva L.V., Loria I.Z. Changes in the rigidity of the vascular wall in patients with arterial hypertension with a persistent form of fibrillation auricles. *Vrach*. 2014; 3: 317–318. In Russian].

12. Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Гатаулин Р.Г. Клиническое течение мерцательной аритмии у больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2016; 8 (94): 591–595. [Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R.G. The clinical course of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. *Clin. Med*. 2016; 8 (94): 591–595. In Russian].

13. Schnabel R. B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015; 386. (9989) : 154–162.

14. Давыдкин И.Л., Золотовская И.А. Возможности снижения риска развития повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2015; (6): 87–93. [Davydkin I.L., Zolotovskaya I.A. The opportunities for risk reducing of recurrent stroke in atrialfibrillation. *Russian Journal of*

Cardiology. 2015; (6): 87–93. In Russian].doi:10.15829/1560-4071-2015-6-87-93.

15. Arsava EM, Bas DF, Atalar E, Has AC, Oguz KK, Topcuoglu MA. Ischemic stroke phenotype in patients with nonsustained atrial fibrillation. *Stroke*. 2015 ;46(3):634–40. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006396.

16. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and aCHADS2 score =1. *Thromb. Haemost.* 2009; 103: 833–840. doi: 10.1160/TH09-10-0746.

17. Markus MR, Stritzke J, Wellmann J, Duderstadt S, Siewert U, Lieb W et al. Implications of prevalent and incident diabetes mellitus on left ventricular geometry and function in the ageing heart: The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2011; 21: 189–196. doi: 10.1016/j.numecd.2009.09.005.

18. Меньшикова О.П., Перина Д. А., Чухланцева Е.А., Бобылев Ю.М. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с артериальной гипертензией, диабетом 2 типа и мерцательной аритмией являются перекрестком трех путей. Научное сообщество студентов XXI века. 2017; 3 (51): 83–90. [https://sibac.info/archive/nature/3\(49\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/3(49).pdf). [Menshikova O.P., Perina DA, Chukhlantseva EA. Cardiometaabolic risk factors in patients with arterial hypertension, type2 diabetes and atrial fibrillation are the crossroads of three roads. The scientific community of students of the XXI century. 2017; 3 (51): 83–90. In Russian. [https://sibac.info/archive/nature/3\(49\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/3(49).pdf)].

19. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343 doi: 10.1136/bmj.d4169.

20. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(1):e000279. doi: 10.1136/openhrt-2015-000279.

21. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern. Med*. 2014; 174 (1): 107–114. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912.

22. Chahal AA, Somers VK. Ion Channel Remodeling — A Potential Mechanism Linking Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death. *J. Amer. Heart Assoc.* 2016; 5 (8): e004195. doi: 10.1161/JAHA.116.004195.

23. Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., Денисенко Т.Н., Башняк М.В., Харламова Е.Ю. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы сердечно-сосудистых осложнений ожирения. *Сибирский медицинский журнал*. 2017; 26 (4):16–22. [Oleinik O.A., Samoilova Y.G., Vorozhtsova I.N., Denisenko T.N., Bashnyak M.V., Kharlamova E.Y. Clinical and metabolic and molecular genetic mechanisms of cardiovascular complications of obesity *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Siberian Medical Journal)*. 2017; 26 (4):16–22. In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.

Для корреспонденции/Corresponding author

Хидирова Людмила Даудовна /Khidirova L.D.
h_ludmila73@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует