

Гарипова А.Ф., Вагапова Г.Р., Сайфутдинов Р.Г.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ И ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.

ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия, г. Казань

Резюме. В статье обсуждаются вопросы нарушения процессов реполяризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Представлены патогенетические механизмы, лежащие в основе удлинения интервала QT. Особое внимание уделяется взаимосвязи между уровнем гликемии и продолжительностью интервала QT.

Ключевые слова. Интервал QT, желудочковые аритмии, гипергликемия, гипогликемия, стабильная стенокардия, сахарный диабет 2 типа.

Garipova A.F., Vagapova G.R., Sayfutdinov R.G.

MONITORING OF 24-H ECG AND GLUCOSE LEVEL IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND TYPE 2 DIABETES

Summary. The article discusses the problem of myocardial repolarization of the patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. Presented in pathogenetic mechanisms lying on the ground of prolongation of the interval QT. Particular attention is paid to the connection between the level of the blood glucose and the duration of the interval QT.

Keywords. QT interval, ventricular arrhythmias, hyperglycemia, hypoglycemia, stable angina, type 2 diabetes.

Введение. Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из наиболее важных нерешенных проблем современной кардиологии. На долю ВСС в развитых странах приходится 12-18% от всех причин смерти и более 50% от всех случаев сердечной смерти [16]. Удлинение интервала QT способствует развитию злокачественных желудочковых аритмий и ВСС. Особый интерес представляет изучение интервала QT у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Одновременное наличие у пациентов ИБС и СД 2 типа накладывает печать взаимного отягощения и ухудшает прогноз заболеваний. По данным ВОЗ, среди причин смерти у больных СД 2 типа сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают 70-80%. Диабет значительно утяжеляет прогноз такой формы ИБС, как постинфарктный кардиосклероз. Отмечено, что в течение 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда летальность среди больных сахарным диабетом составила 57-75%, и 21-51% - без него [7].

Интервал QT является отражением процессов де- и реполяризации миокарда. Замедление процессов реполяризации приводит к патологическому удлинению интервала QT на ЭКГ, который определяется как приобретенный синдром удлиненного интервала QT или Long QT Syndrome (LQTS). Клинически этот синдром проявляется эпизодами синкопальных состояний, обусловленных приступами полиморфной желудочковой тахикардии типа torsade de pointes (TdP) и ВСС. Риск возникновения TdP и ВСС оценивают путем изучения длительности QT интервала и его дисперсии [8,12].

В клинической практике для его определения используют формулу Базетта: $QT_c = QT_{измеренный} / \sqrt{RR}$ (Bazett H.C, 1920). Дисперсия QT интервала – это разница между максимальным и минимальным значениями длительности интервала QT в 12 стандартных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ): $QT_d = QT_{max} - QT_{min}$. В норме QT_c должен быть менее 440 мс, QT_d менее 80 мс.

С середины 80-х годов установлено, что повышение уровня глюкозы в крови увеличивает летальность от ИБС [2]. Результаты крупного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) подтверждают влияние гипогликемии на летальность у пациентов с СД 2 типа. В этом исследовании, включавшем 10 251 пациента с сахарным диабетом 2 типа, были проанализировано три подхода к снижению частоты осложнений

ССЗ: интенсивный контроль гликемии, стандартный контроль гликемии и антигипертензивная и гиполипидемическая терапия. В группе интенсивного контроля гликемии был достигнут уровень гликозилированного гемоглобина 6,4%, а в группе стандартной терапии – 7,5%. Через 4 года наблюдения было выявлено увеличение частоты летальных исходов на 20% в группе интенсивного контроля, в которой наблюдалось достоверно более высокое количество гипогликемических событий (16.2% против 5.1%, $P < 0.001$) по сравнению с группой стандартного лечения [17].

Влияние метаболических нарушений, характерных для СД 2 типа, в частности вариабельности уровня гликемии, на величину QT интервала и риск развития жизнеугрожающих аритмий в настоящее время остается не вполне ясным.

R. Marfella с соавт. (2000) установили, что острая гипергликемия, сохранявшаяся в течение 2 часов на уровне 15 ммоль/л, при впервые выявленном СД 2 типа вызывала достоверное удлинение интервала QT, независимо от повышения артериального давления, частоты сердечных сокращений и увеличение уровней катехоламинов плазмы. Более того, искусственная гипергликемия, вызванная у здоровых лиц без сахарного диабета путем внутривенного введения глюкозы, также приводила к достоверному удлинению QT интервала [14]. Д. Н. Лаптев с соавт. (2009) выявили, что среднее значение QTc у больных СД 1 типа было достоверно выше, чем у здоровых лиц. Наиболее существенное увеличение длительности QTc наблюдалось при гликемии свыше 19 ммоль/л и ниже 3 ммоль/л [3]. Т. Ф. Christensen (2010) установил удлинение интервала QT при спонтанных эпизодах гипогликемии ниже 3,5 ммоль/л у больных СД 1 типа [11].

Целью нашего исследования являлись установление зависимости между уровнем гликемии и длительностью интервала QT у больных стабильной стенокардией и СД 2 типа.

Материалы и методы. Нами были обследованы 32 пациента со стабильной стенокардией, 12 из которых страдали СД 2 типа, и 8 человек в контрольной группе. В таблице № 1 представлена характеристика групп лиц, включенных в исследование. Всем пациентам проводилось измерение артериального давления, общего холестерина, калия, натрия, кальция и одновременное мониторирование ЭКГ и уровня гликемии. В группе ИБС и СД 2 типа проводилось определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и проводились стандартные тесты, принятые Американской диабетической ассоциацией (ADA) и Европейской ассоциацией изучения диабета (EASD) для выявления кардиальной формы диабетической автономной нейропатии (ДАН). ЭКГ регистрировали на системах холтеровского мониторирования «Инкарт» Кардиотехника-04-8(м), Санкт-Петербург. Программа анализа холтеровских записей включала в себя автоматический анализ интервалов QT, QTc, dQT. В исследовании программа автоматически вычисляла скорректированный интервал QT по формуле Базетта.

Для определения уровня глюкозы использовали систему длительного мониторирования глюкозы CGMS Medtronic MiniMed, которая при помощи имплантируемого подкожно сенсора измеряла уровень глюкозы крови каждые пять минут. Работа обоих устройств была синхронизирована по времени.

Статистическая обработка результатов была произведена с использованием статистического пакета Statistica (Stat Soft, США). Различия между признаками оценивались с помощью *t*-критерия Стьюдента. Ряд тестировался на нормальность по критерию Эппса-Палли. Полученные значения статистики позволили сделать вывод о соответствии данных закону нормального распределения. Коэффициент корреляции определялся по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных M±SD

Характеристика	ИБС+СД 2 n=12	ИБС n=20	Здоровые n=8
Возраст, годы	66±2,43	63±1,03	62±5,93
мужчин	3	12	4
женщин	9	8	6
стабильная стенокардия II ФК.	5	7	-
стабильная стенокардия III ФК.	7	13	-
Артериальная гипертензия	10	18	-
Уровень HbA1c(%)	8,83±1,67	-	-
общий холестерин, ммоль/л	5,71±0,3	5,44±0,1	5,2±0,78
Наличие ДАН кардиальной формы (%)	41 (5чел)	-	-

Результаты. В нашем исследовании была установлена сильная прямая корреляция QTc уровнем гликемии по шкале Чеддака (коэффициент корреляции 0,71; $p=0,01$).

В таблице 2 представлены усредненные значения длительности интервала QT, его дисперсии и уровней гликемии в трех группах больных. Установлено, что среднее значение QTc в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа было статистически значимо больше, чем в группе больных ИБС без нарушения углеводного обмена, и составило 438 мс и 397 мс соответственно ($p=0,001$). Частота удлинения интервала QTc также была выше в группе с СД 2 (80% против 11,11%; $p=0,01$).

Выяснилось, что у пациентов в группах ИБС+СД 2 типа дисперсия интервала QT была выше в сравнении с больными с изолированной ИБС или группой контроля (3,9 против 1,16 и 1,15 соответственно; $p=0,01$; 0,02; 0,50).

Достоверной корреляции QTc с уровнем общего холестерина и величиной артериального давления обнаружено не было (коэффициент корреляции 0,37 и 0,15 соответственно; $p=0,01$). Также не было установлено связи между QTc и уровнем калия, натрия и кальция (коэффициент корреляции 0,14, -0,23 и -0,17 соответственно; $p=0,01$).

Таблица 2

Средние значения длительности интервала QTc, дисперсии dQT и уровней гликемии M±SD

Средние значения	ИБС+СД 2 n=12	ИБС n=20	Здоровые n=8	p
Среднее значение QTc за сутки, мс	438±6,3	397±2,7	388±5,97	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,20$
Среднее значение dQT за сутки, мс	3,9±0,93	1,16± 0,14	1,15±0,44	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,50$
Уровни гликемии, ммоль/л	9,81±0,75	5,62±0,11	5,09±0,16	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,005$

На рис.1 представлены усредненные за сутки данные об интервале QTc в зависимости от уровня гликемии. Отмечается рост интервала QTc, не всегда последовательный, при увеличении уровня глюкозы крови.

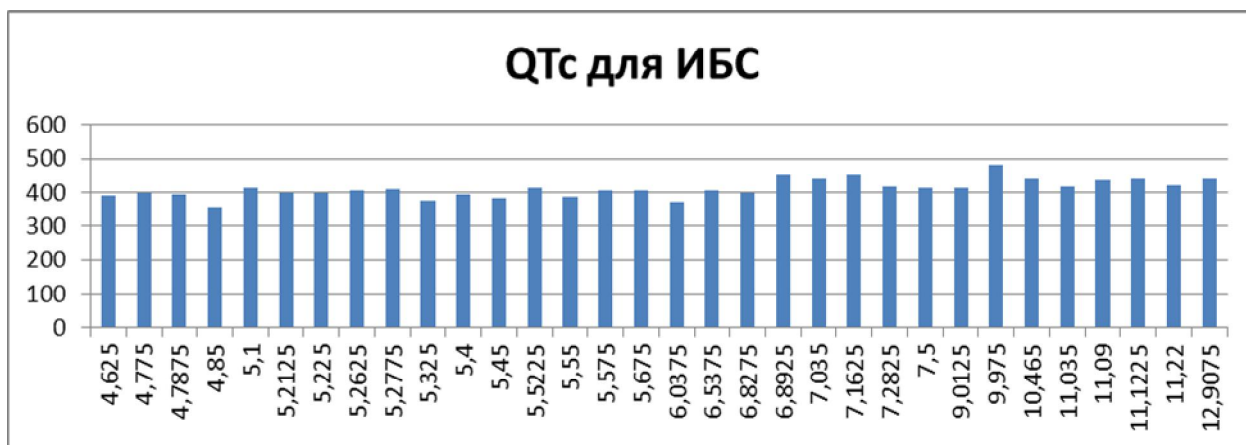


Рис.1. Длительность интервала QTc в зависимости от уровня гликемии.

Обсуждение.

На основании полученных нами результатов можно предположить, что различные уровни гликемии могут вызывать нарушения процессов реполяризации миокарда, увеличивая риск развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС. В основе этого явления могут лежать нарушения биохимических процессов: повышение концентрации адреналина и снижение уровня калия [13]. Снижение уровня калия в крови связывают с прямым действием высоких доз инсулина при экспериментальной гипогликемии на Na/K-АТФазу кардиомиоцитов. Влияние гипокалиемии на QT интервал обусловлено ролью ионов калия в трансмембранном потенциале действия. Длительность реполяризации определяется балансом входящих деполяризующих и выходящих реполяризующих ионных потоков во время плато потенциала действия. Гипокалиемия приводит к удлинению QT интервала, а гиперкалиемия - к его укорочению.

Адреналин через β -адренорецепторы вызывает задержку инактивации кальциевых потоков и удлиняет потенциала действия [10]. Вышесказанное является физиологическим обоснованием использования β -адреноблокаторов при лечении синдрома удлиненного QT. Л.Г. Стронгин и соавт. (2011) показали, что у больных ОИМ при СД 2 типа показатель β -адренорецепции (β -АРМ) свидетельствует о повышенной чувствительности рецепторов к эндогенным катехоламинам. Уменьшение величины β -АРМ ассоциируется при СД2 с более тяжелым течением ИМ в виде увеличенной частоты аритмий и с худшим потенциалом восстановления систолической функции миокарда левого желудочка [6].

Были получены данные о высокой информативности дисперсии интервала QT в отношении предсказания аритмических событий в раннем периоде инфаркта миокарда [4,5,9]. Некоторые исследователи показали, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом увеличение дисперсии связано с развитием спонтанной устойчивой желудочковой тахикардии [15].

Выводы. Одним из важнейших показателей электрической активности сердечной мышцы, состояния процессов активации и восстановления миокарда является продолжительность интервала QT. Замедление процессов реполяризации приводит к патологическому его удлинению, вызывая приобретенный синдром удлиненного QT интервала. Резюмируя полученные нами результаты, а также данные других авторов, необходимо отметить, что сахарный диабет оказывает неблагоприятное действие на процессы реполяризации миокарда у больных ИБС, удлиняя интервал QT. Состояния гипергликемии и гипогликемии играют важную роль в этом процессе, увеличивая риск возникновения желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

Литература

1. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/ И.И. Дедов // Сахарный диабет - 2011.-№3- С.29-36.

2. Дедов И.И. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции/ И.И. Дедов, А.А. Александров // Медицина- 2003. - № 2- С34.
3. Лаптев Д.Н. Суточное мониторирование ЭКГ и уровня глюкозы в выявлении зависимости между гликемией и длительностью интервала QT у больных сахарным диабетом 1-го типа/ Д.Н. Лаптев, Г.В. Рябыкина, А.А Сейд-Гусейнов //Терапевтический архив- 2009.- Т.81.-№4. - С. 28-33.
4. Пархоменко, А.Н. Анализ дисперсии и вариабельности интервала Q-T ЭКГ: возможности практического применения / А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, О.И. Иркин // Кардиология. - 2001. - № 7. - С. 89-93.
5. Пархоменко, А.Н. Увеличение дисперсии интервала Q-T электрокардиограммы у больных острым инфарктом миокарда / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Ж.В. Брыль и др. // Кардиология. - 2000. - № 8. - С. 24-29.
6. Стронгин Л.Г. Особенности и прогностическая значимость симпатoadреналовой активности у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа/ Л.Г. Стронгин, Е.И. Панова, Н.Е. Круглова // Клиническая медицина. – 2011.№2. – С.81-84
7. Вариабельность сердечного ритма у больных, перенесших прогрессирующую стенокардию по данным холтеровского мониторирования (по результатам 5-летнего наблюдения) / О.С. Сычев, В.Н. Чубучный, О.А. Епанчинцева [и др.] // Вестн. аритмологии. - 2000. — № 17. - С. 66-67.
8. Электрокардиографические маркеры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и реваскуляризации миокарда / А.Э. Радзевич, А.С. Сметнев, В.В. Попов, Е.В. Уранова // Кардиология.- 2001.- С.99-104
9. Aitchison, J.D. Time dependent variability of QT dispersion after acute myocardial infarction and its relation to ventricular fibrillation: a prospective study / J.D. Aitchison, R.W.F. Campbell, P.D. Hignman // Heart. - 2000. -Vol. 84. - P. 504-508.
10. Bolk J. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial. Infarction / J. Bolk //Int J Cardiol-2001.- № 56-P.207-214.
11. Cristensen T.F. QT interval prolongation during spontaneous episodes hypoglycaemia in type 1 diabetes: the impact of heart rate correction / T.F. Cristensen // Diabetologia- 2010.-P. 2036-41.
12. Day C.P. QT dispersion: an indication of arrhythmia risc in patients with long QT intervals / C.P. Day, J.M. Comb, R.W.F. Campell //Br. Heart J -1990.-P.341-344.
13. Lee S. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes / S. Lee, N.D. Harris // Diabetes- 2004.- P.1535-1542.
14. Marfella R. Hyperglycemia and QT interval: time for reevaluation / R. Marfella, F. Rossi, D. Giugliano // Diabet. Nutr. Metab- 2001.-P.63-65
15. Oikarinen, L. Dispersions of the QT interval in postmyocardial infarction patients presenting with ventricular tachycardia or with ventricular fibrillation / L. Oikarinen, M. Viitasalo, L. Toivonen // Am. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 81. - P. 694-697.
16. Redusing mortality from sudden cardiac death in the communtiy:lessons from epidemiology and clinical applications research/ N. Sotoodehnia,, A. Zivin, G.H. Bardy, D.S.. Siscovick // Cardiovasc Res.- 2000.- 50.-P.197-209.
17. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // N Engl J Med. -2008.-358.-P. 2545-2559.