



Кратнов А. Е.

ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ИНТЕРВАЛОВ Q–T И J–T У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*Ярославская государственная медицинская академия,
г. Ярославль, Россия*

Kratnov A. E.

INFLUENCE OF CONTROL GLYCEMIA ON PARAMETERS OF HEART RHYTHM VARIABILITY, QT- AND JT-INTERVALS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES

*Yaroslavl State Medical Academy,
Yaroslavl, Russia*

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Изучение показателей вариабельности ритма сердца, интервалов Q–T и J–T у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД).

Материал и методы. В исследование был включен 131 больной в возрасте от 30 до 69 лет с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда. У 101 (71,6%) пациента был выявлен СД.

Результаты. Обнаружено, что отсутствие адекватного контроля гликемии у больных с диабетом (уровень гликозилированного гемоглобина более 6,5%) приводило к снижению как парасимпатических, так и симпатических влияний вегетативной нервной системы на синусовый узел. Развитие повторных коронарных событий у больных СД в течение года наблюдения ассоциировалось с уменьшением преимущественно симпатических влияний на сердце (снижение показателя LF и отношения спектров LF/HF), что сопровождалось нарушением де- и реполяризации миокарда. Наибольшее снижение показателя LF выявлялось у больных со смертельным исходом

SUMMARY

The aim. The study was parameters of heart rhythm variability, QT- and JT-intervals in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes (DM).

Material and methods. 131 patients aged 30-69 years with unstable angina and acute myocardial infarction has been included in research. Among observable in 101 (71.6 %) patients the DM is diagnosed.

Results. It is revealed, that absence of the adequate control of glycemia in patients with DM (level of glycosylated hemoglobin more than 6.5%) resulted in decrease as parasympathetic and sympathetic influences of vegetative nervous system on the sinus node. Development of repeated coronary events in patients with DM within one year of supervision associated with reduction of mainly sympathetic influences by heart (decrease of the parameter LF and relation of spectra LF/HF) that was accompanied by infringement depolarization and repolarization of myocardium. The greatest reduction of parameter LF came to light in patients

в течение года наблюдения.

Заключение. Отсутствие адекватного контроля гликемии у пациентов с ИБС и сопутствующим СД сопровождается нарушением регуляции вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, вариабельность ритма сердца, интервал Q–T, интервал J–T.

with fatal outcome within one year of supervision.

Conclusion. Absence of the adequate control glycemia is accompanied by infringement of regulation of vegetative nervous system in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes.

Key words: ischemic heart disease, type 2 diabetes, heart rhythm variability, QT-interval, JT-interval.

Контактная информация:

Кратнов

Андрей Евгеньевич

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия.
 Тел.: +7 (4852) 64-58-63

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений с фатальными исходами у больных сахарным диабетом 2 типа (СД) дает основание считать, что его лечение является не только эндокринологической, но и кардиологической проблемой [1]. Показано, что повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% у больных СД увеличивает частоту развития инфаркта миокарда на 10% [2]. Известно, что основной причиной кардиальной смерти при ишемической болезни сердца (ИБС) являются потенциально опасны аритмии, вероятность появления которых увеличивает наличие сопутствующего СД, сопровождающегося развитием диабетической кардиоопатии [3]. Доказано, что важную роль в запуске и поддержании злокачественных желудочковых аритмий играет дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС), оценить активность различных отделов которой позволяет изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) [4]. Предиктором развития фатальных желудочковых аритмий также является нарушение де- и реполяризации миокарда, которое проявляется удлинением интервала Q–T и наблюдается при дисбалансе автономной нервной системы у больных с СД [5, 6].

Цель исследования – изучение показателей ВРС, интервалов Q–T и J–T у больных ИБС и сопутствующим СД в зависимости от показателей контроля углеводного обмена и исхода в течение года наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 131 больной ИБС, из которых у 29 (22,1%) пациентов диагностировалась нестабильная стенокардия, у 102

(77,9%) – инфаркт миокарда. Средний возраст обследованных пациентов составлял 54,3±6,8 года (от 30 до 69 лет). Диагноз инфаркта миокарда подтверждался положительным тестом на тропонин Т. У 101 (71,6%) обследованного больного был выявлен СД, длительность которого составляла 4,8±3,1 года. Впервые СД был выявлен у 36 (35,6%) больных. Согласно рекомендациям Европейского бюро Международной федерации по диабету и Европейского бюро ВОЗ в качестве критерия компенсации обмена веществ у больных СД был использован уровень HbA_{1c} ≤6,5% [7]. С уровнем HbA_{1c} >6,5% было выявлено 57 (56,4%) пациентов с СД.

Наблюдение за больными, включенными в исследование, проводилось в течение года с момента поступления в стационар, контакты с больными и/или их родственниками осуществлялись по телефону каждые 3 месяца. Конечными точками исследования считались: появление мерцательной аритмии, развитие повторного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, наступление смерти от любой причины. «Твердые» конечные точки включали повторный ИМ, инсульт, кардиальную смерть. Исходы были оценены у 125 (95,4%) обследованных больных, из них у всех пациентов без диабета и 95 (94,1%) пациентов с СД. С 6 (5,9%) больными СД контакт был потерян до завершения исследования вследствие различных причин (перемена места проживания, перевод в другую клинику и др.).

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 75 лет, наличие выраженной хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по NYHA), нарушения синоаурикулярной или атриовентрикулярной проводимости, отсутствие устойчивого синусового

ритма, гипотермия, сопутствующие заболевания (хронический алкоголизм, нарушения функции щитовидной железы, анемия, тяжелая дыхательная и печеночно-почечная недостаточность, злокачественные новообразования, последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения).

Анализ ВРС во временной области за 24 часа записи ЭКГ проводился с помощью программы «Astrocard® HOLTERSYSTEM-2F Elite» (ЗАО «Медитек», Москва). Изученные показатели ВРС представлены в таблице 1.

Для изучения показателей интервалов Q–T и J–T регистрация ЭКГ производилась в 12 отведениях на аппарате со скоростью 50 мм/сек. Интервал Q–T измерялся от места перехода изоэлектрической линии сегмента P–Q(R) в зубец Q(R) до места пересечения изоэлектрической линии T–P с касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей части волны T.левой границей интервала J–T являлось место перехода конечной части комплекса QRS в сегмент ST (точка J). В случае невозможности точного определения зубца T отведение исключалось из анализа. При наличии зубца U за окончание интервалов Q–T и J–T принимали самую низкую точку кривой между зубцами T и U. Интервалы Q–T и J–T не исследовались, если число пригодных отведений не превышало восьми, из них как минимум четырех грудных. В каждом отведении величина интервалов Q–T и J–T рассчитывалась как среднее из измерений в трех последовательных циклах. Определялось значение скорректированных интервалов Q–T и J–T по формуле

H. Bazett [8], преобразованную L. Taran и N. Szilagy [9]. В качестве сравниваемых показателей были использованы минимальное и максимальное скорректированное значение интервалов Q–T и J–T, а также скорректированная дисперсия (DQT_c и DJT_c) – разность между максимальным ($QT_{c_{max}}$ и $JT_{c_{max}}$) и минимальным ($QT_{c_{min}}$ и $JT_{c_{min}}$) значением скорректированного интервала [10].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 8.0. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия χ^2 Пирсона с коррекцией по Йетсу. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением применялся групповой t-тест, с неправильным распределением – непараметрический критерий Манна-Уитни. Данные исследований представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что больные с уровнем $HbA_{1c} > 6,5\%$ более длительное время страдали диабетом ($6,2 \pm 3,3 > 3,2 \pm 1,9$ года; $p = 0,0001$), у них чаще регистрировались аритмии на ЭКГ при поступлении в стационар ($17,5\% > 9,1\%$), им чаще назначались сахароснижающие препараты ($80,7\% > 63,6\%$) и инсулин ($14\% > 4,5\%$). У пациентов данной группы диабет чаще диагностировался впервые ($40,3\% > 29,5\%$).

Повторные коронарные события в течение

Таблица 1. Изученные показатели ВРС во временной области за 24 часа записи ЭКГ

| Показатель | Определение |
|----------------------|---|
| RRNN, мс | Средняя длительность интервалов R–R |
| SDNN, мс | Стандартное отклонение от средних длительностей интервалов R–R |
| NN50 | Число разностей между соседними интервалами R–R, различающимися более чем на 50 мс |
| pNN50 | Число разностей между соседними интервалами R–R, превышающими 50 мс, выраженное в процентах к их общему числу |
| RMSSD, мс | Среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних интервалов R–R |
| TP, мс ² | Общая мощность спектра |
| ULF, мс ² | Мощность в диапазоне сверхнизких частот (менее 0,003 Гц) |
| VLF, мс ² | Мощность в диапазоне очень низких частот (0,003–0,04 Гц) |
| LF, мс ² | Мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц) |
| HF, мс ² | Мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц) |
| LF/HF | Отношение значений мощностей низких и высоких частот в абсолютных величинах |

периода наблюдения были зарегистрированы у 27 (21,6%) больных, из них у пациентов с СД наблюдалось 24 (25,2%) случая. Общее количество повторных коронарных событий в течение года наблюдения было больше у больных СД (25,2% > 10%; $p=0,07$). Выявлено, что у пациентов с диабетом чаще развивался повторный ИМ (10,5% > 6,6%), только у них выявлялась мерцательная аритмия. В группе больных СД было зарегистрировано 4 (4,2%) фатальных исхода, в группе пациентов без диабета – 1 (3,3%) смертельный исход. Количество «твердых» конечных точек было достоверно больше в группе больных СД с уровнем $HbA_{1c} > 6,5\%$ (24,5% > 7,1%; $p=0,02$). В данной группе пациентов чаще наблюдался повторный ИМ (15% > 4,7%), только у них развивался инсульт и наступала смерть от сердечно-сосудистых причин.

При изучении параметров ВРС выявлено достоверное снижение показателей SDNN, TP и LF у больных СД, имеющих уровень $HbA_{1c} > 6,5\%$ (табл. 2). Считают, что уменьшение значений SDNN и TP обусловлено усилением влияния симпатиче-

ской нервной системы на синусовый узел [11]. О снижении вагусного контроля миокарда и увеличении степени влияния катехоламинов на работу сердечной мышцы также свидетельствовало снижение показателя $pNN50$ ($3,7 \pm 5,2 < 5,7 \pm 7,6$; $p=0,09$). Однако одновременное достоверное уменьшение показателя LF у пациентов с уровнем $HbA_{1c} > 6,5\%$ предполагает снижение симпатических влияний на сердце, что подтверждает уменьшение отношения LF/HF ($4,3 \pm 2,6 < 5,0 \pm 2,8$). Следовательно, отсутствие адекватного контроля гликемии у больных ИБС и СД сопровождается снижением не только парасимпатических, но и симпатических влияний на синусовый узел.

Снижение влияния обеих систем ВНС на сердце, о чем свидетельствовало уменьшение показателей LF и HF, наблюдалось у больных ИБС и СД с неблагоприятным исходом в течение года наблюдения (табл. 3). Наибольшее снижение отношения LF/HF ($4,2 \pm 2,8 < 4,7 \pm 2,8$), оценивающего баланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС, за счет достоверного уменьшения LF ($287,9 \pm 184,4 < 395,7 \pm 447,6$ и $568,2 \pm 391,8$ мс²) вы-

Таблица 2. Показатели ЭКГ у больных ИБС и СД в зависимости от контроля гликемии

| Показатель | $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (n=44) | $HbA_{1c} > 6,5\%$ (n=57) | p |
|---|---------------------------------|------------------------------|------|
| Данные ЭКГ | | | |
| $QT_{c\ max}$, мс | 406,3±24,1 | 405,2±28,6 | нд |
| $QT_{c\ min}$, мс | 384,1±26,6 | 381,4±30,1 | нд |
| DQT_c , мс | 22,2±9,6 | 23,7±11,3 | нд |
| $JT_{c\ max}$, мс | 300,4±25,6 | 294,8±28,8 | нд |
| $JT_{c\ min}$, мс | 277,7±26,9 | 273,4±28,2 | нд |
| DJT_c , мс | 22,7±8,1 | 21,4±7,5 | нд |
| Данные суточного мониторирования ЭКГ | | | |
| RRNN, мс | 839,6±96,9 | 810,3±106,6 | нд |
| SDNN, мс | 114,7±31,9 | 103,2±29,7 | 0,03 |
| NN50 | 3432,1±4027,4 | 2697,7±3781,1 | нд |
| $pNN50$ | 5,7±7,6 | 3,7±5,2 | нд |
| RMSSD, мс | 27,2±16,1 | 23,7±11,2 | нд |
| TP, мс ² | 25703,0±66017,1 | 12461,7±7505,6 | 0,04 |
| ULF, мс ² | 14571,7±14379,5 | 10779,9±6644,2 | нд |
| VLF, мс ² | 1343,9±784,1 | 1142,1±790,1 | нд |
| LF, мс ² | 598,9±432,9 | 451,2±366,1 | 0,03 |
| HF, мс ² | 155,3±148,4 | 132,3±121,8 | нд |
| LF/HF | 5,0±2,8 | 4,3±2,6 | нд |

являлось у пациентов с «твердыми» конечными точками. Вышеприведенные данные свидетельствуют о преимущественном уменьшении влияния симпатической регуляции на синусовый узел у пациентов с неблагоприятными исходами. Снижение симпатической регуляции на сердце у данных больных также подтверждает уменьшение показателя VLF [12, 13]. Минимальные уровни показателей LF ($235,4 \pm 145,5$ мс²), HF ($75,6 \pm 51,3$ мс²) и LF/HF ($3,4 \pm 1,4$) наблюдались у больных со смертельным исходом, причем достоверно ($p=0,01$) уменьшались значения низкочастотной составляющей спектра. Снижение влияния симпатического отдела ВНС на сердце у больных ИБС и СД с повторными коронарными событиями сопровождалось достоверным увеличением продолжительности интервалов QT и JT, что свидетельствует о замедленной и асинхронной реполяризации миокарда.

На сегодняшний день получены данные о связи

снижения отношения спектров LF/HF с увеличением риска кардиальной смерти [14]. В исследовании Г.Н. Арболишвили и соавт. [15] независимым предиктором внезапной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью было снижение значения LF/HF < 1,5 за счет уменьшения мощности LF при недостоверном различии в показателях HF, что предполагает уменьшение симпатических влияний на сердце. Сведения о влиянии ВНС у больных СД на развитие электрической нестабильности миокарда противоречивы. Полагается, что усиление влияния парасимпатической нервной системы оказывает протекторный эффект в отношении развития тахикардий, а усиление активности симпатического отдела ВНС – аритмогенный эффект [16]. В тоже время существует мнение, что прогрессирование кардиальной невропатии у больных СД вследствие дегенерации симпатических нервов приводит к состоянию аутосимпатэктомии, и «денервационной» гиперчувствитель-

Таблица 3. Показатели ЭКГ у больных ИБС и СД в зависимости от исхода

| Показатель | Благоприятный исход, 1-я группа (n=71) | Неблагоприятный исход, 2-я группа (n=24) | «Твердые» конечные точки, 3-я группа (n=16) |
|---|--|---|--|
| Данные ЭКГ | | | |
| QT _{c max} , мс | 399,3±23,3 | 423,5±27,4* | 411,3±26,2** |
| QT _{c min} , мс | 376,1±24,9 | 401,7±30,4* | 388,9±27,8** |
| DQT _c , мс | 23,2±10,7 | 21,7±9,7 | 22,4±9,7 |
| JT _{c max} , мс | 293,1±23,4 | 311,3±34,2* | 304,6±35,1 |
| JT _{c min} , мс | 271,6±24,9 | 288,2±33,3* | 282,5±32,6 |
| DJT _c , мс | 21,4±7,5 | 23,1±8,3 | 22,0±7,1 |
| Данные суточного мониторинга ЭКГ | | | |
| RRNN, мс | 818,1±96,6 | 820,8±111,8 | 806,6±95,8 |
| SDNN, мс | 109,8±31,5 | 107,7±32,1 | 95,2±20,4 |
| NN50 | 3228,1±3872,2 | 2401,1±3759,5 | 1692,6±2346,1 |
| pNN50 | 4,9±6,4 | 3,6±5,8 | 2,2±2,6 |
| RMSSD, мс | 26,2±14,2 | 22,8±11,6 | 19,6±5,3 |
| TP, мс ² | 20635,3±52324,4 | 13481,7±8668,4 | 10306,9±4478,2 |
| ULF, мс ² | 13007,4±12010,8 | 12021,6±7800,1 | 9219,5±4182,1 |
| VLF, мс ² | 1327,2±829,3 | 988,2±700,1 | 746,1±350,8** |
| LF, мс ² | 568,2±391,8 | 395,7±447,6* | 287,9±184,4** *** |
| HF, мс ² | 153,4±126,7 | 114,2±160,2* | 78,1±52,2** |
| LF/HF | 4,7±2,8 | 4,4±2,7 | 4,2±2,8 |

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$);

* – между показателями в группах 1-й и 2-й, ** – 1-й и 3-й, *** – 2-й и 3-й.

ности миокарда к катехоламинам [17]. Получены данные, что при дисбалансе автономной нервной системы у больных СД наблюдается неоднородность различных участков миокарда по величине обратного нейронального захвата симпатическими окончаниями аналога нейротрансмиттеров – 11С-гидроксиэфедрина [18]. Удлинение интервала Q–T, одним из патофизиологических механизмов которого считается дисбаланс симпатической иннервации (снижение правосторонней симпатической иннервации), свидетельствует о неоднородности рефрактерного периода различных участков миокарда и ассоциируется с повышенным риском развития фибрилляции желудочков [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Отсутствие адекватного контроля гликемии у больных ИБС и СД ($HbA_{1c} > 6,5\%$) приводит к снижению как парасимпатических, так и симпатических влияний ВНС на синусовый узел.
2. Развитие повторных коронарных событий, в том числе смертельного исхода в течение года наблюдения, у больных ИБС и СД ассоциируется с уменьшением преимущественно симпатических влияний на сердце (снижение показателя LF, отношения спектров LF/HF), что сопровождается нарушением де- и реполяризации миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Медикаментозная коррекция нарушений углеводного обмена: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. *Consilium Medicum* 2008; 11: 57–62.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BM J* 1998; 317: 703–713.
3. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2004; 1: 5–8.
4. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2002; 2: 72–75.
5. Ward D.E. Prolongation of the QT interval as an indicator of risk of a cardiac event. *Eur Heart J* 1988; 9: Suppl G: 139–144.
6. Kahn J., Sisson J., Vinik A. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(4): 751–754.
7. DECODE Study Group. Glucose tolerance and

mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 354: 617–621.

8. Bazett H.S. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353–367.
9. Taran L.M., Szilagyi N. The duration of the electrical systole (QT) in acute rheumatic carditis in children. *Am Heart J* 1947; 33: 14–26.
10. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT-interval in ischemia and infarction. *Br Heart J* 1995; 73: 32–36.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17(3): 354–381.
12. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994; 71(1): 1–2.
13. Montano N., Ruscone T.G., Porta A. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90 (4): 1826–1831.
14. Lanza G, Bendini MG, Intini A. et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2000; 1 (1): 56–63.
15. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Беленков Ю.Н. Связь различных показателей вариабельности ритма сердца с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2006; 4: 172–178.
16. Vinik A., Maser R., Mitchell B., Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2000; 494–500.
18. Stevens M.J., Raffel D.M., Allman K.C. et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98 (10): 961–968.
19. Шилов А.М., Мельник М.В. Синдром удлиненного интервала QT как предиктор сложных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти (Учебно-методическое пособие). М., 2005; 11.
20. Tavernier R., Jordaens L. Changes in the Q-T interval and its adaptation to rate in patients with ventricular fibrillation, as compared to normal individuals without arrhythmias. *Eur Heart J* 1997; 18 (6): 994–999.