



## ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК [616.379-008.64+616.12-005.4]:616-036.886

**А.Ф. ГАРИПОВА, Г.Р. ВАГАПОВА, Р.Г. САЙФУТДИНОВ**

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

## Интервал QT как предиктор внезапной сердечной смерти у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

**Гарипова Алсу Фаритовна** — аспирант кафедры терапии, тел. +7-905-310-02-12, e-mail: garalsu@bk.ru**Сайфутдинов Рафик Галимизянович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, тел. +7-917-391-11-24, e-mail: rgsbancorp@mail.ru**Вагапова Гульнар Рифатовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, тел. +7-917-269-59-28, e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

*В статье представлены данные о связи интервала QT и внезапной сердечной смерти у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ишемической болезнью сердца. Особое внимание уделяется зависимости между уровнем гликемии и удлинением QT интервала. Как гипогликемия, так и гипергликемия удлиняют интервал QT, увеличивая риск возникновения фатальных аритмий. Представлены механизмы данного явления. Обсуждается вопрос о безопасном уровне гликемии для больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца.*

**Ключевые слова:** интервал QT, желудочковые аритмии, гипергликемия, гипогликемия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

**A.F. GARIPOVA, G.R. VAGAPOVA, R.G. SAYFUTDINOV**

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

## QT interval as a predictor of the sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus of type 2

**Garipova A.F.** — postgraduate student of the Therapy Department, tel. +7-905-310-02-12, e-mail: garalsu@bk.ru**Sayfutdinov R.G.** — D. Med. Sc., Professor of the Therapy Department, tel. +7-917-391-11-24, e-mail: rgsbancorp@mail.ru**Vagapova G.R.** — D. Med. Sc., Professor of the Endocrinology Department, tel. +7-917-269-59-28, e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

*The article presents data about the connection between interval QT and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with coronary artery disease. Particular attention is paid to the relation between the level of blood glucose and the prolongation of the QT interval. Hypoglycemia and hyperglycemia prolong QT interval, increasing the risk of fatal arrhythmias. The mechanism of this phenomenon is described. The question of a safe glycemia level in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease is discussed.*

**Key words:** QT interval, ventricular arrhythmias, hyperglycemia, hypoglycemia, coronary heart disease, type 2 diabetes.

С каждым годом неуклонно растет заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В 2000 г. насчитывалось 156 млн человек, в 2012 году — 371 млн больных СД 2-го типа (Международная диабетическая федерация) [1]. Увеличивается число ассоциированных с ним состояний: установлено, что смертность больных СД 2-го типа возрастает в 2-4 раза при наличии стабильной стенокардии или перенесенного инфаркта миокарда [2]. Причиной

тому могут быть метаболические нарушения, характерные для СД 2-го типа, в частности высокие и низкие уровни гликемии.

Состояния гипергликемии и гипогликемии при СД могут удлинять интервал QT, вызывая полиморфную желудочковую тахикардию типа torsade de pointes, которая нередко переходит в фибрилляцию желудочков и приводит к внезапной сердечной смерти (ВСС) [3].



Интервал QT представляет собой электрическую систолу желудочков и включает в себя комплекс QRS, сегмент ST и зубец T. Его продолжительность зависит от пола, возраста и частоты сердечных сокращений [4].

Для вычисления скорректированного интервала QT (QTc) используют различные формулы, однако наиболее распространенной, является формула Базетта (Bazett H.C., 1920).  $QTc = QT / \sqrt{RR}^{1/2}$ . В норме QTc составляет 340-450 мс для женщин и 340-430 мс для мужчин [5].

Установлено, что у пациентов с приступами синкопе QTc является предиктором ВСС. Так N. Balasubramaniyam et al. (2013), обследовав 459 пациентов с эпизодами синкопе в анамнезе, у 27% из них обнаружили удлинённый интервал QTc. Среди этих пациентов часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как гипертоническая болезнь, ИБС, сердечная недостаточность и отмечалась более высокая смертность [6].

В последние годы особый интерес вызывает изучение дисперсии интервала QT — разницы между максимальным и минимальным значением длительности интервала QT в 12 стандартных отведениях электрокардиограммы. В норме она составляет 20-50 мс [7].

S. Giunti et al. (2012) показали прогностическую значимость дисперсии интервала QT у больных СД 2-го типа. При этом исследовании сердечно-сосудистая смертность была выше у пациентов с увеличенной дисперсией интервала QT [8]. Z. Ansari et al. (2013) установили, что дисперсия интервала QT является предиктором желудочковых нарушений ритма и ВСС у больных острым инфарктом миокарда [9]. M. Veglio et al. (2002) обнаружили удлинённый интервал QT у 26% больных СД 2-го типа, из них у 37% была диагностирована ИБС. Увеличение дисперсии интервала QT отмечалось у 33% пациентов, половина из которых страдала ИБС [10]. В исследовании Li Xiang et al. (2012) установили, что распространенность удлинённого интервала QTc среди больных СД 2-го типа составила 30,1%. Обследовав 3156 больных СД 2-го типа, не имеющих электролитных нарушений, заболеваний сердца в анамнезе, хронической почечной недостаточности, острых инфекционных процессов в последние 24 часа, они выявили зависимость между интервалом QT и уровнем постпрандиальной гликемии, инсулина натощак, окружностью талии, диастолическим артериальным давлением и наличием микроальбуминурии [11].

Ю.В. Байракова (2009) обнаружила, что у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа частота встречаемости удлинённого интервала QT и желудочковых нарушений ритма выше, чем у пациентов с изолированной артериальной гипертензией. В данном исследовании выявлено увеличение длительности интервала QTc у больных ИБС с СД 2-го типа по сравнению с больными ИБС без нарушения углеводного обмена [12].

Некоторые исследователи отмечали удлинение интервала QT у больных СД 1-го и 2-го типа во время эпизодов гипергликемии и гипогликемии, как в экспериментальных, так и клинических наблюдениях [13-16]. M. Hanefeld et al. (1996) определили взаимосвязь между уровнем постпрандиальной гликемии, частотой инфаркта миокарда и внезапной смертью у пациентов с СД 2-го типа. В этом исследовании показано, что риск неблагоприятных клинических исходов значительно выше при пороговом и плохом контроле постпрандиальной гликемии [13]. В более поздней работе L. Nguyen et al. (2013) установили, что длительность интервала

QTc связана с высокими уровнями гликемии и может быть хорошим маркером для идентификации гипергликемических событий у больных СД 1-го типа [14]. Д.Н. Лаптев с соавт. (2009) выявили удлинение интервала QTc у больных СД 1-го типа по сравнению со здоровыми лицами. При этом значения QTc свыше 440 мс наблюдались при гликемии свыше 19 ммоль/л и ниже 3 ммоль/л [15].

В исследовании J.W. Beom et al. (2013) показано достоверное удлинение интервала QT у пациентов СД 2-го типа во время эпизодов гипогликемии по сравнению с нормальными значениями глюкозы крови ( $447,6 \pm 18,2$  мс и  $417,2 \pm 30,6$  мс соответственно;  $p < 0,05$ ). При этом значения натрия и калия во время гипогликемии оставались в пределах нормы [16]. T.F. Christensen (2010) выявил удлинение интервала QT при спонтанных эпизодах гипогликемии ниже 3,5 ммоль/л у больных СД 1-го типа [17].

В основе удлинения интервала QT могут лежать несколько патогенетических механизмов. Среди них следует выделить нарушение работы калиевых или кальциевых ионных каналов, изменение ответа миокарда на действие катехоламинов, изменение концентрации водорода внутри клетки [18]. Некоторые исследователи считают, что удлинение интервала QT у больных СД 2-го типа связано с кардиальной формой диабетической автономной нейропатии (ДАН) [19, 20]. G. Jermendy et al. (1990) показали увеличение длительности QTc (447 мс;  $p < 0,05$ ) у пациентов СД 2-го типа с кардиальной формой ДАН, по сравнению с больными СД 2-го типа без нее (424 мс) и с контрольной группой (407 мс;  $p < 0,05$ ) [19]. В другом исследовании установлено, что удлинённый интервал QT является индикатором наличия кардиальной формы ДАН у больных СД 2-го типа [20].

В алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2013), в основу которых легли рекомендации Международной диабетической федерации (2011), Американской диабетической ассоциации (2013), Российской ассоциации эндокринологов (2012), подчеркивается, что безопасный уровень гликемии для больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа не определен, но рекомендовано контролировать гликемию на уровне 6,5-7,8 ммоль/л и избегать снижения глюкозы менее 4 ммоль/л [21].

Влияние гипергликемии и гипогликемии на процессы реполяризации миокарда не вызывает сомнений, однако точные границы глюкозы крови, не вызывающие удлинение интервала QT для больных ИБС и СД 2-го типа, до сих пор не определены.

**Цель исследования** — установить зависимость между уровнем гликемии и длительностью интервала QT у больных стабильной стенокардией и СД 2-го типа.

#### Материалы и методы

Обследованы 34 больных стабильной стенокардией в сочетании с СД 2-го типа (1-я группа), 36 больных стабильной стенокардией без СД 2-го типа (2-я группа). Контроль составил 31 здоровый человек (3-я группа). Всем обследованным измерялось артериальное давление, общий холестерин, калий, натрий, кальций и одновременно мониторировались ЭКГ и гликемия. В 1-й группе измерялся также гликозилированный гемоглобин (HbA1c) и проводились стандартные тесты для выявления кардиальной формы диабетической автономной нейропатии (ДАН), утвержденные в алгоритмах специализированной помощи больным сахар-

**Таблица 1.**  
**Клиническая характеристика обследованных лиц M±SD**

Характеристика	ИБС+СД 2-го типа n=34	ИБС n=36	Здоровые n=31	p
Возраст, годы	66±8,2	62±8,3	58±9,1	p1-2=0,05 p1-3=0,001 p2-3>0,05
мужчин	5	12	8	-
женщин	29	24	23	-
стабильная стенокардия II ФК	17	16	-	-
стабильная стенокардия III ФК	17	20	-	-
Артериальная гипертензия	33	35	-	-
Уровень HbA1c (%)	8,49±2,81	-	-	-
Уровни гликемии, ммоль/л	9,39±2,2	5,88±0,89	5,59±0,96	p1-2=0,001 p1-3=0,001 p2-3>0,05
общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,1	5,7±1,1	5,6±1,54	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
Наличие ДАН кардиальной формы (%)	41% (14 чел.)	-	-	-

ным диабетом (2013). ЭКГ регистрировали на системе «Инкарт» (Кардиотехника-04-8(м), Санкт-Петербург, Россия). Уровень глюкозы мониторировались с помощью CGMS (Medtronic MiniMed, USA). Работа обоих устройств была синхронизирована по времени.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена при помощи программ SPSS 10 for Windows. Количественные признаки с нормальным распределением в работе представлены в виде средней и стандартного отклонения (M±SD). Для оценки статистической значимости между двумя группами по количественным признакам с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента. При сравнении двух групп по количественным признакам, не имеющим нормального распределения, использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

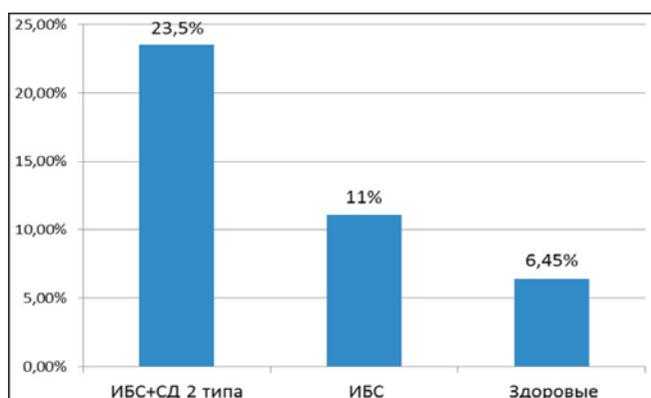
Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Установлено, что среднее значение QTc в группе больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа было статистически значимо больше, чем в группе больных ИБС без нарушения углеводного обмена, и составило 431 и 404 мс соответственно ( $p < 0,05$ ). Дисперсия интервала QT была выше у пациентов с изолированной ИБС по сравнению с больными ИБС с СД 2-го типа или контрольной группой (8,84 против 6,34 и 2,95 соответственно;  $p < 0,05$ ).

В табл. 2 представлены усредненные значения длительности интервала QT, QTc и его дисперсии (dQT) в трех группах больных.

Частота удлинения интервала QTc более 440 мс была выше в группе ИБС в сочетании с СД 2 по сравнению со второй и третьей группами (рис. 1).

**Рисунок 1.**  
**Частота удлинения интервала QTc более 440 мс у обследуемых лиц**

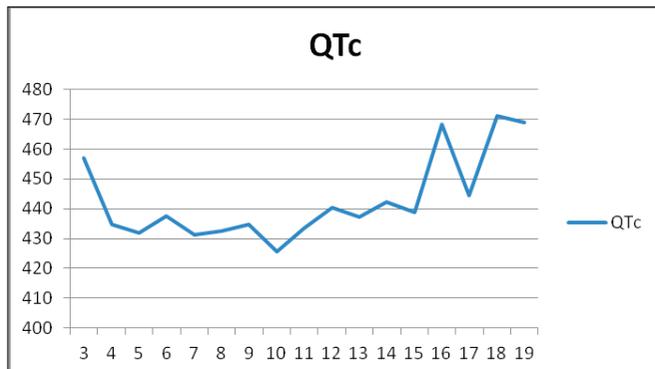


Для определения связи уровня глюкозы крови с интервалом QTc измерены средние значения QTc при уровнях гликемии от 3 ммоль/л до 19,9 ммоль/л (рис. 2). Установлено, что у больных СД 2-го типа в сочетании ИБС интервал QT > 440 мс наблюдался при гликемии ниже 4 ммоль/л и выше 12 ммоль/л. При этом наибольшие значения отмечались при гликемии от 3 до 3,9 ммоль/л (457 мс) и при уровне глюкозы крови выше 16 ммоль/л (468 мс).

Для изучения связи кардиальной формы ДАН с процессом реполяризации миокарда измерены средние значения QTc у пациентов с ДАН и у пациентов без нейропатии. Выяснилось, что у пациентов с ДАН средний QTc составил 430±37,6 мс, а у больных СД без ДАН 432±40,25 мс ( $p > 0,05$ ).

С целью оценки связи интервала QTc с электрической активностью миокарда желудочков пациенты в первой и второй группах были разделены на три

**Рисунок 2.**  
**Зависимость интервала QTс от уровня гликемии**



**Таблица 2.**  
**Средние значения длительности интервала QT, QTс, дисперсии QT M±SD**

Средние значения	ИБС+СД 2 n=34 (1)	ИБС n=36 (2)	Здоровые n=31 (3)	p
Среднее значение QT за сутки, мс	405±40,3	381±30,1	366±16,8	p1-2=0,01 p1-3=0,001 p2-3=0,02
Среднее значение QTс за сутки, мс	431±19,3	404±19,8	402±17,3	p1-2=0,001 p1-3=0,001 p2-3>0,05
Среднее значение dQT за сутки, мс	6,34±4,7	8,84±10,6	2,95±1,3	p1-2>0,05 p1-3=0,001 p2-3=0,002

### Заключение

Сахарный диабет 2-го типа оказывает отрицательное влияние на процессы реполяризации миокарда у больных ИБС. Метаболические нарушения при СД, такие как гипогликемия и гипергликемия играют важную роль в этом процессе. Увеличение длительности интервала QTс более 440 мс отмечается при гликемии ниже 4 ммоль/л и выше 12 ммоль/л. У больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа чаще встречается удлинённый интервал QT, чем у пациентов с изолированной ИБС и у здоровых людей. Максимальные значения интервала QTс выявлены у

подгруппы. Первую подгруппу составили пациенты с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) I класса по B. Lown и M. Wolf (1971), вторую — пациенты с ЖЭ II класса, третью — больные с ЖЭ высоких градаций (III-V класс). Выяснилось, что у больных ИБС с СД 2-го типа, имеющих ЖЭ высоких градаций, длительность QTс достоверно выше, чем у пациентов с ИБС с ЖЭ высоких градаций (440±21,9 и 403,5±14 мс соответственно;  $p<0,01$ )

Достоверной корреляции QTс с уровнем общего холестерина и величиной артериального давления обнаружено не было (коэффициент корреляции -0,11 и -0,15 соответственно;  $p<0,05$ ). Не установлено связи между QTс и уровнем калия, натрия и кальция (коэффициент корреляции -0,21, -0,07 и -0,21 соответственно;  $p<0,05$ ). Также не выявлено корреляции между QTс и степенью компенсации СД в предыдущие три месяца (коэффициент корреляции — 0,06;  $p<0,05$ ).

больных ИБС и СД 2-го типа с желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций по B. Lown и M. Wolf. Данный феномен позволяет рассматривать интервал QTс как предиктор возникновения опасных желудочковых аритмий и ВСС у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа. Не установлено влияние ДАН на процессы реполяризации миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ИБС. Не обнаружено корреляции QTс с величиной артериального давления, уровнем общего холестерина, калия, натрия, кальция и степенью компенсации СД в предыдущие три месяца.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мисникова И.В. Современный подход к лечению сахарного диабета 2-го типа. Место Глюренорма / И.В. Мисникова // Трудный пациент. — 2013. — № 4. — С. 30-34.
2. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритмы диагностики, профилактики и лечения. Пособие для врачей / Под ред. академика РАН и РАМН И.И. Дедова. — Москва, 2007.
3. Осипов А.И. Внезапная сердечная смерть (причины и профилактика) / А.И. Осипов, В.Ф. Байтингер, А.А. Сотников. — Томск, 2004. — С. 114.
4. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии: Учебное пособие / В.Н. Орлов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2012. — С. 85.
5. Кулик В.Л. Интервал QT в кардиологической клинике / В.Л. Кулик, Н.И. Яблчанский // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, серия «Медицина». — 2009. — № 879. — С. 24-25.
6. Association of corrected QT interval with long-term mortality in patients with syncope / N. Balasubramaniyam, C. Palaniswamy, W.S. Arnow et al. // Arch Med Sci. — 2013. — Vol. 9 (6). — P. 1049-1054.
7. Kautzer J. QT interval dispersion and its clinical utility / J. Kautzer, M. Malic // Pac. Clin. Electrophysiol. — 1997. — Vol. 20, № 10. — P. 2625-2640.

8. Increased QT interval dispersion predicts 15-year cardiovascular mortality in type 2 diabetic subjects: the population-based Casale Monferrato Study / S. Giunti, G. Gruden, P. Fornengo et al. // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35 (3). — P. 581-583.

9. Effect of inpatient cardiac rehabilitation on QT dispersion in patients with acute myocardial infarction / Z. Ansari, S. Rafat, M.V. Jorat et al. // Acta Med Iran. — 2013. — Vol. 51 (9). — P. 604-610.

10. Prevalence of QT interval duration and dispersion in type-2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort / M. Veglio, G. Bruno, M. Borra M et al. // J Inter Med. — 2002. — Vol. 25. — P. 317-324.

11. Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval among Chinese Patients with Type 2 Diabetes / Li Xiang, Ren Hui, Xu Zhang-rong et al. // Experimental Diabetes Research. — 2012. — P. 1-6.

12. Байракова Ю.В. Показатели проаритмического статуса у больных гипертонической болезнью и ИБС, ассоциированных с сахарным диабетом типа 2: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Байракова. — Москва, 2009. — 24 с.

13. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected / M. Hanefeld, S. Fischer, U. Julius et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 1577-1583.

14. Nguyen L. Effects of hyperglycemia on variability of RR, QT and corrected QT intervals in Type 1 diabetic patients / L. Nguyen, S. Su, H.T. Nguyen // ConfProc IEEE Eng Med Biol Soc. — 2013. — P. 1819-1822.



15. 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. — С. 28-33.

16. Corrected QT Interval Prolongation during Severe Hypoglycemia without Hypokalemia in Patients with Type 2 Diabetes / J.W. Beom, J.M. Kim, E.J. Chung et al. // *Diabetes Metab J*. — 2013. — Vol. 37 (3). — P. 190-195.

17. 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.

18. Sredniawa B. Dispersion of the QT interval in unstable angina pectoris / B. Sredniawa, A. Musialik-Lydkka, S. Pasyk // *Pol Arch Med Wewn*. — 2000. — Vol. 103. — P. 41-45.

19. Jermendy G. QT interval prolongation in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy / G. Jermendy, M.Z. Koltai, G. Pogatsa // *ActaDiabetol Lat*. — 1990. — Vol. 27. — P. 295-301.

20. Khoharo H.K. QTc interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients / H.K. Khoharo, A.W. Halepoto // *J Pak Med Assoc*. — 2012. — Vol. 62 (4). — P. 328-31.

21. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — Москва, 2013. — С. 49-54.

## УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

### Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

**Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.**