

Исследование интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторингировании ЭКГ

Г.В. Рябыкина¹, Д.Н. Лаптев², А.В. Соболев¹, А.А. Сеид-Гуссейнов², И.Э. Волков³

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

²Медицинский центр ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

³Российская Детская клиническая больница, Москва

Интерес к изучению интервала QT у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) связан с повышенным риском синдрома внезапной смерти, так называемого «dead in bed syndrome» [1]. Даже при устранении других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (гипертонии, курения, дислипидемии, физической активности и др.) у больных диабетом сохраняется повышенный риск этого синдрома. Нарушения процессов реполяризации желудочков и изменения интервала QT могут являться важной причиной внезапной смерти. Не меньший интерес представляет изменчивость интервала QT как параметра регуляции при инсулинотерапии больных СД1 с применением носимых дозаторов инсулина [2–4].

Удлинение интервала QT наблюдается у 16% взрослых пациентов с СД1 [5] и у 23% [2] детей и подростков с этим заболеванием. Данные о зависимости удлинения интервала QT от длительности болезни и уровня HbA1c при СД1 противоречивы. Результаты одних исследований [6] свидетельствуют об отсутствии влияния уровня метаболического контроля и длительности болезни на интервал QT, по данным других авторов [5], такое влияние имеет место.

Интервал QT отражает продолжительность процессов де- и реполяризации миокарда желудочков. Его длительность прямо зависит от частоты сердечного ритма; для исключения этого влияния используют различные математические преобразования [7–12]. Однако до настоящего времени не выработано единого стандарта вычисления скорректированного на ритм интервала QT. Оценка интервала QT производится без учета циркадности, которая обнаруживается не только для QT и RR, но также и для QT среднего (QTc) [13].

Мы исследовали длительность интервалов QT у здоровых и больных СД1 детей и подростков при длительном мониторингировании ЭКГ. Изучали суточные колебания, зависимость между интервалами QT и RR, и связь QTc с уровнем HbA1c и длительностью заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовали 33 пациента с СД1 в возрасте от 9 до 17 лет (14 девочек и 19 мальчиков). Длительность СД составляла от 1 мес до 13 лет. Контрольная группа вклю-

чала 24 здоровых детей и подростков (12 девочек и 12 мальчиков) в возрасте от 9 до 17 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Ни у кого из обследуемых не было сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, и никто не получал лечения, которое могло бы повлиять на длительность интервала QT.

Всем пациентам проводили холтеровское мониторирование ЭКГ («Холтер-ДМС» фирмы «Передовые Технологии»). Шестерым пациентам было проведено 2-суточное, четверем – 3-суточное и одному – 4-суточное мониторирование. У 5 пациентов через 6–9 мес было проведено повторное мониторирование. Таким образом, общее число суточных обследований составило 51. Запись ЭКГ проводилась в трех модифицированных грудных отведениях MV5, MAVF, MV3 с частотой дискретизации 250 Гц. Программа анализа включала автоматический анализ интервалов QT. Для исключения возможных ошибок участки ЭКГ с ЧСС более 120 не анализировали.

Анализ интервала QT проводили следующим образом. Вся запись ЭКГ разбивается на идущие один за другим кванты (последовательности 8 идущих подряд комплексов QRST). Из этих комплексов исключаются наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, и из оставшихся комплексов формируется усредненный комплекс. Параметры усредненного комплекса используются для определения интервала QT. Качество кванта определяется числом пригодных для усреднения комплексов и сходством между ними, определяемым коэффициентом межкомплексной корреляции. В нашем исследовании в анализ включались кванты, содержащие не менее 5 усредняемых комплексов и коэффициентом межкомплексной корреляции не менее 85%.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых		
	Здоровые	СД1
Возраст (годы)	13,1±2,1 (9–16)	13±2,6 (9–17)
Мальчики/Девочки	12/12	19/19
Длительность диабета (годы)	–	5,7±3,7
HbA1c (%)	–	9,2±3
Доза получаемого инсулина		
Ед./кг/сут	–	0,87±0,27 (0,3–1,4)
Уровень гликемии, ммоль/л	–	8,6±4,5 (2,2–22,2)

Для каждого кванта определялись средние значения интервалов RR и QT (QRST), т. е. продолжительности участка усредненной ЭКГ от начала зубца Q до конца зубца T.

Известно, что чем больше ЧСС, тем короче интервал QT, и наоборот. Для исключения этого влияния используют различные способы коррекции QT. Нами были проверены следующие методы коррекции: $QT_c = QT/RR^{1/2}$ [7]; $QT_c = QT/RR^{1/3}$ [9]; $QT_c = QT + 0,156 \times (1 - RR)$ [11]; $QT_c = QT + 1,75 \times (60 - ЧСС)$ [10]; $QT_c = QT + \text{корректирующие факторы}$ [8, 12].

Для статистической обработки использовали значения QT, QTc и RR, усредненные за 5 мин. Для анализа циркадного ритма все параметры были приведены к 24 часовому периоду. Полученные данные усреднялись за час таким образом, что первому часу соответствовал временной интервал от 1 ч 00 мин 00 с до 1 ч 59 мин 59 с, второму часу – временной интервал от 2 ч 00 мин 00 с до 2 ч 59 мин 59 с и т. д. до 24 ч.

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ SD, если другого не указано. Различия между двумя показателями оценивались с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Коэффициент корреляции определялся как ранговая корреляция по Спирмену. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,001$.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлена почасовая суточная динамика интервалов QT, RR и QTc, скорректированного по формуле [7] у здоровых и больных СД1. Изменения интервала QT в основном определяются изменениями RR. Кроме того, существует определенная, хотя и значительно менее выраженная, суточная динамика QTc, по-видимому, определяемая циркадными изменениями RR. Все эти зависимости наблюдаются как у здоровых, так и больных детей и подростков.

Наибольших значений QT и RR достигают в период с 1 ч ночи до 6 ч утра (при СД1: QT от 406 ± 32 до 409 ± 30 мс и RR от 876 ± 146 до 899 ± 153 мс; у здоровых QT: от 414 ± 35 до 420 ± 38 мс и RR от 925 ± 128 до 936 ± 126 мс). В этот период наблюдается минимальная динамика изменения интервалов QT и RR. Затем (примерно до 9 часов утра) следует переходный период с постепенным укорочением как QT, так и RR, после чего наступает период относительно стабильных (наименьших за сутки) значений QT и RR, который длится до 21 ч. Далее (примерно до 1 ч ночи) следует постепенное удлинение QT и RR. В обеих группах отмечаются очевидные изменения QTc за сутки, схожие с описанными выше. В суточной динамике QTc можно также выделить ночной период наибольших значений,

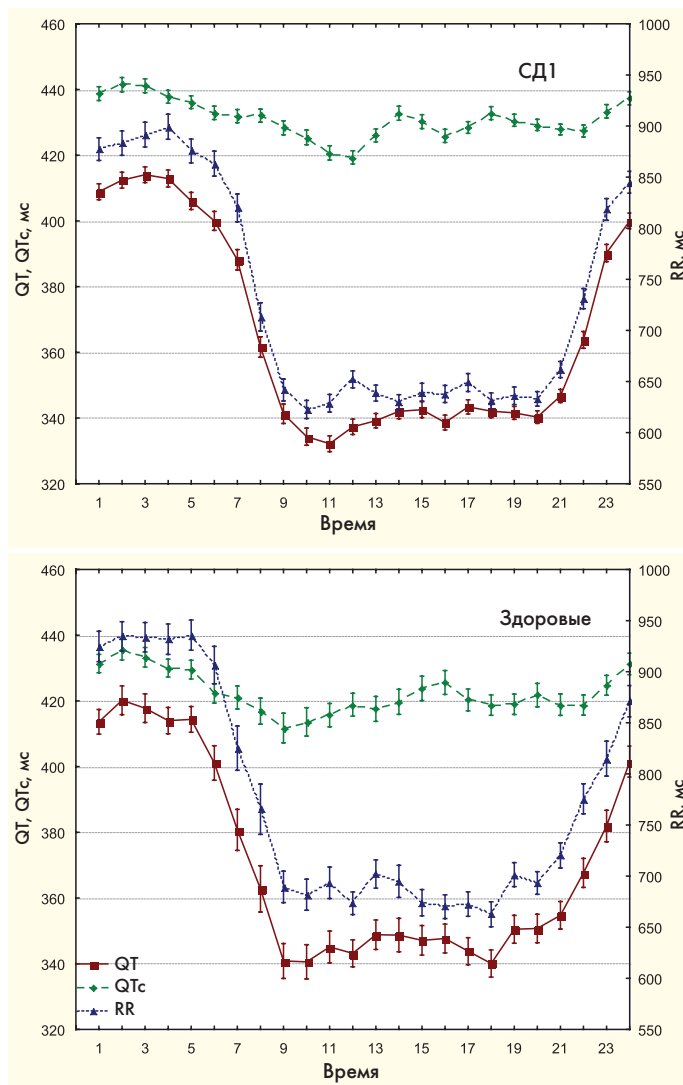


Рис. 1. Суточные изменения интервалов QT, RR и QTc [7] у здоровых и больных СД1 (средние значения за час и доверительный интервал с вероятностью 95%)

которые наблюдаются с 12 ч ночи до 6 ч утра в обеих группах, и дневной период наименьших значений, различающийся у здоровых и больных детей. Пиковые значения QTc приходятся на период с 2 до 4 ч ночи и находятся в пределах от 433 ± 26 до 436 ± 27 мс у здоровых детей и в пределах 441 ± 27 мс у больных. У здоровых детей интервал QTc постепенно укорачивается примерно до 9 ч утра, и в интервале 9–10 часов наблюдаются наименьшие его значения за сутки (412 ± 32 мс), а затем до 23 ч они возрастают до пикового максимума (426 ± 30 мс). С 23 ч начинается постепенное удлинение QTc. У больных СД1 значения QTc постепенно уменьшаются до 12 часов дня, и в период с 12–13 часов наблюдаются наименьшие их значения за сутки (419 ± 24 мс). Кроме того, у больных имеется два пика дневных значений QTc: в 14–15 ч и в 18–19 ч (433 ± 27 и 433 ± 25 мс соответственно). Как в контрольной группе, с 23 ч начинается постепенное удлинение QTc.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между RR и QTc, полученные при использовании различных формул ($p < 0,001$). У больных СД1 зависимость значительно менее выражена. В обеих группах корреляция между значениями RR и QTc минимальна при использовании формулы Базетта

Формула	Здоровые	СД1
QTc Bazett [7]	0,14	-0,10
QTc Fridericias [9]	0,57	0,47
QTc Framingham [11]	0,58	0,51
QTc Hodges [10]	0,48	0,26
QTc Dogan [8]	0,56	0,39
QTc Karjalainen [12]	0,54	0,37

Сходство изменений QTc с изменениями QT и RR позволяет предполагать, что суточные изменения QTc в значительной мере обусловлены циркадной динамикой RR, что связано с недостаточной коррекцией интервала QT.

Таким образом, за сутки у больных СД1 выделяются 2 периода времени, на которых интервал QTc претерпевает наименьшие изменения, а именно ночной промежуток времени (с 24 ч ночи до 6 ч утра) с наибольшими стабильными значениями QTc и дневной (с 9 ч дня до 23 ч) с наименьшими стабильными значениями QTc.

На рис. 2 представлены зависимости между величинами интервалов QT и RR за сутки, которые весьма сходны в обеих группах. Коэффициенты линейной регрессии также близки: при СД1 уравнение регрессии имеет вид $QT = 203,20 + 0,22 \times RR$, а у здоровых детей – $QT = 171,57 + 0,26 \times RR$. Коэффициенты корреляции между QT и RR в обеих группах были равны 0,88 ($p < 0,001$).

С целью оценки и сравнения нескольких способов коррекции интервала QT были применены 6 наиболее распространенных корректирующих формул. На рис. 3 представлены суточные изменения интервала QTc за 24 ч, которые практически не зависят от способа его коррекции. Однако разброс значений неодинаков. Днем различия между способами коррекции более выражены, чем ночью. Следует отметить, что значения QTc, полученные способами [9], [11] и [8], практически совпадают, а полученные по формуле [7] значительно превышают их. В то же время QTc, вычисленный по формуле [7], претерпевает наименьшие изменения за сутки, находясь в пределах 412 ± 32 – 436 ± 27 мс у здоровых детей и 419 ± 24 – 441 ± 27 мс у больных СД1. Наибольший разброс значений QTc за сутки отмечен при использовании формулы [9], составляя у

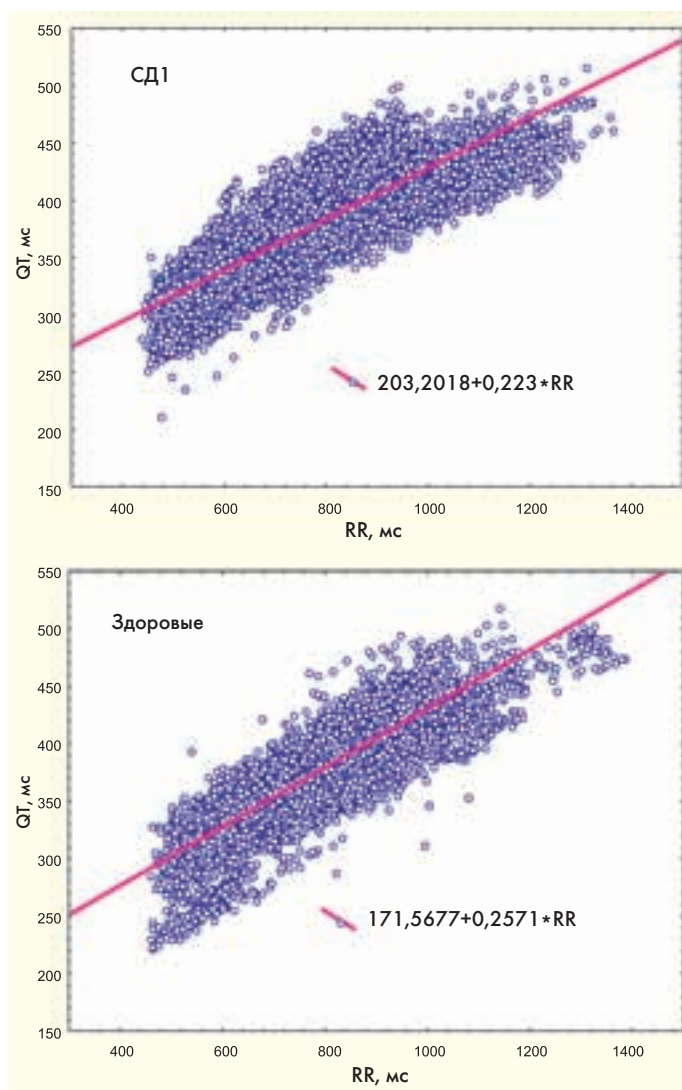


Рис. 2. Связь QT и RR у больных СД1 (верхний график) и здоровых (нижний график) детей и подростков. Уравнение линейной регрессии при СД: $QT = 203,20 + 0,22 \times RR$, а у здоровых лиц: $QT = 171,57 + 0,26 \times RR$. Коэффициент корреляции между QT и RR в обеих группах равнялся 0,88 ($p < 0,001$)

здоровых детей 386 ± 31 – 430 ± 28 мс, у больных СД1 389 ± 23 – 432 ± 22 мс. Для оценки качества коррекции интервала QTc исследовали зависимость изменений QTc от RR (табл. 2). У больных СД1 эта зависимость была значительно менее выраженной; наименьшая корреляция в обеих группах наблюдалась между RR и QTc, вычисленным по формуле [7].

Таблица 3

Значения ($M \pm SD$) вычисленного различными формулами QTc у здоровых и больных СД1 детей за сутки						
	QTc, мс [7]	QTc, мс [9]	QTc, мс [11]	QTc, мс [10]	QTc, мс [8]	QTc, мс [12]
Здоровые	423 ± 28	405 ± 32	406 ± 29	407 ± 27	403 ± 28	409 ± 27
СД1	431 ± 25	408 ± 27	408 ± 25	412 ± 21	406 ± 23	412 ± 23

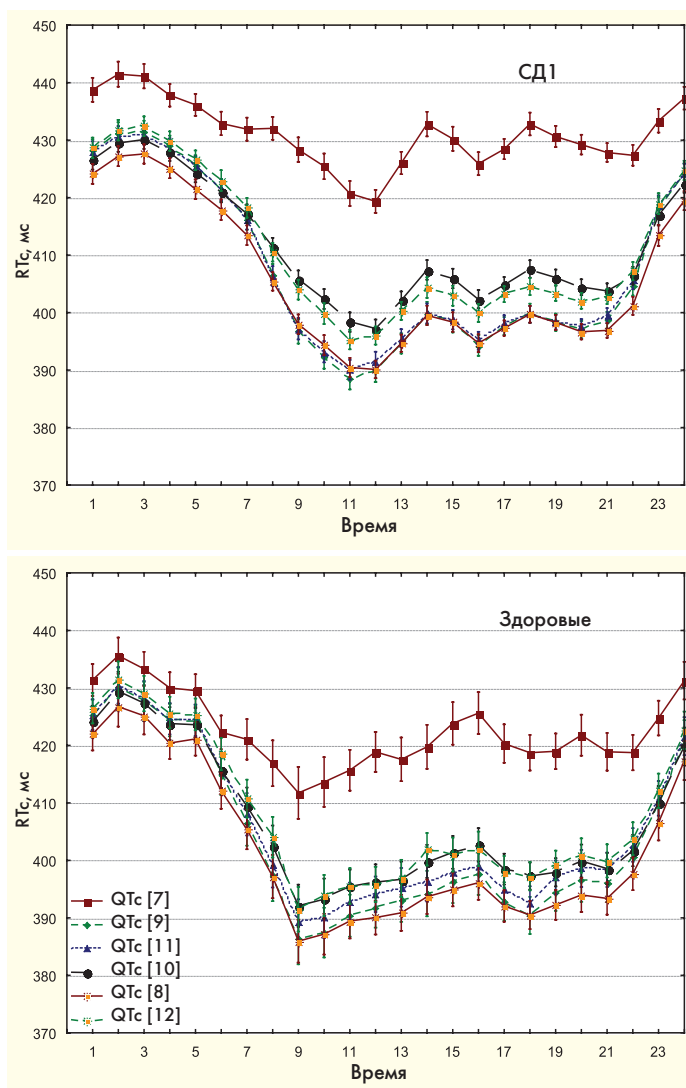


Рис. 3. Сравнение динамики интервала QTc, рассчитанного по 6 разным формулам у здоровых и больных СД1 (средние значения за час и доверительный интервал с вероятностью 95%)

Среднеуточные значения QTc, полученные различными способами, представлены в табл. 3. Величины QTc в обеих группах практически идентичны и незначительно различаются при использовании разных формул.

Интервал QTc у детей больных СД1 был значительно большим, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). Кроме того, число пациентов со среднесуточным значением QTc по формуле [7] более 440 мс в группе больных было значимо выше (12 из 38 случаев, 32%), чем в контрольной группе (5 из 24 случаев, 17%). Зависимости QTc от длительности заболевания и уровня HbA1c выявлено не было (рис. 4).

Таким образом, у 38 больных СД1 детей и подростков установлена циркадность изменений длительности QT, связанная с циркадностью сердечного ритма. Выявленные закономерности суточной динамики длины QT у больных не отличаются от типовой у здо-

ровых лиц. У больных и здоровых детей и подростков наибольшие и стабильные удлинения QT выявляются с 01:00 до 06:00. Наименьшие значения T определяются с 9:00 до 21:00. Периоды с 6 до 9 ч и с 21 ч до 1 ч ночи являются переходными и характеризуются нестабильными значениями QT. Аналогичные данные о наибольших величинах QT в ночные и ранние утренние часы у детей и подростков, больных СД1, получены и другими авторами в [2].

При коррекции длины QT на ЧСС циркадность изменений величины QT становится значительно менее выраженной, хотя определенная ее зависимость от ЧСС сохраняется, что, с одной стороны, может указывать на несовершенство формул расчета, а с другой, – на зависимость QT от других хронобиологических факторов.

Нами установлено, что величина QTc у больных СД1 больше, чем у здоровых детей и подростков. При использовании формулы [7] среднegrupповое значение QTc у здоровых составило 423 ± 28 мс, а у больных – 431 ± 25 мс. При этом в период с 2 до 4 ч ночи среднее значение QT у здоровых лиц составило 433 ± 26 мс, а у больных – 441 ± 27 мс. Значения QTc свыше 440 мс встречались существенно чаще в группе больных СД1 (32%), чем в контрольной группе (17%). На удлинение QTc у больных СД1 детей и подростков указывают многие авторы [1, 2, 5]. Обычно это объясняют влиянием гипогликемии [14] или инсулинотерапии [15]. Однако нельзя исключить, что удлинение QTc является независимым маркером СД1.

Нами, как и другими авторами [6], не найдено связи длительности QT с уровнем метаболического контроля и длительностью болезни.

При выявлении зависимости QT/RR мы использовали уравнение линейной регрессии. Полученные при этом коэффициенты регрессии составили 0,22 у детей больных СД1 и 0,26 у здоровых детей. При обследо-

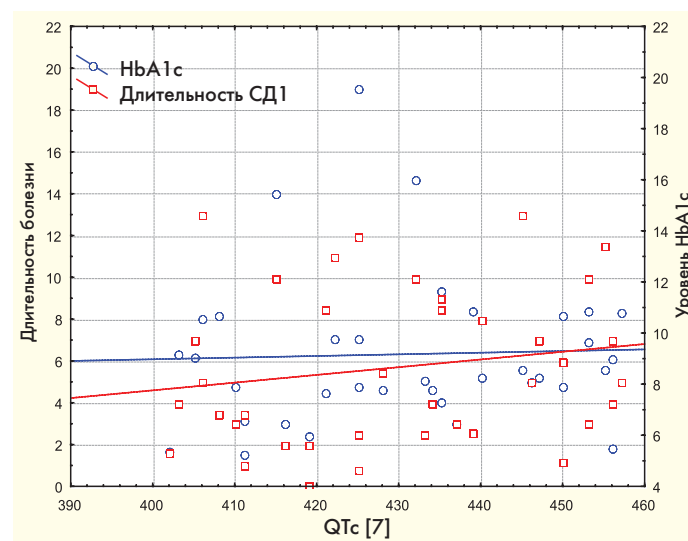


Рис. 4. Зависимость QTc от длительности заболевания и уровня HbA1c

нии (650 человек) были получены коэффициенты 0,205 и 0,14 [16, 17]. Значительное различие этих коэффициентов, с одной стороны, связано с тем, что они получены при анализе различных временных промежутков (в нашем исследовании это коэффициент за сутки), а с другой – подтверждают предположение [18] о высокой индивидуальной зависимости QT и RR. Небольшое число обследуемых в нашей работе требует осторожной интерпретации.

Коэффициент корреляции между QT и RR как у больных СД1, так и в контрольной группе был равен 0,88 ($p < 0,001$).

При сравнении наиболее часто используемых формул выяснилось, что ни одна из них не обеспечивает адекватной коррекции интервала QT при суточной оценки его значений. Так как цель корректировки сводится к исключению влияния ЧСС на длину QT, то корреляция между QTc и RR должна быть слабой, и в идеальном случае равняться нулю. Как следует из наших данных, этому критерию больше всего отвечает формула [7]. Другие формулы дают примерно одинаковый и значительно худший результат.

Значительно меньшую зависимость между RR и QTc у больных СД1, чем в контрольной группе, можно объяснить влиянием меняющейся в течение суток гликемии или инсулинотерапии у больных [8, 15]. Однако нельзя исключить удлинения QTc и в качестве независимого маркера СД1.

Выводы

1. Суточные изменения показателей QT у больных СД1 детей и подростков аналогичны циркадным изменениям QT у здоровых: самые стабильно длинные интервалы QT выявляются в ночной период времени (с 1:00 до 6:00), а самые короткие – в активное время суток (с 9:00 до 21:00).

2. Удлинение QTc до 440 мс и выше у детей и подростков, больных СД1, встречается значимо чаще чем у здоровых.

3. У больных СД1 не обнаружено зависимости длительности QT от уровня HbA1c и продолжительности болезни.

4. При сравнении наиболее часто используемых формул выяснилось, что наилучшая коррекция QT за сутки достигается при использовании формулы [7].

Литература

1. Thordarson H., Sovik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. // *Diabet Med* 12. 1995; 782–787.
2. Suys B.E., Huybrechts S.J.A., de Wolf D.O.P., et al. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. // *The journal of pediatrics*. 2002; 141: 59–63.
3. А.А.Сеид-Гуссейнов, В.Н.Орлов, Д.Н.Лаптев и др. Новая комплексная система обследования больных сахарным диабетом первого типа. – Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006; № 4 (51), С 85–89.
4. А.А.Сеид-Гуссейнов, Д.Н.Лаптев, Т.А.Алексеев. Современные носимые и имплантируемые дозаторы инсулина, применяемые для лечения больных сахарным диабетом: состояние вопроса и перспективы. – «Медицинский центр РГМУ к столетию Университета» 2006; С 205–213.
5. Veglio M., Borra M., Stevens L.K. et al. The relationship between QTc interval prolongation and diabetic complications: the EURODIAB IDDM Complication Study Group. // *Diabetologia*. 1999; 42:68–75.
6. Veglio M., Giunti S., Stevens L.K. et al. Prevalence of QT Interval Dispersion in Type 1 Diabetes and Its Relation with Cardiac Ischaemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. // *Diabetes Care*. 2002; 25: 702–07.
7. Bazett H.C.. An Analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353–70.
8. Dogan A., Tunc E., Varol E., et al. Comparison of the four formulas of adjusting QT interval for the heart rate in the middle-aged healthy Turkish men. // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; Apr;10(2):134–41.
9. Fridericia L.S.. Die Systolendauer im Elektrokardiogram bei normalen Menschen und bei Herzkranken. // *Acta Med Scan*. 1920;53:469–486.
10. Hodges M., Salerno Q., Erlie D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. // *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:694
11. Sagie A., Larson M.G., Goldberg R.J., et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). // *Am J Cardiol*. 1992;70:797–801.
12. Karjalainen J., Viitasalo M. QT intervals at heart rates from 50 to 120 beats per minute during 24-hour electrocardiographic recordings in 100 healthy men: Effect of atenolol. // *Circulation*. 1992;86:1439–1442.
13. Ong J.J., Sarma J.S., Venkataraman K., et al. Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implications for the mechanism of sudden death. // *Am Heart J*. 1993; Mar;125(3):744–52.
14. Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H., et al. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. // *Diabetes*. 2003; 52:1469–1474.
15. Murphy N.P., Ford-Adams M.E., Ong K.K., et al. Prolonged cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes. // *Diabetologia*. 2004;47:1940–1947.
16. Schlamowitz I. An analysis of the time relationships within the cardiac cycle in electrocardiograms of normal men. I. The duration of the Q-T interval and its relationship to the cycle length (R-R interval). // *Am Heart J*. 1946;31:329–42.
17. Simonson E., Cady L.D., Woodbury M. The normal Q-T interval. // *Am Heart J*. 1962;63:747–53.
18. Malik M., Farbom P., Batchvarov V., et al. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. // *Heart*. 2002; 87: 220–228.