

СОЧЕТАННОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ (ЭКГ-МТ И CGMS) В ИЗУЧЕНИИ АРИТМОГЕННЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

УДК 616.12—008.46+616.379—008.64

Поступила 14.12.2010 г.



Ю.В. Стручкова, аспирант кафедры эндокринологии и терапии ФОИС;
Л.Г. Стронгин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС;
И.Г. Починка, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и терапии ФОИС;
М.С. Конышева, ассистент кафедры эндокринологии и терапии ФОИС

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — изучить структуру нарушений сердечного ритма и возможности сочетанного ЭКГ-мониторирования и мониторинга гликемии в выявлении аритмогенных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), страдающих сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов с СД2, страдающих ХСН ишемического генеза. Всем проводилось физикальное клиническое обследование, исследование крови на холестерин, креатинин, мочи — на протеинурию и микроальбуминурию. Для определения тяжести сердечной недостаточности использовали тест 6-минутной ходьбы и шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) по В.Ю. Марееву. Выполняли эхокардиографию и суточное ЭКГ-мониторирование. Исследовали состояние углеводного обмена, у 20 больных проведено непрерывное мониторирование глюкозы крови в течение 3 сут.

Результаты. Наиболее часто встречались суправентрикулярная экстрасистолия и пароксизмы неустойчивой суправентрикулярной тахикардии (51%), фибрилляция предсердий (42,5%). Желудочковые нарушения ритма высоких градаций выявлены у 26% больных. Хроническая гипергликемия ассоциирована с развитием фибрилляции предсердий. Среди диабетических аритмогенных факторов развития желудочковых нарушений ритма на первый план выходят гипогликемические состояния.

Заключение. Оптимальное управление гликемией может рассматриваться в качестве метода профилактики нарушений сердечного ритма у больных ХСН, страдающих СД2.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, аритмии, гипогликемия, гликированный гемоглобин, тест 6-минутной ходьбы.

English

Combined monitoring (ECG-MT and CGMS) in the study of arrhythmogenic factors in patients with diabetes mellitus type 2 suffering from chronic cardiac failure

Y.V. Struchkova, Postgraduate, the Department of Endocrinology and Therapy, FOA;
L.G. Strongin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Endocrinology and Therapy, FOA;
I.G. Pochinka, PhD, Associate Professor, the Department of Endocrinology and Therapy, FOA;
M.S. Konysheva, Tutor, the Department of Endocrinology and Therapy, FOA

Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. Novgorod

The aim of the work is to study the structure of cardiac rhythm disturbances and the possibilities of combined ECG-monitoring and glycemia monitoring to reveal arrhythmogenic factors in patients with chronic cardiac failure (CCF) suffering from diabetes mellitus type 2 (DM2).

Materials and Methods. 80 patients with DM2 suffering from CCF of ischemic genesis have been examined. All the patients have undergone physical examination, blood test for cholesterol and creatinine), urinalysis for proteinuria and microalbuminuria. To reveal the severity of heart failure, there have been used a 6-minutes' walking test and clinical condition scale according to V.Y. Mareev. Echocardiography and daily ECG-monitoring have been carried out. Carbohydrate metabolism has been examined, and in 20 patients a continuous blood glucose monitoring within 3 days has been performed.

Для контактов: Стручкова Юлия Владимировна, тел. моб. +7 951-917-52-43; e-mail: struchkovajulia@rambler.ru.

Results. Supraventricular extrasystole and paroxysms of unstable supraventricular tachycardia (51%), atrial fibrillation (42,5%) appear to be the most frequent. The disturbances of ventricular rate of high gradations are revealed in 26% of patients. Chronic hyperglycemia is associated with atrial fibrillation. Hypoglycemic conditions among diabetic arrhythmogenic factors of ventricular rate disturbances are foremost.

Conclusion. Optimal glycemia management can be considered as a method of prevention of cardiac rhythm disturbances in patients with chronic cardiac failure suffering from DM2.

Key words: chronic cardiac failure, diabetes mellitus type 2, arrhythmias, hypoglycemia, glycohemoglobin, clinical condition scale, 6-minutes' walking test.

Нарушения сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (ХСН) обуславливают 40—75% смертельных исходов [1, 2]. Как минимум, каждый пятый пациент с ХСН страдает сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [3], и количество пациентов с сочетанием ХСН и СД2 с каждым годом увеличивается [4]. СД2 существенно ухудшает прогноз ХСН [5, 6]. Отчасти неблагоприятное влияние СД2 на течение ХСН можно объяснить способностью сахарного диабета приводить к нарушениям сердечного ритма [7]. Поэтому принципиально важно выявить аритмогенные факторы, ассоциированные с СД2. Такие потенциально корригируемые факторы могут стать дополнительной мишенью для лечебных мероприятий, направленных на улучшение прогноза пациентов с ХСН, страдающих СД2.

Цель исследования — изучить структуру нарушений сердечного ритма и аритмогенные факторы у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов с СД2, страдающих ХСН ишемического генеза. Всем проводилось физикальное клиническое обследование, исследование крови на холестерин, креатинин, мочи — на протеинурию и микроальбуминурию. Для определения тяжести сердечной недостаточности использовали тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) по В.Ю. Марееву [8]. Эхокардиография (эхоКГ) проводилась на аппарате Logic ф. General Electric (США).

Суточное ЭКГ-мониторирование (ЭКГ-МТ) осуществляли с помощью системы «Миокард-Холтер» (НИМП «ЕСН», Россия). Частой суправентрикулярной экста-

систолией считалось наличие 720 наджелудочковых экстрасистол и более за сутки. При оценке желудочковых аритмий использовалась классификация R.J. Myerburg [9] (табл. 1).

Исследовалось состояние углеводного обмена. Определялись гликемия перед основными приемами пищи, через 2 ч после основных приемов пищи, перед сном и в 3 ч ночи (гликемия представлена в виде концентрации глюкозы в венозной плазме), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), у 20 больных проведено непрерывное мониторирование глюкозы крови в течение трех суток с помощью аппарата CGMS System Gold MiniMed ф. Medtronic (США). Все пациенты вели дневники самоконтроля, где указывали уровни гликемии, артериального давления, пульса. Для диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у пациентов с синусовым ритмом оценивали стандартное отклонение интервалов между кардиоциклами (SDNN) при 5-минутной регистрации ЭКГ в покое с помощью прибора «Полиспектр-ритм» (Россия), критерием нейропатии считали SDNN <33 мс [10].

Общая характеристика пациентов изучаемой когорты имела следующий вид (табл. 2).

ХСН представлена преимущественно диастолическим вариантом (медиана фракции выброса составила 48%). Структура осложнений СД2 представлена следующим образом: периферическую нейропатию нижних конечностей имели 43 пациента (54%), диабетическую нефропатию — 54 (68%), диабетическую ретинопатию — 12 (15%), кардиальную автономную нейропатию — 48 человек (60%). Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы АПФ применяли у 70 больных (88%), антагонисты рецепторов ангиотензина II — у 11 (14%), β-блокаторы — у 77 (96%), сердечные гликозиды — у 10 (13%), тиазидные диуретики — у 49 (61%), петлевые диуретики — у 34 (42,5%), антагонисты альдостерона — у 48 (60%). В структуре лечения СД2 преобладали таблетированные сахароснижающие средства: монотерапию препаратами сульфонилмочевины получал 21 больной (26%), монотерапию метформинном — 3 (4%), комбинацию метформина и сульфонилмочевины — 16 (20%), комбинированную гипогликемическую терапию — 17 (21%), инсулинотерапию — 10 (12%), контролировали углеводный обмен только соблюдением диеты — 5 (6%) и 9 пациентов (11%) имели впервые выявленный СД2, в связи с чем на момент включения в исследование не получали сахароснижающих препаратов.

Таблица 1

Классификация желудочковых аритмий (R.J. Myerburg с соавт., 2001)

| Частота экстрасистол (градации) | Форма аритмии |
|--|--|
| 1 — редкие (менее 1 в час) | A — единичные мономорфные экстрасистолы |
| 2 — нечастые (1—9 в час) | B — единичные полиморфные экстрасистолы |
| 3 — умеренно частые (10—30 в час) | C — парные, залповые (более 10, но менее 30 в час) |
| 4 — частые (более 30, но менее 60 в час) | D — нестойкая желудочковая тахикардия |
| 5 — очень частые (более 60 в час) | E — стойкая желудочковая тахикардия |

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с СД2 и ХСН

| Параметр (единицы измерения) | Медиана, интерквартильные интервалы |
|---|-------------------------------------|
| Возраст, лет | 63 [58; 71] |
| Мужчин, абс. число/% | 25/31 |
| Женщин, абс. число/% | 55/69 |
| Длительность СД2, лет | 11 [4; 11] |
| Длительность сердечно-сосудистого заболевания, лет | 10 [3; 12] |
| Постинфарктный кардиосклероз, абс. число/% | 47/58,8 |
| I—II ФК ХСН, абс. число/% | 32/40 |
| III—IV ФК ХСН, абс. число/% | 48/60 |
| Артериальная гипертензия, абс. число/% | 71/88,8 |
| ШОКС, баллов | 4 [3; 7] |
| T6МХ, м | 283 [178; 324] |
| Холестерин, ммоль/л | 5,6 [4,8; 6,6] |
| Креатинин, мкмоль/л | 85,7 [72,2; 104,9] |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² | 62 [51; 77] |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 31,9 [29,4; 37,2] |
| HbA1c, % | 8,8 [7,7; 9,6] |
| Средняя гликемия натощак, ммоль/л | 8,3 [7,2; 10,5] |
| Средняя постприандиальная гликемия, ммоль/л | 10,7 [8,9; 13,2] |
| Средняя суточная гликемия, ммоль/л | 9,4 [8,0; 11,2] |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 48 [43; 52] |
| Конечно-систолический объем левого желудочка, мл | 56 [40; 75] |
| Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл | 105 [81; 138] |

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов.

Результаты и обсуждение. При суточном ЭКГ-МТ выявлена следующая структура нарушений ритма сердца. Наиболее часто встречались суправентрикулярные нарушения ритма (51% всех наблюдений) в виде наджелудочковой экстрасистолии (n=13) и неустойчивых пароксизмов наджелудочковой тахикардии (n=28). Данные нарушения ритма не вызывали гемодинамических нарушений и чаще всего не ощущались пациентами.

Среди выявленных аритмий наибольшее клиническое значение имеют фибрилляция предсердий (ФП) и желудочковые нарушения ритма. ФП характеризуется гемодинамическими нарушениями, которые усугубляют течение ХСН. Кроме того, ФП в 5 раз повышает риск тромбэмболических осложнений и удваивает риск смерти [11]. Желудочковые нарушения ритма градаций 4—5 (n=15), а также формы

аритмий D и E (n=8) при наличии ХСН являются потенциально опасными в отношении развития фибрилляции желудочков. В дальнейшем при описании указанных желудочковых нарушений ритма (в табл. 1 они выделены жирным шрифтом) используется собирательный термин — «желудочковые аритмии высоких градаций» (ЖАВГ). Ниже представлены результаты изучения аритмогенных факторов данных клинически значимых нарушений ритма сердца.

Различные формы ФП — пароксизмальная и персистирующая (n=24), постоянная (n=10) — выявлены у 42,5% пациентов. Для определения факторов СД2 и ХСН, влияющих на возникновение ФП, проведен кластерный анализ методом k-среднего. В анализ не включались наблюдения с неполными данными. В изучаемой когорте выделены две группы больных (табл. 3). Пациенты в группе, где ФП преобладала, характеризовались не только более выраженной сердечной недостаточностью, но и более выраженной хронической гипергликемией. Пациенты с ФП имели достоверно более высокие уровни гликемии, в частности, гликемия перед сном у больных с пароксизмальной ФП составила 10,6 ммоль/л [8,4; 12,2] против 7,1 ммоль/л [6,1; 9,3] у пациентов без мерцательной аритмии (p=0,01).

Желудочковые нарушения ритма в виде 4-й градации и выше и D-формы и выше выявлены у 21 пациента (26%). Методом кластерного анализа больные разделены на две группы (табл. 4). Как и ожидалось, пациенты в группе с большей встречаемостью ЖАВГ характеризовались достоверно более тяжелой ХСН. Среди диабетических аритмогенных факторов на первый план выходят гипогликемические состояния. Продолжительность СД и возраст пациентов явились важными факторами, ассоциированными с риском развития ЖАВГ. Стаж СД2 у больных с ЖАВГ составил 16 лет [9,0; 18,5] против 8 лет [3; 12] в группе без опасных желудочковых аритмий, p=0,03. Возраст пациентов, имеющих ЖАВГ, составил 67 лет [60; 72], возраст больных без желудочковых нарушений — 61 год [57; 70] (p=0,03).

Для выявления связи нарушений сердечного ритма с текущим уровнем гликемии проводилось сочетанное мониторирование гликемии и ЭКГ. Мониторирование гликемии выполнялось методом самоконтроля уровня глюкозы в течение суток в 8 точках, 20 пациентам проводилось непрерывное мониторирование уровня глюко-

Таблица 3

Результаты кластеризации по наличию ФП, тяжести ХСН, состоянию углеводного обмена

| Показатель | 1-й кластер (с большей частотой встречаемости ФП) | 2-й кластер (с меньшей частотой встречаемости ФП) | p |
|-------------------------------|---|---|--------|
| Количество пациентов, человек | 30 | 47 | |
| ФП, абс. число/% | 25/83 | 9/19 | <0,001 |
| HbA1c, % | 9,2 [8,6; 10,0] | 8,1 [7,4; 9,1] | <0,001 |
| ШОКС, баллов | 6 [4; 9] | 4 [2; 5] | 0,001 |

Таблица 4

Результаты кластеризации по желудочковым аритмиям (4—5 D—E), тяжести ХСН, состоянию углеводного обмена

| Показатель | 1-й кластер (с большей частотой встречаемости ЖАВГ) | 2-й кластер (с меньшей частотой встречаемости ЖАВГ) | p |
|--|--|--|--------|
| Количество пациентов, человек | 30 | 49 | |
| Количество пациентов с ЖАВГ, абс. число/% | 12/40 | 9/18 | 0,03 |
| T6MX, м | 160,5 [129,0; 181,0] | 308 [289,5; 367,5] | <0,001 |
| Количество пациентов, имевших гипогликемию в течение 6 мес, абс. число/% | 8/27 | 3/6 | 0,01 |

Таблица 5

Факторы, ассоциированные с развитием ЖАВГ (результаты логистического регрессионного анализа, для всей модели p<0,001)

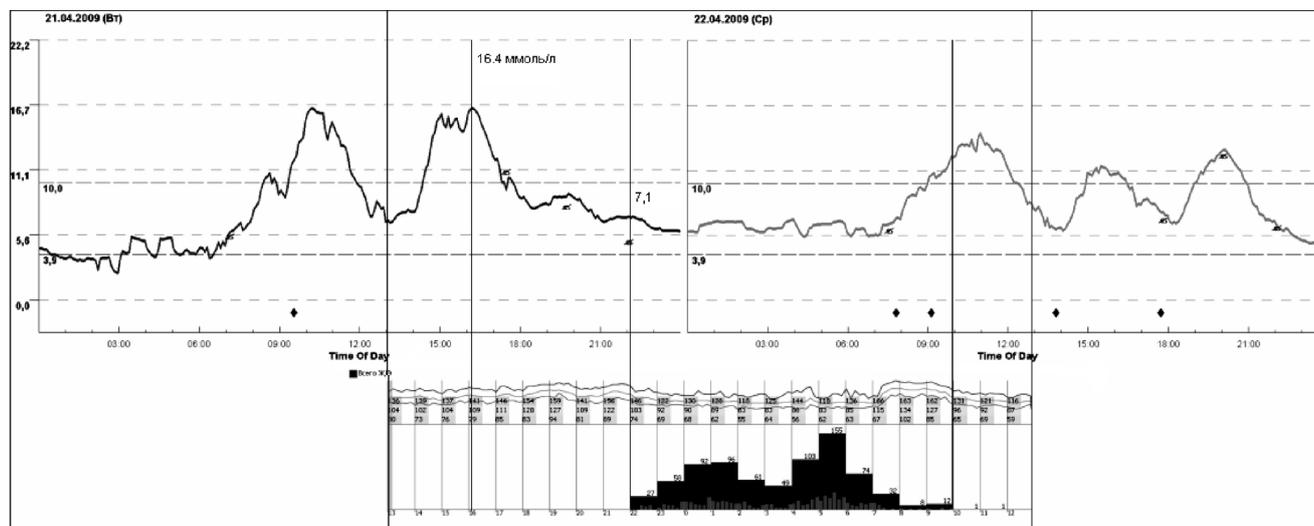
| Показатель | Относительный риск | p |
|--|--------------------|--------|
| Неучтенные факторы | 0,02 | <0,001 |
| ХСН при ШОКС | 1,4 | 0,01 |
| Легочная гипертензия (по данным эхоКГ) | 8,0 | 0,03 |
| Гликемия <5 ммоль/л | 4,8 | 0,03 |

зы с помощью системы CGMS. Анализ результатов осуществляли методом логистической регрессии (табл. 5). Уровень гликемии наряду с показателями тяжести ХСН и наличием признаков легочной гипертензии проявил себя в качестве важного фактора, определяющего возникновение ЖАВГ. Выяснилось, что развитие желудочковых аритмий ассоциировано не только с клинически выраженными гипогликемиями, но и с относительно низкой гликемией, обычно не вызывающей клинических проявлений. В частности, наличие гликемии менее 5 ммоль/л в течение суток увеличивает относительный

риск возникновения ЖАВГ в 4,8 раза (p=0,03).

Сочетанное мониторирование CGMS и ЭКГ-МТ позволило сопоставить графики гликемии с графиками нарушений сердечного ритма. Выявлено, что определенное значение в отношении развития аритмий имеют не только значения гликемии, но и скорость ее снижения. У пациентов с неравномерным распределением желудочковых экстрасистол в течение суток выявлена определенная тенденция: эпизодам учащения экстрасистолы предшествует снижение гликемии в течение 5—7 ч приблизительно на 10% в час. На рисунке приведен пример сочетанного мониторирования у больного ХСН, страдающего СД2 и получающего инсулинотерапию. Верхний график — динамика уровня гликемии. Нижняя часть рисунка представлена гистограммой желудочковых экстрасистол. Видно, что в 1-е сутки CGMS (21.04.2009) зафиксирована ночная гипогликемия. За время ЭКГ-МТ (с 13:00 21.04 по 13:00 22.04) экстрасистолы распределены неравномерно в течение суток: появляются с 22:00 и прекращаются к 10:00. Появлению экстрасистол предшествует снижение гликемии с 16,4 до 7,1 ммоль/л в течение 6 ч.

Вопреки ожиданиям, не выявлены связи между возникновением нарушений ритма и наличием инфаркта миокарда в анамнезе, состоянием систолической функции левого желудочка, показателями состояния функции почек, наличием автономной нейропатии. Не обнаружено связи и между нарушениями ритма и характером гипогликемизирующей терапии.



Пример сочетанного мониторирования уровня глюкозы и ЭКГ

Заключение. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью, наиболее часто встречаемыми нарушениями ритма сердца являются наджелудочковые аритмии (частая суправентрикулярная экстрасистолия и пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия) — у 51% больных, фибрилляция предсердий (42,5%) и желудочковые аритмии высоких градаций (26%).

Уровень гликемии, наряду с тяжестью ХСН, возрастом пациента и стажем СД2, является важным аритмогенным фактором. Хроническая гипергликемия ассоциирована с развитием фибрилляции предсердий. Быстрое снижение уровня гликемии и гипогликемические состояния увеличивают риск желудочковых нарушений ритма. Оптимальное управление гликемией может рассматриваться в качестве метода профилактики нарушений сердечного ритма у больных ХСН, страдающих СД2.

Литература

1. *Khoshnevis G. Reza, Massumi Ali.* Ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Texas Heart Institute Journal* 1999; 26(1): 42—59.
2. *Das M.K., Zipes D.P.* Antiarrhythmic and nonantiarrhythmic drugs for sudden death prevention. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2010; 55(5): 438—449.
3. *Bell D.S.H.* Heart Failure. The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433—2441.
4. *Choy C.K. et al.* Type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Pharmacotherapy* 2008; 28(2): 170—192.
5. *MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M., Petrie J.R., Fisher M., McKelvie R., Aguilar D., Krum H., McMurray J.V.* Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2008; 29: 1224—1240.
6. *Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н.* Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2004; 4: 14—18.
7. *Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И.* Нарушение ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2005; 11: 46—49.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2010; 11(1): 57.
9. *Myerburg R.J., Huikuri H.V., Castellanos A.* Origins, classification and significance of ventricular arrhythmias. In: P.M. Spooner, M.R. Rosen (editors). *Foundations of Cardiac Arrhythmias*. New York, Basel: **Marcel Dekker Inc.**, 2001; с. 547—569.
10. *Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г.* Проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью. *Практическая медицина* 2008; 3(27): 15—18.
11. *Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H., Camm J., Diener H.C., Goette A., Hindricks G., Hohnloser S., Kappenberger L., Kuck K.H., Lip G.Y., Olsson B., Meinertz T., Priori S., Ravens U., Steinbeck G., Svernhage E., Tijssen J., Vincent A., Breithardt G.* Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803—2817.