

Нарушения ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Е.Л. Онучина, О.В. Соловьев, А.В. Чапурных, О.В. Мочалова, С.Г. Онучин, Д.Н. Ефремов

Кировская государственная медицинская академия;
Городской аритмологический центр, Киров

В классических публикациях по аритмиям и сахарному диабету (СД) описаны преимущественно вагусные механизмы развития нарушений ритма сердца (НРС) при ожирении и СД на фоне диастолической дисфункции миокарда [1, 2]. В последние десятилетия появились новые данные о поражении сердца при СД. Стало известно, что механическая деятельность миокарда при СД 2 связана с высокой скоростью потребления кислорода вследствие нарушенного биологического ответа периферических тканей на воздействие инсулина или инсулинорезистентности (ИР), которая имеет место у 84% больных СД 2, и индуцированного гиперинсулинизма (ГИ). В условиях ГИ происходит активация симпатической нервной системы (САС) и снижение активности парасимпатической нервной системы, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, снижению вариабельности сердечного ритма, в конечном итоге к нарушению расслабления и к выраженному снижению сократимости миокарда [3, 4, 5]. Следовательно, сердечно-сосудистая система пациентов с СД 2 находится в состоянии значительных биохимических изменений и активации САС, а кардиомицит в состоянии выраженного энергетического дисбаланса со значительным снижением коронарного кровотока вследствие микрососудистых нарушений, что приводит к значительным структурным и морфофункциональным изменениям в сердце [3]. Учитывая, что СД является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, большое внимание уделяется проблеме ИБС и СД, в то время как НРС в условиях выраженных изменений углеводного обмена посвящено не так много работ.

Цель исследования: оценить распространенность различных НРС у пациентов с СД 2 и определить структурно-функциональные нарушения миокарда, тяжесть и частоту наиболее часто встречаемого НРС при СД 2, а также взаимосвязь с изменениями углеводного обмена и ИР.

Материалы и методы исследования

Обследование проводили на базе Городского аритмологического центра (ГАЦ). В исследование было включено 70 пациентов с различными НРС и СД 2 (19 мужчин и 51 женщина; возраст $67,1 \pm 10,1$ лет) и 41 больной с НРС без СД 2 (21 мужчина и 20 женщин; возраст $64,8 \pm 9,4$ лет). Группы были сопоставимы по ассоциированным заболеваниям, большинство пациентов имели гипертоническую болезнь (ГБ) (98% пациентов с НРС и СД 2 и 93% больных с НРС без СД 2). Критерии исключения из исследования: нарушения функции щитовидной железы, врожденные и гемодинамически значимые приобретенные пороки сердца, инфаркт миокарда с Q в анамнезе, аневризма левого желудочка (ЛЖ). Средняя продолжительность СД 2 составила $7,73 \pm 7$ лет. У 61% больных с СД 2 выявлен абдоминальный вариант ожирения. Определяли содержание общего холестерина (ОХ, ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) ферментативным колориметрическим методом, уровень гликемии (ммоль/л) глюкозооксидазным методом на аппарате «КФК-3-01» (Россия), С-пептида (маркер секреции инсулина) (нг/мл) иммунохемилюминесцентным методом на аппарате «Immulite 2000» (США). ИР (НОМА2-IR index, норма 1,0) и функциональную способность β -клетки поджелудочной железы (НОМА2-%В, нор-

мальное значение 100%) рассчитывали с помощью компьютерной модели НОМА-2, отражающей логарифмическую зависимость функции β -клетки поджелудочной железы, чувствительности к инсулину периферических тканей и ИР от уровня гликемии, и позволяющей вычислить эти показатели с помощью концентрации С-пептида и гликемии от 1 до 25 ммоль/л [6]. Уровень HbA1c (%) определяли турбидиметрическим методом с помощью прибора «Cobas Integra 400 plus» (ROSH Diagnostics, Германия). Проводили суточное мониторирование ЭКГ на аппарате «Shiller» MT-200 (Швейцария) для количественной оценки НРС и оценки вариабельности сердечного ритма (среднее от всех интервалов R-R синусного ритма – средняя NN (мс); стандартное отклонение величин интервалов NN за рассматриваемый период – SDNN, (мс); стандартное отклонение от среднего значения интервалов R-R в очередных 5-минутных фрагментах – SDANN, (мс)). Оценивали частоту приступов фибрилляции предсердий (ФП): редкие приступы – частота менее 1 раза в месяц (1), средней частоты (2) – 1–3 раза в мес, частые (3) – несколько раз в неделю, сверхчастые (4) – ежедневные, непрерывно рецидивирующие (5) – несколько раз в день. Оценивали тяжесть приступов ФП: легкая степень (1) – приступы не ощущаются, воспринимаются как легкое сердцебиение, частота сокращения желудочков (ЧСЖ) менее 150 в 1 минуту, АД нормальное или несколько повышенное; средняя степень (2) – приступы сопровождаются слабостью, одышкой при умеренной физической нагрузке, головокружением, ЧСЖ 150–180 в 1 минуту, АД повышено; тяжелая степень (3) – приступы, протекающие с симптомами острой левожелудочковой недостаточности, пресинкопальными или синкопальными состояниями, снижением систолического АД. Для оценки структурно-геометрических и функциональных показателей миокарда проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Vivid 3 Pro (США). Изучали показатели: конечно-диастолический размер левого предсердия (КДР ЛП, мм), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, мм), толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖ, мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл), время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВРЛЖ), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %) [7]. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, гр) определялась по формуле R. Devereux, N. Reichel (1977), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, гр/м²) рассчитывали по отношению к площади поверхности тела (R. Devereux, 1984); индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ, мм) рассчитывали, как отношение суммы толщины ЗСЛЖ и МЖП к КДР ЛЖ [7]. Оценивали геометрическую модель ЛЖ: концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГМ ЛЖ) – ИММЛЖ более 125 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин (ЕОК, ЕОГ 2004), ОТС ЛЖ более 0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГМ ЛЖ) – увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45; концентрическое ремоделирование (КРМ) – ИММЛЖ менее 125–110 г/м², ОТС ЛЖ более 0,45 [8]. Показатели представлены в виде $M \pm \sigma$. При оценке значимости различий между двумя группами количественных показателей использовали 2-й тип критерия Стьюдента для равных дисперсий и 3-й тип для двухвыборочного теста с неравными

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных нарушений сердечного ритма и показателей секреции инсулина у больных с СД 2 в зависимости от уровня гликированного гемоглобина			
Показатели	НвА1с<6,5% (n=46)	НвА1с>6,5% (n=24)	p
Количество НЖЭ за сутки	1352,8±569,7	411,1±213,2	0,034
Частота ФП, М±δ	2,63±1,15	1,95±1,05	0,037
Тяжелые ФП, М±δ	2,05±0,5	1,88±0,6	0,31
С-пептид, нг/мл	5,32±2,2	3,24±2,1	0,003
НОМА2-%В, %	201,23,9±97	115,73,9±53	0,002
НОМА-IR, индекс	4,01±1,7	4,09±2,8	0,58

дисперсиями. Оценку вероятности равенства дисперсий производили с помощью F-теста. С целью выявления существующих различий для качественных признаков использовали критерий χ-квадрат. Для определения зависимостей между переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона для параметрических критериев и коэффициента ранговой корреляции Спирмена для непараметрических критериев. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Наджелудочковые эктопии (НЖЭ) зафиксированы у 56% пациентов с СД 2 (в том числе «Р на Т» – 28%) и у 32% без СД 2 («Р на Т» – 33%) (p=0,024); желудочковые эктопии высокой градации по Lown-Wolff (ЖЭВГ) у 17% больных СД 2 и у 12% без СД 2 (p>0,05); трепетание предсердий (ТП) у 14% пациентов с СД 2 и у 10% без СД 2 (p>0,05). Встречаемость ЖЭВГ и НЖЭ значительно не различалась при различной длительности СД 2. У пациентов с уровнем НвА1с менее 6,5% при ЭКГ-мониторировании отмечено увеличение количества НЖЭ в течение суток, частоты рецидивов ФП и увеличение показателя НОМА2-%В (табл. 1). Наиболее встречаемым НРС как в группе с СД 2, так и в группе контроля были пароксизмальная (самопрекращающиеся срывы ритма) и персистирующая (для восстановления синусного ритма необходимо медикаментозное вмешательство) формы ФП (64% в группе с СД 2 и 71% в группе без СД 2, p>0,05). Учитывая, что распространенность СД среди пожилых пациентов составляет 8,6–16% (при доминировании СД 2), а ФП – 6–8%, неудивительно, что у большинства пациентов с СД 2 в выборочной группе (средний возраст 67 лет) выявлена именно эта аритмия [9]. Средняя частота эпизодов ФП в группах с СД 2 и без него не различалась, но при этом эпизоды ФП протекали тяжелее у пациентов с СД 2 (табл. 2). У пациентов с длительностью СД 2 менее 5 лет, на фоне большей секреции инсулина по уровню С-пептида, НОМА2-%В и выраженной ИР по НОМА2-IR-index, зафиксировано больше случаев ФП, чем у больных с длительностью СД 2 более 5 лет (табл. 3). Выявлена отрицательная корреляция между показателем среднесуточной гликемии и частотой рецидивов ФП (r=-0,391, p=0,01) и положительная корреляция среднесуточной гликемии с тяжестью эпизодов ФП (r=0,377, p=0,009).

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных показателей и характеристик у пациентов с ФП и СД 2 и с ФП без СД 2			
Показатель	Пациенты с ФП и СД 2 (n=44)	Пациенты с ФП без СД 2 (n=29)	p
Частота ФП, М±δ	2,3±1,1	2,13±1,4	нд
Тяжелые ФП, М±δ	2,02±0,3	1,4±0,5	0,0001
Триглицериды, мм/л	1,8±1,1	0,97±0,2	0,016
Систолическое АД, мм рт. ст.	142,4±11,15	129,5±18,3	0,03
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,58±13,9	85±9,72	нд
КДР ЛП, мм	47,7±4,3	40,92±5,1	0,001
ОТС, мм	0,52±0,05	0,45±0,06	0,008
ММЛЖ, г/м ²	303,2±98,8	204,6±47,8	0,003
ИММЛЖ, г/м ²	138,8±34,2	116,1±23,6	0,026
КДО ЛЖ, мл	121,6±34,2	104,6±27,1	0,04
КСО ЛЖ, мл	55,8±30,9	40,7±21,7	0,04
ФВ общ, %	55,6±10,1	61,5±8,49	0,003
ВИРЛЖ, мс	104,5±23,6	90,55±13,4	0,08
Соотношение пиков Е/А	0,65±0,12	1,15±0,4	0,006
Нормальная модель ЛЖ, abs %	1 (2%)	12 (42%)	<0,001 [#]
КРМ ЛЖ	4 (9%)	7 (25%)	Нд [#]
ЭГМ ЛЖ	11 (25%)	5 (17%)	нд [#]
КГМ ЛЖ	28 (64%)	5 (17%)	0,001 [#]
ЧСС, мин	121,2±24,6	85,5±14,5	0,01
SDANN сут, мс	68,2±14,9	118,5±47,5	0,036

Примечание: [#] расчет производился по χ-Квадрат.

Известно, что миокард пациентов с СД 2 находится в крайне неблагоприятных условиях из-за нарушения усвоения глюкозы, угнетения гликолиза вследствие ГИ и ИР и компенсаторного повышения тонуса САС [3, 4]. Хотя повышение тонуса САС при СД 2 связывают в первую очередь с ГИ, следует учесть, что развитие осложнений СД также поддерживает активность симпатика [4]. Так, у 54% пациентов в группе с СД 2 и НРС выявлено 3 и более осложнений СД. Замечено, что в ряде случаев уровень НвА1с менее 6,5% (удовлетворительный контроль СД 2), сопровождается высоким уровнем холестерина, неблагоприятным гликемическим профилем при поступлении больных в стационар, что может свидетельствовать косвенно о неадекватной терапии СД 2 и, возможно, значительном количестве явных и скрытых гипогликемических ситуаций в течение ближайших 2–3 мес. Очевидно, колебания гликемии в течение суток усугубляют дисбаланс нейровегетативных влияний, энергетический дисбаланс, механическую деятельность сердца и приводят к аритмогенным ситуациям [10]. Вероятно, этим объясняются более частые эпизоды ФП при уровне НвА1с менее 6,5% и увеличение тяжести эпизодов ФП при увеличении гликемии. Сравнительная характеристика Эхо-КГ изменений представлена в табл. 2 и 4. Измененная геометрическая модель ЛЖ установлена у 97% пациентов с НРС и СД 2 и у 67% больных с НРС без СД 2 (p=0,04), при этом выявлено преобладание КГМ ЛЖ в группе СД 2 (табл. 4). При оценке вариабельности сердечного ритма по ЭКГ-монито-

Таблица 3

Оценка секреции инсулина, инсулинорезистентности и частоты встречаемости ФП у пациентов с различной продолжительностью СД 2				
Длительность СД 2	С-пептид (нг/мл)	НОМА2-%В (%)	НОМА2-IR index	ФП (%)
СД 2 менее 5 лет (n=31)	5,2±1,9	169,4±94,7	4,1±1,7	81%
СД 2 более 5 лет (n=39)	3,1±2,2	92,8±76,3	3,01±2,4	51%
p	<0,001	<0,001	0,013	0,022

Таблица 4

Сравнительная характеристика основных показателей у пациентов с НРС и СД 2 и с НРС без СД 2			
Показатель	Пациенты с НРС и СД 2 (n=70)	Пациенты с НРС без СД 2 (n=41)	p
КДР ЛП, мм	47,6±5,2	41,5±7,9	< 0,001
ММЛЖ, г/м	305,6±95,8	215,2±80	< 0,001
ИММЛЖ, г/м ²	140,1±35,6	125,7±49,4	0,04
КДО ЛЖ, мм	120,1±34,8	110,2±37,5	нд
КСО ЛЖ, мм	55,4±30,3	44,3±25,7	0,05
ФВ ЛЖ общ., %	56,7±10,5	60,6±9,9	0,056
ОТС, мм	0,51±0,08	0,45±0,06	0,002
Е/А	0,88±0,44	1,18±0,49	0,002
ВИРЛЖ, м/с	95±23,7	86,9±16,8	0,07
Нормальная модель ЛЖ, abs %	2 (3%)	14 (33%)	0,037 [#]
КРМ ЛЖ	10 (14%)	11 (27%)	нд [#]
ЭГМ ЛЖ	21 (30%)	9 (23%)	нд [#]
КГМ ЛЖ	37 (53%)	7 (17%)	0,00001 [#]
ЧСС, мин	114,5±20,3	99,5±32,6	0,08
SDANN сут/мс	75±14,9	108,2±50,4	0,037

Примечание: [#] расчет производился по χ -квадрат.

рированию достоверные различия выявлены только по показателю симпатической активности: установлено снижение показателя SDANN у пациентов с НРС и СД 2 ($p=0,037$). При сравнительной оценке Эхо-КГ параметров сердца и типов ремоделирования выявлены наиболее значительные изменения у больных ФП и СД 2 с преобладанием КГМ ЛЖ (см. табл. 2). По ЭКГ-мониторированию у пациентов с ФП и СД 2 также установлено снижение показателя SDANN ($p=0,036$), увеличение ЧСС ($p=0,01$). Средний уровень С-пептида в группе пациентов с ФП и СД 2 – $5,1\pm 2,4$ нг/мл, с ФП без СД 2 – $1,8\pm 0,3$ нг/мл ($p=0,005$), HOMA2-IR-index у больных с СД 2 и ФП – $3,9\pm 1,8$, с ФП без СД 2 – $1,3\pm 0,2$ ($p=0,002$). У пациентов с ФП и СД 2 выявлена взаимосвязь С-пептида с тяжестью эпизодов ФП ($r=0,659$, $p=0,004$), с ФВ ЛЖ ($r=0,755$, $p=0,04$), с ММЛЖ ($r=0,655$, $p=0,02$), с КДО ЛЖ ($r=0,711$, $p=0,02$);

HOMA2-IR-index с тяжестью эпизодов ФП ($r=0,677$, $p=0,02$), с ЧСС ($r=0,762$, $p=0,03$); с КДР ЛП ($r=0,754$, $p=0,007$), с ММЛЖ ($r=0,627$, $p=0,03$), с ОТС ($r=0,690$, $p=0,007$), с КДО ЛЖ ($r=0,791$, $p=0,006$). Известно, что инсулин в условиях ИР вызывает прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ, посредством стимуляции пролиферативных факторов и путем активации САС [11]. Следует учесть, что у большинства больных в группе СД 2 имелись и ожирение и ГБ, что оказывает более негативное влияние на структуру и функцию ЛЖ, чем каждый из этих факторов в отдельности [12]. Преобладание КГМ ЛЖ в условиях ГИ и ИР (увеличение С-пептида, HOMA2-IR и HOMA2-IR index) в группе с СД 2 и ФП и гиперсимпатикотонии (увеличение САД, гипертриглицеридемия, снижение SDANN, увеличение ЧСС) влияет на нарушение расслабления миокарда ЛЖ (уменьшение соотношения пиков Е/А, увеличение КДО ЛЖ) и нарушение сократительной способности миокарда (увеличение КСО ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ) (см. табл. 2). Отмечено, что пациенты с длительностью СД 2 менее 5 лет чаще поступали в Городской аритмологический центр по поводу ФП, а при длительности СД 2 более 5–10 лет – по поводу проблем, связанных с нарушением атрио-вентрикулярного проведения (атриовентрикулярные блокады различной степени установлены у 26% пациентов с СД 2, при этом в 2 раза чаще при длительности СД 2 более 5 лет). Следовательно, у пациентов с большей продолжительностью СД 2 при снижении ИР снижается секреция инсулина, уменьшаются проявления гиперсимпатикотонии, что, возможно, сопровождается снижением аритмогенной активности миокарда.

Таким образом, наиболее встречаемым НРС в выборочной группе больных СД 2 была ФП со средней частотой рецидивов. Для пациентов с НРС и СД 2 в сравнении с группой больных НРС без СД 2 характерно более выраженное ремоделирование сердца с преобладанием КГМ ЛЖ. ГИ и ИР, обуславливая активацию симпатической нервной системы, способствуют формированию КГМ ЛЖ у больных с ФП и СД 2. ГИ и ИР, обуславливая активацию симпатической нервной системы, увеличивают частоту встречаемости ФП у пациентов с длительностью СД 2 менее 5 лет и способствуют увеличению тяжести рецидивов ФП при СД 2.

Литература

- Кушаковский М. С. Аритмии сердца. // Санкт-Петербург: «Гиппократ»; 1998, с.464-465.
- Kahn C. R., G. Weir (eds.) «Joslin's Diabetes Mellitus». 13th ed. // USA: Lea&Febiger; 1993; p. 648-652; 843-847.
- Дедов И. И., А. А. Александров А. А. Диабетическое сердце: Causa Magna. // Сердце 2004; 1(13): 5–8.
- Дедов И. И., А. А. Александров А. А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. // Качество жизни. Медицина. 2003; 1: 16-22.
- Bressler P., Bailey SR, Matsuda M., De-Fronzo RA. Insulin resistance and coronary heart disease. // Diabetologia 1996; 39: 1345-1350.
- Wallace T., Levy J., Matthews D. Use and Abuse of HOMA modeling. // Diabetes Care 2004; 27: 1487-1495.
- Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. // Москва, «Мир», 1993.
- Ganau A., Devereux R., Roman M. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiology 1992; 19: 1550-1558.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. // Europace 2006; 8, 651-745.
- Lingstrom N., Jorfeldt L., Tegler L. et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. // Diabetes Med. 1992; 9(6): 536-541.
- Аракелянц А. А., Горохова С. Г. Поражение сердца при сахарном диабете. // Российский кардиологический журнал 2004; 1 (45): 80-86.
- Александров А. А., Кухнарченко С. С. Миокардиальные проблемы ожирения. // Российский кардиологический журнал 2006; №2 (58): 11-17.