

На правах рукописи

Ермакова Екатерина Александровна

**ВЛИЯНИЕ ГЛИКЕМИИ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

26 АПР 2017



006655645

Москва 2017

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Аметов Александр Сергеевич

Научный консультант: Доктор медицинских наук, профессор
Автандилов Александр Георгиевич

Официальные оппоненты:

Петушина Нина Александровна доктор медицинских наук, профессор Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой эндокринологии

Брюкова Елена Валерьевна доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им А.И. Евдокимова, профессор кафедры эндокринологии

Ведущая организация: ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Защита диссертации состоится «17» мая 2017 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сахарный диабет (СД) в современном мире является одной из важнейших медико-социальных проблем. За последние 20 лет масштабы распространения этого заболевания приобрели черты неинфекционной эпидемии. По предварительным данным число больных к 2015 году достигло 415 млн. человек, и это только выявленные пациенты.

Большинство пациентов на момент диагностики сахарного диабета уже имеют признаки осложнений, что связано с длительным бессимптомным течением заболевания, что в свою очередь приводит к сокращению продолжительности жизни пациентов. Известно, что средняя продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом на 10 лет меньше, чем без нарушения углеводного обмена. Наиболее частой причиной смерти (68,3%) является ишемическая болезнь сердца (L.Voropaev и соавт., 2016 г.). Известно, что существующие морфологические и биохимические изменения у пациентов с сахарным диабетом приводят к повышению вероятности развития нарушений ритма, что демонстрируют проведенные исследования. Так, в сравнении с пациентами без нарушения углеводного обмена частота встречаемости синусовой тахикардии при СД 2-го типа 43,1% (против 27,3%), суправентрикулярной экстрасистолии 15,5% (против 9,1%), пароксизмальные формы фибрилляции предсердий 8,6% (против единичных). Распространенность нарушений ритма у пациентов с сахарным диабетом обуславливает необходимость исследования предикторов аритмии.

Степень разработанности проблемы. Для ответа на вопрос: может ли контроль гликемии уменьшить частоту сердечно-сосудистых событий, было проведено несколько исследований: UKDP (1978), UKPDS (1998), Service (1983), VA CSDM (1995), Kumamoto (2000), Bagg (2001), IDA (2009), VADT (2009), REMBO (2008), ADVANCE (2008), ACCORD (2008), DCCT, EDIC. Эти исследования не смогли доказать положительного влияния интенсивного контроля на снижение сердечно-сосудистой смертности. Отсутствие значимого эффекта по снижению сердечно-сосудистых осложнений, возможно, связано с тем, что оценка терапии проводится только по уровню гликированного гемоглобина или средней гликемии. То есть, в какой-то мере, упускается вклад постпрандиальных подъемов, вариабельности гликемии,

гипогликемии. В настоящий момент эти показатели возможно оценить с помощью более точного метода оценки гликемического контроля – непрерывного мониторинга гликемии (CGMS). Однако данный способ позволяет оценить сахароснижающую терапию только с позиции контроля углеводного обмена и не учитывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Оценка же сердечно-сосудистой терапии в настоящее время проводится в большинстве случаев по регистрации ЭКГ в 12 общепринятых стандартных отведениях и по холтеровскому мониторингованию на электрокардиографе с последующим анализом и расчетом ряда показателей: правильности ритма, частоты сердечных сокращений, вектора и продолжительности зубца Т, интервала PQ, вектора и амплитуды, продолжительности и формы QRS. Именно по полученным результатам судят о наличии или отсутствии нарушения ритма и/или проводимости миокарда. Недостатком этого способа является отсутствие оценки влияния гликемии на электрическую стабильность миокарда, что не позволяет точно определить безопасные уровни гликемии для данного пациента.

Также в настоящее время не до конца изучено влияние вариабельности гликемии, гипергликемии на острые сердечно-сосудистые осложнения. Не установлено – характер каких вариабельностей гликемии и гипергликемии (острых – в течение минут и часов или более длительных – на протяжении суток или многосуточных) оказывают более выраженное негативное влияние на течение сердечно-сосудистых осложнений. Не установлены прогностически неблагоприятные значения, которые могут, потенциально, приводить к возникновению жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

Проанализированные нами данные, полученные за последнее десятилетие, указывают на то, что в настоящее время установленной может считаться лишь связь между вариабельностью гликемии и микрососудистыми осложнениями СД 2-го типа.

Таким образом, в настоящее время нет достаточно точных и объективных методов оценки сердечно-сосудистой эффективности и безопасности проводимой терапии.

В связи с чем, актуальным является решение задачи разработки точных и доказательных методов, позволяющих оценивать адекватность, безопасность и эффективность проводимой

сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом с сердечно-сосудистыми заболеваниями. К таким методам можно отнести совместное мониторирование ЭКГ и гликемии. Данный метод дает возможность определить механизмы, посредством которых гипогликемия, гипергликемия, вариабельность гликемии приводят к увеличению сердечно-сосудистой смертности. При этом одновременно регистрируются показатели гликемии (CGMS) и данные холтеровского мониторирования с оценкой вариабельности ритма сердца (BPC) (частотных и временных параметров), интервала QT; интервала QTc (коррегированного), показателя ишемических изменений (интервала ST) нарушения ритма сердца, суточного профиля артериального давления (АД).

Цель исследования: Определить влияние показателей гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца на вариабельность ритма сердца и нарушения ритма сердца.

Задачи исследования

1. Определить влияние гликированного гемоглобина на вариабельность ритма сердца.
2. Оценить зависимость между средней величиной, колебаниями гликемии и вариабельностью ритма сердца.
3. Изучить влияние уровня гликированного гемоглобина и показателей суточного мониторирования глюкозы на возникновение ишемических событий и эпизоды нарушений сердечного ритма.
4. Определить влияние гликемии на показатели суточного мониторирования артериального давления.

Объект исследования – пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца.

Предмет исследования – механизмы возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, определение их предикторов.

Научная новизна результатов исследования

1. Доказано, что суточная вариабельность гликемии и процент времени гипогликемии за сутки являются независимыми факторами риска возникновения желудочковых аритмий.
2. Выявлены критические значения вариабельности гликемии (MAGE более 5 ммоль/л) и времени гипогликемии за сутки (более 6%), при которых повышается риск желудочковых нарушений ритма.

3. Впервые был определен наиболее опасный уровень гипергликемии (более 15 ммоль/л), превышение которого приводит к нарушению регуляции сердечного ритма в виде развития относительной симпатикотонии, тем самым, потенциально увеличивает риск возникновения желудочковых нарушений ритма.

4. Впервые обобщены все имеющиеся предикторы ишемии миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которыми являются значение гликированного гемоглобина, повышение уровня систолического артериального давления, высокое пульсовое давление, нарушение суточного профиля артериального давления

Теоретическая и практическая значимость:

1. Пр продемонстрирована возможность использования новых предикторов развития нарушений сердечного ритма (суточная вариабельность гликемии и процент времени гипогликемии за сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца.

2. Расширены существующие представления о патогенетических связях между гипогликемией, увеличением вариабельности гликемии, гипергликемией и возникновением нарушений ритма сердца.

Личный вклад автора. Сонскатель участвовала в разработке идеи работы, проводила анализ литературных источников по данной проблеме. Участвовала в постановке цели и задач, выборе методов исследования. Осуществила набор и исследовала 85 пациентов, у которых проводилась оценка влияния параметров гликемического контроля на возникновение жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма. Выполнила статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. По полученным результатам сформулировала научные и практические рекомендации. Подготовила публикации по теме выполненной работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Повышение суточной вариабельности гликемии (MAGE больше 5 ммоль/л) и увеличение процента времени нахождения в состоянии гипогликемии (более 6%) за сутки, являются независимыми факторами риска возникновения желудочковых нарушений ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца.

2. Как суточная, так и острая гипергликемия (более 15 ммоль/л) приводят к нарушению регуляции сердечного ритма, тем самым, потенциально увеличивают риск возникновения желудочковых нарушений ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. В свою очередь, острый перепад гликемии повышает риск желудочковых нарушений ритма только на фоне гипергликемии более 15 ммоль/л.

3. Повышение средней гликемии за сутки приводит к росту ночного диастолического артериального давления.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.02 – «Эндокринология. Медицинские науки и области исследования»: п. 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболевания эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушений гормональной регуляции». В диссертационном исследовании разработана и апробирована новая методика, основанная на совместном исследовании интерстициальной глюкозы и электрокардиограммы, которая позволяет изучить индивидуальные особенности течения сахарного диабета

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологических отделений НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД», НУЗ ЦКБ ГА (Акт внедрения от 25 марта 2016 г.). Основные результаты, положения и выводы диссертации используются в лекционном курсе «Клиническая эндокринология». Новые научные данные, касающиеся роли сахарного диабета в развитии сердечно-сосудистых осложнений, включены в раздел ОД.О.01.5.12 «Управление сахарным диабетом 2-го типа» Основной профессиональной образовательной программы высшего образования – подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Эндокринология», в лекционные курсы и учебные планы циклов повышения квалификации врачей эндокринологов на кафедре эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Акт внедрения в учебный процесс от 23 марта 2016 г.).

Апробация диссертации. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ (Протокол № 3 от 7 апреля 2014 г.). Апробация диссертационной работы состоялась 20 июня 2016 г. на расширенном заседании кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ. Результаты работы доложены: на Всероссийском Эндокринологическом Конгрессе (2014), тема доклада «Влияние гликемии на вариабельность ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа»; ATTD (Advanced Technologies and Treatments for Diabetes) (2015), тема доклада «Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа»; Российском Национальном Конгрессе кардиологов (2015), тема доклада «Особенности артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа».

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них: 5 – в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ; одно методическое руководство.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 114 источников, из них 20 отечественных и 94 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 33 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось на кафедре эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». Обследовано 85 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью в возрасте от 43 до 70 лет (Таблица 1).

Критерии включения: возраст от 40 до 70 лет; сахарный диабет 2-го типа на терапии ПССП или инсулинотерапии; гликированный гемоглобин не более 10%; установленный диагноз – ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения II-III ФК); контролируемая артериальная гипертензия на протяжении 2-3 месяцев.

Критерии исключения из исследования: печеночная и/или почечная недостаточность; сахарный диабет 1-го типа; инфаркт миокарда в анамнезе; нестабильная стенокардия; аритмия; сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA; автономная полинейропатия; неконтролируемая артериальная гипертензия; перенесенные цереброваскулярные заболевания за последний год (инсульт, транзиторное нарушение мозгового кровообращения); ТЭЛА или инфаркт легкого в течение 1 года в анамнезе; алкогольная или наркотическая зависимость; атривентрикулярная блокада; электролитные нарушения (гипокалиемия); пролиферативная диабетическая ретинопатия; анемия; злокачественные новообразования, выявленные менее, чем 5 лет назад; состояния, которые могут изменять показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}): гемоглобинопатии, кровопотеря более 500 мл и переливание крови за последние полгода до исследования, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации (грудного вскармливания); некомплаентные пациенты; отказ в подписании формы информированного согласия на участие в наблюдательном исследовании; неспособность выполнять рутинные визиты к врачу

Пациенты продолжали прием ранее назначенной терапии, коррекция проводилась после получения результатов исследования в случае необходимости.

Пациентов, покинувших исследование в связи с побочными явлениями при проведении исследования, не было.

Методы исследования

После включения в исследование у всех пациентов оценивались антропометрические показатели: вес; рост; индекс массы тела, рассчитанный по формуле: вес (кг) / рост (м²); окружность талии, измеряемая на уровне пупка на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и передним верхним краем подвздошной кости; окружность бедер, определяемая на уровне больших вертелов бедренных костей.

Определение показателей углеводного обмена. Забор крови для анализа проводили утром натощак. Глюкоза определялась в сыворотке венозной крови с помощью анализатора глюкозы крови – «Биосен-5030» фирмы «EKF diagnostika» (Германия) колориметрическим методом (энзиматический, амперометрический).

Референтные значения глюкозы натощак находились в диапазоне 3,8–6,1 ммоль/л.

Для оценки степени компенсации углеводного обмена и эффективности проводимой сахароснижающей терапии определяли значение гликированного гемоглобина. Гликированный гемоглобин определялся на анализаторе фирмы «Bio-Rad» (США, 2010 г.) методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления.

Забор крови для оценки состояния липидного обмена производили утром после 14-часового голодания. Содержание общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП определяли в сыворотке крови с помощью набора LDL-CHOLESTEROL фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария, 2011 г.).

Всем больным проводилась электрокардиография в 4 отведениях на многоканальном электрокардиографе. Для проведения холтеровского мониторинга использовалась система Meditech Card (X)plore (2011 г.) с прилагаемым программным обеспечением.

Суточное мониторирование гликемии осуществлялось с помощью прибора непрерывного мониторирования гликемии CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) аппаратом CGMS System Gold фирмы Medtronic MiniMed (2009 г.). Система состоит из 4 компонентов: монитор, сенсор, кабель, устройство для проверки работоспособности прибора. Также в набор входит платформа Com-Station, позволяющая подключить прибор к компьютеру. Сенсор работает на основании электрохимической реакции с глюкозой интерстициальной жидкости. Глюкозооксидаза трансформирует уровень глюкозы в электрический сигнал, который через кабель посылается в прибор. Сигнал регистрируется каждые 10 секунд, усредняя значение за последние 5 минут. В результате за сутки получается 288 измерений, которые сохраняются в памяти прибора. Для получения информации с прибора он устанавливается на платформу, и через нее информация вводится в компьютер. Обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы. Для проведения этого исследования сенсор (катетер) вводится в подкожно-жировую клетчатку. Необходима калибровка датчика по результатам определения глюкозы по глюкометру в капиллярной крови, так как существует прямая связь между концентрацией глюкозы в интерстициальной жидкости и крови.

Исследование может проводиться в течение 24 / 48 / 72 часов, исходя из клинической ситуации. Для объективного анализа непрерывных кривых гликемии использовался расчет индексов риска гипогликемии (LBGI) и гипергликемии (HBGI), включавший оценку почасовой динамики риска гипергликемии и гипогликемии.

Для оценки суточной вариабельности гликемии использовали показатель SD (standard deviation) – стандартное отклонение от средней гликемии, MAGE (среднее арифметическое разницы между последовательными пиками и провалами, которые выходят за границы SD).

Также определялись индексы риска высокой (HBGI) и низкой гликемии (LBGI) по методу предложенному Kovatchev В.Р.

Для этого была произведена трансформация гликемии в симметризованные интервалы по формуле:

$$f(BG) = 1,794 (\log(BG))^{1,026} - 1,861,$$

где $\log(BG)$ – натуральный логарифм гликемии (ммоль/л). Риск возникновения гипогликемии или гипергликемии определялся квадратичной функцией $r(BG) = 10 f(BG)^2$.

Функция $r(BG)$ достигает минимума при гликемии 6,25 ммоль/л, максимума – при гипергликемии или гипогликемии. Отдельно высчитывался $r(BG)$ для гликемии менее и более 6,25 ммоль/л. Расчет индексов гипогликемии и гипергликемии осуществлялся по формулам:

$$LBGI = 1/n \sum r_l(x_i), \quad HBGI = 1/n \sum r_h(x_i),$$

где x_i – значения BG. Чем выше значения LBGI или HBGI, тем чаще у пациента регистрируются гипогликемии или гипергликемии. По данным литературы, значение LBGI более 4,5 говорит о высоком риске гипогликемии, менее 2,5 – о низком. Значение HBGI более 9 показывает высокий риск гипергликемии, менее 4,5 – низкий риск.

По результатам подсчета индексов гипогликемии и гипергликемии определялся интегративный индекс гликемии – разница между индексом гипергликемии и гипогликемии.

Также определялась:

1) максимальная амплитуда гликемии за 15 / 30 / 60 минут:

$$A_{\max} = \text{гликемия}_{\max} - \text{гликемия}_{\min}.$$

2) максимальная скорость изменения гликемии:

$$V_{\max} = A_{\max} / (t_2 - t_1).$$

Оценивались эпизоды гипогликемии, определяемые как уровень гликемии менее 3,9 ммоль/л.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы «Microsoft Excel 2010, Statistica v.10.0» (StatSoft, США, 2011). Результаты обработки представлены в диссертации в виде графиков и таблиц. Все данные были первоначально введены в электронную таблицу Microsoft Excel, проверены на соответствие нормальному распределению по критериям Колмогорова-Смирнова. При оценке количественных показателей, имеющих близкое к нормальному распределению использовалось среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), для сравнения использовался t-критерий Стьюдента. Для определения взаимосвязей между показателями проводился линейный корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона. При описании количественных признаков, распределение которых отличается от нормального использовалась медиана (Me), значения нижнего и верхнего квартилей (или 25% и 75% перцентиль). Для сравнения используйте непараметрически критерий Вилкоксона. Наличие корреляционных связей определялись коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. При этом принимались следующие пороговые значения: $r < 0,2$ – очень слабая корреляция; r от 0,2 до 0,5 – слабая корреляция; r от 0,5 до 0,7 – средняя корреляция; r от 0,7 до 0,9 – сильная корреляция; r от 0,9 до 1,0 – очень сильная корреляция. Различия признавались значимыми при уровне вероятности более 95%, то есть при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика пациентов (таблица 1)

Параметры гликемического контроля на старте исследования были неудовлетворительными: медиана HbA1c – $7,95 \pm 1,41\%$, средняя гликемия – $9,6 \pm 3,02$ ммоль/л. Вариабельность гликемии в среднем не превышала норму ST гликемии $2,29 \pm 1,29$ ммоль/л.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель		Характеристика
Количество больных (n)		86
Пол	женщины	70 (81%)
	мужчины	16 (19%)
Возраст (лет) $M \pm Sd$	женщины	67,5 \pm 8,4
	мужчины	59,8 \pm 6,7
ИМТ $кг/м^2$ $M \pm Sd$		31,35 \pm 3,68
ОХС ммоль/л $M \pm Sd$		4,73 \pm 1,176
ХСЛПН ммоль/л $M \pm Sd$		2,5 \pm 1,02
ХСЛПВП ммоль/л $M \pm Sd$		1,2 \pm 0,334
HbA1C% $M \pm Sd$		7,95 \pm 1,41
Индекс гипергликемии ммоль/л Me [Q25;Q75]		4,95 [3,5; 8,79]
Индекс гипогликемии ммоль/л Me [Q25;Q75]		0,538 [0,32;1,3]
Средняя гликемия ммоль/л $M \pm Sd$		9,6 \pm 3,02
ST гликемии ммоль/л Me [Q25;Q75]		2,29 [1,29;4,2]
Интегративный индекс гликемии ммоль/л Me [Q25;Q75]		4,03 [2,8; 9,81]
С-пептид нг/мл		2,41 \pm 1,46
Длительность сахарного диабета (лет) $M \pm Sd$	женщины	8,6 \pm 4,3
	мужчины	6,5 \pm 5,1

Средние значения параметров липидного обмена выше целевых значений, принятых для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: общий холестерин – 4,73 \pm 1,1765 ммоль/л; ХС-ЛПНП – 2,5 \pm 1,02 ммоль/л.

По данным СМАД среднесуточное АД составило 132,8 \pm 14,8 / 70,52 \pm 12,8 мм.рт.ст., что является нормальным по САД (по рекомендации Американской диабетологической Ассоциации). Среднесуточное ПАД составило 55,4 \pm 10,3 мм.рт.ст., что превысило норму (до 50 мм.рт.ст) и является проявлением повышенной жесткости сосудистой стенки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние гликемии и липидов на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы

В ходе исследования было выявлено, что хроническая глюкозотоксичность приводит к поражению автономной нервной

системы, с преобладающим поражением парасимпатического отдела и формированием на этом фоне относительной симпатикотонии. Повышение средней суточной гликемии вносит дополнительный вклад в снижение парасимпатической регуляции, о чем свидетельствуют выявленные отрицательные корреляционные связи уровня средней гликемии за сутки с парасимпатическим влиянием (HF) ($R = -0,67$, $P = 0,0029$) (Таблица 2).

Таблица 2

Влияние гликемии на парасимпатическую регуляцию

<i>Характеристика гликемии по CGMS</i>	<i>Парасимпатическое влияние</i>
Индекс гипергликемии	$R = -0,327$; $p = 0,033$
Гликемия средняя	$R = -0,67$; $p = 0,0029$

В исследовании проводилась оценка влияния краткосрочных (за час) показателей гликемии на вариабельность ритма сердца, как предиктора возникновения нарушений ритма. Было установлено, что при гликемии более 10 ммоль/л происходит снижение параметров вариабельности ритма сердца с увеличением ЧСС, что увеличивает риск развития аритмии. Наиболее опасным уровнем гликемии является гликемия более 15 ммоль/л, так как при превышении этого уровня наряду со снижением низкочастотного компонента (симпатическое влияние) отмечается падение высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) ($r = -0,71$; $p = 0,01$) с ростом их отношения ($p = 0,043$), то есть формирование относительной симпатикотонии, что проявляется в значимом увеличении ЧСС и, соответственно, увеличивает риск развития аритмий (Рисунок 1).

При оценке влияния краткосрочных перепадов гликемии на показатели вариабельности ритма сердца было установлено, что влияние перепада гликемии зависит от среднего уровня гликемии, на котором перепад происходит. Так, при гликемии менее 10 ммоль/л не только не было выявлено снижения параметров вариабельности ритма сердца в ответ на перепад гликемии, но и был выявлен рост парасимпатического компонента со снижением ЧСС (Рисунок 2).

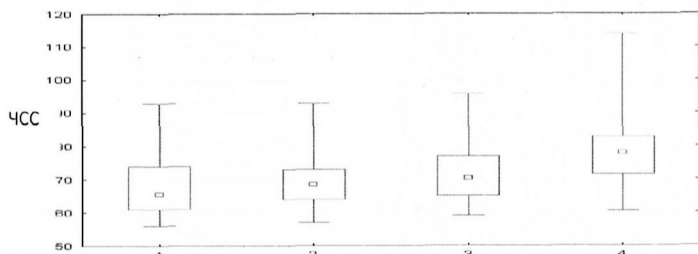


Рисунок 1 – Связь гликемии с ЧСС

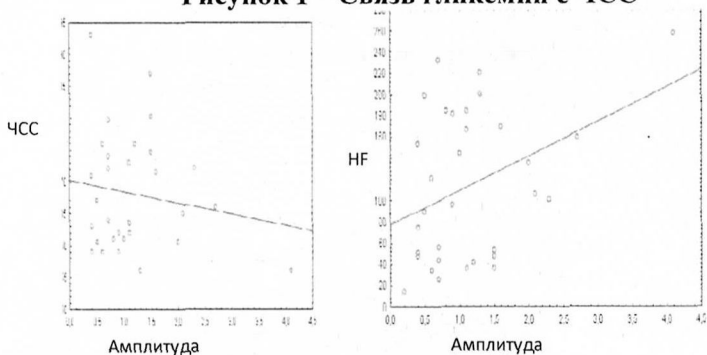


Рисунок 2 – Нормогликемия

Таким образом, можно говорить о формировании механизмов, защищающих от падения variability ритма сердца, а, соответственно, и от возникновения аритмий на перепад глюкозы при нормогликемии.

При гликемии более 10 ммоль/л было выявлено увеличение ЧСС в ответ на увеличение амплитуды колебания глюкозы с тенденцией к снижению парасимпатического компонента, что достигло статистической значимости при гликемии более 15 ммоль/л ($r = -0,71$; $p = 0,01$) (Рисунок 3). При этом достоверно значимое снижение парасимпатической регуляции ритма сердца было при перепаде гликемии более 4 ммоль/л в час ($p = 0,03$).

При оценке влияния гипогликемии на variability ритма сердца было установлено, что переносимые гипогликемии приводят к формированию вегетативного провала, что характеризуется отсутствием клинической симптоматики и реакции со стороны автономной нервной системы. Так, у пациентов с гипогликемиями в анамнезе не происходило достоверного снижения параметров

вариабельности ритма сердца на фоне гипогликемии (HF $120,7 \pm 71,9$ ms² против HF $254,48 \pm 170,4$ ms² на фоне нормогликемии).

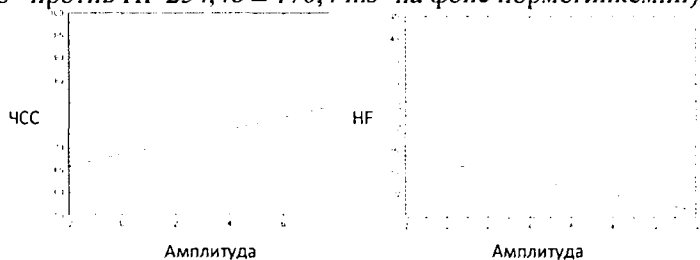


Рисунок 3 – При гликемии более 15ммоль/л

В то время как у пациентов без гипогликемического анамнеза отмечалось выраженное, значимое снижение ВСР (HF 89 ± 94 ms² против 329 ± 263 ms²; $p = 0,03$). То есть, если при мониторинговании мы не видим падение ВСР, то можно говорить о формировании у пациента НAAF, соответственно, о наличии высокого риска тяжелой гипогликемии.

Таблица 3

Влияние гипогликемии на вариабельность ритма сердца ночью

Показатель $M \pm Sd$ (ms ²)	Гипогликемия	Эугликемия	P
HF	496 ± 116 ms ²	503 ± 143	$p = 0,75$
LF	536 ± 178	576 ± 156	$p = 0,09$
TP	601 ± 140	634 ± 132	$p = 0,16$

В нашем исследовании было еще раз продемонстрирована важность контроля за уровнем холестерина. Нами была выявлена достоверная обратная взаимосвязь между значением общего холестерина и парасимпатическим влиянием ($r = -0,415$; $p = 0,005$), а также прямая взаимосвязь ХС с индексом отношения симпатического компонента к парасимпатическому ($r = 0,339$; $p = 0,0224$). Такая же тенденция была выявлена и для ХС ЛПНП ($r = -0,44$; $p = 0,004$).

Итак, гипергликемия и гиперлипидемия приводят к поражению автономной нервной системы, с преобладающим поражением парасимпатического отдела и формированием на этом фоне относительной симпатикотонии. В свою очередь, нарушение вегетативной регуляции приводит к росту артериального давления,

повышению его вариабельности, росту утреннего подъема артериального давления (Таблица 4).

Таблица 4

Связь вариабельности ритма сердца с параметрами артериального давления

<i>Параметры АД систолического мм.рт.ст.</i>	<i>HF</i>	<i>LF</i>	<i>TP</i>
АД _{сист} среднее	R = -0,405 p = 0,05		
ИП АД _{сист}	R = -0,406 p = 0,04		
АД _{сист} среднее ночь	R = -0,392 p = 0,009	R = 0,413 p = 0,05	
ST АД _{стист}	R = -0,64 p = 0,01		R = -0,60 p = 0,03
АД утренний подъем	R = -0,8 p = 0,02		R = -0,5 p = 0,04

Предикторы желудочковых нарушений ритма у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

В ходе проведенного исследования было установлено, что повышение артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа приводило к увеличению риска аритмий. У пациентов с ЖНР достоверно выше (Таблица 5) были показатели СМАД: по дневному САД (p = 0,04), по дневному ДАД (p = 0,04) и по ночному САД (p=0,02).

Таблица 5

Показатели СМАД в зависимости от наличия желудочковых экстрасистол

<i>Показатели СМАД M± Sd (мм.рт.ст)</i>	<i>С ЖНР</i>	<i>Без ЖНР</i>
Среднесуточное САД	136,7 ± 3,14	117,0 ± 4,26
Среднесуточное ДАД	79,19 ± 5,35	79 ± 2,8
Дневное САД	130,6 ± 6,9	118,5 ± 3,24
Дневное ДАД	79,47 ± 3,4	73,0 ± 2,8
Ночное САД	119,7 ± 4,78	108,5 ± 3,43

Показатели СМАД M± Sd (мм.рт.ст)	С ЖНР	Без ЖНР
Ночное ДАД	70,4 ± 4,7	65,4 ± 4,9

Кроме того, была получена достоверная связь между вариабельностью систолического артериального давления ($r = 0,403$; $p = 0,007$) и желудочковыми нарушениями ритма.

Таким образом, повышение средних показателей артериального давления и нарушение суточного профиля ассоциируется с увеличением количества желудочковых нарушений ритма. Одним из механизмов, объясняющих эту взаимосвязь, является удлинение интервала QT. Так, по результатам нашего исследования у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма был достоверно длиннее коррегированный интервал QT ($p = 0,003$). Удлинение интервала QT, в свою очередь, было связано с показателями СМАД: среднесуточным САД ($r = 0,98$; $p = 0,001$), среднесуточным ДАД ($r = 0,65$; $p = 0,04$), дневным ДАД ($r = 0,67$; $p = 0,03$), ночным САД ($r = 0,78$; $p = 0,008$), ночным ДАД ($r = 0,65$; $p = 0,03$).

Связь показателей углеводного обмена с желудочковыми нарушениями ритма

При оценке влияния суточных показателей гликемии на возникновение желудочковых нарушений ритма было показано, что гипогликемия и увеличение вариабельности гликемии увеличивают риск аритмии. Так, нами была выявлена достоверная связь между частотой желудочковых нарушений ритма и индексом гипогликемии ($r = 0,38$; $p = 0,03$). У пациентов с количеством желудочковых экстрасистол выше нормы процент времени нахождения в состоянии гипогликемии за сутки был больше, чем у пациентов с нормой ($p = 0,034$) и превышал 6%, что согласуется с имеющимися в литературе данными (I. Pochinka и соавт., 2013; P. Sardar и соавт., 2015; S. Takeishi и соавт., 2016; J. Eriksson и соавт., 2016).

Не было выявлено прямых временных связей между эпизодами гипогликемии и желудочковыми нарушениями ритма ($p = 0,09$).

Кроме того, было выявлено прогностическое значение суточной вариабельности гликемии на возникновение аритмий, что оценивалось по уровню ST и MAGE. Выявлена линейная связь между показателем SD ($r = 0,53$; $p = 0,05$) и MAGE ($r = 0,52$; $p = 0,02$) и количеством желудочковых экстрасистол. У пациентов с MAGE

более 5 ммоль/л желудочковые экстрасистолы регистрируются в 42%, а при индексе менее 5 ммоль/л – в 7% ($p = 0,02$) (Рисунок 4).

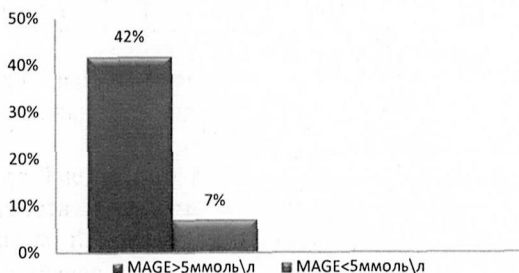


Рисунок 4 – Связь MAGE с желудочковыми нарушениями ритма

Предикторы ишемии миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Повышение артериального давления влияло и на возникновение эпизодов ишемии. В группе пациентов с ишемией было выявлено достоверно более высокие показатели систолического артериального давления (Таблица 6).

Таблица 6

Показатели систолического артериального давления у пациентов с ишемией и без нее

Показатель систолического АД	Группа без ишемии	Группа с ишемией	p
АД _{сис} сутки $M \pm Sd$ (мм.рт.ст)	120,16 \pm 9,42	130,6 \pm 12,2	$p = 0,04$
ИВ АД _{сис} сутки Me [Q25;Q75] мм.рт.ст.	10,7[4,8; 12,2]	40,6 [23,8;56,4]	$p = 0,01$

Кроме повышения значений артериального давления, на возникновение эпизодов ишемии влияло и нарушение суточного профиля артериального давления. В группе больных с ишемией суточный индекс (СИ) был достоверно ниже: $3,54 \pm 5,65$ мм.рт.ст. против $9,39 \pm 3,75$ мм.рт.ст. ($p=0,01$). В ходе исследования была выявлена достоверная обратная связь суточного индекса систолического артериального давления с частотой и длительностью ишемии (Таблица 7).

Таблица 7

Связь суточного индекса систолического артериального давления с частотой и длительностью ишемии миокарда

<i>СИ АД_{сист} (мм.рт.ст.)</i>	<i>Частота ишемии</i>	<i>Длительность ишемии</i>
	$r = -0,27; p = 0,06$	$r = -0,34; p = 0,02$

В качестве значимого предиктора ишемии миокарда также было выявлено повышение пульсового артериального давления: ПАД общ $56,7 \pm 12,1$ мм.рт.ст. против $45,2 \pm 4,5$ мм.рт.ст. ($p=0,04$) (Таблица 8).

Таблица 8

Показатели пульсового артериального давления у пациентов с ишемией и без нее

<i>Уровень пульсового давления $M \pm Sd$ (мм.рт.ст)</i>	<i>Группа с ишемией</i>	<i>Группа без ишемии</i>	<i>P</i>
ПАД сутки	$56,7 \pm 12,1$	$45,2 \pm 4,5$	0,038
ПАД день	$55,9 \pm 10,69$	$46,3 \pm 5,7$	0,062
ПАД ночь	$58,9 \pm 12,25$	$42,02 \pm 4,15$	0,016

Влияние гликемии на эпизоды ишемии и желудочковые нарушения ритма

При анализе влияния параметров гликемии на ишемию миокарда, было выявлено, что только хроническая глюкозотоксичность влияет на возникновение эпизодов ишемии.

У пациентов с эпизодами ишемии был достоверно выше значение гликированного гемоглобина: $7,88 \pm 2,15\%$ (у пациентов без эпизодов ишемии) против $8,79 \pm 2,11\%$ ($p = 0,006$) (рисунок 5). В то время как средней уровень гликемии, показатели вариабельности гликемии, индекс гипогликемии, то есть суточные показатели гликемии, не влияли на частоту возникновения и продолжительность эпизодов ишемии.

Таким образом, еще раз подтвердился факт необходимости контроля гликированного гемоглобина, так как именно хроническая гипергликемия является прогностическим фактором эпизодов ишемии.

Выводы

1. Гипергликемия приводит к нарушению регуляции сердечного ритма. Наиболее опасной является гликемия более 15 ммоль/л, так как превышение этого значения приводит к развитию относительной симпатикотонии с увеличением ЧСС, что потенциально увеличивает риск развития желудочковых нарушений ритма.

2. Влияние острого перепада гликемии на автономную регуляцию ритма сердца зависит от среднего уровня гликемии. Так, при гликемии менее 10 ммоль/л формируются механизмы, защищающие от падения вариабельности ритма сердца, и, соответственно, от возникновения аритмии. При гликемии более 15 ммоль/л рост амплитуды гликемии приводит к гиперсимпатикотонии и росту ЧСС, что потенциально увеличивает риск развития желудочковых нарушений ритма.

3. Гипогликемия более (более 6%) за сутки, а также высокая суточная вариабельность гликемии (MAGE более 5 ммоль/л) увеличивает риск развития желудочковых нарушения ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца.

4. Повышение значения гликированного гемоглобина приводит к росту среднего диастолического давления и нарушает его суточный профиль. Повышение средней гликемии за сутки приводит к росту ночного диастолического артериального давления.

5. Предикторами ишемии миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа являются гликированный гемоглобин, повышение уровня систолического артериального давления, высокое пульсовое давление, нарушение суточного профиля артериального давления. Суточные показатели гликемии на возникновение эпизодов ишемии не влияют.

Практические рекомендации

1. С целью повышения безопасности проводимой сахароснижающей терапии пациентам с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца рекомендовано проведение мониторинга гликемии с обязательным расчетом суточной вариабельности гликемии и индекса времени гипогликемии как значимых факторов, увеличивающих риск развития желудочковых нарушений ритма.

2. Пациентам с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, не достигшим целевых значений гликемии, рекомендовано проведение суточного мониторирования ЭКГ с оценкой вариабельности ритма сердца, эпизодов ишемии, среднего значения артериального давления и его суточного профиля.

3. При обнаружении нарушения суточного профиля артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с неудовлетворительными показателями гликемии рекомендовано в первую очередь провести коррекцию сахароснижающей терапии с последующей повторной оценкой суточного профиля артериального давления и решением вопроса о коррекции гипотензивной терапии.

4. Совместное мониторирование интерстициальной глюкозы и электрокардиограммы можно использовать для динамического наблюдения за проводимой сахароснижающей терапией.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сердечно-сосудистая безопасность интенсификации сахароснижающей терапии / А. С. Аметов, Н. А. Черникова, Е. А. Ермакова // Эндокринология: новости, мнения, обучение.– 2013.– № 3.– С. 10–14.

2. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете / А. С. Аметов, Е. Я. Парнес, Н. А. Черникова, Е. А. Ермакова // Эндокринология: новости, мнения, обучение.– 2013.– № 2.– С. 24–38.

3. Обзор сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом II типа на фоне приема глибенкламида / Н. А. Черникова, Е. А. Ермакова // Медицинский совет. Кардиология.– 2013.– № 9.– Кардиология.– С. 70–75.

4. Терапевтические возможности самоконтроля гликемии при сахарном диабете // Медицинский совет. Терапия.– 2014.– № 4.– С. 32–35.

5. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / А. С. Аметов, Н. А. Черникова, Е. А. Ермакова // Медицинский совет. Кардиология.– 2015.– № 12.– С. 12–17.

6. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Связь между артериальной гипертензией и развитием осложнений сахарного диабета / Е. А.

Ермакова // Справочник врача общей практики.– 2015.– № 11–12.– С. 33–39.

7. Сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые риски / А. С. Аметов, Е. А. Ермакова // Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения : учебное пособие в 2-х томах. Том 1. / А. С. Аметов.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.– С. 310–350.

8. Особенности патогенеза и течения артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Связь между артериальной гипертензией и развитием осложнений сахарного диабета / А. С. Аметов, Н. А. Черникова, Е. Я. Парнес, Е. А. Ермакова // Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения : учебное пособие. Том 5 / А. С. Аметов.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.– С. 259–278.

9. Клиническое применение глюкокардиомониторирования в современных алгоритмах управления СД 2-го типа : методическое руководство / А. С. Аметов, Н. А. Черникова, Я. В. Пуговкина, Е. А. Ермакова.

Список использованных сокращений

СД – сахарный диабет

HbA1c – гликированный гемоглобин

CGMS – (Continuous Glucose Monitoring System) непрерывное мониторирование гликемии

STD – стандартное отклонение гликемии

MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ОХ – общий холестерин

ДАД – диастолическое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ТГ – триглицериды

ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ВРС – вариабельность ритма сердца

SDNN – стандартное отклонение от среднего значения длительностей всех NN интервалов;

SDNNindex – среднее для стандартных отклонений от средних значений продолжительности интервалов NN, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;

SDANN – стандартное отклонение от среднего значения усредненных длительностей интервалов NN, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;

RMSSD – квадратичный корень из среднего значения суммы квадратов разностей длительностей последовательных NN интервалов;

ИП – показатель площади под кривой повышенного артериального давления.

ИБ – индекс времени отражает время повышенного артериального давления

СИ – суточный индекс, отражающий степень ночного снижения артериального давления

ST_{сис}АД – стандартное отклонение систолического артериального давления

ST_{диаст}АД – стандартное отклонение диастолического артериального давления

Подписано в печать: 17.03.2017
Объем 1,0 усл.пл
Тираж: 100 экз. Заказ № 1932
Отпечатано в типографии «Реглет»
125315, г. Москва, Ленинградский проспект д. 74, корп. 1
+7(495) 790-47-77 www.reglet.ru