

© Г.Ю. Кияк¹, В.А. Скибчик¹, У.П. Черняга-Ройко², М.С. Сороківський, 2016

УДК 616.12-008.318-06:(616.132.2-008.6-036.11+616.379-008.65)

Г.Ю. КИЯК¹, В.А. СКИБЧИК¹, У.П. ЧЕРНЯГА-РОЙКО², М.С. СОРОКІВСЬКИЙ²
*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, факультет
 післядипломної освіти, ¹кафедра сімейної медицини, ²кафедра променевої діагностики, Львів*

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ

Гострий коронарний синдром часто спостерігається серед хворих на цукровий діабет 2 типу. Одним із розповсюджених ускладнень цукрового діабету 2 типу, що має тривалий перебіг, є діабетична автономна нейропатія. Оцінка варіабельності серцевого ритму за допомогою холтеровського моніторингу електрокардіограми може допомогти у своєчасному виявленні діабетичної автономної нейропатії. З'ясовано особливості варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із гострим коронарним синдромом та коморбідним цукровим діабетом 2 типу з метою покращення прогнозування подальшого перебігу ішемічної хвороби серця. Виявлено значно нижчі часові показники варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із гострим коронарним синдромом за наявності коморбідного цукрового діабету 2 типу, порівняно з пацієнтами без цукрового діабету, що свідчить про наявність у них діабетичної автономної нейропатії. У хворих на інфаркт міокарда з елевацією ST та із коморбідним цукровим діабетом 2 типу виявлено найнижчі показники варіабельності серцевого ритму, що є маркером значно гіршого прогнозу захворювання ніж у пацієнтів із нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без ST.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, гострий коронарний синдром, цукровий діабет 2 типу, діабетична автономна нейропатія

Вступ. Гострий коронарний синдром (ГКС) – захворювання, що виникає переважно внаслідок стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій із частковою або повною оклюзією їх просвіту тромбом і клінічно проявляється гострою недостатністю коронарного кровообігу та несе загрозу життю пацієнтів [19]. ГКС часто спостерігається серед хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. У світовому масштабі ЦД 2 типу уражає щонайменше 8,3% населення, але значна частина випадків (понад 50%) залишається не діагностованою. Один із шести пацієнтів на ЦД 2 типу перебуває у вкрай високому ризику виникнення серцево-судинних ускладнень [8]. Ось чому профілактика інфаркту міокарда (ІМ) серед пацієнтів на ЦД 2 типу має першочергове значення і полягає у контролі за гіперглікемією, артеріальним тиском, рівнем ліпопротеїнів низької та високої щільності і тригліцеридів [12, 15, 17]. Проте смертність серед цих пацієнтів за наявності ГКС і надалі залишається високою.

Одним із розповсюджених ускладнень ЦД 2 типу тривалого перебігу є діабетична автономна нейропатія (ДАН), що характеризується раннім і частим ураженням вегетативної нервової системи (ВНС) [20]. Оцінка варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою холтеровського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ) може допомогти у своєчасному виявленні порушень ВНС [6, 13].

Упродовж перших 5–10 років ДАН перебігає безсимптомно, проте з часом виникає тахікардія у стані спокою і втрата толерантності до фізичних навантажень, що сприяє розвитку серцевої недостатності. Згідно з численними дослідженнями, у

пацієнтів з ДАН частіше трапляються аритмії та випадки раптової смерті [9, 14].

Згідно з дослідженнями (UK-HEART та ATRAMI), знижені часові показники ВСР належать до факторів несприятливого прогнозу в пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда і є маркерами гіршого клінічного перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС). В іншому дослідженні, D. Ewing та ін. довели кореляцію між зниженими показниками ВСР та наявністю ДАН у пацієнтів на ЦД 2 типу [8]. Європейська асоціація кардіологів та Північно-Американське товариство з електрофізіології [11] рекомендують досліджувати показники ВСР у пацієнтів на інфаркт міокарда (ІМ) та ЦД 2 типу як з діагностичною метою, так і для прогнозування подальшого перебігу ІХС.

Останнім часом досить активно вивчається прогностичне значення ВСР у пацієнтів на ІХС [18]. Проте, необхідно зазначити, що стан ВНС у пацієнтів із ГКС та коморбідним ЦД 2 типу ще недостатньо вивчений.

Мета дослідження. З'ясувати особливості варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із гострим коронарним синдромом та коморбідним цукровим діабетом ЦД 2 типу для покращення прогнозування подальшого перебігу ІХС.

Матеріали та методи. У дослідження включені 84 пацієнти з ГКС, у 50 з яких був коморбідний ЦД 2 типу. Усі вони лікувалися в інфарктному відділенні комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львів упродовж 2013–2016 рр.

Діагноз встановлювали відповідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим із ГКС (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.) та реко-

мендацій Європейського товариства кардіологів (2011 р.). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали на основі анамнезу хвороби, підвищеного рівня глюкози в плазмі венозної крові натще (7,0 ммоль/л і вище) і/або вмісту глікованого гемоглобіну понад 6,5%. Лікування пацієнтів з ЦД 2 типу проводили відповідно до протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія» (наказ МОЗ України № 356 від 22.05.2009 р.) і рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2010 р.).

Пацієнти були розподілені на дві основні групи і, відповідно, дві групи контролю. У першу основну групу увійшли 30 осіб з нестабільною стенокардією (НС), а також з ІМ без елевації сегмента ST із супутнім ЦД 2 типу (13 чоловіків, 17 жінок, віком $66,34 \pm 1,43$ року). У другу основну групу включені 20 пацієнтів з ІМ із елевацією сегмента ST та супутнім ЦД 2 типу (12 чоловіків, 8 жінок, віком $63,24 \pm 2,43$ року). Групи контролю представлено 18 пацієнтами з НС та ІМ без елевації сегмента ST (11 чоловіків, 7 жінок, віком $63,15 \pm 1,88$ року), а також 16 хворими на ІМ з елевацією сегмента ST (10 чоловіків, 6 жінок, віком $62,93 \pm 2,54$ року), які не хворіли на ЦД 2 типу.

За допомогою програмно-апаратного комплексу «Холтерівські системи моніторингу ЕКГ» «ECGpro» на 5–7 добу стаціонарного лікування (за рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів та Північно-американського товариства з кардіостимуляції і електрофізіології) [1, 11] в усіх пацієнтів досліджували часові параметри ВСР: стандартне відхилення інтервалу RR (SDNN), стандартне відхилення середніх інтервалів RR упродовж 5-хвилинних періодів (SDANN індекс), середнє значення усіх SDNN 5-хвилинних сегментів за весь час реєстрації (SDNN індекс), стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів RR (RMSSD), а також відсоток суміжних RR інтервалів, різниця між якими перевищувала 50 мсек (pNN50) (табл. 1).

Усі пацієнти з ГКС і ЦД 2 типу отримували потрійну антитромботичну терапію, бета-адреноблокатори, нітрати, гіполіпідемічні та антидіабетичні лікарські засоби, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту в індивідуально підібраних дозах і, за необхідності проводили ревазуляризацію міокарда (черезшкірне коронарне втручання).

Таблиця 1

Часові показники варіабельності серцевого ритму

Показники	Визначення	Характеристика
SDNN, мс	Стандартне відхилення NN інтервалів	Відображає сумарну ВСР
SDANN індекс, мс	Стандартне відхилення середніх тривалостей інтервалів RR упродовж 5-хвилинних періодів	Показник активності симпатичного відділу ВНС
SDNN індекс, мс	Середнє значення усіх SDNN 5-хвилинних сегментів за весь час реєстрації	Відображає сумарну ВСР за весь час реєстрації
RMSSD, мс	Стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів NN	Характеризує активність парасимпатичного відділу ВНС
pNN50, %	Відсоток суміжних NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мсек	Характеризує активність парасимпатичного відділу ВНС

Критеріями виключення з дослідження були: синдром слабкості синусового вузла, миготлива аритмія, атріовентрикулярна блокада будь-якого ступеня, ознаки гострої лівошлуночкової недостатності (3–4-й клас за Т. Killip), а також онкологічні та інфекційні захворювання.

При проведенні статистичної обробки отриманих первинних даних ми використали програму Microsoft Excel. У досліджуваних групах був гаусівський розподіл, відтак отримані результати наведено у вигляді середніх

арифметичних показників та похибок ($M \pm m$). При проведенні порівнянь між групами використали параметричний критерій Стьюдента. Отримані результати t-критерію порівнювали з табличними значеннями; достовірною різницю вважалася при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Порівнювали результати часового аналізу ВСР у пацієнтів із НС, ІМ без елевації та з елевацією сегмента ST за наявності чи відсутності ЦД 2 типу, які представлені в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без елевації сегмента ST, за наявності чи відсутності ЦД 2 типу

Показник	НС та ІМ без елевації сегмента ST, n=48		p
	За наявності ЦД 2 типу n=30 (62,5%)	Без наявності ЦД 2 типу n=18 (37,5%)	
SDNN, мс	42,91±2,69	70,04±3,46	p<0,001
Індекс SDANN, мс	30,33±1,77	46,48±2,23	p<0,001
Індекс SDNN, мс	28,21±1,91	48,63±2,85	p<0,001
RMSSD, мс	17,15±0,95	32,41±2,18	p<0,001
pNN50, %	2,15±0,33	6,72±0,98	p<0,001

*Примітка: p – статистично достовірно

Згідно з показниками таблиці 2, у пацієнтів із НС та ІМ без елевації сегмента ST, за наявності супутнього ЦД 2 типу, виявлено достовірно нижчі (p<0,001) такі часові показники ВСР: SDNN (42,91±2,69 проти 70,04±3,46 мс), індекс SDANN (30,33±1,77 проти 46,48±2,23 мс), індекс SDNN (28,21±1,91 проти 48,63±2,85 мс), RMSSD (17,15±0,95 проти 32,41±2,18 мс) та pNN50 (2,15±0,33 проти 6,72±0,98%), порівняно з пацієнтами без ЦД 2 типу.

У пацієнтів із ІМ із елевацією сегмента ST та супутнім ЦД 2 типу (табл. 3) теж виявили достовірно нижчі показники SDNN (36,00±1,41 проти 48,44±2,77 мс), індексу SDANN (22,88±1,40 проти 32,11±2,38 мс), індексу SDNN (23,88±1,05 проти 32,56±1,83 мс), RMSSD (18,63±0,82 проти 27,00±2,32 мс) та pNN50 (2,05±0,20 проти 4,97±0,84%), порівняно із пацієнтами без ЦД 2 типу.

Ми також порівнювали між собою основні показники ВСР у пацієнтів двох основних груп, за наявності ЦД 2 типу (табл. 4).

Таблиця 3

Порівняльний аналіз показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з інфарктом міокарда із елевацією сегмента ST, за наявності чи відсутності ЦД 2 типу

Показник	ІМ з елевацією сегмента ST, n=36		p
	За наявності ЦД 2 типу n=20 (55,5%)	Без наявності ЦД 2 типу n=16 (44,5%)	
SDNN, мс	36,00±1,41	48,44±2,77	p<0,001
Індекс SDANN, мс	22,88±1,40	32,11±2,38	p<0,01
Індекс SDNN, мс	23,88±1,05	32,56±1,83	p<0,001
RMSSD, мс	18,63±0,82	27,00±2,32	p<0,01
pNN50, %	2,05±0,20	4,97±0,84	p<0,01

Примітка: p – статистично достовірно

Таблиця 4

Особливості варіабельності серцевого ритму у пацієнтів на ЦД 2 типу залежно від форм гострого коронарного синдрому

Показник	НС, ІМ без елевації сегмента ST з супутнім ЦД 2 типу, n=30	ІМ з елевацією сегмента ST з супутнім ЦД 2 типу, n=20	p
SDNN, мс	42,91±2,69	36,00±1,41	p<0,05
Індекс SDANN, мс	30,33±1,77	22,88±1,40	p<0,01
Індекс SDNN, мс	28,21±1,91	23,88±1,05	NS
RMSSD, мс	17,15±0,95	18,63±0,82	NS
pNN50, %	2,15±0,33	2,05±0,20	NS

Примітка: p – статистично достовірно; NS – статистично недостовірно

При порівнянні між собою показників ВСР у пацієнтів із ЦД 2 типу виявлено, що у пацієнтів на ІМ з елевацією сегмента ST були достовірно нижчі показники SDNN (p<0,05) та індексу SDANN

(p<0,01) порівняно із пацієнтами з НС та ІМ без ST.

Досліджуючи ВСР через 5–7 діб стаціонарного лікування, у пацієнтів із різними формами ГКС і

коморбідним ЦД 2 типу ми отримали достовірно нижчі показники SDNN, індексів SDANN та SDNN, а також RMSSD та Pnn50 порівняно з пацієнтами без ЦД. Згідно з публікаціями, низька ВСР у пацієнтів з ІХС є фактором ризику ускладненого перебігу та повторних госпіталізацій у цієї категорії пацієнтів [4, 10, 11]. Зокрема R. Kleiger зі співавторами показали, що пацієнти із показником SDNN менше 50 мс мають високий ризик раптової смерті, особливо за наявності післяінфарктного кардіосклерозу [16], тому можуть розглядатися як кандидати для превентивної імплантації кардіовертерів-дефібриляторів [2, 5]. Згідно з опублікованими даними D. Ewing і співавторів [7], низькі показники рNN50 у пацієнтів на ЦД 2 типу свідчать про наявність ДАН у таких пацієнтів, яка загрожує появі тахікардії у стані спокою, знижені

толерантності до фізичних навантажень, виникненню аритмій, а також випадками раптової смерті.

Висновки. 1. У пацієнтів із нестабільною стенокардією, а також з інфарктом міокарда за наявності чи відсутності елевації сегмента ST у поєднанні з коморбідним цукровим діабетом 2 типу, виявлено знижену варіабельність серцевого ритму, як ознаку діабетичної автономної нейропатії.

2. Хворі на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST і з коморбідним ЦД 2 типу мають нижчі показники варіабельності серцевого ритму, порівняно з пацієнтами на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без елевації сегмента ST і супутнім діабетом, що може розглядатися як маркер гіршого прогнозу захворювання ніж у пацієнтів з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без ST.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В.О. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці / В.О. Бобров, М.М. Долженко, О.Й. Жарінов. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи, 2004. — 24 с.
2. Жарінов О.Й. Дослідження варіабельності ритму серця: чи з'являться нові узгоджені рекомендації? / О.Й. Жарінов, У.П. Черняга-Ройко // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 6. — С. 97—102.
3. Черняга-Ройко У.П. Динаміка показників варіабельності ритму серця та прогноз клінічного перебігу післяінфарктного періоду / У.П. Черняга-Ройко, О.Й. Жарінов, М.С. Сороківський // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 1. — С. 56—63.
4. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures / S. Sucharita, G. Bantwal, J. Idiculla [et al.] // J. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 198—203.
5. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R.E. Kleiger, J.P. Miller, J.T. Bigger [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 59. — P. 256—262.
6. Dimitropoulos G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus / G. Dimitropoulos, A. Tahrani, M. Stevens // World J. Diabetes. — 2014. — Vol. 5, № 1. — P. 17—39.
7. Ewing D.J. New method for assessing parasympathetic activity using 24-hour electrocardiograms / D.J. Ewing, J.M. Neilson, P. Traus // Br. Heart J. — 1984. — Vol. 52. — P. 396—402.
8. Federation ID. IDF Diabetes, 5 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2012. <http://www.diabetesatlas.org>.
9. Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients / W. Xu, Y. Zhu, X. Yang [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2016. — Vol. 215. — P. 263—268.
10. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis / E. Buccelletti, E. Gilardi, E. Scaini [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2009. — Vol. 13, № 4. — P. 299—307.
11. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. — 1996. — Vol. 93, № 5. — P. 1043—1065.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
13. Lombardi F. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function / F. Lombardi, P.K. Stein // Front. Physiol. — 2011. — P. 2—95.
14. Mythri S. Left Ventricular Diastolic Dysfunction (LVDD) & Cardiovascular Autonomic Neuropathy (CAN) in Type 2 Diabetes Mellitus (DM): A Cross-Sectional Clinical Study / S. Mythri, H. Rajeev // J. Clin. Diagn. Res. — 2015. — Vol. 9, № 1. — P. 18—22.
15. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen [et al.] // Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 383—393.
16. Pokorný J. Sudden cardiac death thirty years ago and at present. The role of autonomic disturbances in acute myocardial infarction revisited / J. Pokorný, V. Stanek, M. Vrána // Physiol. Res. — 2011. — Vol. 60, № 5. — P. 715—728.
17. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial / H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington [et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 685—696.

18. Prognostic value of heart rate turbulence for risk assessment in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction / R.E. Harris, K. Stein, L. Gordon // *Health Risk Manag.* — 2013. — Vol. 9. — P. 465—473.
19. Rodriguez F. Management of patients with NSTEMI-ACS: a comparison of the recent AHA/ACC and ESC guidelines / F. Rodriguez, K.W. Mahaffey // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2016. — Vol. 68. — P. 313—321.
20. Vinik A. Alternative Quantitative Tools in the Assessment of Diabetic Peripheral and Autonomic Neuropathy / A. Vinik, C. Casellini, M. Névoret // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2016. — Vol. 127. — P. 35—85.

H.Y. KYIAK¹, V.A. SKYBCHYK¹, U.P. TCHERNYAHA-ROYKO², M.S. SOROKIVSKIY²

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Postgraduate Faculty, ¹Department of Family Medicine, ²Department of Radiation Diagnostics, Lviv

HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Acute coronary syndrome often occurs among the patients with type 2 diabetes mellitus. One of the most frequent complications of long lasting type 2 diabetes mellitus is autonomic diabetic neuropathy. Assessment of heart rate variability with the help of 24-hour electrocardiogram monitoring can help to reveal autonomic diabetic neuropathy on time in these patients. It was found the peculiarities of heart rate variability in the patients with acute coronary syndrome and concomitant type 2 diabetes mellitus in order to improve the prognosis of further clinical flow of ischemic heart disease. We found very low time measurements of heart rate variability in patients with acute coronary syndrome and concomitant type 2 diabetes mellitus in comparison with patients without diabetes, which is the evidence of autonomic diabetic neuropathy presence. In patients with ST-elevation myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus the lowest measurements of heart rate variability were revealed which indicate worse prognosis of disease than in patients with unstable angina and non-ST myocardial infarction.

Key words: heart rate variability, acute coronary syndrome, type 2 diabetes mellitus, autonomic diabetic neuropathy

Стаття надійшла до редакції: 21.04.2016 р.