

УДК 616.153.455.04: 616.12-005.4

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ничитенко М. С.¹, Чесникова А. И.¹, Кудинов В. И.¹, Золотарева Н. В.¹

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. 344022, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: maryhome@mail.ru

Проведено изучение влияния гипогликемических состояний различной частоты и выраженности на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у 54 пациентов сахарным диабетом 2 типа (СД-2), находящихся на инсулинотерапии. Контрольную группу составили 27 человек с ИБС без СД. Среди пациентов, имевших частые гипогликемические состояния (1 группа), преобладали больные с III функциональным классом (ФК) стенокардии (52,4 %), у остальных имел место безболевого вариант ишемии (47,6 % больных). Следует отметить, что у 80,9 % больных с частыми гипогликемиями были указания на перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. Процент пациентов с безболевого ишемией миокарда у больных с редкими гипогликемиями (2 группа) – 24,2 % и у больных контрольной группы (11,1 %) был достоверно ниже, чем у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями. Частота и длительность ишемических изменений в 1-й группе была достоверно выше показателей как 2-й группы, так и группы контроля. Наибольшее количество больных с частыми гипогликемическими состояниями имели сложные нарушения ритма сердца (70,4 %), среди всех вариантов преобладала желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – 85,7 %.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипогликемия, сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия.

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE ON THE COURSE HYPOGLYCEMIC STATES CORONARY HEART DISEASE PATIENTS TYPE 2 DIABETES

Nichitenko M. S.¹, Chesnikova A. I.¹, Kudinov V. I.¹, Zolotareva N. V.¹.

¹Rostov state medical university», Health Ministry of Russia, Rostov-on-Don. 344022, st. Nahichevansky, 29. E-mail: maryhome@mail.ru

A study of the effect of hypoglycemic states of varying frequency and severity of the course of coronary heart disease (CHD) in 54 patients with type 2 diabetes (DM-2) located on the insulin. The control group consisted of 27 men with coronary artery disease without diabetes mellitus. Among patients who had frequent hypoglycemic state (group 1), dominated by patients with functional class III (FC), angina (52,4 %) occurred in the remaining pain-free version of ischemia (47,6 % of patients). It should be noted that 80,9 % of patients with frequent hypoglycemia were indications of myocardial infarction in the anamnesis. Percentage of patients with silent myocardial ischemia in patients with rare hypoglycemia (group 2) – 24,2 %, and patients of the control group (11,1%) was significantly lower than in patients with frequent hypoglycemic states. The frequency and duration of ischemic changes in group 1 was significantly higher than both group 2 and control groups. The greatest number of patients with frequent hypoglycemic states have complex cardiac arrhythmias (70,4 %) prevailed among all the options ventricular premature beats (PVCs) – 85,7 %.

Keywords: coronary heart disease, hypoglycemia, type 2 diabetes, insulin therapy.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на достижения современной медицины, проблема эффективного лечения ИБС представляет собой одну из наиболее актуальных задач практического здравоохранения. Количество больных ИБС неуклонно увеличивается, в том числе, за счет роста частоты сахарного диабета (СД), ожирения, малоподвижного образа жизни [3]. Известно, что ИБС развивается у больных СД в 2–6 раз чаще,

инсульт в 2–3 раза чаще [2]. Первостепенной задачей в профилактике и эффективном лечении ИБС у больных СД является коррекция гипергликемии. Важно отметить, что сердечно-сосудистый риск при СД 2 типа (СД-2) зависит не только от хронической гипергликемии, существенные проблемы для сердечно-сосудистой системы могут создавать и гипогликемические состояния [5]. К сожалению, большинство сахароснижающих препаратов, наиболее широко используемых в практическом здравоохранении, повышают уровень инсулина независимо от концентрации глюкозы крови, что создает условия для возникновения гипогликемических состояний [6]. По данным исследования VADT, именно гипогликемические состояния являются самым значимым фактором риска смерти у больных ИБС [7].

Цель – изучить влияние гипогликемических состояний различной частоты и выраженности на течение ИБС у больных СД-2.

Материал и методы. В исследовании принял участие 81 больной. Основная группа (1 группа) состояла из 21 пациента с ИБС и СД-2 с частыми гипогликемическими состояниями легкой и средней степени тяжести (3 и более эпизодов в неделю), средний возраст $62,3 \pm 1,75$ лет. Все пациенты 1-й группы получали базис-болусную инсулинотерапию с использованием растворимого человеческого генно-инженерного инсулина Актрапид НМ (Novo Nordisk, A/S, Дания) и человеческого изофан-инсулина Протафан НМ (Novo Nordisk, Дания). 2-я группа состояла из 33 пациентов с аналогичной сочетанной патологией (средний возраст $61,51 \pm 0,56$ лет). В отличие от 1-й группы все пациенты 2-й группы получали аналоги инсулина человека – инсулин аспарт (НовоРапид[®], Novo Nordisk, Дания) и инсулин детемир (Левемир[®], Novo Nordisk, Дания). Гипогликемические состояния во 2-й группе регистрировались не более 1 раза в месяц и соответствовали легкой степени тяжести. Пациенты обеих групп получали патогенетическую терапию СД-2 с применением метформина в индивидуально подобранной дозе 1500–2000 мг в сутки. Контрольную группу составили 27 человек с ИБС без СД, средний возраст – $58,0 \pm 1,1$ лет.

Следует подчеркнуть, что длительность СД-2 в обеих группах была сопоставимой и составляла в 1-й группе $13,2 \pm 3,2$ лет, во 2-й группе – $11,4 \pm 2,8$ лет.

У всех больных, включенных в исследование, определяли показатели глюкозы плазмы натощак (ГПН) и через 2 часа после еды (ППГ). С помощью прибора OLYMPUS AU 400 оценивали уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Исследование С-пептида проводили на гамма счетчике РИГ-12 «ПРОГРЕСС-РИА». Иммунореактивный инсулин (ИРИ) определяли иммуноферментным методом. Индекс инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment) вычисляли по формуле: $\text{ИР НОМА} = \text{глюкоза натощак} \times \text{ИРИ (мк ЕД/мл)} / 22,5$, кроме того, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). С целью оценки

клинической симптоматики гипогликемий применяли специально разработанную анкету, которая позволяла определять количество эпизодов и степень выраженности гипогликемического синдрома. Критерием развития гипогликемии являлось появление типичной симптоматики или содержание глюкозы в крови менее 3,1 ммоль/л.

С целью выявления различных нарушений ритма, ишемических изменений в условиях, максимально приближенных к повседневным, проводили холтеровское ЭКГ-мониторирование с использованием носимого трехканального кардиомонитора «Валента» (НПП «Нео», Санкт-Петербург). Анализировались среднее количество ишемических эпизодов, средняя продолжительность и степень депрессии и/или элевации сегмента ST в сутки, а также значение циркадного индекса (ЦИ), частота встречаемости различных нарушений ритма сердца (НРС) и проводимости [1]. Анализ желудочковых экстрасистол проводили по классификации В. Lown (по градации тяжести).

В исследование не включались лица с иными гипогликемиями (органический гиперинсулинизм), с инфарктом миокарда или инсультом менее 3 месяцев назад, клапанными пороками сердца, выраженной патологией печени и почек (уровень креатинина, АСТ, АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы в 2 раза), а также с онкологическими заболеваниями. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Обработку данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения \pm ошибки средней арифметической ($M \pm m$). Различия значений количественных признаков в независимых выборках оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При сравнении долей, выраженных в процентах, использовался критерий согласия χ^2 Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования показали, что в 1-й группе больных, получавших растворимый и изофан-инсулин, человеческие, гипогликемические состояния различной степени тяжести встречались значительно чаще, по сравнению со 2-й группой пациентов, находившихся на лечении аналогами инсулина человека (таблица 1). Так, в 1-й группе больных в течение месяца регистрировались легкие гипогликемии (ГЛ) у 100 % пациентов в количестве $16,38 \pm 0,81$ эпизодов, средней степени тяжести (ГС) у 66,7 % пациентов с частотой $12,90 \pm 1,12$ эпизодов. Во 2-й группе, где были назначены инсулиновые аналоги, гипогликемии носили только легкий характер и выявлялись значительно реже – у 24,2 % пациентов с частотой $2,71 \pm 0,35$ эпизодов в месяц. Кроме того, во 2-й группе показатели ГПН и ППГ были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в

группе больных, находившихся на лечении растворимым и изофан-инсулином человеческим. Подтверждением этого во 2 группе был и более низкий уровень HbA1c (8,06±0,16 %). Следует отметить, что состояние инсулинорезистентности по результатам индекса ИР НОМА, как в 1-й, так и во 2-й группах оказалось сопоставимым.

Таблица 1

Результаты исследования показателей углеводного обмена, холтеровского ЭКГ-мониторирования и эпизодов гипогликемии

Показатели \ Группы	Контрольная группа (n=27)	Больные с ИБС и СД-2 с частыми ГС, (1 группа, n=21)	Больные с ИБС и СД-2 с редкими ГС (2 группа, n=33)
ГПН, ммоль/л	4,96±0,10	10,06±0,34•	7,37±0,17•*
ППГ, ммоль/л	5,07±0,18	13,89±0,78•	9,34±0,22•*
HbA1c, %	5,06±0,18	10,00±0,19•	8,06±0,16•*
С-пептид, пмоль/л	798,26±41,14	1109,5±76,71•	1102,9±71,79•
ИРИ, мкМЕ/мл	8,11±0,12	21,64±1,29•	21,38±1,09•
ИР НОМА	1,57±0,21	7,44±0,40•	7,28±0,37•
ИМТ, кг/м ²	28,21±0,34	34,26±0,78•	33,80±0,66•
ГЛ, количество эпизодов в месяц	–	16,38±0,81	2,71±0,35*
ГС, количество эпизодов в месяц	–	12,90±1,12	0
Доза инсулина, ЕД /сут	–	70,19±1,39	59,39±1,61*
ЧСС сутки, уд/мин	72,37±1,63	94,67±0,64	92,42±0,51*
ЦИ	1,33±0,01	1,19 ± 0,01•	1,20 ± 0,02•
Частота деперессии ST (%)	16,7 %	52,4 %•	24,2 %•*
Длительность деперессии ST (мин)	5,81±0,45	10,70 ± 1,73•	4,25 ± 1,51*
НЖЭ, абс. (%)	37,0 %	57,1 %•	36,4 %*
ЖЭ, абс. (%)	14,8 %	85,7 %•	24,2 %•*

Примечание: р – достоверность различий, • – $p_1 < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, * – $p_2 < 0,05$ по сравнению со значениями 1-й группы.

Среди пациентов 1-й группы, имевших частые гипогликемические состояния, преобладали больные с III ФК стенокардии (52,4 % пациентов), у остальных имел место безболевого вариант ишемии (47,6 % больных). Следует отметить, что у 80,9 % больных 1-й группы в анамнезе были указания на перенесенный инфаркт миокарда. У пациентов 2-й группы, находившихся на лечении аналогами инсулина, а также в контрольной группе

преобладали лица с III ФК (68,0 % и 66,7 % соответственно). Кроме того, 32,0 % больных 2-й группы и 33,3 % контрольной группы имели II ФК стенокардии напряжения. Процент больных с безболевого ишемией миокарда во 2-й группе (24,2 %) и у пациентов контрольной группы (11,1 %) был достоверно ниже, чем у больных 1-й группы с частыми гипогликемическими состояниями ($p < 0,05$).

Особого внимания заслуживает анализ результатов холтеровского ЭКГ-мониторирования (таблица 1). Анализируя показатели среднесуточной ЧСС, следует отметить, что у больных как в 1-й группе ($94,67 \pm 0,64$ уд/мин), так и в группе сравнения ($92,42 \pm 0,51$ уд/мин), имеющих редкие гипогликемические состояния, частота сердечного ритма статистически достоверно не отличалась. Обращал на себя внимание показатель циркадного индекса (ЦИ) менее 1,2 (у 53,7 % пациентов 1-й группы и у 45,4 % 2-й группы), указывающий на вегетативную «денервацию» сердца.

Следует отметить, что у 52,4 % пациентов 1-й группы, испытывающих частые гипогликемические состояния, регистрировались ишемические изменения миокарда кратностью до 4–8 раз в сутки, что характеризовалось депрессией сегмента ST продолжительностью $10,70 \pm 1,73$ мин. Кроме того, частота и длительность ишемических изменений у больных данной группы была достоверно выше ($p < 0,05$) соответствующих показателей как у больных 2-й группы с редкими гипогликемическими состояниями, так и группы контроля.

Важно указать, что у пациентов 1-й группы, имеющих частые гипогликемические состояния, в 90,4 % случаев выявлены различные нарушения ритма сердца (НРС) и проводимости. Наибольшее количество больных имели сложные НРС (70,4 %), среди всех вариантов преобладала желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – 85,7 %, кроме того, регистрировались пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия – 14,3 %, пароксизмы фибрилляции предсердий – 7,1 %, атриовентрикулярная блокада I (3,6 %) и II степени (7,1 %). Во 2-й группе пациентов с редкими гипогликемическими состояниями, напротив, преобладали пациенты с НЖЭ (36,4 %), но, тем не менее, число больных с НЖЭ было достоверно меньше, чем в 1-й группе и практически не отличалось от соответствующих показателей в группе контроля. Увеличение частоты различных нарушений ритма, в частности ЖЭ, у больных с частыми гипогликемическими состояниями можно объяснить следующим образом: избыточный выброс в кровь катехоламинов, возникающий при гипогликемических состояниях, вызывает избыточное выделение кальция саркоплазматическим ретикулумом, усиление гликогенолиза, избыточный синтез свободных жирных кислот. Наряду с увеличением содержания кальция в митохондриальной клетке,

происходит ее обеднение калием [4], что в свою очередь и может провоцировать различные НРС.

Заключение. Обобщая вышеизложенное, необходимо подчеркнуть, что результаты проведенного исследования позволили, с одной стороны, определить влияние гипогликемических состояний на течение ИБС, с другой – судить об очень высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений, что повышает требования к проводимой сахароснижающей терапии у данной категории пациентов. Терапия аналогами инсулина человека детемир и аспарт сопровождается достоверно низким риском возникновения эпизодов гипогликемии, достижением более стабильного улучшения состояния углеводного обмена, что способствует уменьшению выраженности ишемии миокарда и частоты развития нарушений ритма сердца, предупреждает прогрессирование ИБС.

Список литературы

1. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Адамян М. Г., Бокерия О. Л., Клямин А. И. // Кардиология. – 1998. – № 10. – С. 17-24.
2. Дедов И. И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4. – № 1 (17). – С. 15-16.
3. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Антигипертензивная терапия и ишемическая болезнь сердца: клиническое и практическое значение исследования CAMELOT // Сердце. – 2005. – Т. 4. – № 5. – С. 287-293.
4. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Л.: Медицина. 1989. – С. 264
5. Мохорт Т. В. Гипогликемии и сахарный диабет 2-го типа: влияние на прогноз // Медицинские новости. – 2011. – № 3.
6. Cryer P. E., Davis S. N., Shamon H. Hypoglycemia in diabetes // Diabetes Care. – 2003. – 26. – P. 1902-1912.
7. Radermecker R. P., Philips J. C., Jandrain B., Paquot N., Scheen A. J. // Rev Med Liege. – 2008. – Jul–Aug. – 63(7–8): 511-8.

Рецензенты:

Кастанаян А. А., д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Дроботя Н. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиоревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.