

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИНТЕРВАЛА QT У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЕГО УДЛИНЕНИЯ

Н. В. Малюжинская, К. В. Кожевникова, О. В. Полякова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Проведен анализ стандартных электрокардиограмм у детей с сахарным диабетом типа 1 (СД 1) с оценкой интервала QT, расчетом скорректированного интервала QT и его дисперсии. Выявлены факторы, влияющие на продолжительность интервала QT у детей с СД 1. Разработана математическая модель прогнозирования времени удлинения интервала QTс с момента дебюта СД 1 по микроциркуляторным нарушениям, диагностируемых методом ЛДФ.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, интервал QT, удлинение интервала QT, нарушения микроциркуляции, лазерная доплеровская флоуметрия.

FACTORS AFFECTING THE QT INTERVAL DURATION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES AND THE ABILITY TO PREDICT ITS ELONGATION

N. V. Malyuzhinskaya, K. V. Kozhevnikova, O. V. Polyakova

*Volgograd State Medical University,
Department of Children Diseases of Pediatrics faculty*

Analysis standard electrocardiograms in children with type 1 diabetes (DM type 1) with an estimate of the QT interval, with the calculation of corrected QT interval and dispersion was conducted. Factors affecting the duration of the QT interval in children with type 1 diabetes have been identified. A mathematical model for predicting the time of QTc interval prolongation with the debut of type 1 diabetes, according to microcirculatory disorders diagnosed by LDF has been developed.

Key words: type 1 diabetes mellitus, QT interval, QT interval prolongation, microcirculatory disorders, laser Doppler flowmetry.

В последнее время увеличивается интерес к изучению интервала QT у больных с сахарным диабетом типа 1 (СД 1) в связи с повышенным риском развития синдрома внезапной сердечной смерти у данной категории больных [1, 5, 7]. Согласно классификации Kempler P., 2002 г. одним из проявлений диабетической автономной кардионейропатии (ДАКН) является удлинение интервала QT [7]. Микроциркуляторные нарушения предшествуют развитию ДАКН и определяются уже на ранних этапах СД 1 [3, 4]. За счет патогенетической связи ДАКН и микроциркуляторных нарушений возможно прогнозирование кардиоваскулярной патологии по показателям микроциркуляции.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить факторы, влияющие на продолжительность интервала QT у детей с СД 1 и определить возможность прогнозирования его удлинения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 282 ребенка с верифицированным диагнозом СД 1 в возрасте от 7 до 17 лет, из них 144 мальчика и 138 девочек [средний возраст (11,48 ± 4,18) лет]. Ни у кого из обследуемых

не было сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, и никто не получал лечения, влияющего на длительность интервала QT.

Оценка интервала QT проводилась по данным электрокардиографии в 12 стандартных отведениях. Запись ЭКГ проводилась на скорости 50 мм/с. Расчет интервалов проводился ручным методом в 12 стандартных отведениях [8]. Поскольку длительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений, рассчитывался его скорректированный показатель по формуле Базетта [1]. Дисперсия интервала QT (dQTc) определялась как разница между максимальным и минимальным значением этого интервала [7].

Исследование состояния микроциркуляторного русла проводилось методом ЛДФ с использованием двухканального лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-ОП (НПП «ЛАЗМА», Россия, Москва). Первый датчик устанавливался на тыльную поверхность предплечья в зоне Захарьина-Геда — зону без артериовенозных анастомозов (АВА), второй — на ладонной поверхности дистальной фаланги 2 пальца кисти (зона с АВА). Исследование проводилось в положении лежа в стандартных условиях (при одинаковой температуре воздуха, в одинаковое время суток).

Проводилась оценка базального кровотока с последующим анализом амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии с использованием вейвлет-преобразования. Для оценки МЦР, как динамической системы, проводилась оценка нелинейных параметров микроциркуляции [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере (Intel Core i7-3612QM, 2,1 GHz) с использованием статистического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Характер распределения оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения — результаты представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении признака, отличного от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й процентиля]. Наличие статистически значимого различия количественного признака в нескольких несвязанных группах определялось с помощью критерия Крускала-Уоллиса с последующей оценкой критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Взаимосвязь между показателями оценивалась с помощью расчета коэффициента корреляции по методу Спирмена. Оценка причинно значимого фактора проводилась с помощью дискриминантного анализа. Построение математической модели проводилось с помощью вычисления уравнения множественной регрессии. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, существует прямая корреляционная зависимость между наличием кардиоваскулярной патологии и длительностью СД 1 [5, 7, 9], поэтому ранжирование когорты проводилось по стажу заболевания: в I группу были включены дети с продолжительностью СД 1 до 1 года (70 детей), во II группу — со стажем СД 1 от 1 года до 5 лет (119 детей), в III группу были включены дети со стажем заболевания более 5 лет (93 ребенка).

Разделение групп по возрастному и гендерному принципу не проводилось, в связи с отсутствием статистически значимой зависимости величины корригированного интервала QT и его дисперсии от возраста и пола [1]. Общая характеристика групп представлена в табл. 1.

При оценке углеводного обмена обнаружен неудовлетворительный контроль у половины детей в 1-й группе и 2-й группе, а у больных со стажем заболевания более 5 лет частота декомпенсированного течения углеводного обмена составила 76 % ($p_{1-3} = 0,0055$, $p_{2-3} = 0,0033$). Имеются литературные данные о проаритмогенном действии гипогликемии [2]. В 3-й группе исследования гипогликемии встречались статистически чаще, чем у детей 1-й группы ($p = 0,0095$).

Для определения факторов, влияющих на величину интервала QTc, все дети были разделены на две группы: 1-ю группу составили дети с интервалом QTc менее 440 мс, 2-ю — более 440 мс. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Было выявлено, что у детей с продолжительностью интервала QTc более 440 мс дисперсия интервала QTc была выше ($p < 0,0001$), чем у детей с нормальной продолжительностью интервала QTc.

Статистически значимой разницы в показателях углеводного обмена нами получено не было, однако наблюдалось повышение общего холестерина ($p = 0,018$) и триглицеридов ($p = 0,048$) у детей с удлиненным интервалом QTc. Одним из критериев ДАКН является тахикардия в покое. У детей с удлиненным интервалом QTc частота сердечных сокращений была статистически выше, чем у детей с нормальной продолжительностью интервалом QTc ($p = 0,0002$).

При проведении корреляционного анализа статистически значимой связи между стажем СД 1 и длительностью интервалом QTc нами получено не было. Была обнаружена слабая корреляционная связь между показателями метаболического контроля и длительностью интервала QTc (табл. 2)

Таблица 1

Общая характеристика групп исследования и показателей ЭКГ у детей с СД 1 в зависимости от стажа заболевания

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	<i>p</i>
Возраст, годы	11,10 ± 3,74	11,59 ± 3,90	13,67 ± 2,67	—
М/Д	34/36	62/57	48/45	—
Дебют, годы	9,47 ± 4,75	8,42 ± 4,05	7,07 ± 2,95	—
HbA1c	10,24 ± 2,71	9,48 ± 2,04	10,58 ± 1,88	—
ССДИ	0,69 ± 0,28	0,87 ± 0,28	1,06 ± 0,24	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
QTc max	0,436 [0,425;0,455]	0,444 [0,424;0,465]	0,452 [0,431;0,467]	$p_{1-3} = 0,026$
dQTc	0,0426 [0,023;0,056]	0,0396 [0,02;0,054]	0,0396 [0,022;0,057]	—

Таблица 2

Корреляционная зависимость между продолжительностью интервала QTc и показателями метаболического контроля у детей с СД 1

Показатели	QTc	Δ Glu	HbA1c	Холестерин	ТГ
QTc	1,0	0,378	0,348	0,355	0,333
Δ Glu	—	1,0	0,661	0,145	0,09
HbA1c	—	—	1,0	0,214	0,648
Холестерин	—	—	—	1,0	0,654
ТГ	—	—	—	—	1,0

Таким образом, прогнозирование величины интервала QTc по показателям метаболического контроля не представляется возможным.

При оценке связи между величиной интервала QTc и показателей микроциркуляции в зоне без АВА выявлена обратная корреляционная связь с осцилляциями в пассивном диапазоне, преобладание которых в вейвлет-спектре свидетельствуют об уменьшении активности колебаний в активном тонус-формирующем диапазоне. Положительная корреляционная связь с фрактальной размерностью и отрицательная с показателем относительной энергии и нормированной по энергии корреляционной размерностью говорит о зависимости величины QTc от хаотичности процесса и энергетических параметров системы микроциркуляции.

При регистрации сигнала в зоне с АВА выявлена отрицательная корреляционная зависимость с показателем средней перфузией, вкладом миогенных, эндотелийзависимых и дыхательных осцилляций в общий колебательный процесс и положительная корреляционная зависимость с уровнем миогенного тонуса, показателем шунтирования и фрактальной размерности Херста.

В результате проведения дискриминантного анализа было выявлено 5 основных показателей микроциркуляции, определяющих величину интервала QTc: показатели при регистрации в зоне без АВА — показатель Ас/Ад, фрактальная размерность (Do) и показатели микроциркуляции при регистрации в зоне с АВА — Ан/М, Ам, показатель шунтирования. Полученные данные позволяют с помощью определения показателей микроциркуляции отнести детей с СД 1 в группу риска по удлинению интервала QTc.

Для клинической практики представляет большой интерес прогнозирование времени от дебюта СД 1 до появления удлиненного интервала QTc на стандартной ЭКГ. На основании результатов собственных исследований была разработана математическая модель прогнозирования времени удлинения интервала QTc с момента дебюта СД 1 (ПВУИ QTc):

$$\text{ПВУИ QTc} = 434,165 + 60,966 \cdot \text{ПШ} - 358,4 \cdot \text{Do} - 47,385 \cdot \text{Ам} - 8,69 \cdot$$

где ПШ — показатель шунтирования в зоне с АВА; Do — фрактальная размерность Хаусдорфа в зоне без АВА;

Ам — амплитуда колебаний в миогенном диапазоне в зоне с АВА;

Ас/Ад — отношение кардиальных и дыхательных колебаний в зоне без АВА.

С целью оценки практической значимости разработанной модели были обследованы дети с СД 1, не принимавшие ранее участие в исследовании, которые не имели удлинения интервала QTc по данным стандартной ЭКГ на момент обследования, но были отнесены к группе риска его увеличения. С помощью математической модели рассчитывалось прогнозируемое время удлинения интервала QTc с момента дебюта СД 1 у детей, затем обследуемые приглашались на повторную запись ЭКГ.

Клинический пример. Девочка 16 лет со стажем СД 1 72 месяца; на момент осмотра величина QTc составила 0,397 с, проведен расчет прогнозируемого времени удлинения интервала QTc с момента дебюта СД 1: $\text{ПВУИ QTc} = 434,165 + 60,966 \cdot 2,2 - 358,4 \cdot 0,58 - 47,385 \cdot 0,28 - 8,69 \cdot 1,46$.

Показатель ПВУИ QTc составил 90,82. Было проведено повторное ЭКГ обследование через 6, 12, 18 и 24 месяца, на момент обследований ребенок находился в состоянии компенсации углеводного обмена. При стаже СД 1 78 мес. продолжительность QTc интервала составила 0,418 с, 84 месяца — 0,434 с, 90 месяцев — 0,445 с, 96 месяцев — 0,458 с.

При проверке математической модели из 12 человек у 10 детей (83,3 %) прогнозируемое время удлинения интервала QTc совпало с фактическим временем диагностирования удлинения интервала QTc с ошибкой ± 2 месяца. Это позволяет сделать вывод, что предложенная модель прогнозирует время удлинения интервала QTc от момента манифестации СД 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При увеличении стажа заболевания наблюдается статистически значимое удлинение интервала QTc.
2. Дети с продолжительностью интервала QTc более 440 мс имеют большую дисперсию интервала QTc, уровень общего холестерина, триглицеридов и ЧСС был выше, чем у детей с нормальной продолжительностью интервала QTc
3. Выявлена отрицательная корреляционная связь продолжительности интервала QTc с осцилляциями в пассивном диапазоне, показателями относительной энергии и нормированной по энергии корреляционной размерности и положительная — с фрактальной размерностью при регистрации ЛДФ-сигнала в зоне Захарьина-Геда.
4. При регистрации ЛДФ-сигнала в зоне с АВА выявлена отрицательная корреляционная зависимость

с показателем средней перфузии, вкладом миогенных, эндотелий-зависимых и дыхательных осцилляций в общий колебательный процесс и положительная — с уровнем миогенного тонуса, показателем шунтирования и фрактальной размерности Херста.

5. Наиболее информативные показатели микроциркуляции, влияющие на величину интервала QTc: показатели при регистрации в зоне без АВА — показатель Ас/Ад, Do и показатели микроциркуляции при регистрации в зоне с АВА — Ан/М, Ам, ПШ.

6. Разработана модель прогнозирования времени удлинения интервала QTc с момента дебюта СД 1 у детей ПВУИ $QTc = 434,165 + 60,966 * ПШ - 358,4 * Do - 47,385 * Ам - 8,69 * Ас/Ад$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малюжинская Н. В., Полякова О. В., Жидких А. Н., Кожевникова К. В. Удлинение интервала QT и его дисперсия как предиктор развития жизнеугрожающих аритмий у детей с сахарным диабетом 1 типа // Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия: Материалы V международной научно-практической конференции. — 2014. — № 5 — С. 26—28.
2. Малюжинская Н. В., Кожевникова К. В., Полякова О. В., Николенко Н. В., Жидких А. Н., Петрова И. В. Состояние углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от возраста дебюта и длительности заболевания // Вестник ВолгГМУ. — 2015. — № 4. — С. 26—29.
3. Малюжинская Н. В., Кожевникова К. В., Полякова О. В., Жидких А. Н. Нарушения микроциркуляции у детей с сахарным диабетом 1 типа // XXI век: фундаментальная наука и технологии. Материалы VIII международной научно-практической конференции. — North Charleston, USA, 2016. — Т. 3 — С. 44—47.
4. Малюжинская Н. В., Кожевникова К. В., Полякова О. В. Резервные возможности кровотока в микроциркуляторном русле у детей с сахарным диабетом 1 типа // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2016. — № 1.
5. Рябыкина Г. В., Лаптев Д. Н., Соболев А. В., Сеид-Гуссейнов А. А., Волков И. Э. Исследование интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторинге ЭКГ // Сахарный диабет — 2013. — № 3. — С. 40—44.
6. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторных тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Изд. стереотип. — М.: Книжный дом «Либроком», 2014. — 498 с.
7. Vinic A. I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // Circulation. — 2007. — № 115. — P. 387—397.

Контактная информация

Кожевникова Ксения Викторовна — аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru