

**Н.О. Перцева,
О.В. Гуржій,
К.І. Мошенець**

ЗАЛЕЖНІСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ ВІД ПОКАЗНИКІВ КОНТРОЛЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра ендокринології
(зав. – д. мед. н., проф. Н.О. Перцева)
вул. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Endocrinology
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: k.moshenets@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 1. С. 88-95

Cited: *Medicni perspektivi*. 2020;25(1):88-95

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, варіабельність ритму серця, показники контролю

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, вариабельность сердечного ритма, показатели контроля

Key words: diabetes mellitus type 1, heart rate variability, control markers

Реферат. Зависимость вариабельности сердечного ритма от показателей контроля сахарного диабета 1 типа. Перцева Н.О., Гуржий Е.В., Мошенец Е.И. Цель исследования – оценить влияние основных показателей контроля и течения сахарного диабета (СД) 1 типа на вариабельность сердечного ритма (ВСР). Обследовано 62 пациента с СД 1 типа в возрасте 18-45 лет со средней длительностью заболевания 11,0 (5,0; 18,0) лет. Оценка ВСР во временном и частотном диапазонах производилась путем анализа 24 - часовой записи электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру. В качестве маркеров, характеризующих течение и компенсацию СД 1 типа, использовались следующие лабораторные показатели: С-пептид, HbA1c, креатинин крови, альбуминурия (АУ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI. Кроме того, учитывались максимальное и минимальное значение гликемии, а также размах гликемии (разница между максимальным и минимальным значением гликемии), регистрируемые параллельно с 24-часовой записью ЭКГ с помощью системы длительного мониторинга гликемии iPro2 (Medtronic MiniMed, USA). Всем пациентам проводилась эхокардиография для исключения органической патологии сердца и ее возможного влияния на показатели ВСР. У пациентов с СД 1 типа недостаточный гликемический контроль оказывает негативное влияние на ВСР в виде снижения как частотных, так и временных характеристик ВСР. Размах гликемии может являться дополнительным негативным фактором влияния на сердечную деятельность у больных СД 1 типа, независимо от уровня HbA1c, поскольку положительно коррелирует с показателями LF/HF сутки, $\rho=0,43$ ($p<0,05$), LF/HF день $\rho=0,37$ ($p<0,05$), $\rho=0,38$ LF/HF ночь, отражающими относительную гиперсимпатикотонию. Диабетическая нефропатия является еще одним фактором прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при СД 1 типа, ввиду того, что ее критерии достоверно коррелируют обратными (для СКФ) и прямыми (для АУ) связями средней силы со всеми характеристиками ВСР. Анализируемые показатели контроля СД 1 типа обуславливают ВСР на 45,73%, в наибольшей степени влияя на TP сутки, TP день, VLF сутки, VLF день. Снижение данных частотных характеристик ВСР может свидетельствовать о формировании кардиальной автономной нейропатии у пациентов с недостаточным контролем СД 1 типа.

Abstract. Dependence of heart rate variability on indicators of type 1 diabetes mellitus control. Pertseva N.O., Gurzhiy O.V., Moshenets K.I. The aim of our study was to evaluate the influence of the main indicators of type 1 diabetes mellitus (T1DM) control on heart rate variability (HRV). We examined 62 patients at the age of 18-45 years with an average T1DM duration of 11.0 (5.0; 18.0) years. HRV in the time and frequency range was evaluated by analyzing a 24-hour Holter electrocardiogram (ECG). The following laboratory parameters were used as markers of course and compensation of T1DM: C-peptide, HbA1c, blood creatinine, albuminuria (AU), estimated glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI formula. In addition, the maximum and minimum blood glucose levels and the blood glucose range (maximum minus minimum blood glucose values) were conducted by continuous glucose monitoring system iPro2 (Medtronic MiniMed, USA). The daily monitoring of electrocardiogram (ECG) was made in parallel with long term monitoring of blood glucose. Echocardiography in all patients was performed to exclude organic heart disease and the possibility of its influence on HRV. Poor control of T1DM negatively influences HRV through decrease in both frequency and time characteristics. The blood glucose range can be an additional negative factor for cardiovascular system in T1DM patients, regardless of HbA1c, whereas it positively correlates with HRV- relative hypersympathicotonia markers: LF/HF 24-h, $\rho=0.43$ ($p<0.05$), LF/HF day $\rho=0.37$ ($p<0.05$), $\rho=0.38$ LF/HF night.

Diabetic nephropathy is another factor of cardiovascular disease progression in T1DM, since its criteria have reliably negative (for eGFR) and positive (for AU) correlations of mean force with all HRV characteristics. Selected markers of T1DM control cause 45, 73% of variance in HRV, mainly affecting TP 24-h, TP daytime, VLF 24-h, VLF daytime. Reduction of these frequency HRV characteristics may indicate autonomic neuropathy in patients with poor control of T1DM.

Значення варіабельності ритму серця (ВРС) полягає в мінливості тривалості послідовних кардіоінтервалів і відображає функціональну здатність кардіоваскулярної системи адаптуватися до факторів зовнішнього та внутрішнього середовища. Ця мінливість за нормальних обставин зумовлена врівноваженим впливом симпатичної та парасимпатичної нервової системи [9, 15]. Інтерес до ВРС має тривалу історію і, завдяки численним дослідженням, особливо протягом останніх 30 років, була доведена несприятлива прогностична значущість її зниження у хворих з перенесеним інфарктом міокарда, застійною серцевою недостатністю, шлуночковими аритміями та раптовою серцевою смертю [6, 10, 12]. Метааналіз 8 досліджень з вивчення ВРС у когорті без серцево-судинної патології, проведений Hillebrand S. та його колегами, виявив, що більш низьке значення ВРС пов'язане зі збільшенням ризику виникнення першої серцево-судинної події на 32-45%, а збільшення ВРС за рахунок показника SDNN на 1% призводить до зменшення виникнення фатальних та нефатальних серцево-судинних захворювань (ССЗ) приблизно на 1% [10].

Окрема увага приділяється аналізу ВРС при цукровому діабеті (ЦД), де ушкодження вегетативного забезпечення серця пов'язують головним чином з розвитком діабетичної нейропатії. ЦД 1 типу асоціюється з 2-4 кратним підвищенням ризику смертності, причому фатальні та нефатальні серцево-судинні події у цих хворих відбуваються в середньому на 10-15 років раніше, ніж у загальній популяції. Поширеність кардіоваскулярної автономної нейропатії (КАН) дуже різниться через відмінності в критеріях при встановленні діагнозу і становить від 2,5% до 90% у хворих на ЦД 1 типу і від 25% до 75% у хворих на ЦД 2 типу [10, 13]. За результатами метааналізу 15 досліджень, відносний ризик смертності хворих на ЦД зі встановленим за допомогою кардіореспіраторних тестів порушенням вегетативного забезпечення серцево-судинної діяльності становить 3,65 порівняно з пацієнтами без ознак КАН [8].

Розвитку КАН безумовно сприяє тривалий перебіг захворювання та відсутність компенсації вуглеводного обміну, що було підтверджено в дослідженні EURODIAB. Також за його резуль-

татами КАН корелювала з вираженістю діабетичних мікросудинних ускладнень (ретинопатії та нефропатії) [4]. Значення необхідності досягнення цільової глікемії для попередження формування та прогресування КАН було доведено в дослідженні DCCT/EDIC [5].

Тож комплексне вивчення впливу ЦД 1 типу на стан функціонального забезпечення серцево-судинної системи дозволить визначити основні фактори формування та прогресування ССЗ, а в подальшому – розробити засоби їх профілактики у цих пацієнтів, що може покращити якість та тривалість їхнього життя. Метою нашого дослідження було оцінити вплив основних показників контролю та перебігу цукрового діабету 1 типу на варіабельність ритму серця.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилось на базі ендокринологічного відділення ВСП «Клініка медичної академії» (м. Дніпро) протягом 2016-2017 рр. з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Діагноз ЦД 1 типу встановлювали згідно з діагностичними критеріями Американської діабетологічної асоціації (АДА) 2016 року та уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих» № 1021 від 29.12.2014 [3, 14].

Було обстежено 62 пацієнти із ЦД 1 віком від 18 до 45 років, з них 37 (59,68%) жінок та 25 (40,32%) чоловіків. Тривалість захворювання 11,0 (5,0; 18,0) років, індекс маси тіла (ІМТ) 23,06 (20,81; 24,08) кг/м². Усі пацієнти знаходились на інсулінотерапії за базисно-болусною схемою, добова доза інсуліну 45 (35,0; 58,0) Од.

Критерії виключення: ЦД 2 типу; діабетичний кетоацидоз на момент включення; вторинний ЦД; ІМТ>40; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична нефропатія IV і V; діабетична стопа (II клас за Вагнером і вище); серцева недостатність III, IV за NYHA; гіпертонічна

хвороба, резистентна форма; вроджені та набуті вади серця; перенесені гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу та транзиторна ішемічна атака; період загострення супутньої хронічної патології; гострі соматичні захворювання; міокардит в анамнезі; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <45 мл/хв; онкологічні захворювання до 5 років від повного курсу терапії; антиретровірусна терапія; діагностовані вірусні гепатити В та С; вагітність.

Аналіз лабораторних даних включав визначення рівня HbA1c, С-пептиду, креатиніну крові, альбумінурії (АУ) та показників тривалого моніторингу глікемії. Концентрацію HbA1c, креатиніну крові та рівень АУ визначали фотоколориметричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора SAPHIRE 400, Tokyo Boeki, Японія, 2009. ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ. С-пептид визначався на імунохімічному електрохемилюмінесцентному автоматичному аналізаторі COBAS e411, Roche Diagnostics GmbH & Hitachi, Японія, 2012. Тривале моніторування глікемії проводилось за допомогою системи iPro2 (Medtronic MiniMed, USA). Бралась до уваги максимальне та мінімальне значення глікемії, а також розмах глікемії (різниця між максимальним та мінімальним значенням глікемії).

Паралельно з тривалим моніторуванням глюкози крові проводилось добове моніторування електрокардіограми (ЕКГ) за Холтером у трьох модифікованих відведеннях: MV4, Y, MV6 протягом 24 годин на апараті SDM23 (виробник: ТОВ «ІКС-Техно» Україна) в умовах вільного рухового режиму. Вивчались часові та спектральні параметри ВРС, які обчислювались за допомогою програмного забезпечення ARNIKA версія 8.3.9.

Аналіз часової області здійснювався за допомогою показників: SDNN, RMSSD, PNN50%. Спектральний аналіз ВРС включав оцінку потужності чотирьох основних частотних діапазонів у мс²: високочастотний (HF) – 0,15-0,40 Гц, низькочастотний (LF) спектр дуже низької частоти (VLF), а також загальну потужність спектра та відношення низькочастотних компонентів до високочастотних (LF/HF).

Для виключення органічної кардіальної патології, яка б могла вплинути на показники ВРС, застосовувалась ехокардіографія за стандартною методикою на апараті «Philips HD3» з використанням датчика С4-2.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) з програмною надбудовою AtteStat та програм-

ного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для описання вибіркового ненормального розподілення кількісних ознак використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25%; 75%); для аналізу взаємозв'язків між різними ознаками - кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Коефіцієнт кореляції в діапазоні $0,7 \leq |\rho| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |\rho| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |\rho| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених хворих компенсованими були 18 (29, 03%) пацієнтів (HbA1c ≤ 7,0 %) та 44 (70,97%) мали декомпенсацію ЦД 1 типу. Гіпоглікемічні стани, які визначались у разі зниження глікемії менше 3,9 ммоль/л, були зареєстровані в 27 (43,55%) пацієнтів. 29 (46,77%) хворих мали помірну АУ та ще 3 (4,84%) – виражену АУ. За даними спектрального аналізу ВРС, у пацієнтів спостерігалось переважання симпатичних впливів на серцеву діяльність.

Загальна характеристика лабораторних показників хворих та добові значення показників ВРС наведені в таблиці 1.

Першочергово оцінювались взаємозв'язки між показниками контролю та перебігу ЦД 1 типу та характеристиками ВРС за допомогою рангової кореляції (табл. 2).

Отримані дані визначають наявність чисельних достовірних негативних кореляційних зв'язків переважно середньої сили між показниками вуглеводного обміну (рівнем HbA1c та розмахом глікемії) та практично всіма, як часовими, так і частотними, характеристиками ВРС.

Як видно з таблиці 2, показники ШКФ та АУ, на яких ґрунтується діагностика діабетичної нефропатії (ДН), також достовірно корелюють з усіма досліджуваними характеристиками ВРС. ДН є одним з проявів мікроангіопатії, яка при ЦД 1 типу має генералізований характер та лежить в основі патогенезу всіх хронічних діабетичних ускладнень [2, 11]. Відповідно до цього, оскільки вираженість ДН відображає стан мікроциркуляторного русла в цілому, отримані нами результати збігаються з даними літератури щодо механізму ураження міокарда внаслідок гіперглікемії [2, 7, 16].

Для комплексного оцінювання отриманих даних було застосовано перетворення первинних даних за методом Бокса-Кокса для отримання нормального розподілу змінних та проведено канонічний кореляційний аналіз для змінних ВРС: SDNN доба, SDNN день, SDNN ніч,

RMSSD доба, RMSSD день, RMSSD ніч, рNN50% доба, рNN50% день, рNN50% ніч, TP доба, TP день, TP ніч, VLF доба, VLF день, VLF ніч, LF доба, LF день, LF ніч, HF доба, HF день,

HF ніч, LF/HF доба, LF/HF день, LF/HF ніч та лабораторних показників: мінімального та максимального рівня глікемії, розмаху глікемії, HbA1c, С-пептиду, креатиніну, ШКФ і АУ.

Таблиця 1

Характеристика лабораторних показників контролю та перебігу ЦД 1 типу та добові значення показників ВРС (медіана та інтерквартильний розмах Me (25 %;75 %))

Показники контролю ЦД 1 типу	
HbA1c, %	9,8 (7,4; 11,2)
С-пептид, нг/мл	0,01 (0,01; 0,15)
Креатинін крові, мкмоль/л	94,6 (86,12; 103,35)
ШКФ(СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73м ²	76 (67; 85)
Альбумінурія, мг/л	30,3 (16,8; 44,7)
Глікемія мін., ммоль/л	4,3 (2,75; 5,15)
Глікемія макс., ммоль/л	15,75 (12,3; 18,95)
Розмах глікемії, ммоль/л	10 (7,4; 13,2)
Добові показники ВРС	
SDNN доба, мс	122 (104; 156)
RMSSD мс, доба	28 (22; 43)
рNN50 доба, %	5 (3; 13)
TP доба, мс ²	6754 (3959; 10720)
VLF доба, мс ²	4288 (2555; 6576)
LF доба, мс ²	1886 (976; 3472)
HF доба, мс ²	504 (216; 1051)
LF/HF доба	4,1 (2,7; 5)

У результаті канонічного кореляційного аналізу розраховано сім канонічних коренів, з яких лише один виявився статистично значущим ($p=0,001$). Коефіцієнт канонічної кореляції між показниками ВРС та лабораторними показниками становить $R=0,82$ ($\chi^2=261,76$; $p=0,001$). Це

дозволяє стверджувати про наявність сильного зв'язку між зваженими сумами лабораторних показників (мінімального та максимального рівня глюкози, розмаху глікемії, HbA1c, С-пептиду, креатиніну, ШКФ і АУ) та зваженими сумами показників ВРС.

Кореляційні зв'язки між лабораторними показниками та результатами варіабельності ритму за ЕКГ (ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена – ρ)

Показники	розмах глікемії	НbA1c	креатинін	ШКФ	АУ
SDNN доба, мс	-0,24*	-0,26*	-0,16	0,26*	-0,35*
SDNN день, мс	-0,2	-0,22	-0,22	0,34*	-0,25*
SDNN ніч, мс	-0,38*	-0,27*	-0,17	0,31*	-0,46*
RMSSD мс, доба	-0,33*	-0,22	-0,17	0,34*	-0,45*
RMSSD день, мс	-0,23	-0,17*	-0,15	0,34*	-0,37*
RMSSD ніч, мс	-0,29*	-0,28*	-0,21	0,35*	-0,38*
pNN50 доба, %	-0,3*	-0,22	-0,14	0,34*	-0,37*
pNN50 день, %	-0,22	-0,19	-0,13	0,35*	-0,3*
pNN50 ніч, %	-0,3*	-0,23	-0,17	0,33*	-0,38*
TP доба, мс ²	-0,24	-0,29*	-0,21	0,38*	-0,33*
TP день, мс ²	-0,19	-0,34*	-0,26*	0,43*	-0,28*
TP ніч, мс ²	-0,19	-0,2	-0,15	0,27*	-0,32*
VLF доба, мс ²	-0,15	-0,26*	-0,14	0,32*	-0,25*
VLF день, мс ²	-0,13	-0,3*	-0,21	0,36*	-0,2
VLF ніч, мс ²	-0,26*	-0,31*	-0,21	0,34*	-0,38*
LF доба, мс ²	-0,33*	-0,34*	-0,24	0,46*	-0,41*
LF день, мс ²	-0,22	-0,3*	-0,24	0,42*	-0,32*
LF ніч, мс ²	-0,3*	-0,28*	-0,24	0,34*	-0,38*
HF доба, мс ²	-0,4*	-0,28*	-0,3*	0,39*	-0,44*
HF день, мс ²	-0,35*	-0,31*	-0,31*	0,4*	-0,38*
HF ніч, мс ²	-0,39*	-0,26*	-0,3*	0,38*	-0,43*
LF/HF доба	0,43*	0,16	0,32*	-0,26*	0,36*
LF/HF день	0,37*	0,2	0,28*	-0,2	0,29*
LF/HF ніч	0,38*	0,16	0,35*	-0,3*	0,31*

Примітка. * – коефіцієнти кореляції на рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Отримані канонічні корені витягують 100% дисперсії з лівої множини змінних (лабораторних показників) і 45,03% – із правої множини змінних (показників ВРС), тобто вісім незалежних канонічних змінних (мінімального та максимального рівня глюкози, розмаху глікемії, НbA1c, С-пептиду, креатиніну, ШКФ і АУ),

здатні пояснити 100% усієї мінливості зазначених лабораторних показників, а проаналізовані показники ВРС здатні пояснити 45,03% варіабельності цієї групи показників.

Факторна структура та канонічні ваги для змінних наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Факторна структура та канонічні ваги для множини змінних, що характеризують лабораторні показники та показники ВРС в обстежених хворих

Показники	Канонічні ваги	Структурні коефіцієнти	Пояснена дисперсія	Спільна надмірність
Ліва множина показників (лабораторні показники)				
Мінімальна глікемія	-1,526	-0,028	100,0 %	45,73 %
Максимальна глікемія	2,821	-0,662		
Розмах глікемії	-2,731	-0,650		
НbA1c	-0,021	-0,612		
С-пептид	1,015	0,991		
Креатинін	-0,147	-0,478		
ШКФ	-0,049	0,524		
АУ	0,083	-0,180		
Права множина показників (показники ВРС)				
SDNN доба	0,235	0,506	45,03 %	29,41 %
SDNN день	-0,22	0,421		
SDNN ніч	0,268	0,599		
RMSSD доба	-0,399	0,667		
RMSSD день	-0,029	0,541		
RMSSD ніч	-0,175	0,627		
pNN50% доба	-0,256	0,451		
pNN50% день	-0,015	0,434		
pNN50% ніч	-0,09	0,441		
TP доба	5,643	0,422		
TP день	-14,363	0,356		
TP ніч	-1,682	0,460		
VLF доба	-9,485	0,303		
VLF день	18,225	0,320		
VLF ніч	-1,288	0,533		
LF доба	1,842	0,640		
LF день	-0,764	0,484		
LF ніч	0,049	0,521		
HF доба	1,18	0,720		
HF день	2,309	0,605		
HF ніч	-0,838	0,589		
LF/HF доба	-0,307	-0,377		
LF/HF день	0,219	-0,360		
LF/HF ніч	0,096	-0,263		

З числа лабораторних показників найбільше навантаження на перший канонічний фактор мають С-пептид (структурний коефіцієнт 0,991), максимальний рівень глюкози (-0,662), розмах глікемії (-0,659), HbA1c (-0,612), ШКФ (0,524). Зазначені показники сильно та середньо корелюють з об'єднаним фактором – лабораторні показники.

Серед показників ВРС найсильніше корелюють з першим канонічним коренем (зазначеним фактором) HF доба, RMSSD доба, LF доба, RMSSD ніч, HF день, SDNN ніч та HF ніч (навантаження канонічних факторів становлять відповідно 0,720; 0,667; 0,640; 0,627; 0,605; 0,599; 0,589).

Чим більше абсолютне значення канонічної ваги, тим більший внесок відповідного показника в значення канонічної змінної, отже найбільший внесок у групу показників лівої множини (лабораторних показників) здійснює максимальний рівень глюкози та розмах глікемії. У праву множину показників (показників ВРС) найбільший внесок у значення канонічної змінної вносять показники TP доба, TP день, VLF доба, VLF день.

У результаті нашого дослідження за значеннями змінних з лівої множини показників (лабораторних показників) можна пояснити близько 45,73% дисперсії показників ВРС, за значеннями показників правої множини (показників ВРС) можна пояснити 29,41% дисперсії лабораторних показників.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ЦД 1 типу недостатній глікемічний контроль має негативний вплив на ВРС

шляхом зниження як частотних, так і часових характеристик ВРС.

2. Розмах глікемії позитивно корелює з LF/HF доба, $\rho=0,43$ ($p<0,05$), LF/HF день $\rho=0,37$ ($p<0,05$), $\rho=0,38$ LF/HF ніч, зростання яких відображає відносну гіперсимпатикотонію. Отже, цей показник може виступати додатковим негативним фактором впливу на серцеву діяльність у хворих на ЦД 1 типу, незалежно від рівня HbA1c.

3. Діабетичну нефропатію також можна вважати фактором прогресування ССЗ при ЦД 1 типу, оскільки її критерії достовірно корелюють оберненими (для ШКФ) та прямими (для АУ) зв'язками середньої сили з усіма характеристиками ВРС.

4. Проведений канонічний кореляційний аналіз встановив, що показники контролю ЦД 1 типу зумовлюють ВРС на 45,73%, найбільшою мірою впливаючи на TP доба, TP день, VLF доба, VLF день. Визначено сильний статистично значущий зв'язок між показниками ВРС та показниками контролю ЦД 1 (HbA1c, С-пептид, креатинін крові, ШКФ, МАУ, мінімальна глікемія, максимальна глікемія та розмах глікемії).

5. Отримані результати щодо зниження показників TP і VLF можуть свідчити про формування кардіальної автономної нейропатії в пацієнтів з недостатнім контролем ЦД 1 типу.

Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри ендокринології «Особливості коморбідних станів при ендокринних захворюваннях», державний реєстраційний номер 0116 U004964. Шифр ІН 02.16.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біостатистика / В. Ф. Москаленко та ін. Київ: Книга плюс, 2009. 184 с.

2. Литовський М. Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Наук. вісник Ужгородського університету: Серія: Медицина*. 2017. Т. 55, № 1. С. 168-177.

3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих: наказ МОЗ України від 29. 12. 2014 № 1021. Київ. 2014.

4. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2018. Vol. 14, No. 4. P. 251-256 DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-4-251>

5. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study /

R. Pop-Busui et al. *DCCT/EDIC Research Group. Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, No. 1. P. 94-100. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-1397>

6. Cygankiewicz I., Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol*. 2013. Vol. 117. P. 379-393. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>

7. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches / R. Madonna et al. *Vascul Pharmacol*. 2017. Vol. 90. P. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.01.004>

8. Fisher V. L., Tahrani A. A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: Current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017. Vol. 10. P. 419-434. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S129797>

9. Heart rate variability and implication for sport concussion / S. A. Bishop et al. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018. Vol. 38, No. 5. P. 733-742. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpf.12487>

10. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular

disease: meta-analysis and dose-response meta-regression / S. Hillebrand et al. *Europace*. 2013. Vol. 15, N 5. P. 742-749. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>

11. Molecular mechanisms of cardiac pathology in diabetes – Experimental insights / U. Varma et al. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018. Vol. 1864, No. 5, Part B. P. 1949-1959. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.10.035>

12. Shaffer F., and Ginsberg J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017. Vol. 5. P. 258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>

13. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is

Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019. Vol. 4, No. 1. P. 3-30. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0259>

14. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 / American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39, Suppl. 1. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-S003>

15. The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics / L. E. Silva et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017. Vol. 312, No. 3. P. H469-H477. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00507.2016>

16. Type 1 diabetes mellitus: cellular and molecular pathophysiology at a glance / B. Saberzadeh-Ardestani et al. *Cell J*. 2018. Vol. 20 No. 3. P. 294-301. DOI: <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.5513>

REFERENCES

1. Moskalenko VF, Gulchiy OP, Colubchikov MV. [Biostatistika]. Kyiv: Knigaplus; 2009 p. 184. Ukrainian.

2. Lytovskiy MN. [Statistical, visual and morphological aspects of the diabetes effect on the cardiovascular system]. Naukovyi visnyk Uzhohodskogo universytetu, Seriya: Medytsyna; 2017;55(1):168-77. Ukrainian.

3. [Order of HM Ukraine from 29.12.2014 N 1021. The unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Type 1 diabetes in young people and adults]. Kyiv; 2014. Ukrainian.

4. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):251-6. doi: doi.org/10.14797/mdcj-14-4-251

5. Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B, Martin C, White NH, Herman WH, Genuth S, Gubitosi-Klug R. DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017;40(1):94-100. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1397>

6. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:379-93. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>

7. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.01.004>

8. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: Current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:419-34. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S129797>

9. Bishop SA, Dech RT, Guzik P, Neary JP. Heart rate variability and implication for sport concussion. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(5):733-42. doi: <https://doi.org/10.1111/cpf.12487>

10. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, Rosendaal FR, Dekkers OM. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace*. 2013;15(5):742-9. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>

11. Varma U, Koutsifeli P, Benson VL, Mellor KM, Delbridge LMD. Molecular mechanisms of cardiac pathology in diabetes – Experimental insights. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(5 Part B):1949-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.10.035>

12. Shaffer F, and Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>

13. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):3-30. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0259>

14. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes –2016. *Diabetes Care*. 2016;39(1). doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-S003>

15. Silva LE, Silva CA, Salgado HC, Fazan RJr. The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(3):H469-77. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00507.2016>

16. Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AMJ, Tahamtani Y, Baharvand H. Type 1 diabetes mellitus: cellular and molecular pathophysiology at a glance. *Cell J*. 2018;20(3):294-301. doi: <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.5513>

Стаття надійшла до редакції
15.10.2019