

15. de Farias CB, Coelli S, Satler F, et al. Glycated hemoglobin and blood pressure levels in adults with type 2 diabetes: How many patients are on target? *Can J Diabetes*. 2021;45:334-40.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.10.002>

16. Huang X, Qin C, Guo X, Cao F, Tang C. Association of hemoglobin A1c with the incidence of hypertension: A large prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 16;13:1098012.
doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1098012>

17. Lou Y, Zhang Y, Zhao P, Qin P, et al. Association of fasting plasma glucose change trajectory and risk of hypertension: A cohort study in China. *Endocr Connect*. 2022;11(1):210464. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0464>

18. Liu L, Zhen D, Fu S, Sun W, Li H, Zhao N, et al. Associations of the baseline level and change in glycosylated hemoglobin A1c with incident hypertension in non-diabetic individuals: A 3-year cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):54.
doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00827-8>

Стаття надійшла до редакції 18.12.2023;
затверджена до публікації 14.05.2024



УДК 616.379-008.64-08:616.12-008.3-037]-07

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.2.307585>

Н.О. Перцева, 
К.І. Мошенець * 

ПРОГНОЗУВАННЯ ДИНАМІКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ НА ТЛІ ПОКРАЩЕННЯ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
* e-mail: k.moshenets@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2024. Т. 29, № 2. С. 87-94

Cited: *Medicni perspektivi*. 2024;29(2):87-94

Ключові слова: цукровий діабет I типу, варіабельність ритму серця, контроль глікемії, вагосимпатичний баланс

Key words: type I diabetes, heart rate variability, glucose control, vago-sympathetic balance

Реферат. Прогнозування динаміки варіабельності ритму серця в пацієнтів із цукровим діабетом I типу на тлі покращення глікемічного контролю. Перцева Н.О., Мошенець К.І. Мета дослідження – проаналізувати вплив покращення глікемічного контролю на зміни варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет I типу на тлі корекції інсулінотерапії та спрогнозувати цю динаміку, використовуючи параметри тривалого моніторингу глікемії. Обстежено 49 пацієнтів з рівнем глікозильованого гемоглобіну $\geq 7\%$ та $< 10\%$, без пізніх діабетичних ускладнень. Середній вік – 32,0 (21,5; 38,0) роки, тривалість захворювання 9,5 (5,0; 17,5) років. Дослідження ґрунтувалось на синхронній реєстрації варіабельності ритму серця і тривалого моніторингу глікемії до та через 3 місяці після корекції інсулінотерапії. Для прогнозування зміни застосовувались логістичний регресійний аналіз та ROC-аналіз. Через 3 місяці в пацієнтів відбулось достовірне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, варіабельності глікемії та зменшення частоти гіпоглікемічних епізодів. Варіабельність ритму серця зросла в 73,5% осіб. Прогнозними факторами передбачення поліпшення варіабельності ритму серця

виявилися наявність гіпоглікемії, стандартне відхилення глікемії та швидкості клубочкової фільтрації після лікування (частка правильного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи прогнозу становила 76,39%). Основуючись на обчисленні теоретичних значень ймовірності позитивного результату за логістичним рівнянням, запропоновано детальну шкалу прогнозування змін варіабельності ритму серця в пацієнтів з цукровим діабетом I типу: до 0,07 – низька ймовірність позитивного результату; 0,07-0,29 – ймовірність позитивного результату нижче середнього; 0,29-0,51 – помірна ймовірність позитивного результату; 0,51-0,90 – висока ймовірність позитивного результату; більше 0,90 – дуже висока ймовірність позитивного результату. Установлено, що покращення глікемічного контролю приводить до зростання як частотних, так і часових характеристик варіабельності ритму серця. Збільшення шансів щодо поліпшення варіабельності ритму серця в обстежених пацієнтів більшою мірою асоціювалось зі зниженням варіабельності глікемії та зменшенням частоти гіпоглікемічних епізодів. Розроблено математичну модель прогнозування варіабельності ритму серця на основі параметрів тривалого моніторингу для цукрового діабету I типу з чутливістю 88,0 % та специфічністю 68,18%, AUC 0,739 ($p=0,001$).

Abstract. Predicting the dynamics of heart rate variability in patients with type 1 diabetes against improving glycemic control. Pertseva N.O., Moshenets K.I. *The aim of the study: to analyze the effect of improvement of glycemic control on heart rate variability changes in patients with type 1 diabetes against the background of insulin therapy correction and to predict this dynamics based on the parameters of continuous glucose monitoring. We examined 49 patients with the level of glycosylated hemoglobin $\geq 7\%$ and $< 10\%$ without late diabetic complications. The average age – 32.0 (21.5; 38.0) years, the average disease duration – 9.5 (5.0; 17.5) years. The study was based on the simultaneous registration of heart rate variability and continuous glucose monitoring before and 3 months after correction of insulin therapy. Logistic regression analysis and ROC-analysis were used to predict the changes. After 3 months, the patients had significant decrease in the level of glycosylated hemoglobin, glucose variability, and a decrease in the frequency of hypoglycemic episodes. Heart rate variability increased in 73.5% of persons. The presence of hypoglycemia, standard deviation of blood glucose levels and glomerular filtration rate after treatment turned out to be prognostic factors for the predicting improvement in heart rate variability (the proportion of correct prediction of the patient's actual belonging to one or another prognostic group was 76.39%). Based on the calculation of the theoretical values of the positive result probability using the logistic equation, a detailed scale for predicting changes in heart rhythm variability for type 1 diabetes patients was proposed: up to 0.07 – a low probability of a positive result; 0.07-0.29 – the probability of a positive result is below average; 0.29-0.51 – a moderate probability of a positive result; 0.51-0.90 – high probability of a positive result; more than 0.90 – a very high probability of a positive result. We found that improvement of glycemic control leads to an increase in both frequency and time characteristics of heart rate variability. The increase in the likelihood of improvement of heart rate variability in patients with type 1 diabetes was more likely to be associated with reduced glucose variability and fewer hypoglycemic episodes. We developed a predictive mathematical model of heart rate variability based on the continuous glucose monitoring parameters for type 1 diabetes with sensitivity of 88.0% and specificity 68.18%, AUC 0.739 ($p=0.001$).*

У фізіологічних умовах регуляція серцевого ритму є результатом ритмічної активності автоматичних клітин синусового вузла, впливу вегетативної та центральної нервових систем, гуморальних і рефлекторних взаємодій. Варіабельність ритму серця (ВРС) визначається мінливістю тривалості послідовних кардіоінтервалів. Ця мінливість коливається в певних межах, а її усереднене значення є оптимальним для поточного функціонального стану в цей проміжок часу. Традиційно вважається, що зміни серцевого циклу від скорочення до скорочення відображають баланс між симпатичними та парасимпатичними впливами на серце [1].

Клінічне значення аналізу ВРС було вперше визначено на початку 60-х років. Надалі в численних дослідженнях було встановлено, що фізіологічне зниження показників ВРС відбувається з віком, ймовірно, через зниження загального вегетативного впливу на серцеву діяльність, а органічна патологія серцево-судинної системи (особливо перенесений інфаркт міокарда та

шлуночкові аритмії) значно впливає на вегетативний контроль. Останнім часом зниження ВРС розглядається як потужний предиктор раптової смерті в пацієнтів із серцево-судинною патологією, а також у загальній популяції [2, 3].

На оцінці стандартизованих параметрів ВРС ґрунтується діагностика одного з ускладнень цукрового діабету (ЦД) – автономної нейропатії, яка значно погіршує прогноз у пацієнтів із ЦД [4, 5].

Доведено, що перше місце щодо запобігання виникнення і подальшого прогресування хронічних діабетичних ускладнень посідає нормалізація вуглеводного обміну. При цьому доцільно враховувати не тільки рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) через його досить обмежену інформативність, а й варіабельність глікемії (ВГ). Крім того, значні коливання глікемії наразі визначені як самостійний фактор розвитку та прогресування діабетичних мікросудинних ускладнень [6].

Метою нашого дослідження було проаналізувати вплив покращення глікемічного контролю

на зміни варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет I типу на тлі корекції інсулінотерапії та спрогнозувати цю динаміку, використовуючи параметри тривалого моніторингу глікемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилось протягом 2023 року на базі ендокринологічного відділення Відокремленого структурного підрозділу «Університетська клініка» Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ). Дослідження виконувалось відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 1 від 10.02.2020 р.).

Критерії включення: хворі ЦД I типу у віці ≥ 18 років та < 40 років; рівень HbA1c $\geq 7\%$ та $< 10\%$; за умови підписання добровільної інформованої згоди.

Критерії виключення: діабетична проліферативна ретинопатія; серцева недостатність III, IV за класифікацією New York Heart Association (NYHA); вроджені та набуті вади серця; фібриляція передсердь; частота серцевих скорочень > 100 ударів на хвилину; міокардит в анамнезі; кардіоміопатії; порушення електролітного балансу; порушення автоматизму синусового вузла та провідності; період загострення супутньої хронічної патології; гострі соматичні захворювання; хронічна хвороба нирок III, IV, V стадій; порушення функції щитоподібної залози; вагітність; лактація.

Діагноз ЦД I типу верифікували відповідно до діагностичних критеріїв American Diabetes Association 2023 року та уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет I типу в дорослих», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 151 від 26.01.2023 [7, 8].

Лабораторне обстеження включало визначення рівня HbA1c (%), креатиніну плазми крові (мкмоль/л) та рівня екскреції альбуміну сечі (АУ) (мг/л) за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «SAPPHIRE 400» (Токуо Боекі, Японія, 2009). Швидкість клубочкової фільтрації (pШКФ) розраховували за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [9].

Для визначення змін глікемії протягом доби застосовували тривалий моніторинг глікемії (ТМГ) за допомогою системи Guardian Connect (Medtronic MiniMed, USA) з обробленням отриманих даних з використанням програмного забезпечення

CareLink™. Межі вимірювання рівня глюкози цим методом становлять від 2,2 ммоль/л до 22,2 ммоль/л. Гіпоглікемією вважався епізод зниження рівня глюкози крові $< 3,9$ ммоль/л [7]. Брались до уваги максимальний рівень глікемії (Гмакс), мінімальний рівень глікемії (Гмін). Для визначення ВГ використовували стандартне відхилення (SD) глікемії та розмах глікемії (РГ) – різницю між максимальним і мінімальним рівнем глікемії.

Під час проведення ТМГ проводилась реєстрація електрокардіограми за Холтером протягом 24 годин на моніторі артеріального тиску та електрокардіосигналів SDM23 (виробник: ТОВ «ІКС-Техно» Україна) у трьох модифікованих відведеннях: MV4, Y, MV6. Оброблення результатів здійснювалась за допомогою програмного забезпечення виробника ARNIKA версія 8.3.9.

Аналіз часової ділянки ВРС здійснювався за такими показниками за добу: стандартне відхилення від середньої тривалості всіх синусових інтервалів R-R (SDNN) у мс, квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними нормальними R-R інтервалами (RMSSD) у мс та відсоток кількості пар послідовних нормальних інтервалів R-R, які різняться більше ніж на 50 мс до загальної кількості нормальних інтервалів R-R у запису (PNN50) у %. Частотний спектр ВРС оцінювався за потужностями чотирьох основних частотних діапазонів у мс²: височастотний (англ. High frequency – HF), низькочастотний (англ. Low frequency – LF), спектр дуже низької частоти (англ. Very low frequency – VLF), загальна потужність спектра (англ. Total power – TP), а також відношення низькочастотних компонентів до височастотних (LF/HF) [10, 11].

Органічні ураження серця, які могли б вплинути на показники ВРС, виключали на етапі скринінгу за результатами ехокардіографії.

Корекція інсулінотерапії відбувалась відповідно до чинних рекомендацій після аналізу глікемічних профілів пацієнтів [12]. Через 3 місяці проводилось повторне лабораторне та інструментальне обстеження.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT) та STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для опису кількісних даних використовувалася медіана та інтерквартильний розмах Me (25%; 75%), для якісних ознак – відносні (%) величини. Кореляційний аналіз проводився з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s) Коефіцієнт кореляції $0,7 \leq |r_s| < 1$ вказував на силь-

ний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |r_s| < 0,7$ – зв'язок середньої сили; $0 < |r_s| < 0,3$ – слабкий кореляційний зв'язок. Оцінювання значущості впливу факторів на результат здійснювалось за показниками відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом [13]. Для визначення прогностичної здатності досліджуваних ознак та точності передбачення за логістичним рівнянням проводився ROC-аналіз [14, 15]. Статистично достовірними вважалося значення рівня значущості $p < 0,05$ (5%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до критеріїв включення/виключення було відібрано 49 пацієнтів, які потребували корекції інсулінотерапії для досягнення компенсації ЦД I типу. Серед них: чоловіків – 21

(42,9%), жінок – 28 (57,1%). Середній вік хворих становив 32,0 (21,5; 38,0) роки. Тривалість ЦД I типу 9,5 (5,0; 17,5) років.

Усі пацієнти знаходились на інсулінотерапії за базисно-болусною схемою. Цукрознижувальна терапія хворих включала: аналоги інсуліну тривалої дії (гларгін, деглюдек, левемір), інсуліни середньої тривалості дії (рекомбінантний людський ізофан-інсулін), інсуліни людські генноінженерні короткої дії, аналоги інсуліну ультракороткої дії (глюлізин, аспарт).

Показники глікемії, ВРС та лабораторних обстежень у пацієнтів з ЦД I типу на початку дослідження та через 3 місяці після корекції інсулінотерапії наведені в таблиці.

Показники глікемії, ВРС та лабораторних обстежень у пацієнтів з ЦД I типу (медіана та інтерквартильний розмах Me (25%;75%))

Показники	На початку дослідження	Після корекції інсулінотерапії
HbA1c (%)	9,6 (9,2; 9,8)	8,2 (7,6; 9,1) *
Креатинін (мкмоль/л)	84 (65; 98)	81 (63; 91) *
pШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	82 (66; 88)	84 (70; 92) *
AУ (мг/л)	32,6 (17,1; 42)	28,1 (15,1; 44,2) *
SD глікемії (ммоль/л)	3,2 (2,3; 4)	2,4 (1,8; 3,5) *
РГ (ммоль/л)	11,6 (9,9; 14,9)	8,7 (7; 11) *
Гмін (ммоль/л)	4,3 (2,6; 4,9)	5,1 (4; 6,4) *
Гмакс (ммоль/л)	17,3 (14,8; 19,5)	13,1 (11; 16,1) *
Частота епізодів гіпоглікемії (%)	47,2	20,8 *
SDNN (мс)	122 (91; 154)	131 (92; 179) *
RMSSD (мс)	28 (24; 43)	34 (21; 56) *
pNN50 (%)	6 (3; 12)	8 (3; 15) *
TP (мс ²)	5458 (3636; 8649)	5934 (3328; 1017) *
VLF (мс ²)	3676 (2484; 6059)	3782 (2136; 7051) *
LF (мс ²)	1735 (816; 3532)	2268(818; 4033) *
HF (мс ²)	470 (188; 896)	613 (195; 1257) *
LF/HF	4,1 (2,7; 4,9)	3,7 (1,5; 4,4) *

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з результатом на початку дослідження.

Корекція інсулінотерапії привела до достовірного зниження рівня HbA1c, зменшення частоти гіпоглікемічних епізодів, знизила ВГ протягом доби. Крім того, відбулось суттєве зростання рШКФ та зменшення АУ.

Динаміка ВРС у хворих на ЦД І типу через 3 місяці після корекції інсулінотерапії полягала в статистично значущих позитивних зрушеннях у вигляді зростання абсолютно всіх досліджуваних характеристик ВРС (SDNN, RMSSD, PNN50, TP, VLF, LF, HF) та зниження відношення LF/HF.

Для визначення факторів, що впливають на поліпшення показників ВРС у динаміці, було визначено групу пацієнтів, у яких відбулися позитивні зрушення більше ніж у 65% проаналізованих добових показників ВРС. Загалом серед хворих на ЦД І типу таких було виявлено 36 осіб (73,5%). Для аналізу чинників, на підставі яких можливо прогнозувати зміни ВРС, на першому етапі аналізу було проведено кореляційний аналіз, який показав наявність певної кількості статистично значущих зв'язків. Виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки поліпшення ВРС з наявністю гіпоглікемії при повторному обстеженні ($r_s = -0,40$; $p < 0,001$); SD при другому обстеженні ($r_s = -0,33$; $p = 0,004$); змінами SD ($r_s = -0,28$; $p = 0,018$); Гмін при другому обстеженні ($r_s = 0,25$; $p = 0,031$); РГ при другому обстеженні ($r_s = -0,28$; $p = 0,016$); змінами РГ ($r_s = -0,24$; $p = 0,047$); змінами рівня креатиніну крові

($r_s = -0,26$; $p = 0,025$); рШКФ при другому обстеженні ($r_s = 0,27$; $p = 0,023$); змінами АУ ($r_s = -0,26$; $p = 0,030$).

Для оцінювання дискримінаційної здатності досліджуваних показників, що показали наявність статистично значущого кореляційного зв'язку з поліпшенням ВРС, застосовувався ROC-аналіз. Статистично значущі дискримінаційні здатності щодо прогнозу поліпшення ВРС виявляли: наявність гіпоглікемії після лікування – чутливість 90,0%, специфічність 45,45%, AUC=0,677 ($p = 0,002$); SD після лікування – чутливість 90,0%, специфічність 59,09%, AUC=0,708 ($p = 0,006$); Гмін після лікування – чутливість 90,0%, специфічність 45,45%, AUC=0,659 ($p = 0,037$); РГ після лікування – чутливість 84,0%, специфічність 59,09% AUC=0,677 ($p = 0,020$); ШКФ після лікування – чутливість 80,0%, специфічність 72,73%, AUC=0,668 ($p = 0,028$); зміни SD – чутливість 84,0%, специфічність 54,55%, AUC=0,675 ($p = 0,031$); зміни креатиніну крові – чутливість 60,0%, специфічність 77,27%, AUC=0,666 ($p = 0,029$) та зміни АУ – чутливість 70,0%, специфічність 68,18%, AUC=0,660 ($p = 0,041$). Операційні характеристики площі під ROC-кривими коливалися в межах 0,600-0,700, отже за загальноприйнятою класифікацією мали середню прогностичну цінність, і лише SD після лікування – добру щодо прогнозу ВРС у хворих на ЦД І типу (рис. 1).

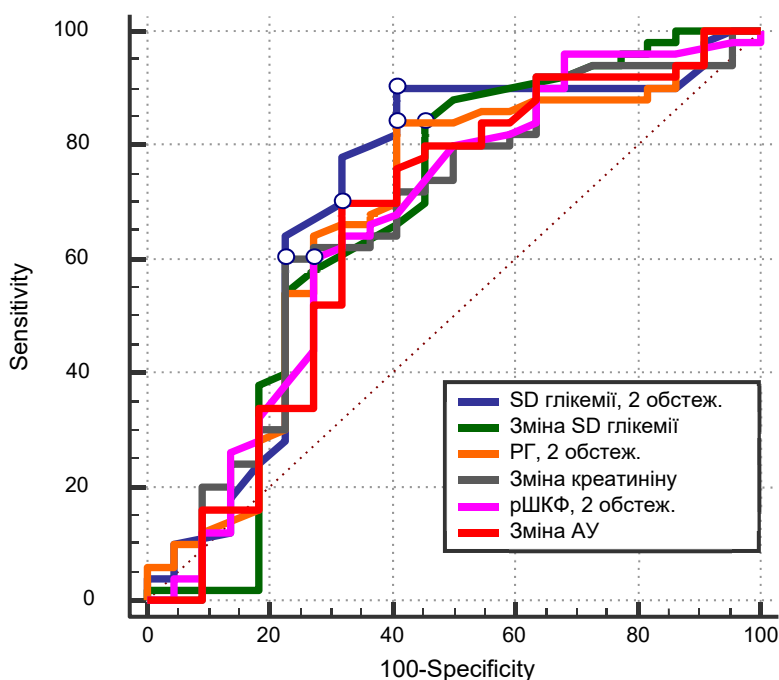


Рис. 1. ROC-криві прогнозування ВРС у хворих на ЦД І типу

Шанси у хворих на ЦД І типу щодо поліпшення ВРС збільшуються в 13,0 разів (95% ДІ 3,70-45,62) при SD ммоль/л після лікування $\leq 3,4$; у 6,3 раза (95% ДІ 2,04-19,49) при зміні SD $\leq -0,2$ ммоль/л; у 7,5 раза (95% ДІ 2,15-26,13) при Гмін після лікування $> 3,9$ ммоль/л; у 7,58 раза (95% ДІ 2,43-23,65) при РГ після лікування $\leq 10,3$ ммоль/л; у 5,54 раза (95% ДІ 1,87-16,39) при зміні РГ $\leq -1,5$ ммоль/л; у 4,19 раза (95% ДІ 1,24-14,16) при зміні креатиніну крові $\leq -1,92$ ммоль/л;

$$y = \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n}) / [1 + \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n})], \quad (1)$$

де y – результат (імовірність поліпшення ВРС);
 b_0 – коефіцієнт, що вказує на значення результату у випадку, коли предиктор буде дорівнювати 0;
 b_{1-n} – регресійні коефіцієнти, що показують, наскільки в середньому зміниться логарифм шансу розвитку позитивного ефекту при зміні незалежної змінної на одиницю свого виміру;
 x_{1-n} – предикторні змінні, показники кожного окремого хворого, для якого розраховується прогноз.

Для визначених предикторів показник заноситься в отриманих значеннях одиниць виміру,

$$\text{ПП} = \exp(1,322 - 2,015 \times x_1 - 0,797 \times x_2 + 0,036 \times x_3) / [1 + \exp(1,322 - 2,015 \times x_1 - 0,797 \times x_2 + 0,036 \times x_3)] \quad (2)$$

ПП – прогнозування поліпшення ВРС у хворих на ЦД І типу;
 1,322 – вільний член регресійного рівняння;
 x_1 – наявність гіпоглікемії після лікування – у бінарному вимірі (0 – відсутня, 1 – наявна);
 x_2 – SD після лікування;
 x_3 – ШКФ після лікування.

Факторами, що здійснюють найбільший вплив на позитивний результат і які є прогнозними для передбачення поліпшення ВРС у хворих на ЦД І типу, виявилися наявність гіпоглікемії, SD та ШКФ після лікування.

Частка правильного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи прогнозу становила 76,39%. Це вказує на достатній ступінь узгодженості реального розподілу спостережень та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії. Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат показала його адекватність ($p < 0,01$).

За формою ROC-кривої і площі під нею (AUC) проводилось оцінювання прогностичної точності рівняння логістичної регресії (рис. 2).

Визначено, що прогностична модель має добрі операційні характеристики: площа під ROC-кривою становила 0,739 (95,0% ДІ 0,622-0,836; $p = 0,001$). Обчислення теоретичних значень ймовірності позитивного результату на підставі розрахунків, проведених за логістичним рівнянням для хворих на ЦД І типу, дозволило запропонувати детальну шкалу прогнозування ВРС: до 0,07 – низька ймовірність позитивного результату ($P < 10,16\%$); 0,07-0,29 – ймовірність позитивного

у 4,0 рази (95% ДІ 1,33-11,96) при ШКФ після лікування > 80 мл/хв/1,73 м²; у 5,0 разів (95% ДІ 1,69-14,75) при зміні АУ $\leq -2,3$ мг/л.

Для оцінювання ймовірності поліпшення ВРС був проведений множинний логістичний регресійний аналіз. Як основу використано рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що позитивний ефект пов'язаний з рівнем досліджених чинників відповідно до формули (1):

для наявності гіпоглікемії – у бінарному (0 – відсутня, 1 – наявна гіпоглікемія).

Отриманий результат рівняння (1) змінюється в діапазоні від 1 (є поліпшення ВРС) до 0 (відсутнє поліпшення ВРС).

Розроблено модель прогнозування ВРС для хворих на ЦД І типу (2):

результату нижче середнього ($10,16\% \leq P < 25,44\%$); 0,29-0,51 – помірна ймовірність позитивного результату ($25,44\% \leq P < 50,72\%$); 0,51-0,90 – висока ймовірність позитивного результату ($50,72\% \leq P < 87,93\%$); більше 0,90 – дуже висока ймовірність позитивного результату ($P > 87,93\%$).

Завдяки результатам значної кількості досліджень, сучасні рекомендації з лікування цукрового діабету І типу наголошують на першочерговості досягнення оптимального глікемічного контролю для профілактики розвитку та прогресування діабетичних ускладнень. Хронічна гіперглікемія через реалізацію комплексу біохімічних процесів (активація поліолового шляху та протеїнази С, неферментативне глікозування білків, накопичення вільних радикалів, оксидативний стрес) уражає в тому числі і vasa nervorum. Це спричиняє порушення аксонального транспорту, сприяє аксональній атрофії та вторинній демієлінізації нейронів [16, 17]. Набуте таким чином порушення вегетативного забезпечення серцевої діяльності пояснює зниження ВРС у хворих на ЦД І типу. Автори Jayachandra S. та Kodidala S.R. наголошують, що виявлення вегетативного дисбалансу в пацієнта з ЦД може виступати раннім маркером ризику та прогресування хронічних діабетичних ускладнень [18].

За останніми даними, висока ВГ чинить негативний вплив на вагосимпатичний баланс через оксидативний стрес та прозапальні цитокіни,

поглиблюючи вегетативну дисфункцію. Вегетативний дисбаланс нервової системи може спричинювати порушення роботи будь-якого органа, що іннервується вегетативною нервовою системою [5, 17].

Оцінюючи дані обстежених хворих на ЦД I типу до та після корекції цукрознижувальної терапії, бачимо статистично значущі позитивні зрушення у вигляді зростання всіх досліджуваних характеристик ВРС та зниження відношення LF/HF ($p < 0,05$), що вказує на відновлення вагосимпатичного балансу. Проаналізувавши прогностичні фактори для передбачення ВРС у хворих на ЦД I типу, ми встановили, що значущу роль мають зниження ВГ та нівелювання гіпоглікемії, у той час, як зміна рівня HbA1c не мала суттєвого впливу на відновлення вагосимпатичного ба-

лансу. Це доводить важливість визначення та зменшення ВГ для запобігання появи та прогресування хронічних діабетичних ускладнень. У нашому дослідженні ми одержали цьому підтвердження, оскільки при повторному обстеженні отримали позитивні зміни позасерцевої локалізації, а саме: достовірне зниження альбумінурії та зростання рШКФ.

Отримане нами рівняння логістичної регресії дозволяє шляхом використання невеликої кількості параметрів прогнозувати зміни стану вегетативного забезпечення серцевої діяльності у хворих на ЦД I типу та своєчасно виявляти групу ризику пацієнтів за розвитком автономних форм діабетичної нейропатії в рутинній клінічній практиці.

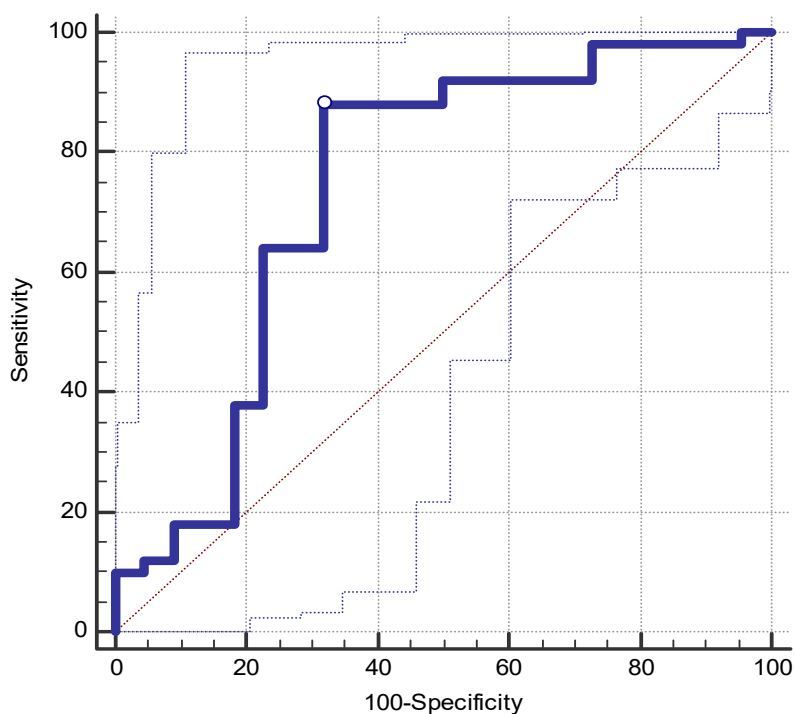


Рис. 2. ROC-крива прогнозування ВРС у хворих на ЦД I типу за даними логістичного регресійного аналізу

ВИСНОВКИ

1. У дослідженні встановлено, що покращення глікемічного контролю на тлі корекції інсулінотерапії в пацієнтів з цукровим діабетом I типу приводило до зростання варіабельності ритму серця.

2. Визначено, що оптимізація стану вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет I типу полягала в достовірному зниженні глікозильованого гемоглобіну, зменшенні варіабельності глікемії та частоти гіпоглікемічних епізодів.

3. Отримане збільшення варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет I типу на тлі корекції інсулінотерапії відбулось за рахунок як частотних, так і часових характеристик з відновленням вагосимпатичного балансу.

4. Доведено, що збільшення шансів щодо поліпшення варіабельності ритму серця в обстежених пацієнтів з цукровим діабетом I типу більшою мірою асоціювалось зі зниженням варіабельності глікемії та зменшенням частоти гіпоглікемічних

епізодів, тоді як динаміка змін рівня глікозильованого гемоглобіну не чинила суттєвого впливу на вегетативне забезпечення серцевої діяльності.

5. За результатами дослідження розроблено математичну модель прогнозування варіабельності ритму серця на основі параметрів тривалого моніторингу глікемії для цукрового діабету I типу. Прогнозними факторами для передбачення варіабельності ритму серця виявились наявність гіпоглікемії та високих коливань глікемії після лікування з чутливістю 88,0% та специфічністю 68,18%, AUC 0,739 ($p=0,001$).

Внески авторів:

Перцева Н.О. – концептуалізація, методологія, перевірка, написання – рецензування та редагування;

Мошенець К.І. – дослідження, ресурси, курація даних, написання – початковий проєкт, візуалізація, ведення.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Deka B, Deka D. Nonlinear analysis of heart rate variability signals in meditative state: a review and perspective. *Biomed Eng Online*. 2023;22(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12938-023-01100-3>
- Siepmann M, Weidner K, Petrowski K, Siepmann T. Heart rate variability: a measure of cardiovascular health and possible therapeutic target in dysautonomic mental and neurological disorders. *Appl psychophysiol biofeedback*. 2022;47(4):273-87. doi: <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09572-0>
- Shkala LV. [Heart damage in diabetes]. *Simeina medytsyna*. 2022;1-2:81-4. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2022.260509>
- Hajdu M, Garmpis K, Vértés V, Vorobcsuk-Varga N, Molnár GA, Hejjet L, et al. Determinants of the heart rate variability in type 1 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1247054. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1247054>
- Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues LF. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J Diabetes*. 2021;12(6):855-67. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.855>
- Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2023 [Internet]. *Diabetes Care*. 2023 [cited 2024 Jan 12];46(Suppl 1). Available from: https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1
- [The unified clinical protocols of primary, emergency and specialized medical care. Type 1 diabetes in adults. Order of HM Ukraine from 2023 Jan 26 N 151]. [Internet]. Kyiv; 2023 [cited 2024 Jan 12]. Ukrainian. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-26012023--151-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-ekstreinoi-ta-specializovanoi-medichnoi-dopomogi-cukrovij-diabet-1-tipu-u-doroslih>
- Chouhan AS, Kaple M, Hingway S. A Brief Review of Diagnostic Techniques and Clinical Management in Chronic Kidney Disease. *Cureus*. 2023;15(11):e49030. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.49030>
- Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770. doi: <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854>
- Lisun YuB, Uglev YeI. [Heart rate variability, use and methods of analysis]. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2020;4(93):83-9. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220693](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693)
- Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589-625. doi: <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
- Hruzieva TC, Liehan VM, Ogniev VA, Haliienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: Nova knyha; 2020. 384 p. Ukrainian.
- Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022;75(1):25-36. doi: <https://doi.org/10.4097/kja.21209>
- Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021;132(2):365-6. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005247>
- 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>
- Sztanek F, Jebelovszki É, Gaszner B, Zrínyi M, Páll D, Kempler P, et al. [Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy]. *Orv Hetil*. 2019 Sep;160(35):1366-75. Hungarian. doi: <https://doi.org/10.1556/650.2019.31491>
- Jayachandra S, Kodidala SR. A study of heart rate variability in diabetic mellitus patients. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(3):153-6. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1162>

Стаття надійшла до редакції 19.01.2024; затверджена до публікації 26.03.2024

