

УДК 616.379-008.64-085:616.12-073.7

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199124

Перцева Н.О. , Мошенець К.І. 

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Зміни варіабельності ритму серця під впливом цукрознижуючої терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(1):25-31. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199124

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) визнаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я неінфекційною епідемією XXI сторіччя. Серцево-судинна патологія є основною причиною смерті цих пацієнтів. **Мета дослідження:** вивчити показники варіабельності ритму серця (ВРС) у хворих на ЦД 2-го типу залежно від ступеня компенсації, а також їх динаміку після корекції цукрознижуючої терапії. **Матеріали та методи.** Обстежено 53 пацієнти з ЦД 2-го типу та 10 практично здорових людей контрольної групи. Лабораторне дослідження включало визначення С-пептиду, глікованого гемоглобіну (HbA1c), креатиніну крові та мікроальбуміну в ранковій порції сечі. Усім обстежуваним проводилось тривале моніторування глікемії паралельно з електрокардіографією за Холтером протягом 24 годин. Пацієнти були розподілені на дві групи за рівнем HbA1c: група 1 (n = 23) з HbA1c ≤ 7 % і група 2 (n = 30) з HbA1c > 7 %. Групи були розподілені на підгрупи з відсутністю (а) або наявністю (б) гіпоглікемії. Через 6 місяців після модифікації цукрознижуючої терапії проводилось повторне обстеження пацієнтів в тому ж обсязі. **Результати.** Групи та підгрупи хворих на ЦД 2-го типу суттєво не відрізнялись між собою за показниками ВРС (p > 0,05) та мали вірогідне зниження показників SDNN доба, pNN50% доба, VLF доба, високочастотний спектр (HF) ВРС доба порівняно з контрольною групою (p < 0,05). Добові показники загальної потужності спектра (TP) суттєво не відрізнялись від контролю тільки в 1а підгрупі (p > 0,05). Значення низькочастотного спектра (LF) ВРС були вірогідно нижчими порівняно з контролем тільки при аналізі всієї основної групи хворих на ЦД 2-го типу. Показник LF/HF був суттєво вищим від контролю в усіх підгрупах обох груп (p < 0,05). **Висновки.** Пацієнти з ЦД 2-го типу мали вірогідно нижчі показники ВРС, які переважно стосувались SDNN, TP та VLF, HF і LF/HF. Через 6 місяців після модифікації цукрознижуючої терапії отримано вірогідне збільшення практично всіх показників ВРС, окрім LF. Найбільша динаміка стосувалась підвищення показників pNN50% доба (+50 %), pNN50% день (+50 %), RMSSD день (+43,5 %), RMSSD доба (+28,6 %), HF (+133,1 % — доба, +172,2 % — день, +57,5 % — ніч) та зниження відношення LF/HF (–42,9 % — доба, –46,2 % — день, –32,7 % — ніч) (p < 0,05). Отримані результати наочно демонструють відновлення вагосимпатичного балансу серцево-судинної системи під впливом компенсації вуглеводного обміну.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; варіабельність ритму серця; компенсація вуглеводного обміну

Вступ

Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі неухильно зростає. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), на 2019 рік кількість хворих на ЦД становить 463 млн людей, що охоплює 9,3 % населення світу загалом, при цьому близько 90 % припадає на ЦД 2-го типу. Прогнозована захворюваність на ЦД на

2030 рік становить 578 млн людей, що відповідає 10,2 % усієї людської популяції, а зростання до 700 млн людей (10,9 % відповідно) до 2045 року дозволяє іменувати ЦД неінфекційною епідемією XXI сторіччя [1].

ЦД 2-го типу знижує очікувану тривалість життя на 10 років, і серцево-судинні ускладнення виходять на перше місце серед причин смертності у цих хворих [2].

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мошенець Катерина Іванівна, асистент кафедри ендокринології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: k.moshenets@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 971-94-88.

For correspondence: Kateryna Moshenets, Assistant at the Department of endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: k.moshenets@gmail.com; phone: +38 (050) 971-94-88.

Full list of author information is available at the end of the article.

Нещодавній метааналіз 57 досліджень з вивчення поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ЦД 2-го типу, який включав 4 549 481 хворого, зазначив, що їх загальна частка становила 32,2 % і переважає серед чоловіків. Найчастіше визначалась ішемічна хвороба серця (21,2 %), тоді як поширеність інсульту була найнижчою (7,6 %). ССЗ були причиною смерті в 50,3 % випадків усіх смертей у хворих на ЦД 2-го типу протягом проаналізованих 10 років спостережень. Сприяє цьому і тривалий безсимптомний перебіг ЦД 2-го типу, який ускладнює своєчасне встановлення діагнозу і призводить до того, що більше половини пацієнтів на момент верифікації вже мають серцево-судинні ускладнення [3–6].

Оскільки у фізіологічних умовах регуляція серцевої діяльності є результатом ритмічної активності автоматичних клітин синусового вузла, впливу вегетативної та центральної нервових систем, гуморальних і рефлекторних взаємодій, аналіз варіабельності ритму серця (ВРС) дозволяє оцінити функціональний стан серцево-судинної системи (ССС). Фізіологічне зниження показників ВРС відбувається з віком, імовірно, через зниження загального вегетативного впливу на серцеву діяльність, а органічна патологія ССС (особливо перенесений інфаркт міокарда та шлуночкової аритмії) значно впливає на вегетативний контроль. Останнім часом зниження ВРС розглядається як потужний предиктор раптової смерті в пацієнтів із серцево-судинною патологією, а також в загальній популяції [7–10].

Адекватний глікемічний контроль залишається першочерговим завданням в лікуванні ЦД 2-го типу та основою профілактики хронічних діабетичних ускладнень. Безперечно важливість інтенсивного глікемічного контролю для профілактики мікросудинних ускладнень та ССЗ при ЦД 1-го типу була доведена в дослідженні DCCT [11, 12]. Подібні результати були підтверджені для мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу, однак вплив інтенсифікації цукрознижувальної терапії на макросудинні ускладнення та можливість зниження кардіоваскулярних ризиків остаточно не встановлені. В метааналізі досліджень ACCORD, ADVANCE, VADT, а також в дослідженні UKPDS зменшення макросудинних ускладнень виявилось статистично невірідним [13–15].

Вочевидь, тільки досягнення цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) не дозволяє попередити розвиток і прогресування хронічних судинних діабетичних ускладнень при ЦД 2-го типу. Суперечливим залишається питання щодо ролі варіабельності глікемії у формуванні діабетичних мікро- та макроангіопатій [16–18]. Відсутні літературні дані про можливість поліпшення функціонального стану ССС при ЦД 2-го типу лише шляхом корекції глікемічного контролю. Ці відкриті питання зумовили проведення даного дослідження.

Мета: вивчити показники ВРС у хворих на ЦД 2-го типу залежно від ступеня компенсації, а також їх динаміку після корекції цукрознижувальної терапії.

Матеріали та методи

На базі відокремленого структурного підрозділу «Клініка медичної академії» ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» обстежено 53 пацієнти з ЦД 2-го типу. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 7 від 11.06.2019). Усі пацієнти перед процедурами обстеження підписали добровільну інформовану згоду.

Верифікація діагнозу відбувалась на підставі діагностичних критеріїв Американської діабетичної асоціації 2016 року та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу» № 1118 від 21.12.2012 (МОЗ України). Критерії виключення: відмова пацієнта, гострі діабетичні ускладнення на момент включення; вторинний ЦД; індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична нефропатія IV і V ст.; діабетична стопа (II клас за Вагнером і вище); залізодефіцитна анемія, гемоглобінопатії; гемотрансфузії протягом останніх шести місяців; серцева недостатність III, IV за NYHA; вроджені та набуті вади серця; фібриляція передсердь, частота серцевих скорочень > 100 ударів на 1 хвилину, перенесені гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу та транзиторна ішемічна атака; вживання β-блокаторів; порушення автоматизму синусового вузла та провідності; період загострення супутньої хронічної патології; гострі соматичні захворювання; міокардит в анамнезі; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв/1,73 м²; онкологічні захворювання до п'яти років від повного курсу терапії; антиретровірусна терапія; діагностовані вірусні гепатити В та С; вагітність, лактація.

Для верифікації та оцінки контролю визначали: С-пептид, HbA1c, креатинін крові, мікроальбумін в ранковій порції сечі (альбумінурію — АУ). С-пептид визначався на імунохімічному електрохемілюмінесцентному автоматичному аналізаторі COBAS e 411, Roche Diagnostics GmbH & Hitachi, Японія, 2012. Концентрацію HbA1c, креатиніну крові та мікроальбуміну визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора SAPPHIRE 400, Tokio Boeki, Японія, 2009. ШКФ розраховувалась за формулою СКД-EPI.

У дослідження включено 53 пацієнти з ЦД 2-го типу, із них 23 (44 %) жінки та 30 (55 %) чоловіків. Групу контролю становили 10 практично здорових осіб, які не відрізнялись від основної групи за статевими і віковими характеристиками. Пацієнти були розподілені на дві групи за рівнем HbA1c: група 1 (n = 23) з HbA1c ≤ 7 % і група 2 (n = 30) з HbA1c > 7 %.

Реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) за Холтером проводилась в трьох модифікованих відведеннях (MV4, Y, MV6) в умовах вільного рухового режиму протягом 24 годин на моніторі SDM23 (виробник ТОВ «ІКС-Техно», Україна). Обчислювання показників ВРС здій-

снювалось за допомогою програмного забезпечення виробника ARNIKA, версія 8.3.9.

Аналіз часової області ВРС здійснювався за показниками: SDNN, RMSSD, PNN50. Частотний спектр ВРС оцінювався за потужностями чотирьох основних частотних діапазонів у мс²: високочастотний (HF), низькочастотний (LF), спектр дуже низької частоти (VLF), загальна потужність спектра (TP), а також відношення низькочастотних компонентів до високочастотних (LF/HF). Усі показники ВРС визначались за добу, день та ніч.

Паралельно з холтерівським монітуванням ЕКГ виконувалось тривале монітування глюкози крові, яке проводилось за допомогою системи iPro2 GMS (Medtronic MiniMed, USA). Бралась до уваги розмах глікемії (РГ) — різниця між максимальним і мінімальним значенням глікемії, та SD — стандартне відхилення від середньої глікемії. Гіпоглікемічний стан фіксували в разі зниження рівня глюкози крові $\leq 3,9$ ммоль/л. Групи були розподілені на підгрупи з відсутністю (а) або наявністю (б) гіпоглікемії. Підгрупа 1а включала 12 пацієнтів, 1б — 11 пацієнтів, підгрупа 2а — 18 пацієнтів, підгрупа 2б — 12 пацієнтів.

Усі пацієнти підлягали ехокардіографічному дослідженню з метою виключення органічної патології, яка могла б потенційно вплинути на показники ВРС. Обстеження проводили на апараті PHILLIPS HD3 за допомогою датчика С4-2 в М- і В-режимах за стандартною методикою.

Пацієнтам з відсутністю адекватного глікемічного контролю (HbA1c вище індивідуального цільового рівня та/або гіпоглікемічні стани) проводилась корекція терапії ЦД 2-го типу. Через 6 місяців повторно визначали концентрації HbA1c, встановлювалась система тривалого моніторингу глікемії з паралельною реєстрацією ЕКГ за Холтером.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA).

Результати

Середній вік пацієнтів становив 57 (51–64) років, тривалість захворювання — 9 (6–13) років, ІМТ — 29,4 (28,1; 31,8) кг/м², HbA1c — 8,5 (6,9; 9,5) %, С-пептид — 3,1 (1,6; 4,2) нг/мл, креатинін крові — 89,1 (79,4; 98,5) мкмоль/л, ШКФ — 71 (63; 82) мл/хв/1,73 м², АУ — 26,9 (15,1; 51,2) мг/л. Хворі на ЦД 2-го типу порівняно з контролем мали вірогідно вищий рівень ІМТ, HbA1c, креатиніну крові та АУ та вірогідно нижче значення ШКФ ($p < 0,005$).

Показники контролю ЦД 2-го типу на початку дослідження та після модифікації схеми цукрознижувальної терапії впродовж шести місяців наведені в табл. 1.

У хворих на ЦД 2-го типу в динаміці спостерігалось вірогідне зменшення HbA1c — $-0,7$ % ($-1,4$; $-0,1$),

Таблиця 1. Показники глікемічного контролю у групах (медіана й інтерквартильний розмах Me (25 %; 75 %))

Показник	Група 1 (n = 23)			Група 2 (n = 30)			Загалом ЦД 2-го типу (n = 53)	Група контролю (n = 10)
	1а (n = 12)	1б (n = 11)	Разом	2а (n = 18)	2б (n = 12)	Разом		
HbA1c (%), перше обстеження	6,6 (6,4; 7)	6,8 (6,6; 6,9)	6,8 (6,6; 6,9)	9,4 (8,5; 10,5)*	9,2 (8,9; 9,5)*	9,3 (8,5; 10,5)*	8,5 (6,9; 9,5)*	5 (4,6; 5,2)
HbA1c (%), друге обстеження	6,5 (6,3; 6,6)	6,8 (6,7; 6,9)*	6,7 (6,5; 6,9)*	8,1 (6,9; 9,2)*	8,2 (7,5; 8,4)*	8,1 (6,9; 9)*	7 (6,6; 8,4)*	
Зміни HbA1c (%)	-0,1 (-0,4; 0)	0,1 (-0,1; 0,2)	0 (-0,1; 0,1)	-1,2 (-2,5; -0,9)	-1 (-1,7; -0,5)	-1,1 (-2,4; -0,7)	-0,7 (-1,4; -0,1)	-
<i>P</i> у динаміці	0,063	0,343	0,816	< 0,001	0,008	< 0,001	< 0,001	-
SD, перше обстеження	2 (1,6; 2,2)	2,8 (2,6; 2,8)*	2,5 (2,1; 2,8)*	2,2 (1,7; 3,2)*	3,7 (2,9; 3,9)*	2,8 (1,7; 3,8)*	2,6 (1,8; 3,3)*	0,9 (0,7; 1)
SD, друге обстеження	1 (0,9; 1,7)	1,7 (1,4; 1,8)*	1,4 (1; 1,8)*	1,6 (1,4; 2,3)*	2,1 (1,4; 2,4)*	1,7 (1,4; 2,4)*	1,6 (1,1; 2,1)*	
Зміни SD	-0,8 (-1; -0,2)	-1,1 (-1,4; -0,8)	-0,9 (-1,2; -0,6)	-0,5 (-0,9; -0,2)	-1,5 (-1,9; -0,8)	-0,6 (-1,6; -0,2)	-0,8 (-1,4; -0,4)	-
<i>P</i> у динаміці	0,154	0,008	0,001	0,039	0,008	0,002	< 0,001	-
РГ (ммоль/л), перше обстеження	5,6 (2,8; 7)	9,1 (8,9; 10,1)*	8,3 (6,1; 9,4)*	6,3 (4,4; 9,4)*	9,4 (8,6; 12,2)*	7,4 (4,8; 10,1)*	8 (5,5; 9,6)*	3,5 (3,2; 3,6)
РГ (ммоль/л), друге обстеження	3,3 (2,5; 6,3)	4,5 (3,1; 5,2)	4 (2,7; 5,5)	4,8 (3,8; 6,7)	3,9 (3,2; 6,3)	4,6 (3,5; 6,7)	4,5 (3,2; 6,3)	
Зміни РГ (ммоль/л)	-0,7 (-2,3; 0)	-5,7 (-6; -3,1)	-3 (-5,8; -1,1)	-1,2 (-1,8; 0,1)	-5,5 (-6; -4,7)	-1,4 (-5,3; -0,4)	-2,2 (-5,5; -0,6)	-
<i>P</i> у динаміці	0,046	0,008	0,001	0,039	0,008	< 0,001	< 0,001	-

Примітки: РГ — розмах глікемії; * — $p < 0,05$ порівняно з контролем; *p* у динаміці — у динаміці між першим і другим обстеженням.

SD — $-0,8$ ($-1,4; -0,4$) та розмаху глікемії — $-2,2$ ($-5,5; -0,6$) ($p < 0,001$). Причому SD суттєво зменшилось у підгрупах «б» першої та другої груп, розмах глікемії — у всіх підгрупах обох груп, а зміни HbA1c відбулись тільки за рахунок групи 2, HbA1c — $-1,1$ % ($-2,4; -0,7$) ($p < 0,001$).

При першому обстеженні частка пацієнтів з гіпоглікемічними станами серед усіх хворих становила 41,86 %. Після модифікації цукрознижувальної терапії при повторному обстеженні в групі 1 не було зареєстровано гіпоглікемічних станів, тоді як в групі 2 вони були зафіксовані у двох пацієнтів 2б підгрупи. Загалом частота гіпоглікемічних епізодів при повторному обстеженні суттєво знизилася і визначалась у 4,65 % випадків ($p < 0,001$).

Добові часові та спектральні характеристики ВРС пацієнтів по групах та підгрупах при першому обстеженні, а також порівняно зі здоровим контролем наведені в табл. 2.

Не було знайдено суттєвих відмінностей у значенні показників ВРС як між групами пацієнтів з ЦД 2-го типу, так і при порівнянні окремих підгруп ($p > 0,05$). Як перша, так і друга групи хворих, обидві їх підгрупи та загалом основна група хворих на ЦД 2-го типу статистично суттєво відрізнялися від контролю ($p < 0,05$)

за показниками SDNN доба, pNN50% доба, VLF доба, HF доба, які були вірогідно нижчими. Добові показники TP суттєво не відрізнялись від контролю тільки в 1а підгрупі. Значення LF були вірогідно нижчими порівняно з контролем тільки при аналізі всієї основної групи хворих на ЦД 2-го типу. Показник LF/HF був суттєво вищим від контролю в усіх підгрупах обох груп.

Відповідно до отриманих даних при першому обстеженні у пацієнтів з ЦД 2-го типу відзначалося вірогідне зниження показників ВРС як в часовому, так і в частотному спектрі незалежно від рівня HbA1c. За даними спектрального аналізу ВРС, при ЦД 2-го типу зафіксовано переважання симпатичних впливів на серцеву діяльність.

При повторному обстеженні була проаналізована динаміка часових і частотних характеристик ВРС під впливом зміни стану вуглеводного обміну у показниках наочності. Отримані дані наведені на рис. 1.

Обговорення

Отримані в нашому дослідженні значення показників ВРС при першому обстеженні порівняно з контрольною групою загалом тотожні результатам чисельних подібних досліджень з вивчення автономного забезпечення серцевої діяльності у хворих на ЦД 2-го типу.

Таблиця 2. Добові показники ВРС в обстежених пацієнтів на початку дослідження (медіана й інтерквартильний розмах Me (25 %; 75 %))

Показник	Група 1 (n = 23)			Група 2 (n = 30)			Загалом ЦД 2-го типу (n = 53)	Група контролю (n = 10)
	1а (n = 12)	1б (n = 11)	Разом	2а (n = 18)	2б (n = 12)	Разом		
SDNN доба, мс ²	113 (84; 126)	108 (102; 122)	109,5 (96; 123,5)	115,5 (91; 134)	98 (93; 121)	111 (91; 134)	110 (91; 127)	140,5 (133; 163)
P _к	0,023	0,046	0,002	0,032	0,03	0,003	< 0,001	–
RMSSD доба, мс ²	25 (12; 44)	25 (20; 31)	25 (15,5; 35)	32,5 (22; 53)	25 (16; 43)	31 (22; 46)	28 (17; 43)	34 (30; 56)
P _к	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
pNN50 доба, %	1 (0; 3)	2 (1; 3)	1,5 (1; 3)	3,5 (2; 9)	2 (1; 4)	3 (1; 7)	2 (1; 6)	6,5 (5; 8)
P _к	0,048	0,019	0,011	0,044	0,021	0,024	0,015	–
TP доба, мс ²	3373 (1571; 5821)	4107 (3125; 4875)	4101,5 (2189,5; 5220)	5408 (3025; 8146)	2659 (2007; 5047)	4799 (2420; 8014)	4107 (2269; 6308)	7860,5 (6524; 9591)
P _к	0,134	0,028	0,004	0,028	0,008	0,048	0,003	–
VLF доба, мс ²	2696 (1260; 3319)	3012 (1831; 3696)	2854 (1526,5; 3618,5)	4075,5 (1915; 5932)	1867 (1639; 2981)	2981 (1658; 4910)	2981 (1658; 4259)	5321,5 (4683; 6364)
P _к	0,034	0,015	0,001	0,006	0,025	0,022	0,001	–
LF доба, мс ²	584 (270; 1425)	858 (377; 1028)	721 (338,5; 1114)	954 (640; 1874)	517 (344; 1107)	920 (432; 1633)	884 (398; 1425)	1655,5 (1111; 2592)
P _к	0,154	0,165	0,114	0,097	> 0,05	0,126	0,011	–
HF доба, мс ²	94 (64; 365)	99 (56; 138)	96,5 (60; 178,5)	343 (137; 997)	132 (76; 801)	284 (88; 936)	160 (76; 801)	711 (462; 1124)
P _к	0,011	0,002	0,001	0,018	0,014	0,028	0,006	–
LF/HF доба	5,8 (1,7; 6,2)	6,5 (6,2; 8)	6,2 (5,7; 7,2)	2,8 (2,4; 4,9)	3,9 (2,5; 5,8)	3,1 (2,4; 5,6)	4,9 (2,5; 6,2)	2,3 (2; 2,6)
P _к	0,001	0,015	0,001	0,048	0,002	0,026	0,011	–

Примітка: p_к — порівняння відповідної групи або підгрупи з контролем за критерієм Манна — Уїтні (U).

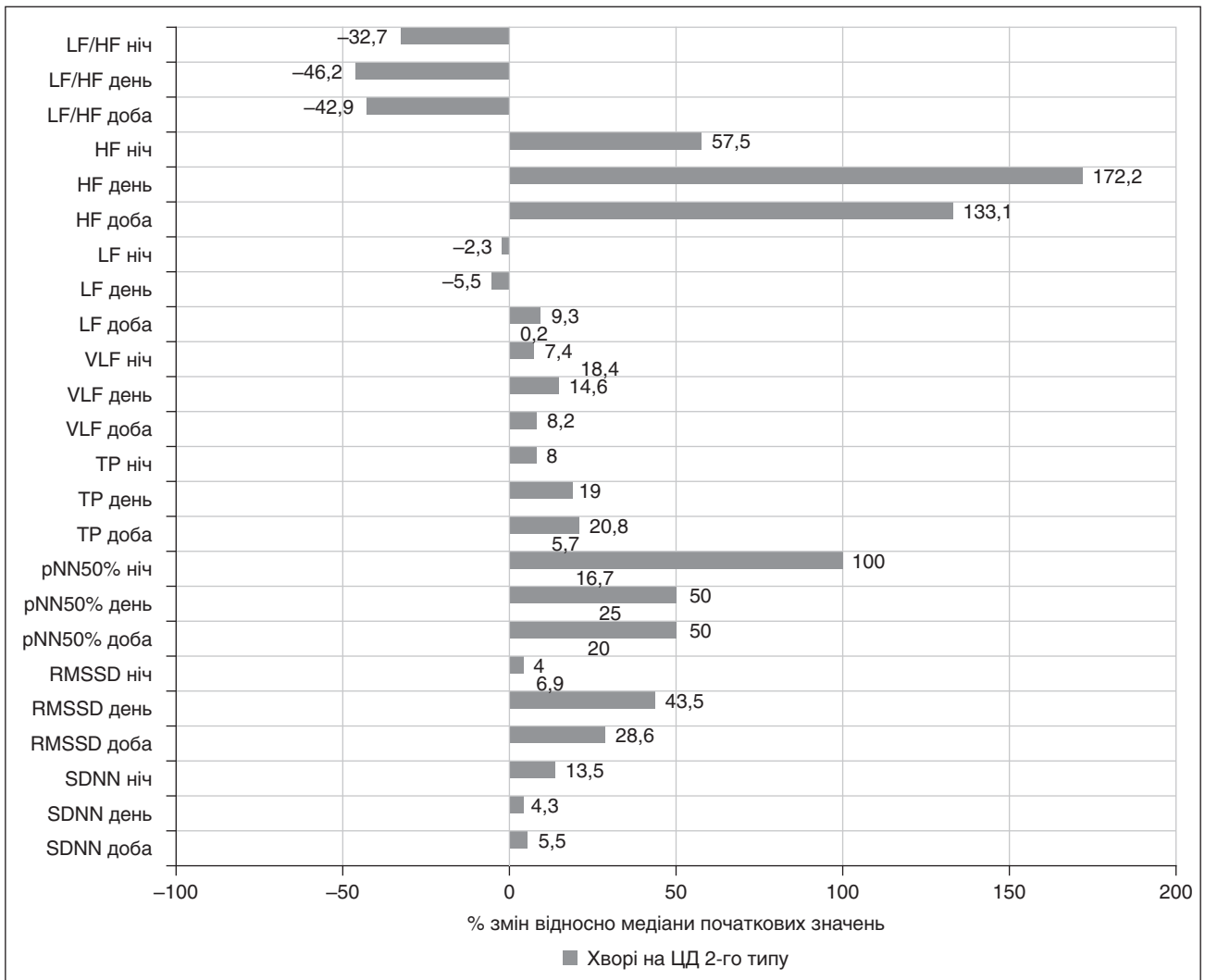


Рисунок 1. Динаміка показників ВРС у показниках наочності медіанних значень (у %) по відношенню до медіани початкового рівня, прийнятого за 100 %

Підсумовуючи результати цих досліджень, слід зазначити, що ЦД 2-го типу супроводжується зниженням ВРС. При цьому таке зниження зачіпає як часовий, так і більшою мірою частотний спектр. Найчастіше повідомляється про зниження TP, HF, LF, VLF та збільшення LF/HF. Переважно зниження того чи іншого показника ВРС залишається нез'ясованим [19–22]. У нашому дослідженні у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з контролем були знижені всі добові показники ВРС. Крім цього, статистично вірогідне підвищення показника LF/HF доба вказує на існування відносної гіперсимпатикотонії.

При повторному обстеженні значення показників ВРС мали статистично вірогідні позитивні зрушення. У часовому спектрі найбільша динаміка стосувалась pNN50% доба (+50 %) та pNN50% день (+50 %), RMSSD день (+43,5 %) та RMSSD доба (+28,6 %) ($p < 0,05$). Ці показники характеризують парасимпатичний вплив на серцево-судинну діяльність.

Показник SDNN, який є сумарним відображенням як симпатичних, так і парасимпатичних впливів, мен-

шою мірою, але теж вірогідно збільшувався за періоди «доба» та «ніч». Приріст ВРС визначався як в загальному спектрі, так і в усьому частотному діапазоні, окрім LF. Найбільшою мірою зміни стосувались зростання діапазону HF (+133,1 % — доба, +172,2 % — день, +57,5 % — ніч) та зниження LF/HF (–42,9 % — доба, –46,2 % — день, –32,7 % — ніч) ($p < 0,05$).

Висновки

1. Незалежно від стану глікемічного контролю хворі на ЦД 2-го типу мають вірогідно нижчі характеристики ВРС як в часовому, так і в частотному спектрі.

2. Найбільш вірогідними критеріями оцінки змін ВРС у пацієнтів з ЦД 2-го типу є визначення SDNN, TP та VLF, HF і LF/HF.

3. Покращення глікемічного контролю демонструє вірогідне збільшення практично всіх показників ВРС, окрім LF. При тому позитивна динаміка відбувається переважно за рахунок показників, які відображають парасимпатичну активність (RMSSD, pNN50%, HF), що наочно демонструє відновлення вагосимпатичного балансу.

4. Отримані результати визначають першочергове значення компенсації вуглеводного обміну для профілактики ускладнень цукрового діабету 2-го типу з боку серцево-судинної системи та вказують на можливість відновлення вегетативного забезпечення серцевої діяльності без додавання допоміжної медикаментозної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Інформація про внесок кожного автора: *Перцева Наталія Олегівна* — концепція та дизайн дослідження; *Мошенець Катерина Іванівна* — збір, обробка, аналіз отриманих даних, написання тексту.

References

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 9th ed.* 2019. Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes and cardiovascular disease.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2016. Available from: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/cardiocvascular-disease/cvd-report.html#sub-content-tab-nav>.
3. Madonna R, Pieragostino D, Balistreri CR, et al. Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage. *Vascul Pharmacol.* 2018;S1537-1891(17)30322-1. doi:10.1016/j.vph.2018.01.009.
4. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(1):27–39. doi:10.5551/jat.RV17014.
5. Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(3):487–497. doi:10.1586/14737167.2015.1024661.
6. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. Published 2018 Jun 8. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
7. Khudyakova LA, Bagatenkova AI, Kulakhmetov DR. Spectral method of analysis of heart rhythm variability. *Bulletin of Kyiv polytechnic institute. Series instrument making.* 2018;1:138–44. doi:10.20535/1970.55(1).2018.135838. (in Ukrainian).
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354–381.
9. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.
10. Bishop SA, Dech RT, Guzik P, Neary JP. Heart rate variability and implication for sport concussion. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38(5):733–742. doi:10.1111/cpf.12487.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–986. doi:10.1056/NEJM199309303291401.
12. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643–2653. doi:10.1056/NEJMoa052187.
13. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837–853.
15. Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Zuñiga-Hernandez JA, McCoy RG. Benefits and harms of intensive glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *BMJ.* 2019;367:15887. doi:10.1136/bmj.15887.
16. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2275–2280. doi:10.2337/dc18-1581.
17. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10128):1367–1377. doi:10.1016/S0140-6736(18)30297-6.
18. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control - from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(7):425–436. doi:10.1038/nrendo.2017.3.
19. 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:10.4093/dmj.2018.0259.
20. Nganou-Gnjindjo CN, Mba CM, Azabji-Kenfack M, et al. Poor glycaemic control impacts heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):599. doi:10.1186/s13104-018-3692-z.
21. Koçer A, Aktürk Z, Maden E, Taşçı A. Orthostatic Hypotension and Heart Rate Variability as Signs of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Eur J Gen Med.* 2005;2(1):5-9. doi:10.29333/ejgm/82257.
22. Trivedi GY, Saboo B, Singh RB, Maheshwari A, Sharma K, Verma N. Can decreased heart rate variability be a marker of autonomic dysfunction, metabolic syndrome and diabetes? *J Diabetol.* 2019;10(2):48-56. doi:10.4103/jod.jod_17_18.

Отримано/Received 04.11.2019

Рецензовано/Revised 03.12.2019

Прийнято до друку/Accepted 18.12.2019 ■

Information about authors

Natalia Pertseva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: k.moshenets@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-5828-6270>.

Kateryna Moshenets, Assistant at the Department of endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: k.moshenets@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-9953-0081>.

Перцева Н.О., Мошенец Е.И.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Изменения variability сердечного ритма под влиянием сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Сахарный диабет (СД) признан Всемирной организацией здравоохранения неинфекционной эпидемией XXI века. Сердечно-сосудистая патология является основной причиной смерти этих пациентов. **Цель исследования:** изучить показатели variability сердечного ритма (ВСР) у больных СД 2-го типа в зависимости от степени компенсации, а также их динамику после коррекции сахароснижающей терапии. **Материалы и методы.** Обследовано 53 пациента с СД 2-го типа и 10 практически здоровых людей контрольной группы. Лабораторное исследование включало определение С-пептида, гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина крови и микроальбумина в утренней порции мочи. Всем обследуемым проводилось длительное мониторирование гликемии параллельно с электрокардиографией по Холтеру в течение 24 часов. Пациенты были разделены на две группы по уровню HbA1c: группа 1 (n = 23) с HbA1c ≤ 7 % и группа 2 (n = 30) с HbA1c > 7 %. Группы были разделены на подгруппы по отсутствию (а) или наличию (б) гипогликемии. Через 6 месяцев после модификации сахароснижающей терапии проводилось повторное обследование пациентов в том же объеме. **Результаты.** Группы и подгруппы больных СД 2-го типа существенно не отличались между собой по показателям ВСР (p > 0,05) и имели достоверное снижение показателей SDNN сутки, pNN50% сутки, VLF

сутки, высокочастотный спектр (HF) ВРС сутки в сравнении с контрольной группой (p < 0,05). Суточные показатели общей мощности спектра (TP) существенно не отличались от контроля только в 1а подгруппе (p > 0,05). Значения низкочастотного спектра (LF) ВРС сутки были достоверно ниже по сравнению с контролем только при анализе всей основной группы больных СД 2-го типа. Показатель LF/HF сутки был достоверно выше контроля во всех подгруппах обеих групп (p < 0,05). **Выводы.** Пациенты с СД 2-го типа имели достоверно более низкие показатели ВСР, которые преимущественно касались SDNN, TP и VLF, HF и LF/HF. Через 6 месяцев после модификации сахароснижающей терапии получено достоверное увеличение практически всех показателей ВСР, кроме LF. Наибольшая динамика касалась повышения показателей pNN50% сутки (+50 %), pNN50% день (+50 %), RMSSD день (+43,5 %), RMSSD сутки (+28,6 %), HF (+133,1 % — сутки, +172,2 % — день, +57,5 % — ночь) и снижение отношения LF/HF (−42,9 % — сутки, −46,2 % — день, −32,7 % — ночь) (p < 0,05). Полученные результаты наглядно демонстрируют восстановление вагосимпатического баланса сердечно-сосудистой системы под влиянием компенсации углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; variability сердечного ритма; компенсация углеводного обмена

N.O. Pertseva, K.I. Moshenets

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Changes in heart rate variability after modification of glucose lowering therapy in type 2 diabetic patients

Abstract. Background. The World Health Organization (WHO) has identified diabetes mellitus (DM) as a non-communicable epidemic of the XXI century. Cardiovascular pathology is a major cause of death for these patients. The purpose was to study the indicators of heart rate variability (HRV) in patients with type 2 DM, depending on the course of the disease, and HRV changes after the management of hyperglycemia. **Materials and methods.** We examined 53 type 2 DM patients and 10 healthy controls. Laboratory tests include determination of C-peptide, glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum creatinine and urinary albumin concentration (UAC). All subjects underwent continuous glucose monitoring and 24-hour Holter monitoring at the same time. The patients were divided into 2 groups according to the HbA1c level: group 1 (n = 23) with HbA1c ≤ 7.0 % and group 2 (n = 30) with HbA1c > 7.0 %. The groups were divided into subgroups according to the absence (a) or presence (b) of hypoglycemia. The patients were re-examined after 6 months of glucose-lowering therapy modification. **Results.** HRV parameters did not differ significantly between the groups and subgroups of type 2 DM patients (p > 0.05). Both groups and subgroups, as well as the whole basic group of type 2 DM patient, had a

significant decrease in SDNN daily, pNN50% daily, VLF daily, HF daily indicators compared with control subjects (p < 0.05). There were no statistically significant differences in daily TP between the control group and subgroup 1a only (p > 0.05). LF daily level was significantly lower compared to control only to all patients with type 2 DM. Daily LF/HF ratio was significantly higher in all subgroups of both groups than the control one (p < 0.05). **Conclusions.** Type 2 DM patients had significantly lower HRV, which mainly consists of SDNN, TP, VLF, HF LF/HF ratio. Six months after glucose-lowering therapy modification, we received a significant increase in most HRV indicators, except for LF. Main changes were observed in pNN50% daily (+50 %), pNN50% day (+50 %), RMSSD day (+43.5 %), RMSSD daily (+28.6 %), HF (+133.1 % — daily, +172.2 % — day, +57.5 % — at night) and a decrease in LF/HF ratio (−42.9 % — daily, −46.2 % — day, −32.7 % — at night) (p < 0.05). The results clearly demonstrate the restoration of the cardiac vagosympathetic balance due to compensation of carbohydrate metabolism.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; heart rate variability; compensation for carbohydrate metabolism