

Діагностика змін серцево-судинної діяльності під впливом гіпоглікемії в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу

Н.О. Перцева,
К.І. Мошенець

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме. Проведено огляд літератури за проблемою впливу гіпоглікемічних станів як досить частих і небезпечних ускладнень цукрового діабету 1-го типу на серцеву діяльність. Розглянуто переваги контролю стабільності глікемії за допомогою систем її тривалого моніторингу. Звернено увагу на можливість оцінки змін стану серцево-судинної системи за допомогою визначення довжини QT- інтервалу та обчислення часових і частотних параметрів варіативності ритму серця за даними холтеровського моніторингу. Розглянуті методи дозволяють виявити потенціальні групи ризику серед пацієнтів із цукровим діабетом, надто з частими гіпоглікеміями, дають можливість контролювати вегетативне забезпечення серцевої діяльності та запобігти виникненню фатальних аритмій на тлі гіпоглікемічних станів.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, гіпоглікемія, інтервал QT, варіативність ритму серця.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) є хронічним, прогресуючим захворюванням, пов'язаним з абсолютною недостатністю інсуліну внаслідок аутоімунного ураження β -клітин [1]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, станом на 01 січня 2016 року в Україні зареєстровано

2790 хворих на ЦД на 100 000 населення [12]. Пацієнти із ЦД1 складають 10-15% усіх хворих на діабет. На нього хворіють приблизно 20 млн переважно молодих людей на Землі [13].

Гіперглікемія є провідним пошкоджуючим чинником за ЦД і призводить до низки хронічних ускладнень (мікро- та макроангіопатії, нейропатії), що прогресують зі збільшенням тривалості діабету. Крім того, у хворих на ЦД1

* Адреса для листування (Correspondence): ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, 49044, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.О. Перцева, К.І. Мошенець

виникають такі гострі ускладнення, як кетоацидотична та гіпоглікемічна коми [1, 2, 13]. Саме тяжкі гіпоглікемії та кетоацидотичні стани є провідними причинами екстрених госпіталізацій із приводу основного захворювання серед пацієнтів із ЦД1 в усьому світі [1, 12, 32].

Гіпоглікемією в людей без ЦД називають зниження рівня глюкози в крові нижче від 2,8 ммоль/л, що супроводжуються клінічною симптоматикою, або нижче від 2,2 ммоль/л незалежно від наявності симптоматики. Крім того, гіпоглікемія як лабораторний феномен (зниження плазмової концентрації глюкози нижче від 2,2-2,8 ммоль/л) не є тотожною поняттю «гіпоглікемічна симптоматика», оскільки лабораторні критерії та клінічні симптоми не завжди збігаються. Причиною гіпоглікемії є надмірна концентрація інсуліну відносно глікемії [1, 2]. У хворих на ЦД існує декілька класифікацій гіпоглікемії. Найбільш розповсюдженими є критерії гіпоглікемії, прийняті робочою групою з гіпоглікемії Американської діабетичної асоціації (ADA). Вони включають усі епізоди низького рівня глюкози в крові, які можуть нанести потенційну шкоду організму з точки зору не лише прямого впливу, але й через порушення контррегуляції та чутливості до гіпоглікемії [7].

У зв'язку з цим ADA розрізняє такі види гіпоглікемії [22]:

- 1) тяжка гіпоглікемія: подія, що вимагає допомоги сторонніх осіб для введення вуглеводів, глюкагону або інших дій; може призвести до коми; вимір глюкози в плазмі може бути доступним або недоступним; неврологічне відновлення пов'язано з підвищенням рівня глюкози до нормального;
- 2) підтверджена симптоматична гіпоглікемія: типові симптоми гіпоглікемії; виміряна глюкоза плазми становить $\leq 3,9$ ммоль/л;
- 3) безсимптомна гіпоглікемія: виміряна глюкоза плазми становить $\leq 3,9$ ммоль/л; немає симптомів гіпоглікемії;
- 4) ймовірна симптоматична гіпоглікемія: наявні симптоми гіпоглікемії; немає вимірювання глюкози плазми; багато пацієнтів лікують симптоми вуглеводами без вимірювання глюкози плазми (ймовірно, симптоми гіпоглікемії викликано рівнем глюкози в плазмі $\leq 3,9$ ммоль/л);
- 5) відносна гіпоглікемія: наявні симптоми гіпоглікемії; виміряна глюкоза плазми становить

$>3,9$ ммоль/л; стосується пацієнтів із хронічно високою глікемією, які у зв'язку з поганим глікемічним контролем відчують симптоми гіпоглікемії за рівнем глюкози в плазмі $>3,9$ ммоль/л.

Український уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги молодим і дорослим із ЦД1 визначає гіпоглікемію як зниження рівня глюкози в плазмі $<3,9$ ммоль/л у пацієнтів, які отримують цукрознижувальну терапію [13].

У хворих на ЦД розбіжності у встановленні лабораторних критеріїв гіпоглікемії обумовлено тим, що існують безсимптомні гіпоглікемії, або клініка гіпоглікемії виникає на рівні глюкози в крові 4-5 ммоль/л і більше, що надто стосується пацієнтів, які тривало перебувають у стані декомпенсації (за рівнем глікованого гемоглобіну). Крім того, симптоми гіпоглікемії можуть з'являтися внаслідок різкого зниження рівня глюкози в крові, тобто за великої амплітуди глікемії протягом короткого часу [1, 2, 7, 13]. Розвиток гіпоглікемії можуть провокувати блювота, синдром мальабсорбції, підвищення чутливості до інсуліну, тривале фізичне навантаження, вагітність (перший триместр), ранній післяпологовий період, лактація [1, 11].

Гіпоглікемія є клінічним синдромом, основні прояви якого пов'язано з активацією симпатoadреналової системи (гіперсимпатикотонія) та наступним порушенням у центральній нервовій системі (нейроглікопенія) [1, 2, 7].

Перша відповідь на зниження глікемії — це продукція контрінсулярних гормонів. Глюкагон та адреналін є основними гормонами зворотного зв'язку за гіпоглікемії, і підвищення їх секреції починається за глікемії 3,6-3,9 ммоль/л. Метаболічні ефекти глюкагону та адреналіну є миттєвими, вони запускають глікогеноліз у печінці. Глюкагон є найважливішим у регуляції зворотного зв'язку у випадку гострої гіпоглікемії. Якщо нормоглікемія не відновлюється, то за рівнем глюкози в плазмі близько 3,3 ммоль/л виникають симптоми, зумовлені викидом катехоламінів й ацетилхоліну [1, 2].

Активация симпатoadреналової системи проявляється слабкістю, тремором, пітливістю, мідріазом, тахікардією, дратівливістю, тривожністю, відчуттям голоду, нудотою, блюванням, парестезіями. Нейроглікопенічні симптоми зазвичай з'являються за концентрації глюкози близь-

Оригінальні дослідження

ко 2,8 ммоль/л та обумовлюються недостатнім забезпеченням головного мозку глюкозою (слабкість, порушення концентрації, запаморочення, головний біль, порушення координації, порушення зору, утруднена мова, порушення поведінки, емоційна лабільність). За тяжкої гіпоглікемії виникають сплутаність свідомості, судоми, амнезія, кома [1, 2, 11].

Тридцятьма роками ХХ століття було виявлено, що ліквідувати симптоми гіпоглікемії дозволяє хірургічне видалення пухлини підшлункової залози (інсуліноми). Для документації клінічного синдрому гіпоглікемії 1938 року було запропоновано тріаду Whipple, яка включає зазначені вище симптоми гіпоглікемії, низький визначений рівень глюкози в плазмі, зникнення симптомів після нормалізації рівня глюкози. Allen O. Whipple був одним із перших, хто проводив хірургічні втручання на підшлунковій залозі. У своїй статті «Терапія гіперінсулінізму» 1938 року він зауважив, що значна частина людей із симптомами гіпоглікемії, не потребували хірургічного втручання [7, 11]. Критерії O. Whipple більше не використовуються для виправдання хірургічного видалення інсуліном, а набагато частіше застосовуються ендокринологами для реєстрації епізодів гіпоглікемії [11].

Для характеристики глікемії використовують методи точкового визначення рівня глюкози в крові в певний час залежно від мети дослідження. Для вивчення динаміки глікемії за тривалий проміжок часу більш доречним є використання систем тривалого моніторингу глікемії (CGMS), що дозволяють досить точно скласти уявлення про зміни глікемії, виявити причини лабільного перебігу та недостатньої компенсації ЦД, визначити частоту виникнення гіпоглікемії (у тому числі безсимптомних і нічних) та оптимізувати інсулінотерапію [6, 16, 23]. Крім того, графіки багаторазових вимірювань глікемії протягом декількох діб наочно демонструють пацієнтам результати похибок у дієті і небажання підрахунку хлібних одиниць, що сприяє їхній мотивованості та комплаєнтності та надає змогу досягти цільових значень глікемії протягом доби та глікованого гемоглобіну, що у свою чергу дає можливість відстрочити розвиток та прогресування хронічних ускладнень ЦД.

Приховані гіпоглікемії суттєво ускладнюють перебіг ЦД. Найчастіше вони розвиваються вночі, що обумовлено складністю контролю глікемії

під час нічного сну. Нічні та приховані гіпоглікемії можуть проявлятися нічною пітливістю, кошмарними сновидіннями, ранковим головним болем або ж взагалі не супроводжуються клінічними проявами. Основні причини розвитку прихованих нічних гіпоглікемічних станів у хворих на ЦД не відрізняються від загальних причин розвитку гіпоглікемічних станів [17].

Низкою авторів доведено, що епізоди гіпоглікемії супроводжуються подовженням інтервалу QT [6, 11, 18, 27]. Останнім часом в електрокардіології стали активніше розвиватися дослідження в напрямку аналізу дисперсії, варіативності та циркадіанності QT за допомогою холтерівського моніторингу (ХМ). Інтервал QT є відображенням процесів де- та реполяризації міокарда. Клінічно синдром подовженого QT може проявлятися епізодами синкопальних станів, обумовленими нападами поліморфної шлуночкової тахікардії типу torsade de pointes [6, 9, 11]. Тривалість інтервалу QT залежить від частоти серцевих скорочень (ЧСС) і статі пацієнта. Тому використовують не абсолютне, а кориговане значення інтервалу QT (QTc), яке розраховують за формулою Базетта: $QTc = QT \text{ виміряний} / \sqrt{RR}$. Подовження інтервалу QT діагностують у тому випадку, коли тривалість QTc перевищує 0,44 с [6, 10].

Маркером негомогенності процесів реполяризації є дисперсія інтервалу QT (QTd). Це різниця між максимальними та мінімальними значеннями інтервалу QT, виміряними у 12 стандартних відведеннях ЕКГ: $QTd = QT_{\max} - QT_{\min}$. Проте відсутній єдиний погляд на значення верхньої межі нормальних показників дисперсії коригованого інтервалу QT [8].

У хворих на ЦД1 описано синдром «померлого в ліжку» («Dead in bed syndrome», який вперше згадувався 1991 року). Його пов'язують із подовженням QT через гіпоглікемію [11, 25, 27]. Розвиток раптової смерті на тлі гіпоглікемії включає декілька механізмів. Важливою патогенетичною ланкою є розвиток порушення автономної регуляції, пов'язане з частими епізодами гіпоглікемії. Внаслідок цього знижується порогова глікемія, що запускає контрінсулярну відповідь, необхідну для відновлення нормоглікемії на тлі відсутності клінічних симптомів. Такі повторні та тривалі гіпоглікемії справляють проаритмогенну дію, оскільки супроводжуються подовженням інтервалу QT [21, 25].

Інший аритмогенний механізм за гіпоглікемії реалізується також через активацію симпатичної та контрінсулярної систем у відповідь на зниження вмісту глюкози в крові. На цьому тлі підвищується потреба міокарда в кисні, відбувається вазоконстрикція та погіршуються реологічні властивості крові, що на додаток до мікрота макроангіопатій у хворих ЦД призводить до погіршення кровопостачання міокарда.

Зміни тривалості інтервалу QT на тлі гіпоглікемії пов'язано зі зміною тривалості шлуночкової реполяризації. Питання про патогенетичні механізми цього процесу залишається відкритим [5]. Оскільки в умовах гіпоглікемічного клемп-тесту було виявлено зниження рівня калію та підвищення рівня адреналіну в ході контрінсулярної відповіді на гіпоглікемію, вважається, що подовження інтервалу QT виникає внаслідок порушення роботи калієвих іонних каналів і зміни відповіді міокарда на дію катехоламінів [19]. Адреналін, у свою чергу, впливає безпосередньо на кардіоміоцити або опосередковано через β -адренорецептори викликає затримку інактивації вхідних кальцієвих потоків, що також призводить до подовження потенціалу дії. Також певна роль належить кардіальній формі діабетичної автономної нейропатії з порушенням вегетативного забезпечення серцевої діяльності [26, 34].

Тривалий час не вдавалося знайти зв'язок між гіпоглікемією та феноменом раптової смерті. 2010 року описано смерть молодого пацієнта із ЦД1 на тлі дуже низьких показників глюкози в крові під час тривалого моніторингу глікемії [21]. Навіть за відсутності чітких доказів смерті хворих ЦД1 внаслідок розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії на тлі подовженого інтервалу QT поєднання досить частого розвитку гіпоглікемічних станів із появою змін інтервалу QT і підвищений ризик смерті хворих на ЦД порівняно з показником загальної популяції можуть свідчити про високу значущість цього патологічного механізму в структурі смертності цих пацієнтів [6, 10, 33-35].

Варіативність ритму серця (ВРС) є потужним предиктором раптової серцевої смерті як у пацієнтів із серцево-судинною патологією, так і в загальній популяції [28]. Крім того, зниження показників ВРС тісно пов'язано з погіршенням функціонального стану серцево-судинної системи [12, 28, 30, 33].

Робочою групою Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології 1996 року було стандартизовано технології та розроблено рекомендації щодо практичного використання показників ВРС [31]. На оцінці останніх ґрунтується діагностика одного з ускладнень ЦД — автономної нейропатії, яка значно погіршує прогноз у пацієнтів із ЦД. Аналіз ВРС (варіативності інтервалів R-R) використовується сьогодні в усіх серійних системах ХМ [10, 15, 30, 34]. Традиційно вважається, що зміни серцевого циклу від скорочення до скорочення відображають баланс між симпатичними та парасимпатичними впливами на серце [10, 20, 23].

Для оцінки показників ВРС запропоновано безліч методів, які діляться на 6 груп: методи часових характеристик (статистичні та геометричні), методи частотних характеристик, автокореляційні методи, нелінійні методи, методи незалежних компонент, методи математичного моделювання. Основними з них є часовий і спектральний методи [9, 31]. Для визначення параметрів ВРС використовують або тривалі (24 години), або короткострокові (5 хвилин) записи. ВРС зростає зі збільшенням періоду спостереження [31].

Часовий аналіз (Time Domain) засновано на використанні статистичних програм обрахунку значень вибраної кількості інтервалів R-R із наступною клінічною та фізіологічною інтерпретацією результатів. Часові параметри включають розрахункові показники, які безпосередньо не пов'язано з тривалістю окремого циклу. Цей метод дає змогу в простий спосіб виявити пацієнтів зі зниженою ВРС. Усі математичні підходи до часового аналізу ВРС відображають ступінь синусової аритмії [10, 31]. Показники часової ВРС збільшуються зі збільшенням парасимпатичних впливів і знижуються на тлі фармакологічної та хірургічної вагусної блокади або за рахунок стимуляції β -адренорецепторів. Із віком відбувається поступове зниження ВРС, що, певно, пов'язано з тотальним зниженням вегетативного впливу на серцеву діяльність [8].

Спектральний, або частотний аналіз ВРС (Frequency domain) — це розподіл вибірки R-R інтервалів за допомогою швидкого перетворення Фур'є та/або авторегресивного аналізу частотних спектрів різної щільності. Класично за рекомендаціями експертів American College

Оригінальні дослідження

Cardiology та American Heart Association обробляються короткі 5-хвилинні відрізки запису (short-term) [31].

Виділяють 4 основних частотних діапазони: високочастотний (high frequency – HF) – 0,15-0,40 Гц, низькочастотний (low frequency – LF) – 0,04-0,15 Гц, дуже низькочастотний (very low frequency – VLF) – 0,0033-0,04 Гц, наднизькочастотний (ultra low frequency – ULF) – менше від 0,0033 Гц [10, 14, 31]. Крім того, розраховується відношення низькочастотних до високочастотних компонентів (LF/HF), що відображає рівень вагосимпатичного балансу [28].

Обидва зазначені методи доповнюють один одного та є лише різними математичними методами аналізу одного й того самого феномена. Проте перевагою користується метод часового (time domain) аналізу, оскільки його більше відпрацьовано клінічно і він менше залежний від технічних аспектів проведення дослідження. У сучасних системах ХМ в опції оцінки ВРС включено, як правило, обидва методи, що дозволяє комплексно підійти до оцінки всіх фізіологічних і патологічних змін серцевого ритму [8, 31].

За даними літератури, ЦД супроводжується поступовим порушенням автономного нервового контролю. ВРС у цих хворих знижується більше ніж на 21%, ЧСС знижується щороку на 1 уд/хв, що втричі швидше, ніж в осіб здорової популяції. Причому мінімальна ЧСС є значно вищою, ніж у здорових, а максимальна – значно нижчою, відповідно різниця між ЧСС під час сну і в активний період є мінімальною [3, 20, 34, 29]. Ранньою та чутливою ознакою зниження ВРС внаслідок ЦД вважається падіння LF у денний час і HF – у нічний. У хворих на ЦД1 у перші 3-5 років захворювання щільність спектра в HF і LF ділянках є подібною до такої здорових. Надалі зниження абсолютних показників ВРС і показника спектральної потужності у високочастотному діапазоні (HF), а також збільшення відношення LF/HF корелюють із тривалістю ЦД [8, 20, 28].

Низкою авторів проведено аналіз праць, в яких оцінювали ВРС за допомогою холтерівського моніторингу в пацієнтів із ЦД1. Зокрема, за допомогою паралельного моніторингу глікемії та ЕКГ протягом доби визначали вплив гіпоглікемії на тривалість інтервалу QT і показники ВРС у дітей і підлітків із ЦД1. Було обстежено 150 хворих віком від 6 до 18 років. Гіпоглікеміч-

ним вважався епізод глікемії <3,9 ммоль/ глікемії тривалістю щонайменше 20 хвилин. Встановлено вірогідне подовження інтервалу QTc під час епізодів гіпоглікемії та зниження часових показників ВРС [5]. В іншій праці ХМ ЕКГ проводили 63 дітям віком 10-16 років із тривалістю ЦД1 2-10 років. Було отримано зниження як спектральних, так і часових показників ВРС. Причому зниження ВРС відзначено у 18,2% випадків серед дітей із тривалістю ЦД1 менше від 3 років і в 33,3% випадків серед обстежених із тривалістю стажем хвороби понад 3 роки [4]. У праці [9] обстежено 30 хворих на ЦД1 (середній вік 40,1±12,69 року) з тривалістю захворювання 1-26 років. Усім було проведено добовий моніторинг ЕКГ із визначенням спектральних показників ВРС і вегетативні проби, за якими визначали наявність діабетичної автономної кардіоваскулярної нейропатії. Зниження спектральних показників ВРС у цьому дослідженні випереджало зміни показників вегетативних проб [9].

У дослідженні [24] вивчали показники ВРС під час нічних гіпоглікемії у хворих на ЦД1. Обстежено 27 дорослих (середній вік 28±6 років), тривалість ЦД – 1-30 років, без серцево-судинних захворювань в анамнезі, рівень HbA1c склав 8,0%. Показники глікемії визначали за допомогою CGMS. Гіпоглікемічним вважали епізод глікемії <3,5 ммоль /л тривалістю щонайменше 20 хвилин. Отримано висновки, що спонтанна гіпоглікемія не справляє ніякого впливу на серцевий ритм. Під час гіпоглікемії часовий показник SDNN15 мав несуттєву тенденцію до зниження, хоча низькочастотний компонент ВРС значно зменшувався.

Усі наведені дослідження свідчать, що гіпоглікемічні епізоди безпосередньо впливають на часові та частотні показники ВРС, тому необхідність проведення холтерівського моніторингу хворим на ЦД є обґрунтованою, оскільки саме зниження ВРС передуює розвитку клінічно значущих порушень серцевої діяльності.

Висновок

Узагальнюючи вищезазначене, можна дійти висновку, що подальше вивчення впливу показників та амплітуди глікемії, а також частоти виникнення гіпоглікемії на тривалість інтервалу QT і показники ВРС за допомогою сучасних

систем холтерівського моніторингу з автоматичним аналізом QT і QTc із паралельним визначенням рівня глюкози в крові за допомогою систем тривалого моніторингу глікемії є надзвичайно актуальним і перспективним у хворих на ЦД1, оскільки дозволить зменшити кількість ускладнень, пов'язаних із відсутністю компенсації діабету, визначити додаткові чинники ризику порушення серцевої діяльності та запобігти виникненню фатальних серцево-судинних ускладнень у цих хворих.

Список використаної літератури

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. — М.: МИА, 2008. — 752 с. (Balabolkin M.I., Klebanova Ye.M., Kreminskaya V.M. Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases. — М.: МИА, 2008. — 752 p.).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18, № 1S. — 112 с. (Dedov I.I., Shestakova M.V. Standards of specialized diabetes care (7th edition) // Sakharnyy diabet. — 2015. — Vol. 18, № 1S. — 112 p.).
3. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. — 2014. — № 2. — С. 76-82. (Klimontov V.V., Myakina N.E. The variability of blood glucose in diabetes mellitus: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications // Sakharnyy diabet. — 2014. — № 2. — P. 76-82).
4. Кожевникова К.В., Малюжинская Н.В., Полякова О.В. Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа // Молодой ученый. — 2016. — № 9. — С. 387-390. (Kozhevnikova K.V., Malyuzhinskaya N.V., Polyakova O.V. The role of Holter ECG in the diagnosis of diabetic autonomic cardiac neuropathy in children with type 1 diabetes // Molodoy uchenyy. — 2016. — № 9. — P. 387-390).
5. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторировании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. — 2013. — № 4. — С. 66-71. (Laptev D.N., Ryabykina G.V. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia, registered with prolonged ECG monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes // Sakharnyy diabet. — 2013. — № 4. — P. 66-71).
6. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // Сахарный диабет. — 2012. — № 1. — С. 25-30. (Laptev D.N., Shmushkovich I.A. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia // Sakharnyy diabet. — 2012. — № 1. — P. 25-30).
7. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2010. — № 3. — С. 46-50. (Mayorov A. Yu., Mel'nikova O.G. Clinical and psychological aspects of hypoglycemia in diabetes // Sakharnyy diabet. — 2010. — № 3. — P. 46-50).
8. Макаров Л.М. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. — 2014. — Т. 2, № 106. — С. 6-71. (Makarov L.M. Russian National recommendations on the use of Holter monitoring techniques in clinical practice // Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. — 2014. — Vol. 2, № 106. — P. 6-71).
9. Мухарямов Р.Р., Маянская С.Д., Валева Ф.В., Мангушева М.М., Бареева Л.Т., Латыпова Н.Г. Диагностика нарушений вариабельности сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа // Практическая медицина. — 2014. — Т. 1, № 4(80). — С. 83-87. (Mukharyamov R.R., Mayanskaya S.D., Valeeva F.V., Mangusheva M.M., Bareeva L.T., Latypova N.G. Diagnosis of disorders of heart rate variability in patients with type 1 diabetes // Prakticheskaya meditsina. — 2014. — T. 1, № 4(80). — P. 83-87).
10. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии: учебное пособие. — М.: МИА. — 2012. — 560 с. (Orlov V.N. Guidance on electrocardiography: a manual. М.: МИА. — 2012. — 560 p.).
11. Погорелова А.С. Гипогликемия как фактор внезапной смерти // Эндокринология. — 2016. — № 4. — С. 9699. (Pogorelova A.S. Hypoglycemia as a factor in the sudden death // Endokrinologiya. — 2016. — № 4. — P. 9699).
12. Українська база медико-статистичної інформації [Електронний ресурс]: за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» за 2014 рік. — Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports/html>. (Ukrainian base of medical and statistical information [electronic resource]: According to SE «Center for Health Statistics Ministry of Health of Ukraine» in 2014. — Access: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports/html>.)
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих. Наказ МОЗ від 29. 12. 2014 № 1021. (The unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Type 1 diabetes in young people and adults. Order of the Ministry of Health 29. 12. 2014 № 1021)
14. Anaruma C.P., Ferreira M., Sponton C.H., Delbin M.A., Zanesco A. Heart rate variability and plasma biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus: Effect of a bout of aerobic exercise // Diabetes Res Clin Pract. — 2016. — Vol. 111. — P. 19-27.
15. Koivikko M.L., Tulppo M.P., Kiviniemi A.M., Kallio M.A., Perkiömäki J.S., Salmela P.I., Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Autonomic cardiac regulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35, № 7. — P. 1585-1590.
16. Cichosz S.L., Frystyk J., Hejlesen O.K., Tarnow L., Fleischer J. A novel algorithm for prediction and detection of hypoglycemia based on continuous glucose monitoring and heart rate variability in patients with type 1 diabetes // Diabetes Sci Technol. — 2014. — Vol. 8, № 4. — P. 731-737.
17. Cichosz S.L., Tarnow L., Fleischer J. Combining information of autonomic modulation and CGM measurements enables prediction and improves detection of spontaneous hypoglycemic events // Diabetes Sci. Technol. — 2015. — Vol. 9, № 1. — P. 132-137.
18. Clayton D., Woo V., Yale J.F. Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee // Can. J. Diabetes. — 2013. — Vol. 37. — P. 69-71.
19. Galli-Tsinopoulou A., Chatzidimitriou A., Kyrgios I., Rousso I., Varlamis G., Karavanaki K. Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a sixfold greater risk for prolonged QTc interval // Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 27, № 3-4. — P. 237-243.
20. Guzik P., Piskorski J., Contreras P., Migliaro E.R. Asymmetrical properties of heart rate variability in type 1 diabetes // Clin. Auton. Res. — 2010. — Vol. 20, № 4. — P. 255-257.
21. Hsieh A., Twigg S. M. The enigma of the dead-in-bed syndrome: challenges in predicting and preventing this devastating complication of type 1 diabetes // J. Diabetes Complications. — 2014. — Vol. 28, № 5. — P. 585-587.
22. Seaquist E.R., Anderson J., Childs B., Cryer P., Dagogo-Jack S., Fish L., Heller S.R., Rodriguez H., Rosenzweig J., Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, № 5. — P. 1384-1395.
23. Jensen M.H., Christensen T.F., Tarnow L., Seto E., Dencker Johansen M., Hejlesen O.K. Real-time hypoglycemia detection from continuous glucose monitoring data of subjects with type 1 diabetes // Diabetes Technol. Ther. — 2013. — Vol. 15, № 7. — P. 1-6.
24. Koivikko M.L., Tulppo M.P., Kiviniemi A.M., Kallio M.A., Perkiömäki J.S., Salmela P.I., Juhani Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Autonomic cardiac regulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35, № 7. — P. 1585-1590.
25. Luna J., Gilliland M.G., Hewan-Lowe K.O., Tanenberg R.J. Postmortem diagnosis of diabetic ketoacidosis presenting as the

Оригінальні дослідження

- «dead-in-bed syndrome» // *Endocr. Pract.* — 2014. — Vol. 20, № 7. — P. 123-125.
26. Parekh B. The mechanism of dead-in-bed syndrome and other sudden unexplained nocturnal deaths // *Curr. Diabetes Rev.* — 2009. — Vol. 4, № 5. — P. 210-215.
 27. Gruden G., Giunti S., Barutta F., Chaturvedi N., Witte D.R., Tricarico M., Fuller J.H., Cavallo Perin P., Bruno G. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35, № 1. — P. 125-127.
 28. Jaiswal M., Fingerlin T.E., Urbina E.M., Wadwa R.P., Talton J.W., D'Agostino R.B. Jr, Hamman R.F., Daniels S.R., Marcovina S.M., Dolan L.M., Dabelea D. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 157-162.
 29. Tang M., Donaghue K.C., Cho Y.H., Craig M.E. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — Vol. 14, № 4. — P. 239-248.
 30. Tannus L.R., Drummond K.R., Clemente E.L., da Matta Mde F., Gomes M.B. Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in persons with type 1 diabetes // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2014. — Vol. 25. — P. 191.
 31. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93. — P. 1043-1065.
 32. Umpierrez G., Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 12, № 4. — P. 222-232.
 33. Uysal F., Ozboyaci E., Bostan O., Saglam H., Semizel E., Cil E. Evaluation of electrocardiographic parameters for early diagnosis of autonomic dysfunction in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus // *Pediatr. Int.* — 2014. — Vol. 56, № 5. — P. 675-680.
 34. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammations and cardiovascular disease // *Diabetes Invest.* — 2013. — Vol. 4. — P. 4-18.
 35. Watters K., Munro N., Feher M. QTc prolongation and diabetes therapies // *Diabet. Med.* — 2012. — Vol. 29, № 3. — P. 290-292.

(Надійшла до редакції 31.01.2017 р.)

Диагностика изменений сердечно-сосудистой деятельности под влиянием гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Н.О. Перцева, Е.И. Мошенец

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. Проведен обзор литературы по проблеме влияния гипогликемических состояний как довольно частых и опас-

ных осложнений сахарного диабета 1-го типа на сердечную деятельность. Рассмотрены преимущества контроля стабильности гликемии с помощью систем длительного мониторинга гликемии. Обращено внимание на возможность оценки изменений состояния сердечно-сосудистой системы с помощью определения длины QT- интервала и вычисления временных и частотных параметров variability ритма сердца по данным холтеровского мониторинга. Указанные методики позволяют выявить потенциальные группы риска среди пациентов с сахарным диабетом, особенно с частыми гипогликемиями, и дают возможность контролировать вегетативное обеспечение сердечной деятельности, а также предупреждать возникновение фатальных аритмий на фоне гипогликемических состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, гипогликемия, интервал QT, variability сердечного ритма.

Diagnostic of changes of cardiovascular activity under the influence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes

N.O. Pertseva, K.I. Moshenets

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Summary. Scientific medical literature on the effect of hypoglycemic states, as frequent and dangerous complications of type 1 diabetes, on cardiac function was reviewed. The advantages of stability glycaemic control using continuous monitoring systems for glycaemia. The possibility of evaluating the changes in the cardiovascular system by determining the length of the QT- interval and calculating the domain and frequency of the heart rate variability parameters according to Holter monitoring was considered. These techniques make it possible to identify the potential risk groups among diabetic patients, especially those with frequent hypoglycemia and allow to control the vegetative heart activity, as well as prevent the occurrence of fatal arrhythmias in the background of hypoglycemic states.

Keywords: type 1 diabetes, hypoglycemia, QT interval, heart rate variability.