



Проф. Л.С. Бабінець, асп. О.В. Редьква

Тернопільський національний медичний університет імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України

Кафедра загальної практики – сімейної медицини

Аналіз взаємозв'язків параметрів автономної нервової системи і клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні із хронічним панкреатитом

Висока мінливість серцевого ритму є показником адекватної діяльності парасимпатичного компонента автономної нервової системи (АНС), а активація симпатичної нервової системи з подальшим зниженням варіабельності серцевого ритму (ВСР) відбувається як реакція на подразник [1]. Зараз активно досліджується можливий взаємозв'язок між функцією АНС і цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) [2]. Науковцями встановлено наявність зниження ВСР як прояву дисбалансу АНС вже на етапі переддіабету [3]. Дисбаланс АНС також згадується дослідниками як одна із можливих причин екскреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті (ХП), що важливо враховувати при плануванні комплексного лікування [4].

Досі не до кінця з'ясовано, яке ж із даних захворювань є первинне при їх коморбідному перебігу — ЦД2 чи ХП, але вони точно є взаємообтяжливими [5-8]. При ЦД2 симптоми ХП можуть відрізнитися від типового перебігу, тому вважали за доцільне більш детально їх дослідити. Для оцінки вираженості симптомів порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) обрали опитувальник The gastrointestinal symptom rating scale (GSRS), враховуючи його надійність, прийнятну валідність у багатонаціональних клінічних дослідженнях та відносну простоту [9-11].

Досліджень особливостей функціонального стану АНС у пацієнтів із поєднаним перебігом ЦД2 і ХП, а також можливих взаємозв'язків між проявами порушень ШКТ та функцією АНС не було знайдено, що й мотивувало до проведення даного дослідження.

Мета: оцінити функціональний стан досліджених параметрів автономної нервової системи, встановити наявність і глибину можливих взаємозалежностей між ними і шлунково-кишковими симптомами за опитувальником GSRS у пацієнтів із

цукровим діабетом 2 типу із супутнім хронічним панкреатитом.

Матеріали і методи: У дослідження включили 88 пацієнтів із ЦД2 із супутнім ХП середнім віком ($58,50 \pm 1,32$) років. У контрольну групу увійшли 23 особи середнім віком ($56,39 \pm 1,34$) років без жодних скарг на стан здоров'я і змін при об'єктивному та лабораторно-інструментальному дослідженні. У групах порівняння вік учасників був статистично співставним.

Верифікацію діагнозів проводили за діючими наказами МОЗ України: ЦД2 — згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 року № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» та наказом МОЗ України від 24.07.2024 № 1300 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих», ХП — згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит», затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10.09.2014 № 638, а також Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Хронічний панкреатит», затвердженим наказом МОЗ № 1204 від 04.07.2023 року і клінічною настановою, заснованою на доказах «Хронічний панкреатит», затвердженою наказом МОЗ України від 18.12.2020 року № 1908 (у редакції наказу МОЗ України від 25.01.2023 року № 145).

Для дослідження функціонального стану АНС провели оцінку ВСР із використанням діагностичного електрокардіографічного комплексу CARDIO (Україна). Пацієнту спочатку записували кардіоін-

тервалографію протягом 2 хвилин у стані спокою лежачи після 10 хвилин відпочинку, а потім ще 2 хвилини — під час виконання ортостатичної проби. Серед отриманих показників для подальшого аналізу обрали:

- стандартне відхилення величин нормалізованих (шляхом видалення екстрасистол) інтервалів R-R (standard deviation of NN, (SDNN)) — показує сумарний ефект автономної регуляції кровообігу;
- загальну потужність спектру (total power (TP)) — показує сумарний абсолютний рівень активності регуляторних систем;
- співвідношення LF/HF ratio (LF/HF) — відношення LF (low frequency band) — величини діапазону низьких частот до HF (high frequency band) — величини діапазону високих частот — вважається показником балансу активності парасимпатичного і симпатичного відділів АНС.

Також пацієнти давали відповіді на 15 запитань із опитувальника GSRs щодо свого самопочуття та вираженості шлунково-кишкових симптомів протягом останнього тижня. Шляхом підрахунків згідно із описаним алгоритмом отримали значення наступних шкал: абдомінальний біль (АБ), рефлюкс-синдром (РС), діарейний синдром (ДС), синдром диспепсії (СД), синдром закрепів (СЗ) і сумарний бал (СБ) [12].

Критерії включення у дослідження: повнолітні пацієнти жіночої та чоловічої статі, ЦД2 легкого або середнього ступеня тяжкості у стадії компенсації чи субкомпенсації із нормальним або підвищеним вмістом С-пептиду у крові, яким достатньо прийому метформіну в індивідуально підібраній дозі для компенсації цукрового діабету, можливість хворого виконувати всі вказівки згідно із дизайном дослідження. Всі пацієнти були ознайомлені із планом дослідження і підписали інформовану згоду для участі згідно із протоколом №74, затвердженим Етичним комітетом Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: гострі і загострення хронічних захворювань, а також порушення ритму та інші стани, з необхідністю прийому β-блокаторів, суб- і декомпенсація життєво важливих органів, у т.ч. гострий інфаркт міокарда та нестабільна ішемічна хвороба серця, гострі хірургічні стани та оперативні втручання менше місяця тому, аневризми черевного відділу аорти, вірусні гепатити в активній фазі та цироз, ниркова недостатність, онкологічні і гематологічні захворювання, вагітність, психічні розлади, знижений рівень С-пептиду, ЦД 1 типу, інсулінозалежний ЦД.

Результати подані у вигляді ($M \pm SE$ mean), де M — середнє арифметичне, SE mean — середнє квадратичне відхилення середнього арифметичного. Розподіл даних на нормальність перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі для перевірки наявності та визначення глибини кореляційного зв'язку визначали коефіцієнт кореляції

Пірсона, при відмінному від нормального — коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Глибину кореляційного зв'язку оцінювали згідно із шкалою Чеддока: при $r=0$ — кореляційний зв'язок відсутній, при $0 < r < 0,30$ — слабкий, при $0,30 \leq r \leq 0,49$ — помірний, при $0,50 \leq r \leq 0,69$ — значний, при $0,70 \leq r \leq 0,89$ — сильний, при $r \geq 0,90$ — дуже сильний, близький до функціонального зв'язку.

Результати дослідження

Значення SDNN у пацієнтів із ЦД2 та супутнім ХП становило ($35,51 \pm 1,16$) мс, TP — ($2145,34 \pm 11,70$) мс², що на 30,19% і 29,20% достовірно нижче, ніж такі у контрольній групі, $p < 0,01$. Виявлені зміни свідчать про посилення активації симпатичних впливів АНС і зниження загальної ВСР. Значення коефіцієнта LF/HF у групі пацієнтів із ЦД2 та ХП становило ($2,39 \pm 0,03$) ум.од., що на 58,12% більше, ніж аналогічний у групі контролю, $p < 0,01$, що свідчить про зниження парасимпатичних впливів і тим самим ще більше посилює відносно симпатикотонію.

У результаті проведеного кореляційного аналізу було встановлено наявність достовірної взаємозалежності різної сили між усіма шкалами та сумарним балом опитувальника GSRs із параметрами ВСР (дані у табл.1).

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між вираженістю симптомів порушення ШКТ та показниками ВСР у пацієнтів із ЦД2 та супутнім ХП

Шкала GSRs	Параметр ВСР		
	SDNN	TP	LF/HF
АБ	$r=-0,335$ $p<0,01$	$r=-0,472$ $p<0,00001$	$r=0,272$ $p<0,05$
РС	$r=-0,418$ $p<0,0001$	$r=-0,417$ $p<0,0001$	$r=0,348$ $p<0,01$
ДС	$r=-0,393$ $p<0,001$	$r=-0,437$ $p<0,0001$	$r=0,260$ $p<0,05$
СД	$r=-0,278$ $p<0,05$	$r=-0,445$ $p<0,0001$	$r=0,239$ $p<0,05$
СЗ	$r=-0,515$ $p<0,00001$	$r=-0,479$ $p<0,00001$	$r=0,284$ $p<0,01$
СБ	$r=-0,430$ $p<0,0001$	$r=-0,514$ $p<0,00001$	$r=0,312$ $p<0,01$

Примітка:

r — ступінь кореляції між параметрами ВСР та GSRs у групах порівняння;

p — достовірність кореляційного зв'язку між параметрами.

Встановлено наявність слабого оберненого кореляційного зв'язку між значенням SDNN та значенням шкали СД, помірного оберненого — між значенням SDNN зі значенням шкал АБ, РС, ДС і СБ опитувальника GSRs. Значний обернений кореляційний зв'язок виявлено між показником SDNN та значенням шкали СЗ. Помірний обернений коре-

ляційний зв'язок було виявлено між значенням ТР та шкалами АБ, РС, ДС, СД, СЗ, а значний обернений — між ТР і СБ. Слабкий прямий зв'язок встановлено між значенням коефіцієнта LF/HF та значенням шкал АБ, ДС, СД, СЗ, помірний прямий між значенням коефіцієнта LF/HF та значенням шкал РС та СБ.

Висновки

Було встановлено наявність посилення активації симпатичних впливів АНС на 30,19% і зниження загальної ВСР на 29,20%, а також зниження впливу парасимпатичного компонента АНС на 58,12% із посиленням відносної симпатикотонії у пацієнтів із ЦД2 та ХП.

Проведений кореляційний аналіз констатував статистично достовірну залежність клінічних проявів від глибини порушення ВСР: наявність оберненого взаємозв'язку від слабкої до значної сили між ступенем прояву симптомів порушення ШКТ та зниженими SDNN і ТР як ознаками активації симпатичних впливів АНС та зниження загальної ВСР, а також прямого взаємозв'язку від слабкої до помірної сили з підвищеним значенням коефіцієнта LF/HF як ознакою зниження парасимпатичного компонента АНС з подальшим посиленням відносної симпатикотонії.

Список використаної літератури

1. Hufnagel C, Chambres P, Bertrand PR, Dutheil F. The Need for Objective Measures of Stress in Autism. *Front Psychol*. 2017;8:64. doi:10.3389/fpsyg.2017.00064
2. Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, Atilgan D, Yilmaz MT, Guven O. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res*. 2006 May-Jun;34(3):291-6. doi: 10.1177/147323000603400308. PMID: 16866023.
3. Coopmans C, Zhou TL, Henry RMA, Heijman J, Schaper NC, Koster A, Schram MT, van der Kallen CJH, Wesselius A, den Engelsman RJA, Crijns HJGM, Stehouwer CDA. Both Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Lower Heart Rate Variability: The Maastricht Study. *Diabetes Care*. 2020 May;43(5):1126-1133. doi: 10.2337/dc19-2367. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161051.
4. Sangnes DA, Sandvik Bergmann E, Moss RM, Engjom T, Sjøteland E. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(10):1222-1228. doi:10.1080/00365521.2021.1957496
5. Журавльова Л. В., Шеховцова Ю.О., Арсеньев О. В.. Діагностичні маркери та спосіб прогнозування розвитку хронічного панкреатиту при цукровому діабеті 2-го типу *Международный эндокринологический журнал*, № 3(67) 2015
6. Lin CH, Yeh NC, Wang JJ, Ho CH, Her SH, Tsay WI, Chien CC. Effect of Chronic Pancreatitis on Complications and Mortality in DM Patients: A 10-year Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgaa035. doi: 10.1210/clinem/dgaa035. PMID: 31974550.
7. Greer JB, Greer P, Sandhu BS, et al. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(3):387-399. doi:10.1002/ncp.10186
8. Бабінець Л.С., Захарчук У.М., Підручна С.Р., Шевченко Н.О. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності із цукровим діабетом (калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз) // *Сімейна медицина*. — 2018. — № 1 (75). — С. 91–94.
9. Бабінець Л.С. Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у поєднанні з вегетативною дисфункцією / Л. С. Бабінець, З. І. Сабат // *Гастроентерологія*. — 2019. — Т. 53, № 1. — С. 21–25.
10. Саламадзе О.О., Оцінка якості життя пацієнтів із коморбідністю гіпотиреозу і хронічного панкреатиту / О. О. Саламадзе, Л. С. Бабінець // *сімейна медицина. Європейські практики*. — 2023. — №1(103) С. 57–59.
11. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:12. Published 2008 Jan 31. doi:10.1186/1477-7525-6-12
12. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS-a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1988;33(2):129-134. doi:10.1007/BF01535722.

Аналіз взаємозв'язків параметрів автономної нервової системи і клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні із хронічним панкреатитом

Проф. Л.С. Бабінець, асп. О.В. Редьква

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
Кафедра загальної практики – сімейної медицини

Резюме. Зараз активно досліджується можливий взаємозв'язок між функцією автономної нервової системи (АНС) цукровим діабетом 2 типу (ЦД2). Дисбаланс АНС також згадується дослідниками як одна із можливих причин екскреторної недостатності підшлункової залози, в тому числі і при хронічному панкреатиті (ХП). При ЦД2 прояви симптомів ХП можуть відрізнятися від типового перебігу, тому вважали за доцільне більш детально їх вивчити.

Мета: оцінити функціональний стан деяких параметрів автономної нервової системи, встановити наявність та силу можливих взаємозалежностей між параметрами АНС та ступенем проявів шлунково-кишкових симптомів згідно із значеннями шкал опитувальника GSRS у пацієнтів із ЦД2 та супутнім ХП. Матеріали і методи: у дослідження включили 88 пацієнтів із ЦД2 із супутнім ХП. Контрольну групу склали 23 здорових осіб. Стан АНС оцінили за результатами визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою діагностичного електрокардіографічного комплексу CARDIO (Україна). Серед визначених параметрів ВСР детально проаналізували наступні: standard deviation of NN, (SDNN) – стандартне відхилення величин нормалізованих інтервалів R-R; total power (TP) – загальна потужність спектру; LF/HF ratio (LF/HF) – співвідношення величини діапазону низьких частот LF (low frequency band) до величини діапазону високих частот HF (high frequency band). Вираженість симптомів порушення ШКТ за останній тиждень оцінили за допомогою опитувальника The gastrointestinal symptom rating scale (GSRS), внаслідок чого отримали значення наступних шкал: абдомінальний біль (АБ), рефлюкс-синдром (РС), діарейний синдром (ДС), синдром диспепсії (СД), синдром закрепів (СЗ) і сумарний бал (СБ).

Результати дослідження та їх обговорення: встановлено наявність посилення активації симпатичних впливів АНС на 30,19% та зниження загальної ВСР на 29,20%, опираючись на нижчі, ніж у контрольній групі значення SDNN і TP. Вплив парасимпатичного компонента АНС також був знижений на 58,12%, згідно з нижчим ніж у контрольній групі значенням LF/HF із наступним посиленням відносної симпатикотонії у пацієнтів із ЦД2 та ХП. Проведений кореляційний аналіз довів наявність оберненого взаємозв'язку від слабкої до значної сили між ступенем прояву симптомів порушення ШКТ та ознаками активації симпатичних впливів АНС та зниження загальної ВСР у вигляді знижених SDNN і TP, а також прямого взаємозв'язку від слабкої до помірної сили з ознакою зниження парасимпатичного компоненту АНС у вигляді підвищеного значення коефіцієнта LF/HF, що є ознакою поглиблення відносної симпатикотонії.

Висновок. Проведений кореляційний аналіз констатував статистично достовірну залежність клінічних проявів від глибини порушення ВСР: наявність оберненого взаємозв'язку від слабкої до значної сили між ступенем прояву симптомів порушення ШКТ та зниженими SDNN і TP як ознаками активації симпатичних впливів АНС та зниження загальної ВСР, а також прямого взаємозв'язку від слабкої до помірної сили з підвищеним значенням коефіцієнта LF/HF як ознакою зниження парасимпатичного компоненту АНС з подальшим посиленням відносної симпатикотонії.

Ключові слова. Цукровий діабет 2 типу; хронічний панкреатит; автономна нервова система; коморбідність; підшлункова залоза.

Analysis of the relationship between the parameters of the autonomic nervous system and the clinical course of type 2 diabetes mellitus in combination with chronic pancreatitis

Prof. L. S. Babinets, asp. O. V. Redkva

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine

Abstract. Currently, the possible relationship between the function of the autonomic nervous system (ANS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is being actively studied. ANS imbalance is also mentioned by researchers as one of the possible causes of excretory insufficiency of the pancreas, including in chronic pancreatitis (CP). In

T2DM, the manifestations of CP symptoms may differ from the typical course, so it was considered advisable to study them in more detail.

Purpose: to assess the functional state of some parameters of the autonomic nervous system, to establish the presence and strength of possible interdependencies between ANS parameters and the degree of manifestations of gastrointestinal symptoms according to the values of the GSRS questionnaire scales in patients with DM2 and concomitant CP.

Materials and methods: 88 patients with DM2 with concomitant CP were included in the study. The control group consisted of 23 healthy individuals. The state of the ANS was assessed according to the results of determining heart rate variability (HRV) using the diagnostic electrocardiographic complex CARDIO (Ukraine). Among the determined HRV parameters, the following were analyzed in detail: standard deviation of NN, (SDNN) – standard deviation of the values of normalized R-R intervals; total power (TP) – total spectrum power; LF/HF ratio (LF/HF) – the ratio of the value of the low frequency range LF (low frequency band) to the value of the high frequency range HF (high frequency band). The severity of gastrointestinal symptoms over the past week was assessed using the gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) questionnaire, resulting in the following scales: abdominal pain (AB), reflux syndrome (RS), diarrhea syndrome (DS), dyspepsia syndrome (SD), constipation syndrome (CS) and total score (SS).

Research results and their discussion: an increase in the activation of sympathetic influences of the ANS by 30.19% and a decrease in total HRV by 29.20% were found, based on lower than in the control group values of SDNN and TP. The influence of the parasympathetic component of the ANS was also reduced by 58.12%, according to lower than in the control group values of LF/HF with subsequent increase in relative sympathicotonia in patients with DM2 and CP. The correlation analysis demonstrated the presence of an inverse relationship from weak to significant strength between the degree of manifestation of symptoms of gastrointestinal disorders and signs of activation of sympathetic influences of the ANS and a decrease in total HRV in the form of reduced SDNN and TP, as well as a direct relationship from weak to moderate strength with a sign of a decrease in the parasympathetic component of the ANS in the form of an increased value of the LF/HF coefficient, which is a sign of deepening relative sympathicotonia.

Conclusion. The correlation analysis conducted established a statistically significant dependence of clinical manifestations on the depth of HRV impairment: the presence of an inverse relationship from weak to significant strength between the degree of manifestation of symptoms of gastrointestinal disorders and reduced SDNN and TP as signs of activation of sympathetic influences of the ANS and a decrease in total HRV, as well as a direct relationship from weak to moderate strength with an increased value of the LF/HF ratio as a sign of a decrease in the parasympathetic component of the ANS with subsequent increase in relative sympathicotonia.

Key words. Type 2 diabetes mellitus; chronic pancreatitis; autonomic nervous system; comorbidity; pancreas

Контактна інформація: Бабінець Лілія Степанівна,
докторка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46022, м. Тернопіль, тел. 067-352-07-43; lilyababinets@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>

Стаття до редакції надійшла 20.01.2025 р.