

# Регуляторные паттерны в оценке функционального состояния организма детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа



В.Г. Майданник<sup>1</sup>, Л.С. Файнзильберг<sup>2</sup>,  
К.Б. Дуккарт<sup>2</sup>, А.А. Морозик<sup>1</sup>,  
А.С. Кондратюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup> Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН и МОН Украины, Киев

**Цель работы** — дальнейшее изучение оригинального метода оценки функционального состояния организма детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа.

**Материалы и методы.** Обследовано 23 ребенка с СД 1 типа и 22 практически здоровых школьника. Исследования проводили с помощью диагностического комплекса ФАЗАГРАФ®. Вычисляли показатели электрокардиограммы (ЭКГ) и вариабельности ритма сердца (ВРС) в состоянии покоя, на высоте нагрузки и в период релаксации, которые образуют пять классов характерных паттернов. Определяли распределения паттернов в группах.

**Результаты и обсуждение.** Для показателей АМо и ИН доминантные паттерны класса «Минимум», а для SDNN и RMSSD — класса «Максимум». У 26,1 % больных детей наблюдали атипичные паттерны «Минимум» для показателя SDNN и у 43,5 % — для показателя RMSSD. Нетипичная реакция на нагрузку для показателя pNN50 у больных встречалась в 56,5 % случаев, в то время как у здоровых только в 9,5 % случаев ( $p = 0,95$ ).

Для показателя симметрии зубца T ( $\beta_T$ ) у 26,1 % детей с СД 1 типа выявлены атипичные паттерны «Возрастание» по сравнению с 14,3 % здоровых детей. Подобная реакция наблюдалась и для показателя стандартного квадратичного отклонения симметрии зубца T (СКО  $\beta_T$ ).

**Выводы.** Выявление атипичных паттернов, характеризующих динамику показателей ВРС и ЭКГ в результате пробы с физической нагрузкой, у детей и подростков с СД 1 типа можно считать статистически значимым диагностическим маркером дисфункции миокарда.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, функциональное состояние организма, адаптационно-приспособительные реакции, дисфункция миокарда, симметрия зубца T, ФАЗАГРАФ®.

Известно, что изучение функционального состояния организма (ФСО) важно для определения уровня здоровья детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа с позиции приспособительной деятельности [7]. С целью оценки ФСО используют анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), который позволяет оценить активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [2, 13]. Кроме того, на сегодня функционально-резервные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС)

ребенка наиболее часто определяют с помощью специального теста — пробы Руфье, базирующейся на подсчете частоты сердечных сокращений (ЧСС) [14].

Однако в последнее время в отношении оценки полученных данных тестирования имеются разночтения [5]. Проведение более сложных, но показательных функциональных тестов у детей остается ограниченным, в основном из-за недостаточного материально-технического обеспечения государственных лечебно-профилактических учреж-

Стаття надійшла до редакції 22 грудня 2017 р.

дений и невозможности проведения обследования в условиях скрининга.

Учитывая неоднозначность трактовки результатов пробы Руфье и невозможность массового проведения функциональных проб, актуальным на сегодня остается поиск новых методов оценки адаптационно-приспособительной реакции организма у детей и подростков, а также изучение инновационных и более достоверных маркеров дисфункции миокарда, особенно в условиях скрининга.

**Цель работы** — дальнейшее изучение ФСО детей и подростков с СД 1 типа.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

Выявить типичные реакции детей и подростков с СД 1 типа на физическую нагрузку.

Определить маркеры дисфункции миокарда при СД 1 типа у детей и подростков на основании анализа адаптационно-приспособительных возможностей организма.

Оценить диагностическую значимость выявленных маркеров дисфункции миокарда с точки зрения использования их для скрининга среди детей и подростков с СД 1 типа.

## Материалы и методы

Обследовано 23 ребенка с СД 1 типа 7–16 лет (средний возраст  $(11,0 \pm 3,9)$  года), которые находились на стационарном лечении в Городском эндокринологическом отделении Детской клинической больницы № 6 г. Киева. Группу контроля составили 22 практически здоровых школьника г. Киева 7–15 лет (средний возраст  $(11,0 \pm 4,4)$  года).

Исследования проводили с помощью портативного кардиодиагностического комплекса ФАЗАГРАФ® (Украина), реализующего оригинальную информационную технологию обработки электрокардиограммы (ЭКГ) на фазовой плоскости [8, 11]. Комплекс обеспечивает удобство регистрации сигнала первого стандартного отведения с помощью специального сенсора с пальцевыми электродами и позволяет автоматически определить три группы показателей:

$$x_i^{(1)}, x_i^{(2)}, x_i^{(3)}, i=1, \dots, N, \quad (1)$$

которые вычисляют в состоянии покоя  $x_i^{(1)}$ , сразу после дозированной нагрузки  $x_i^{(2)}$  и после трехминутного отдыха после завершения нагрузки  $x_i^{(3)}$ , где  $N$  — общее количество показателей.

В качестве показателей (1) анализировали традиционные и оригинальные параметры одноканальной ЭКГ и ВРС, в том числе:

- ЧСС (за 1 мин) — средняя частота сердечных сокращений;
- $MN$  (мс) — средняя продолжительность нормального кардиоинтервала;
- $A_P, A_Q, A_R, A_S, A_T$  (мВ) — соответственно амплитуды зубцов  $P, Q, R, S, T$ ;
- $\Delta_Q$  (мс) — продолжительность зубца  $Q$ ;

- $\Delta_{PQ}, \Delta_{QT}$  (мс) — соответственно продолжительности интервалов  $PQ$  и  $QT$ ;
- $\delta_{ST}$  (мВ) — смещение вниз (депрессия) или вверх (элевация) сегмента  $ST$  относительно изоэлектрической линии;
- $\beta_T$  (ед.) — симметрия зубца  $T$  на фазовой плоскости;
- $CKO \beta_T$  (ед.) — среднеквадратическое отклонение симметрий зубцов  $T$  на последовательности зарегистрированных циклов ЭКГ;
- $S_{PR}$  и  $S_{TR}$  (ед.) — отношения площадей зубцов  $P$  к  $R$  и  $T$  к  $R$  соответственно.

В качестве показателей ВРС использовали статистические и спектральные показатели ритмограммы, в том числе:

- $SDNN$  (мс) — среднеквадратическое отклонение продолжительностей нормальных  $RR$ -интервалов;
- $RMSSD$  (мс) — квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов;
- $pNN50$  (%) — процент пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс от общего числа кардиоинтервалов в массиве;
- $CV$  (%) — коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов;
- $Mo$  (мс) — мода ритмограммы;
- $AMo$  (%) — амплитуда моды ритмограммы;
- $MxDMn$  (мс) — разность между максимальным и минимальным значениями нормальных  $RR$ -интервалов;
- $ИН$  (ед.) — индекс Баевского (индекс напряжения регуляторных систем);
- $HF$  (%) — спектр мощности ритмограммы в диапазоне высоких частот (более 15 Гц);
- $LF$  (%) — спектр мощности ритмограммы в диапазоне низких частот (0,4–15 Гц);
- $LF/HF$  (ед.) — симпато-вагусный баланс.

Исследование провели в основной и контрольной группе до и сразу же после физической нагрузки, а также на третьей минуте отдыха (период реституции). ЭКГ записывали в положении пациента сидя в состоянии относительного покоя. В виде физической нагрузки избрана стандартная проба с приседаниями по типу пробы Руфье — 20 приседаний за 30 секунд (рис. 1).

Данные обработали методами вариационной статистики, статистическую значимость различий оценили на основе  $t$ -критерия Стьюдента и доверительных интервалов вероятностей выявления паттернов, характеризующих динамику изменения показателей под нагрузкой и в период реституции.

Качественная оценка реакции организма на нагрузку осуществляется следующим образом. Каждая  $i$ -я тройка показателей (1) формирует один из пяти классов паттернов, форма которых характеризует типичную и атипичную динамику изменений показателя при нагрузке и в период реституции (рис. 2) [10]. Классы паттернов автоматически определяли дополнительным программным модулем, с помощью которого строили

также распределения классов паттернов в группах и вычисляли доверительные вероятности обнаруженных отличий.

Паттерны «Максимум» и «Минимум» характеризуют ситуацию, в которой значение показателя сразу после физической нагрузки возросло (снилось), а в период реституции более или менее вернулось к значению в состоянии покоя. Данные паттерны являются наиболее физиологичными (типичными) для реакции здорового организма на любой вид нагрузки и отдых после неё.

Паттерны «Возрастание» и «Убывание» описывают динамику показателей, значение которых после отдыха является большим (меньшим) его значения в состоянии покоя, то есть характеризуют динамику на возрастание (уменьшение) значения в ходе исследования.

И, наконец, паттерн «Постоянная» описывает отсутствие видимой динамики в значениях показателей независимо от нагрузки.

Три последних класса паттернов являются атипичными для реакции организма на любой вид нагрузки и отдых после неё.

Для оценки эффективности новых диагностических маркеров применяли дополнительный инструментальный модуль, реализующий метод усиленного анализа ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic Curve) [9], которая строится в пространстве координат  $S_E, 1-S_P$ , где  $S_E$  и  $S_P$  – чувствительность и специфичность маркера соответственно. В отличие от традиционного, усиленный ROC-анализ определяет зону допустимых значений  $S_E$  и  $S_P$ , которые обеспечивают диагностическую ценность маркера с точки зрения уменьшения риска ошибочной диагностики.

Эффективность маркера характеризует площадь AUC (Area Under Curve) под ROC-кривой: чем ближе показатель AUC к 1,0, тем большую диагностическую ценность имеет маркер для разделения обследуемых групп.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования проведен анализ приращений  $\Delta_i = x_i^{(2)} - x_i^{(1)}$  регистрируемых показателей после нагрузки по отношению к покою (табл. 1). Установлено, что у детей с СД 1 типа сразу после физической нагрузки (в отличие от состояния покоя) наблюдалось более выраженное уменьше-

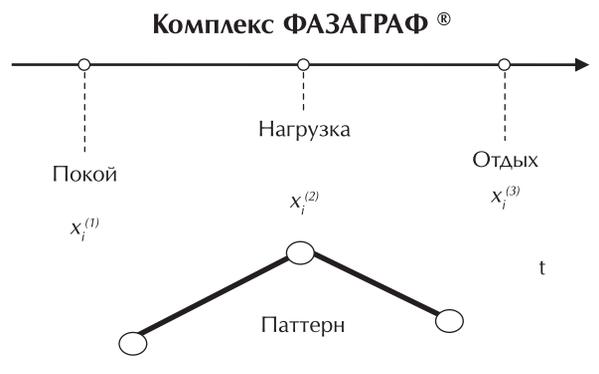


Рис. 1. Схема выполнения исследований

ние значений показателей  $NN$ ,  $RMSSD$ ,  $Mo$ ,  $LF$  и более выраженное возрастание показателя  $SDNN$  по сравнению с практически здоровыми детьми. Эти изменения свидетельствуют о значительном преобладании регуляторных влияний симпатического отдела ВНС у больных детей на фоне недостаточности парасимпатического отдела при нагрузке.

Кроме того, у детей основной группы отмечено более сильное смещение сегмента  $ST$  и снижение амплитуды зубца  $S$  после нагрузки, в отличие от состояния покоя. Поскольку у практически здоровых школьников данные изменения наблюдаются значительно реже и значительно менее выражены, такие изменения можно считать маркером дисфункции миокарда у детей с СД 1 типа.

При анализе приращений  $\delta_i = x_i^{(3)} - x_i^{(1)}$  показателей после трехминутного отдыха у детей с СД 1 типа также обнаружены статистически значимые



Рис. 2. Варианты формы пяти классов паттернов

Таблиця 1  
Статистически значимые отличия приращений показателей в группах при нагрузке ( $M \pm m$ )

Показатель	Основная группа (n = 23)	Группа контроля (n = 22)
	$\chi_i^{(2)} - \chi_i^{(1)}$	$\chi_i^{(2)} - \chi_i^{(1)}$
NN, мс	-100,4 ± 89,3	-25,9 ± 36,3
SDNN, мс	8,8 ± 23,7	25,2 ± 19,7
RMSSD, мс	-12,7 ± 25,4	13,2 ± 22,9
Mo, мс	-112,4 ± 107,7	-9,1 ± 43,4
MxDMn, мс	18,5 ± 108,3	105,9 ± 103,4
LF, %	-10,2 ± 9,7	-0,7 ± 9,9
Смещение ST, мВ	-0,0167 ± 0,0170	-0,0047 ± 0,0140
Амплитуда S, мВ	-0,03 ± 0,05	0,01 ± 0,04
QTc, с	0,036 ± 0,048	-0,003 ± 0,009

Примечание.  $p < 0,05$ .

отличия в приращениях показателей *RMSSD*, *pNN50* и *LF* по сравнению со здоровыми сверстниками (табл. 2).

В группе контроля, в отличие от больных детей, отмечали снижение показателей *RMSSD*, *pNN50*. Более того, у детей с СД 1 типа в период реституции наблюдается однотипная форма электрокардиосигнала — расширение зубца *R*, увеличение амплитуды зубца *R* и уменьшение амплитуды зубца *Q* на фоне расширения интервала *QT*, тогда как у здоровых школьников отмечается сужение зубца *R* и увеличение амплитуды зубца *Q*.

Использование современной технологии регистрации и обработки ЭКГ в фазовом пространстве координат, реализованной в диагностическом комплексе ФАЗАГРАФ®, позволяет, помимо регистрации и изучения ВРС и традиционных параметров ЭКГ, анализировать дополнительные диагностические признаки, ранее неиспользуемые в кар-

диологических исследованиях, в частности показатель  $\beta_T$ , характеризующий симметрию зубца *T* на фазовом портрете ЭКГ, и среднеквадратическое отклонение этого показателя СКО  $\beta_T$  в процессе регистрации ЭКГ.

Диагностическая значимость формы зубца *T* убедительно продемонстрирована в многоцентровых исследованиях [12]. Увеличение симметрии зубца *T* связывают с ростом региональной дисперсии длительности второй фазы потенциала действия, увеличением трансмурального градиента величины потенциала действия, усилением электрической негетерогенности реполяризации вследствие дисфункции кардиомиоцитов [3].

Наши предыдущие исследования показали, что показатель  $\beta_T$  более чувствителен к нагрузке, чем, например, ЧСС, используемая в традиционной пробе Руфье, и позволяет оценить степень напряжения миокарда и выявить наличие дис-

Таблиця 2  
Статистически значимые отличия приращений показателей в группах после отдыха ( $M \pm m$ )

Показатель	Основная группа (n = 23)	Группа контроля (n = 22)
	$\chi_i^{(3)} - \chi_i^{(1)}$	$\chi_i^{(3)} - \chi_i^{(1)}$
RMSSD, мс	-10,9 ± 25,1	20,2 ± 20,3
pNN50, %	-6,7 ± 16,0	7,9 ± 9,4
HRV tr. index	1,06 ± 2,9	3,3 ± 2,2
MxDMn, мс	32,4 ± 91,5	138,9 ± 102,3
LF, %	-17,2 ± 12,5	-5,5 ± 11,5
Продолжит. R, с	-0,003 ± 0,004	0,001 ± 0,002
Амплитуда Q, мВ	-0,008 ± 0,014	0,003 ± 0,009
Амплитуда R, мВ	-0,119 ± 0,074	-0,066 ± 0,046
Интервал QT, сек	-0,027 ± 0,022	-0,011 ± 0,008
Амплитуды Q/R	0,047 ± 0,047	0,003 ± 0,015
QTc, с	0,008 ± 0,023	-0,008 ± 0,008
СКО $\beta_T$ , ед.	0,027 ± 0,029	0,010 ± 0,015

Примечание.  $p < 0,05$ .

Таблиця 3

Оценка распределений классов паттернов в группах здоровых детей (группа 1) и больных (группа 2)

Показатель	Классы паттернов в группе 1, %					Классы паттернов в группе 2, %				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
ЧСС, за 1 мин	38,1	4,8	19	9,5	28,6	87	0	8,7	0	4,3
$A_p$ , мВ	14,3	28,6	28,6	28,6	0	13	60,9	0	26,1	0
$A_Q$ , мВ	28,6	4,8	28,6	38,1	0	13	60,9	8,7	17,4	0
$A_R$ , мВ	0	61,9	23,8	4,8	9,5	4,3	73,9	17,4	0	4,3
$A_S$ , мВ	47,6	14,3	9,5	28,6	0	17,4	26,1	13	39,1	4,3
$A_T$ , мВ	0	71,4	19	4,8	4,8	4,3	65,2	4,3	21,7	4,3
$\Delta_Q$ , мс	11,1	22,2	44,4	5,6	16,7	45	25	25	5	0
$\Delta_{PQ}$ , мс	4,8	19	33,3	4,8	38,1	8,7	56,5	4,3	13	17,4
$\Delta_{QP}$ , мс	0	19	9,5	19	52,4	8,7	60,9	13	8,7	8,7
$\delta_{ST}$ , мВ	28,6	33,3	9,5	28,6	0	21,7	47,8	8,7	21,7	0
$\beta_T$ , ед.	52,4	0	14,3	33,3	0	65,2	0	26,1	4,3	4,3
СКО $\beta_T$ , ед.	52,4	23,8	4,8	19	0	69,6	8,7	13	8,7	0
$S_{PR}$ , ед.	38,9	11,1	11,1	38,9	0	45	45	0	10	0
$S_{TR}$ , ед.	19	33,3	9,5	28,6	9,5	21,7	30,4	13	30,4	4,3
$SDNN$ , мс	76,2	0	4,8	19	0	52,2	26,1	13	8,7	0
$RMSSD$ , мс	57,1	0	9,5	28,6	4,8	26,1	43,5	8,7	21,7	0
$pNN50$ , %	38,1	9,5	9,5	38,1	4,8	21,7	56,5	0	21,7	0
$CV$ , %	85,7	4,8	0	9,5	0	65,2	13	13	8,7	0
$Mo$ , мс	23,8	14,3	9,5	28,6	23,8	8,7	82,6	0	4,3	4,3
$AMo$ , %	4,8	76,2	19	0	0	17,4	39,1	26,1	17,4	0
$MxDMn$ , мс	76,2	4,8	4,8	14,3	0	52,2	26,1	4,3	17,4	0
ИН, ед.	4,8	76,2	19	0	0	30,4	30,4	26,1	13	0
$HF$ , %	4,8	76,2	14,3	4,8	0	4,3	73,9	0	21,7	0
$LF$ , %	19	33,3	23,8	23,8	0	4,3	73,9	13	8,7	0
$LF/HF$ , ед.	42,9	9,5	28,6	19	0	39,1	30,4	26,1	4,3	0

функции кардиомиоцитов у детей и подростков с СД 1 типа [4, 6].

При проведении углубленного морфологического анализа ЭКГ в фазовом пространстве с оценкой оригинальных диагностических признаков выявлено статистически значимое уменьшение среднеквадратического отклонения симметрии зубца  $T$  (СКО  $\beta_T$ ) у детей с СД 1 типа после 3 минут отдыха в отличие от практически здоровых детей.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более ограниченных восстановительных возможностях ССС у детей с СД 1 типа: после 3 минут отдыха показатель СКО  $\beta_T$  у них практически в 2 раза превышал значения этого показателя у здоровых детей.

Интересные результаты получены при качественной оценке реакции организма детей в группах на основе анализа распределения паттернов измеряемых показателей.

В табл. 3 приведены результаты оценки распределений пяти классов паттернов, формируемых разными показателями, которые наблюдались в

указанных группах. В табл. 3 выделены ячейки, соответствующие доминантным (типичным) паттернам в группах.

Как видно из табл. 3, частота появления паттернов одного и того же показателя различается в группах. Для подтверждения статистической значимости таких различий проведена дополнительная обработка данных на основе вычисления доверительных интервалов, в которые с заданной доверительной вероятностью попадают наблюдаемые частоты [14].

Установлено, что для ряда показателей доверительные интервалы вероятности появления однотипных паттернов не пересекаются в группах, что свидетельствует о статистически значимом различии динамики изменения соответствующих показателей под действием нагрузки у детей с СД 1 типа и здоровых детей.

В частности, установлено, что типичный паттерн показателей  $SDNN$  и  $RMSSD$ , которые характеризуют суммарный эффект вегетативной регуляции деятельности ССС, относился к классу 1 «Максимум», что является нормальной реакцией

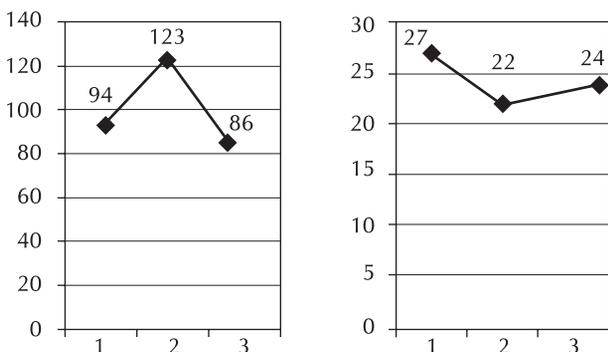


Рис. 3. Типичный паттерн «Максимум» показателя *SDNN* у здорового ребенка П. 10 лет (слева) и атипичный паттерн «Минимум» у пациента С. 11 лет с СД 1 типа (справа): 1 — значение показателя в период покоя, 2 — сразу после физической нагрузки, 3 — через 3 мин отдыха (мс)

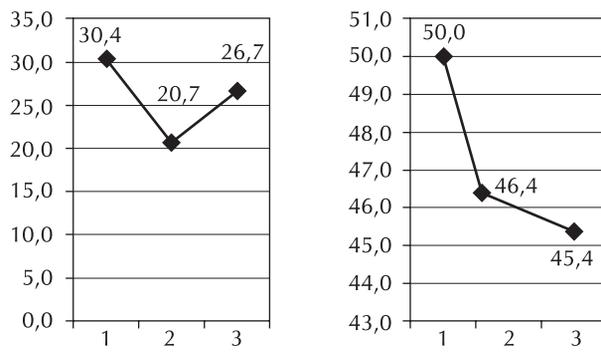


Рис. 4. Типичный паттерн «Минимум» показателя *АМо* у здорового ребенка П. 10 лет (слева) и атипичный паттерн «Убывание» у пациента Л. 12 лет с СД 1 типа (справа): 1 — значение показателя в период покоя, 2 — сразу после физической нагрузки, 3 — через 3 мин отдыха (%)

на нагрузку. При этом адекватная реакция встречалась чаще у здоровых детей, чем у больных.

Важно отметить, что у 26,1 % больных наблюдали атипичную реакцию на нагрузку: паттерн показателя *SDNN* принадлежал к классу 2 «Минимум» (рис. 3), в то время как у здоровых детей такая атипичная динамика отсутствовала (доверительная вероятность отличий составила  $p = 0,9$ ).

Точно так же у 43,5 % больных детей показатель *RMSSD* принадлежал к атипичному классу 2 «Минимум», в то время как у здоровых детей такая динамика не наблюдалась (доверительная вероятность отличий составила  $p = 0,95$ ).

Уменьшение показателя *SDNN*, характеризующего суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, у детей с СД 1 типа после нагрузки свидетельствует о снижении общей активности вегетативной нервной системы.

Также установлено, что для показателей *АМо* и *ИН* чаще всего встречался паттерн класса 2 «Минимум», что является нормальной реакцией

на нагрузку. Причем, как видно из данных, приведенных в табл. 3, у здоровых детей это происходило чаще, чем у больных.

Выявлены также статистически значимые отличия между группами по этим показателям (для показателя *АМо* доверительная вероятность составила  $p = 0,9$ , а для *ИН* —  $p = 0,95$ ).

Кроме того, для показателя *АМо* у 47,4 % больных детей (по сравнению с 0 % у здоровых) наблюдали атипичный паттерн класса 4 «Убывание» (рис. 4), а для *ИН* — у 26,1 % больных паттерн класса 3 «Возрастание» (рис. 5).

Пример атипичной реакции на нагрузку наблюдали и для показателя *pNN50* (класс 2 «Минимум») (рис. 6). Такая атипичная реакция встречалась у 56,5 % больных СД 1 типа и только у 9,5 % здоровых (достоверность отличий  $p = 0,95$ ). Данная тенденция к снижению показателя *pNN50* после пробы с приседаниями с дальнейшим его восстановлением после отдыха говорит о снижении активности парасимпатического отдела ВНС у детей с СД 1 типа, тогда как у здоровых детей при

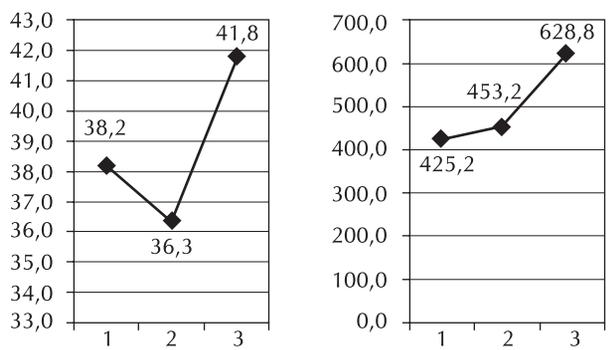


Рис. 5. Типичный паттерн «Минимум» показателя индекса напряжения Баевского у здорового ребенка П. 10 лет (слева) и атипичный паттерн «Возрастание» у пациентки Д. 11 лет с СД 1 типа (справа): 1 — значение показателя в период покоя, 2 — сразу после физической нагрузки, 3 — через 3 мин отдыха (ед.)

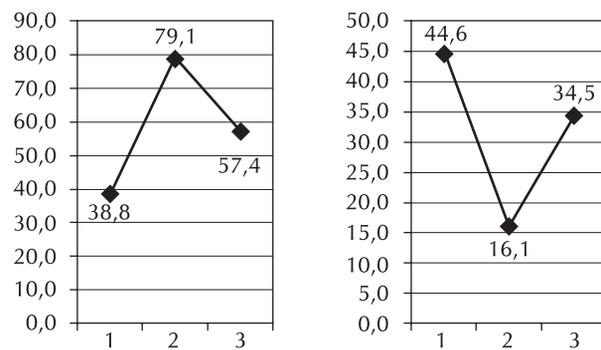


Рис. 6. Типичный паттерн «Максимум» показателя *pNN50* у здорового ребенка Д. 13 лет (слева) и атипичный паттерн «Минимум» у пациента С. 14 лет с СД 1 типа (справа): 1 — значение показателя в период покоя, 2 — сразу после физической нагрузки, 3 — через 3 мин отдыха (%)

нагрузке отмечается, наоборот, снижение симпатического влияния и превалирование импульсов парасимпатического отдела ВНС.

Атипичные реакции в динамике показателей как  $SDNN$ ,  $RMSSD$  и ИИ, так и  $AMo$  и  $pNN50$  являются наглядным свидетельством развития дисфункции ВНС у детей с СД 1 типа и могут быть использованы как её диагностические маркеры.

При оценке паттернов динамики оригинальных диагностических маркеров — показателя симметрии зубца  $T$  ( $\beta_T$ ) и СКО  $\beta_T$  — установлено, что доминантный класс паттерна показателя  $\beta_T$  в обеих группах принадлежал классу 1 «Максимум». В то же время у больных СД 1 типа наблюдали достаточно большое количество атипичных реакций — паттерн класса 3 «Возрастание» (26,1 % случаев) по сравнению со здоровыми детьми (14,3 % случаев) (рис. 7).

Интересно, что у здоровых детей в 33,3 % случаев выявляли атипичный для показателя  $\beta_T$  паттерн класса 4 «Убывание», в то время как у больных такая реакция наблюдалась всего в 4,3 % случаев (доверительная вероятность отличий  $p = 0,9$ ). Подобная ситуация и для показателя СКО  $\beta_T$ : хотя в обеих группах наблюдали тенденцию к преобладанию класса 1 «Максимум», у 23,8 % здоровых детей выявлялся атипичный для показателя СКО  $\beta_T$  паттерн класса 2 «Минимум» (по сравнению с 8,7 % у больных детей).

Сходные изменения в динамике двух показателей симметрии зубца  $T$  свидетельствуют о том, что даже после 3 мин отдыха у детей с СД 1 типа сохраняется и даже прогрессирует дисфункция кардиомиоцитов и нестабильность функционирования миокарда, тогда как у практически здоровых школьников небольшая физическая нагрузка приводит не только к повышению показателей симметрии зубца  $T$  с их дальнейшим восстановлением до исходного уровня, а даже к их снижению ниже исходного уровня.

Наличие паттерна «Возрастание» в динамике показателя  $\beta_T$  и СКО  $\beta_T$  можно использовать как дополнительный и наглядный диагностический маркер дисфункции миокарда у детей с СД 1 типа.

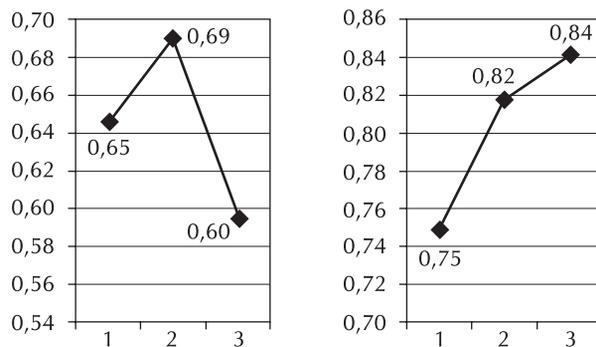


Рис. 7. Типичный паттерн «Максимум» показателя  $\beta_T$  у здорового ребенка Д. 13 лет (слева) и атипичный паттерн «Возрастание» у пациентки Ю. 12 лет с СД 1 типа (справа): 1 — значение показателя в период покоя, 2 — сразу после физической нагрузки, 3 — через 3 мин отдыха (ед.)

Для оценки эффективности маркеров ФСО детей и подростков с СД 1 типа исследовали регистрируемые показатели в группах на основе ROC-анализа. Результаты оценки площади AUC экспериментальных ROC-кривых, построенных для некоторых показателей в состоянии покоя, на высоте нагрузки и в период реституции, представлены в табл. 4.

Для иллюстрации на рис. 8 и 9 представлены графики экспериментальных ROC-кривых, построенные для оригинальных показателей ЭКГ, —  $\beta_T$  и СКО  $\beta_T$ .

Установлено, что площадь под экспериментальной ROC-кривой, построенной для показателя  $\beta_T$  в состоянии покоя ( $x_i^{(1)}$ ), имеет сравнительно малое значение  $AUC = 0,57$ , тогда как  $AUC$  под ROC-кривой, построенной для этого же показателя сразу после нагрузки ( $x_i^{(2)}$ ), составляет 0,71, а через 3 мин отдыха ( $x_i^{(3)}$ ) — 0,67 (рис. 8). Таким образом, показатель  $\beta_T$  можно использовать как диагностический маркер дисфункции миокарда у детей с СД 1 типа при проведении пробы с физической нагрузкой.

В то же время выявлено, что даже в состоянии покоя ( $x_i^{(1)}$ ) площадь под экспериментальной ROC-кривой, построенной для показателя СКО  $\beta_T$ , имеет

Таблица 4

Сравнение показателей AUC экспериментальных ROC-кривых для исследуемых параметров ВПС и ЭКГ

Показатель	Показатель AUC под ROC-кривой, ед.		
	В состоянии покоя	На высоте нагрузки	В период реституции
ИИ, ед.	0,70	0,81	0,63
$pNN50$ , %	0,75	0,86	0,69
СКО $\beta_T$ , ед.	0,62	0,82	0,67
$AMo$ , %	0,68	0,76	0,60
$SDNN$ , мс	0,71	0,80	0,66
$\beta_T$ , ед.	0,57	0,71	0,67

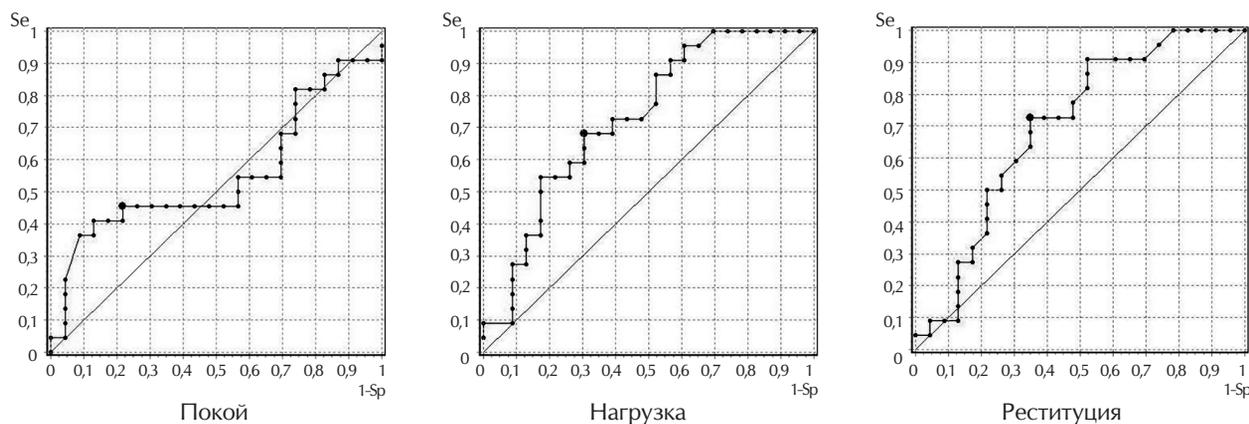


Рис. 8. Экспериментальные ROC-кривые, построенные для показателя  $\beta_T$

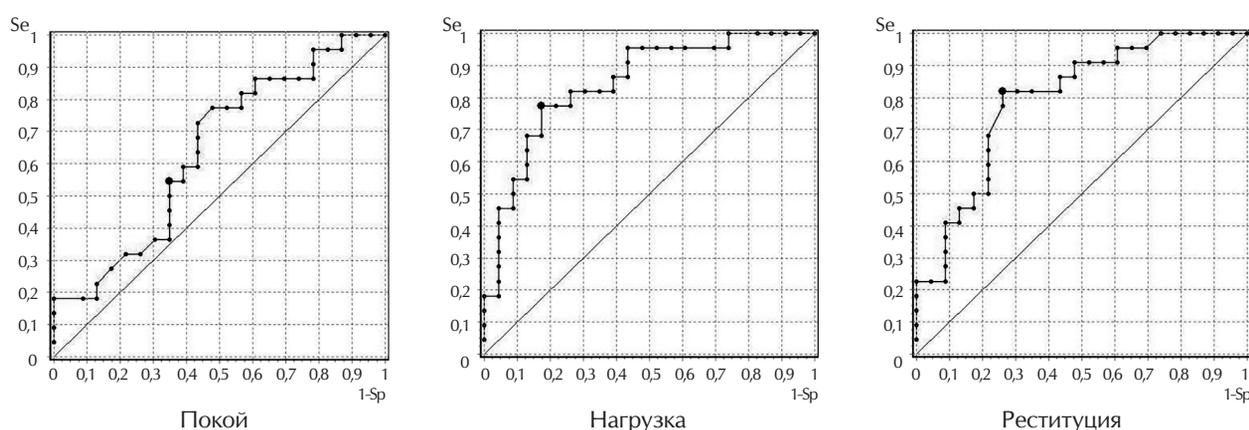


Рис. 9. Экспериментальные ROC-кривые, построенные для показателя SKO  $\beta_T$

достаточно высокое значение  $AUC = 0,62$ . Аналогичные результаты получены для  $AUC$  под ROC-кривой, построенной для показателя SKO  $\beta_T$  сразу после нагрузки ( $x_i^{(2)}$ ) и через 3 мин отдыха ( $x_i^{(3)}$ ) — 0,82 и 0,67 соответственно (рис. 9). Данные результаты свидетельствуют о том, что оценка ранее неизученного у детей с СД 1 типа показателя SKO  $\beta_T$  может быть использована в качестве высокоэффективного диагностического теста нестабильности функционирования миокарда как при разовом измерении в состоянии покоя, так и при проведении пробы с физической нагрузкой и дальнейшей оценкой паттернов динамики данного показателя.

Стоит отметить, что, как и для показателя  $\beta_T$ , эффективность показателя SKO  $\beta_T$  значительно повышается при проведении проб с физической нагрузкой. Это еще раз подтверждает необходимость и актуальность проведения проб с физическими нагрузками при скрининге среди детей и подростков с СД 1 типа.

### Выводы

В ответ на пробу с физической нагрузкой у здоровых детей динамика показателей ВРС и ЭКГ

характеризуется преимущественно типичными классами паттернов («Максимум» и «Минимум»), тогда как у детей с СД 1 типа чаще выявляли атипичные паттерны («Возрастание» и/или «Убывание»).

Выявление паттернов «Возрастание» и/или «Убывание» показателей ВРС и ЭКГ при оценке их динамики в пробе с физической нагрузкой у детей с СД 1 типа можно использовать в качестве диагностических маркеров нарушения функционального состояния организма у детей с СД 1 типа.

Наличие паттерна «Возрастание» в динамике показателей симметрии зубца T ( $\beta_T$ ) и SKO  $\beta_T$  можно использовать как диагностический маркер дисфункции миокарда у детей с СД 1 типа, причем этот маркер является наиболее эффективным при проведении пробы с физической нагрузкой.

Оценку показателя SKO  $\beta_T$  можно использовать как высокоэффективный диагностический тест нестабильности работы миокарда как в покое, так и при проведении пробы с физической нагрузкой.

При обследовании детей и подростков с СД 1 типа на основе оценки показателей ВРС и ЭКГ (как традиционных, так и оригинальных параметров на фазовой плоскости) целесообразно прово-

дить проби с физической нагрузкой, что значительно повышает эффективность обследования.

Предложенный подход к оценке функционального состояния организма детей и подростков с СД 1 типа, основанный на анализе формы паттер-

нов, характеризующих динамику изменения показателей ЭКГ и ВРС в пробе с физической нагрузкой, является наглядным и легко может быть реализован в условиях скрининга с использованием диагностического комплекса ФАЗАГРАФ®.

**Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование текста — В.Г. Майданник, Л.С. Файнзильберг; сбор материала — А.А. Морозик, А.С. Кондратюк; обработка материала — А.А. Морозик; написание текста — А.А. Морозик, Л.С. Файнзильберг; статистическая обработка данных — А.А. Морозик, К.Б. Дуккарт, Л.С. Файнзильберг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вентцель Е.С. Теория вероятности, М. Наука, 1969. — С. 332.
2. Майданник В.Г., Суліковська О.В. Спектральний аналіз варіабельності серця у дітей при різних захворюваннях // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2005. — № 1. — С. 32–39.
3. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Файнзильберг Л.С. та ін. Спосіб оцінки стану адаптаційно-приспосовчих механізмів організму: Патент України на корисну модель № 89657. — 2014 р.
4. Майданник В.Г., Хайтович Н.В., Файнзильберг Л.С. и др. Симметрия зубца Т на электрокардиограмме как маркер кардио-метаболического риска у школьников // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т. 4 (3). — Р. 35–39.
5. Михалюк Е.Л., Сыволап В.В., Ткалич И.В., Атаманюк С.И. Функциональные пробы в медицине спорта: положительные и отрицательные стороны их проведения // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2010. — Вип. XXIII, № 1. — С. 93–96.
6. Морозик А.А., Файнзильберг Л.С. Диагностическая значимость сочетанного анализа электрокардиосигнала на фазовой плоскости и вариабельности ритма сердца у детей с диабетической кардиомиопатией // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2015. — Т. 7 (1). — С. 11–17.
7. Сміян І.С., Фурдела В.Б. Діабетична кардіоміопатія у дітей: монографія. — Львів: КІНПАТРИ ЛТД, 2007.
8. Файнзильберг Л.С. Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. — К.: Освіта України, 2013. — 191 с.
9. Файнзильберг Л.С., Жук Т.Н. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа // Управляющие системы и машины. — 2009. — № 5. — С. 3–13.
10. Файнзильберг Л.С., Ориховская К.Б. Информационная технология оценки адаптационных резервов организма в полевых условиях // Кибернетика и вычислительная техника. — 2015. — Вып. 181. — С. 4–22.
11. Файнзильберг Л.С. Спосіб інтегральної оцінки поточного функціонального стану серцево-судинної системи людини: Патент України на корисну модель № 16024. — Бюл. № 17. — 2006 р.
12. Чайковский И.А., Файнзильберг Л.С. Медицинские аспекты применения устройства ФАЗАГРАФ в клинической практике и в домашних условиях. — К.: МНУЦ ИТИС, 2009.
13. Chessa M., Butera G., Lanza G.A. et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children // Herz. — 2002. — Dec; 27 (8). — P. 785–790.
14. Zanevskyy I., Janiszewska R., Zanevska L. Validity of Ruffier Test in Evaluation of Resistance to the Physical Effort // Journal of Testing and Evaluation. — 2017. — 45 (6). — P. 2193–2199. — Web. 15 Feb 2018. <https://doi.org/10.1520/JTE20160380>

## Регуляторні патерни в оцінці функціонального стану організму дітей та підлітків із цукровим діабетом 1 типу

В.Г. Майданник <sup>1</sup>, Л.С. Файнзильберг <sup>2</sup>, К.Б. Дуккарт <sup>2</sup>, А.О. Морозик <sup>1</sup>, О.С. Кондратюк <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій і систем НАН і МОН України, Київ

**Мета роботи** — подальше вивчення оригінального методу оцінки функціонального стану організму дітей і підлітків із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 23 дитини із ЦД 1 типу і 22 практично здорових школярі. Дослідження проводили за допомогою діагностичного комплексу ФАЗАГРАФ®. Обчислювали показники електрокардіограми (ЕКГ) і варіабельності ритму серця (ВРС) у стані спокою, на висоті навантаження і в період реституції, які утворюють п'ять класів характерних патернів. Визначали розподіл патернів у групах.

**Результати та обговорення.** Для показників АМо та ІН домінують патерни класу «Мінімум», а для SDNN і RMSSD — класу «Максимум». У 26,1 % хворих дітей спостерігали атипові патерни «Мінімум» для показника SDNN і у 43,5 % — для показника RMSSD. Нетипова реакція на навантаження для показника pNN50 у хворих була у 56,5 % випадків, тимчасом як у здорових тільки в 9,5 % випадків ( $p = 0,95$ ).

Для показника симетрії зубця Т ( $\beta_T$ ) у 26,1 % дітей із ЦД 1 типу виявлено атипові патерни «Зростання» порівняно з 14,3 % здорових дітей. Подібну реакцію спостерігали і для показника стандартного квадратичного відхилення симетрії зубця Т (СКВ  $\beta_T$ ).

**Висновки.** Виявлення атипових патернів, що характеризують динаміку показників ВРС і ЕКГ в результаті проби з фізичним навантаженням, у дітей і підлітків із ЦД 1 типу можна вважати статистично значущим діагностичним маркером дисфункції міокарда.

**Ключові слова:** цукровий діабет, функціональний стан організму, адаптаційно-приспосовувальні реакції, дисфункція міокарда, симетрія зубця Т, ФАЗАГРАФ®.

## Regulatory patterns in assessment of functional status of organism of children and adolescents with type 1 diabetes

V.G. Maidannyk<sup>1</sup>, L.S. Fainzilberg<sup>2</sup>, K.B. Dukkart<sup>2</sup>, A.O. Morozyk<sup>1</sup>, O.S. Kondratiuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> International Scientific and Educational Center for Information Technologies and Systems of the National Academy of Sciences of Ukraine and Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv

**Objective** – to further study the original method of assessment of functional status of organism of children and adolescents with type 1 diabetes.

**Materials and methods.** We have examined 23 children with type 1 diabetes and 22 practically healthy schoolchildren. The research was conducted using FAZAGRAF® diagnostic complex. The electrocardiogram (ECG) and heart rate variability (HRV) indices were calculated in a state of rest, at the height of stress and during a period of restitution, which form five classes of distinctive patterns. We determined distribution of patterns in groups.

**Results and discussion.** For *AMo* and Stress Index the patterns of «Minimum» class are dominant, while for *SDNN* and *RMSSD* the patterns of «Maximum» class are dominant. In 26.1 % of afflicted children we observed «Minimum» class patterns atypical for *SDNN* and in 43.5 % – patterns atypical for *RMSSD*. There was in afflicted subjects an atypical reaction to stress for *pNN50* in 56.5 % of cases, while in healthy ones it was only in 9.5 % of cases ( $p = 0.95$ ).

For *T*-wave symmetry ( $\beta_T$ ) we have identified atypical «Increase» patterns in 26.1 % of children with type 1 diabetes, compared to 14.3 % of healthy children. Similar reaction was also observed for standard quadratic deviation of *T*-wave symmetry (*SD*  $\beta_T$ ).

**Conclusions.** Identification of atypical patterns, which are descriptive of dynamics of HRV and ECG indices as a result of test with physical stress, in children and adolescents with type 1 diabetes can be considered statistically significant diagnostic marker of myocardial dysfunction.

**Key words:** diabetes mellitus, functional status of organism, adaptive reactions, myocardial dysfunction, *T*-wave symmetry, FAZAGRAF®.