

# Взаємозв'язки функціональної спроможності підшлункової залози і автономної нервової системи при цукровому діабеті 2-го типу в коморбідності з хронічним панкреатитом

Л. С. Бабінець, О. В. Редьква

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, хронічний панкреатит, автономна нервова система, коморбідність, варіабельність серцевого ритму, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

**Вступ.** Взаємозалежність зовнішньосекреторної та внутрішньосекреторної недостатності (ЗСН та ВСН) підшлункової залози (ПЗ) досі викликає багато обговорень серед науковців [2, 3, 5, 10, 11, 20, 23]. Учені намагаються з'ясувати, що ж є первинним у цій взаємозалежності – цукровий діабет (ЦД) чи хронічний панкреатит (ХП). За даними науковців, у 75–80% випадків нещодавно виокремленого ЦД 3-го типу (панкреатогенного ЦД) причиною ураження є саме ХП, і такі пацієнти потребують інсулінотерапії [27]. До одного з американських досліджень щодо часу виникнення ЦД на тлі ХП було залучено учасників, у яких ХП виник раніше за цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), а також пацієнтів, у яких обидва ці захворювання діагностовано одночасно [13]. Однак у терапевтичній практиці часто трапляються хворі на ЦД2, у яких виявляють ХП та інші стани, які групуються у повний або неповний метаболічний синдром [12]. Ведуться дискусії з приводу доцільності визначення стану зовнішньосекреторної функції ПЗ при першому встановленні діагнозу ЦД2 [17]. Як відомо, ЦД2 часто супроводжується ЗСН ПЗ вторинного характеру, але з часом існує ризик трансформації таких змін ПЗ у ХП [23, 28]. Учені досліджують можливий взаємозв'язок між ЦД2 та функцією автономної нервової системи (АНС) [21]. Є дослідження, в якому встановлено наявність зниження варіабельності серцевого ритму (ВСР) як прояву дисбалансу АНС вже на етапі предіабету [16]. Статус АНС також розглядається одним з етіологічних чинників функціональних порушень ПЗ [4, 8, 14, 15, 24, 25]. Але в дослідження включали пацієнтів як з 1-м, так і з 2-м типом ЦД, тому неможливо точно стверджувати про наявність взаємозв'язку між змінами ВСР та ЗСН ПЗ при ЦД2,

опираючись на результати цього випробування. Визначення ВСР за допомогою кардіоінтервалографії є доступним неінвазивним методом дослідження діяльності АНС [18]. Протягом тривалого часу після виникнення цього методу не було чітких норм інтерпретації та клінічного значення результатів дослідження ВСР. Згодом опубліковано стандарти визначення ВСР та інтерпретації отриманих даних [19]. Кардіоінтервалографію можна записувати менше 5 хвилин (надкороткотривало), 5 хвилин (короткотривало) та 24 годин (добово). Через відсутність норм саме для надкороткотривалих і короткотривалих записів пізніше було опубліковано кількісний систематичний метааналіз значень ВСР у здорових добровольців при короткотривалих і добових записах кардіоінтервалографії [22, 26]. Досліджуючи кардіоінтервалограми, експерти прийшли до висновку, що записи різної тривалості не можуть бути взаємозамінними [26]. Серед пацієнтів із ЦД2 було проведено дослідження функції АНС із застосуванням добового моніторингу ВСР [1, 6, 9, 13, 21]. Для первинного рівня медичної допомоги раціональнішим є застосування надкороткотривалих і короткотривалих записів для скринінгу дисфункції АНС і вибору подальшої тактики діагностики та лікування за наявності таких порушень. У пацієнтів вивчали ВСР методом надкороткотривалої і короткотривалої кардіоінтервалографії при ЦД2 [6, 20, 25], при ХП [4, 7]. Досліджень особливостей функціонального стану АНС із поєднаним перебігом цих захворювань, а також можливих взаємозв'язків між ЗСН ПЗ та функцією АНС при ЦД2 не виявлено, що й мотивувало до проведення цього випробування.

**Мета:** дослідити параметри діяльності АНС і функції ПЗ та встановити можливі взаємозалежності

між ними при ЦД2 залежно від наявності чи відсутності ХП.

**Матеріали і методи.** До дослідження включили 39 пацієнтів із ЦД2 без ХП середнім віком  $57,46 \pm 0,89$  року і 89 хворих на ЦД2 у поєднанні із ХП середнім віком  $59,35 \pm 1,24$  року. У контрольну групу увійшли 23 особи середнім віком  $56,62 \pm 1,22$  року без скарг на стан здоров'я і з відсутністю змін при об'єктивному та лабораторно-інструментальному обстеженні. Вік пацієнтів в усіх групах був статистично співставним ( $p > 0,05$ ).

Верифікацію діагнозів проводили за чинними наказами МОЗ України: ЦД2 — згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 р. № 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 р. № 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 р. № 638, а також Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Хронічний панкреатит», затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я від 04.07.2023 р. № 1204 і клінічною настановою, заснованою на доказах «Хронічний панкреатит», затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.2020 р. № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 25.01.2023 р. № 145).

Середня тривалість захворювання у пацієнтів із ЦД2 без супутнього ХП становила  $7,42 \pm 0,25$  року. У хворих групи із супутнім ХП тривалість ЦД2 в середньому складала  $8,89 \pm 0,31$  року, що не відрізнялося від тривалості захворювання у групі пацієнтів без супутнього ХП ( $p > 0,05$ ). Середня тривалість ХП на момент початку дослідження становила  $2,92 \pm 0,24$  року. У групі коморбідного перебігу ЦД2 із ХП у 85,39% пацієнтів відзначали супутню артеріальну гіпертензію (АГ) (76 осіб), у групі ЦД2 без ХП наявність артеріальної гіпертензії було встановлено у 66,67% осіб (26 пацієнтів). Для компенсації АГ застосовували препарат групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в індивідуально підбраній дозі. Діагноз ХП верифіковано в середньому через  $6,24 \pm 0,11$  року після встановлення діагнозу ЦД2, тобто ХП був вторинним. Оцінку ЗСН ПЗ проводили згідно з вмістом фекальної  $\alpha$ -еластази-1 (ФЕ-1), визначеним методом імуноферментного аналізу за допомогою аналізатора BIOSERV Diagnostics GmbH (Німеччина). Для визначення ВСР провели запис кардіоінтервалограми за допомогою діагностичного електрокардіографічного комплексу CARDIO (Україна). Кардіоінтервалограму записували спочатку протягом 2 хвилин у стані спокою лежачи після 10 хвилин відпочинку, а потім ще протягом 2 хвилин під час виконання ортостатичної проби. Серед визначених параметрів для детальнішого аналізу обрали наступні:

- стандартне відхилення величин нормалізованих інтервалів R-R (standard deviation of NN — SDNN) є одним з параметрів часового аналізу, вимірюється в мілісекундах (мс). Нормалізацію було проведено методом видалення екстрасистол. Цей параметр є відображенням сумарного ефекту автономної регуляції кровообігу;
- відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс (percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms — pNN50), вимірюється у відсотках, є одним з параметрів часового аналізу, більш показовий при короткотривалій реєстрації кардіоінтервалографії. Вважається показником ступеня переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною ланкою АНС;
- загальна потужність спектру (total power — TP). Вимірюється у  $\text{мс}^2$ , є сумарним показником діапазонів усіх частот при спектральному аналізі. Вважається показником сумарного абсолютного рівня активності регуляторних систем;
- співвідношення величини діапазону низьких частот LF (low frequency band) до величини діапазону високих частот HF (high frequency band) (LF / HF ratio — LF / HF) вважається показником балансу активності симпатичного і парасимпатичного відділів АНС.

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

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: гострі і загострення хронічних захворювань, а також порушення ритму та інші стани, з необхідністю прийому блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, субі-декомпенсація життєво важливих органів, у тому числі гострий інфаркт міокарда та нестабільна ішемічна хвороба серця, гострі хірургічні стани та оперативні втручання менше місяця тому, аневризма 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-го типу, інсулінзалежний ЦД.

Результати подано в таблиці у вигляді середнього арифметичного Mean (M)  $\pm$  середнього квадратичного відхилення (SE mean), стандартного відхилення (Standard deviation, s) та дисперсії (Variance,  $s^2$ ). Розподіл даних на нормальність перевіряли за допомогою тесту Шапіро — Вілка. При нормальному розподілі для визначення достовірності різниці двох незалежних вибірок визначали непарний t-критерій Стьюдента. При відмінному від нормального

розподілі визначали U-критерій Манна — Вітні. Наявність кореляцій визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, оскільки розподіл значень ФЕ-1 у вибірках відрізнявся від нормального. Глибину кореляційного зв'язку оцінювали наступним чином: при  $r=0$  — кореляційний зв'язок відсутній, при  $0 < r \leq 0,3$  — слабкий, при  $0,3 < r \leq 0,5$  — помірний, при  $0,5 < r \leq 0,7$  — значний, при  $0,7 < r \leq 0,9$  — сильний, при  $0,9 < r \leq 1$  — дуже сильний, при  $r=1$  — повний кореляційний зв'язок.

**Результати.** Рівень ФЕ-1 у пацієнтів контрольної групи становив  $251,22 \pm 4,99$  мкг/г. У групі хворих на з ЦД2 без ХП вміст ФЕ-1 був на 21,99% нижчим і становив  $195,97 \pm 4,55$  мкг/г,  $p < 0,001$ , що відповідало ЗСН легкого ступеня. У пацієнтів з ЦД2 + ХП рівень ФЕ-1 був  $147,11 \pm 1,33$  мкг/г, що на 41,44% нижче порівняно з такою ж контрольної групи ( $p < 0,001$ ) і на 24,93% — щодо групи ЦД2 ( $p < 0,001$ ). Таким чином, у цій групі ЗСН ПЗ відповідала середньому ступеню тяжкості.

Параметри ВСР у групах порівняння наведено в табл. 1.

Встановлено на 15,04% нижче, ніж у контрольній групі, значення SDNN у пацієнтів групи ЦД2. У хворих групи ЦД2 + ХП відзначено більш значне зниження SDNN — на 29,25% стосовно такого в контрольній групі і на 16,72% — в групі ЦД2. У групі ЦД2 показник рNN50 був на 41,25% достовірно нижчим, ніж у групі контролю. Цей же показник у групі ЦД2 + ХП був достовірно нижчим на 49,54%,

ніж у групі контролю, і на 14,13% порівняно з групою ЦД2, однак ця різниця була статистично недостовірною. Значення TP було достовірно нижчим на 21,22% у групі ЦД2 стосовно такого в контрольній групі. У пацієнтів із супутнім ХП показник TP був нижчим на 29,39% стосовно такого ж контрольної групи і на 10,37% — групи ЦД2. Значення індексу LF / HF у пацієнтів з групи ЦД2 було на 40,40% вищим, ніж таке в контрольній групі. Цей же показник у групі пацієнтів із супутнім ХП був вищим на 51,66% стосовно такого в групі контролю та на 8,02% — у групі ЦД2. Таким чином, можна констатувати наявність більш глибокого порушення ВСР у бік симпатикотонії і зниження компенсаторних можливостей АНС у пацієнтів з коморбідністю ЦД2 і ХП порівняно з хворими на ізольований ЦД2.

Також було проведено аналіз даних щодо можливих взаємозв'язків між порушенням АНС та функціональним станом ПЗ при ЦД2. Результати наведено в табл. 2.

У пацієнтів з групи ЦД2 встановлено наявність позитивного помірної зв'язку між рівнем ФЕ-1 і показником TP ( $p < 0,05$ ), а також між рівнем ФЕ-1 і значенням рNN50 ( $p < 0,05$ ), який зображений на рис. 1. Між вмістом ФЕ-1 та показником SDNN, а також між вмістом ФЕ-1 та коефіцієнтом LF / HF достовірного зв'язку не виявлено ( $p > 0,05$ ). Проведений аналіз доводить достовірно нижчий рівень впливу парасимпатичної ланки АНС і наявність відносної симпатикотонії, а також достовірно нижчий

**Таблиця 1.** Показники ВСР у пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності ХП

Параметр ВСР		n	M $\pm$ SE mean	Standart deviation, s	Variance, s <sup>2</sup>
SDNN, мс	ЦД2 + ХП	89	35,99 $\pm$ 1,12 $p_0 < 0,00001$ $p_1 < 0,001$	10,55	111,30
	ЦД2	39	43,22 $\pm$ 1,44 $p_0 < 0,05$	9,33	87,05
	Контроль	23	50,87 $\pm$ 3,79	18,18	330,39
рNN50, %	ЦД2 + ХП	89	6,14 $\pm$ 0,31 $p_0 < 0,00001$ $p_1 > 0,01$	3,07	9,42
	ЦД2	39	7,15 $\pm$ 0,65 $p_0 < 0,01$	4,21	17,72
	Контроль	23	12,17 $\pm$ 1,28	6,15	37,88
TP, мс <sup>2</sup>	ЦД2 + ХП	89	2139,57 $\pm$ 11,36 $p_0 < 0,00001$ $p_1 < 0,00001$	107,95	11653,20
	ЦД2	39	2387,32 $\pm$ 28,23 $p_0 < 0,00001$	179,64	32270,53
	Контроль	23	3030,22 $\pm$ 37,12	178,03	31693,09
LF / HF, ум. од.	ЦД2+ХП	89	2,29 $\pm$ 0,03 $p_0 < 0,00001$ $p_1 < 0,00001$	0,27	0,07
	ЦД2	39	2,12 $\pm$ 0,03 $p_0 < 0,00001$	0,16	0,03
	Контроль	23	1,51 $\pm$ 0,02	0,10	0,01

**Примітки:**  $p_0$  — достовірність різниці відносно показника в контрольній групі;  
 $p_1$  — достовірність різниці відносно показника у групі ЦД 2 без ХП.

**Таблиця 2.** Кореляційні зв'язки між рівнем ФЕ-1 та показниками ВСР у пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності ХП

Рівень ФЕ1	Група порівняння	SDNN, мс	TP, мс <sup>2</sup>	LF / HF	pNN50, %
	ЦД2	r=0,172 p=0,295	r=0,395 p=0,016	r=0,185 p=0,260	r=0,402 p=0,014
	ЦД2 + ХП	r=0,567 p<0,001	r=0,332 p=0,002	r=-0,417 p<0,001	r=0,634 p<0,001
	Контроль	r=0,065 p=0,770	r=0,015 p=0,946	r=0,218 p=0,318	r=0,118 p=0,591

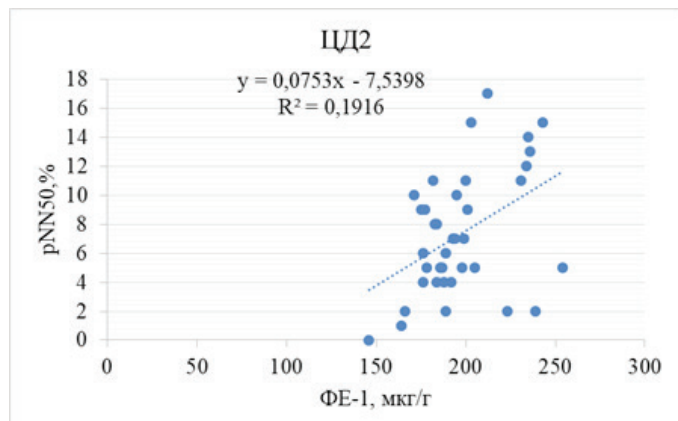
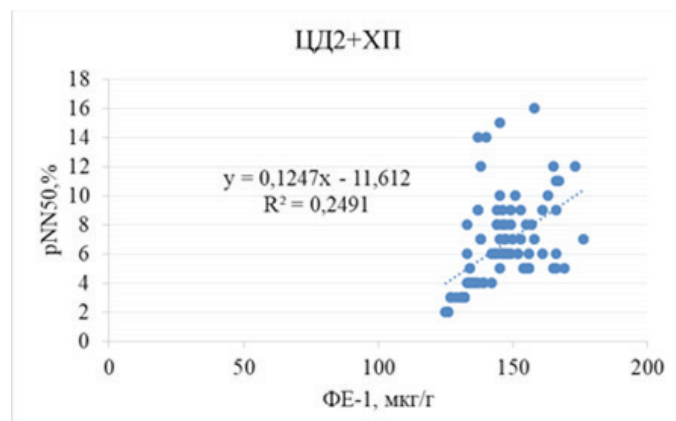
**Примітки:** r – ступінь кореляції між параметрами ВСР та ФЕ-1 у групах порівняння;  
p – достовірність кореляційного зв'язку між параметрами.

сумарний рівень активності АНС, що призводить до зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у пацієнтів із ЦД2.

У пацієнтів з групи ЦД2 + ХП між вмістом ФЕ-1 та значенням SDNN ( $p < 0,001$ ), а також між рівнем ФЕ-1 і показником pNN50 ( $p < 0,001$ ) встановлено значний позитивний кореляційний зв'язок, останній з яких зображено на рис. 2.

Помірний позитивний кореляційний зв'язок виявлено між вмістом ФЕ-1 і значенням TP ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів групи ЦД2 + ХП. Встановлено також наявність негативного кореляційного зв'язку помірної сили ( $p < 0,001$ ) між рівнем ФЕ-1 та індексом LF / HF у пацієнтів цієї ж групи.

Поява достовірного кореляційного зв'язку між рівнем ФЕ-1 і показником SDNN, а також між рівнем ФЕ-1 і значенням індексу LF / HF у пацієнтів із ЦД2 + ХП свідчить про набуття здатності достовірно нижчого, ніж при ізольованому ЦД2, рівня сумарного ефекту вегетативної регуляції і більш вираженої, ніж при ізольованому ЦД2, симпатико-парасимпатичної дисфункції АНС, що більш значуще знижує зовнішньосекреторну функцію ПЗ. У 1,57 раза сильніший кореляційний зв'язок між рівнем ФЕ-1 і величиною pNN50 у пацієнтів із ЦД2 + ХП порівняно з такими з ізольованим ЦД2 свідчить про те, що при коморбідності рівень впливу парасимпатки є більш значимим. Дещо меншої сили кореляційний зв'язок між рівнем ФЕ-1 і значенням TP у пацієнтів із ЦД2 + ХП, ніж такий при ізольованому ЦД2, доводить наявність при коморбідності зниження дії

**Рис. 1.** Взаємозв'язок між рівнем ФЕ-1 і pNN50 у пацієнтів із ЦД2 без ХП**Рис. 2.** Взаємозв'язок між рівнем ФЕ-1 і pNN50 у пацієнтів із ЦД2 + ХП

регуляторних систем АНС на зовнішньосекреторну функцію ПЗ.

Необхідно зазначити, що у осіб контрольної групи з нормальним рівнем ФЕ-1 встановлені кореляційні зв'язки між вмістом ФЕ-1 та SDNN, ФЕ-1 та TP, ФЕ-1 та LF / HF, а також між ФЕ-1 та pNN50 ( $p > 0,05$ ) (рис. 3) були статистично недостовірними. Таким чином, у цій групі вегетативна дисфункція і зовнішньосекреторна недостатність ПЗ були відсутні за наявності взаємозв'язку між АНС і вмістом ФЕ-1 недостовірної сили.

**Висновки.** 1. Було доведено наявність у пацієнтів із ЦД2 зовнішньосекреторної недостатності ПЗ легкого ступеня на основі виявлення нижчого на 21,99% за норму рівня ФЕ-1 навіть за відсутності у них встановленого ХП. Це супроводжувалося зниженням парасимпатичного впливу у цих хворих із подальшим посиленням відносної симпатикотонії (на основі встановлення достовірно нижчого на 15,04% показника SDNN, на 41,25% – рівня pNN50 і вищого на 40,40% – коефіцієнта LF / HF), а також зниженням абсолютного рівня активності регуляторних систем за нижчим на 21,22% показником TP.

2. При коморбідності ЦД2 і ХП вміст ФЕ-1 був на 24,93% нижчим від такого при ЦД2, що відповідало ЗСН ПЗ середнього ступеня тяжкості. Це супроводжувалося на 10,37% достовірно нижчим рівнем TP і на 8,02% вищим значенням коефіцієнта LF / HF у порівнянні з такими у групі ЦД2, що довело поглиблення симпатикотонії у таких пацієнтів.

3. Коморбідність ЦД2 і ХП супроводжувалася вищим рівнем впливу вегетативної дисфункції

на стан зовнішньосекреторної функції ПЗ в бік посилення її недостатності, що доведено встановленням достовірних більш глибоких за силою кореляційних взаємозв'язків між параметрами АНС і вмістом ФЕ-1.

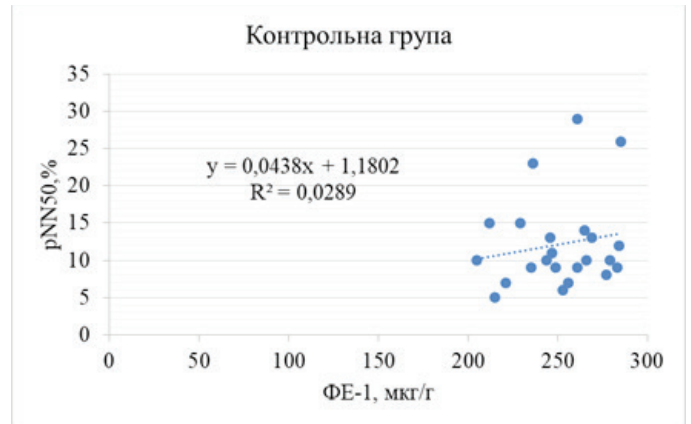
**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час проведення дослідження та підготовки цієї статті.

Бабінець Л. С. — концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання і редагування тексту.

Редьква О. В. — концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання і редагування тексту.

### Список літератури:

1. Ажмі Самір, Сергієнко В. О., Сегін В. Б., Сергієнко О. О. Особливості варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоаскулярною формою діабетичної автономної невротії серця. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013; 6: 54. <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/923/1002>.
2. Бабінець Л. С., Галабіцька І. М. Аналіз взаємозв'язків функціональної спроможності підшлункової залози із параметрами ендотоксикозу, про- та антиоксидантного статусу при хронічному панкреатиті в залежності від наявності коморбідності із цукровим діабетом 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022; 1: 32–9. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12984>.
3. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Оцінка мікробіоценозу товстої кишки при хронічному панкреатиті залежно від наявності супутнього цукрового діабету. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024; 2: 36–40. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2024.307508>.
4. Бабінець Л. С., Сабат З. І. Вплив вегетативної дисфункції на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Гастроентерологія. 2022; 56(4): 13–20. <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.512>.
5. Журавльова Л. В., Шеховцова О. В., Арсеньєв Ю. О. Діагностичні маркери та спосіб прогнозування розвитку хронічного панкреатиту при цукровому діабеті 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015; 3: 24–9. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/9448>.
6. Перцева Н. О., Мошенець К. І. Зміни варіабельності ритму серця під впливом цукрознижуючої терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(1): 25–31. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199124>.
7. Сабат З. І., Бабінець Л. С. Стан параметрів варіабельності серцевого ритму пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від індексу маси тіла. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022; 3: 83–8. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13295>.



**Рис. 3.** Взаємозв'язок між рівнем ФЕ-1 і pNN50 в учасників контрольної групи

8. Степанов Ю. М., Зигало Е. В. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій precise-діагностики). Гастроентерологія. 2020; 54(2): 113–23. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230>.
9. Строна В., Горб Ю., Комір І. Варіабельність ритму серця у хворих стабільною ішемічною хворобою серця з цукровим діабетом 2 типу. Акт. пробл. сучасної медицини. 2018; 18: 59–64. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.18.4.59>.
10. Христинич Т. М., Гонцарюк Д. О. Варіанти перебігу хронічного панкреатиту при цукровому діабеті (можливі патогенетичні механізми). Сучасна гастроентерологія. 2020; 2: 77–84. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-77>.
11. Altay M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? World J. Gastroenterol. 2019; 25(22): 2699–2705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2699>.
12. Babinets L. S., Kytsai K. Y. Comparative analysis of the structure and the function of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and metabolic syndrome. Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis. 2023; 30(3): 306–10. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1341>.
13. Bellin M. D., Whitcomb D. C., Abberbock J. et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. Am. J. Gastroenterol. 2017; 112(9): 1457–1465. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.181>.
14. Benichou T., Pereira B., Mermillod M. et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018; 13(4): e0195166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195166>.
15. Carnethon M. R., Jacobs D. R., Jr, Sidney S., Liu K; CARDIA study. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. Diabetes Care. 2003; 26(11): 3035–3041. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3035>.
16. Coopmans C., Zhou T. L., Henry R. et al. Both prediabetes and type 2 diabetes are associated with lower heart rate variability: the Maastricht Study. Diabetes Care. 2020; 43(5): 1126–1133. <https://doi.org/10.2337/dc19-2367>.

17. Ewald N., Raspe A., Kaufmann C. et al. Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus. *Eur. J. Med. Res.* 2009; 14(3): 118–22. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-3-118>.
18. Goldberger J. J., Arora R., Buckley U. et al. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73(10): 1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>.
19. 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): 354–81.
20. Jayachandra S., Kodidala S. R. A study of heart rate variability in diabetic mellitus patients. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2022; 18(3): 153–6. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1162>.
21. Kudat H., Akkaya V., Sozen A. et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34(3): 291–6. <https://doi.org/10.1177/147323000603400308>.
22. Nunan D., Sandercock G. R., Brodie D. A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010; 33(11): 1407–17. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>.
23. Piciocchi M., Capurso G., Archibugi L. et al. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 595649. <https://doi.org/10.1155/2015/595649>.
24. Sabat Z. I., Babinets L. S. Effect of autonomic dysfunction on the exocrine function of the pancreas in chronic pancreatitis. *GASTRO [Ukraine].* 2023; 56(4): 213–9. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.564.2022.512>.
25. Sangnes D. A., Sandvik Bergmann E., Moss R. et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction. *Scand. J. Gastroenterol.* 2021; 56(10): 1222–1228. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1957496>.
26. Shaffer F., Ginsberg J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health.* 2017; 5: 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
27. Uc A., Andersen D. K., Bellin M. D. et al. Chronic pancreatitis in the 21<sup>st</sup> century – research challenges and opportunities: summary of a national institute of diabetes and digestive and kidney diseases workshop. *Pancreas.* 2016; 45(10): 1365–1375. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000713>.
28. Zsóri G., Illés D., Terzin V. et al. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatolog. J.* 2018; 18(5): 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.006>.

УДК 616.37-002.2-06:616.379-008.64-08-039.57

doi: 10.33149/vkrp.2023.02.06

## UA Взаємозв'язки функціональної спроможності підшлункової залози і автономної нервової системи при цукровому діабеті 2-го типу в коморбідності з хронічним панкреатитом

Л. С. Бабінець, О. В. Редьква

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, хронічний панкреатит, автономна нервова система, коморбідність, варіабельність серцевого ритму, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) часто супроводжується зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗСН ПЗ) вторинного характеру, але з часом є ризик трансформації таких змін ПЗ у хронічний панкреатит (ХП). Учені досліджують можливий взаємозв'язок між ЦД2 та функцією автономної нервової системи (АНС) як одного з етіологічних чинників функціональних порушень ПЗ. Актуальним дослідженням функції АНС є проведення добового моніторингу варіабельності серцевого ритму (ВСР) методом ультракороткотривалої кардіоінтервалографії. Досліджень особливостей функціонального стану АНС з поєднаним перебігом ЦД2 і ХП, а також можливих взаємозв'язків між ЗСН ПЗ та функцією АНС не було знайдено, що й мотивувало до проведення цього дослідження.

**Мета:** визначити параметри діяльності АНС і функції ПЗ та встановити можливі взаємозалежності між ними при ЦД2 залежно від наявності чи відсутності ХП.

**Матеріали і методи:** у дослідження включили 39 пацієнтів із ЦД2 без ХП і 89 осіб із ЦД2 у поєднанні з ХП. Оцінку ЗСН ПЗ проводили згідно з вмістом фекальної  $\alpha$ -еластази-1 (ФЕ-1). Для обстеження ВСР провели запис кардіоінтервалограми за допомогою діагностичного електрокардіографічного комплексу CARDIO (Україна). Серед визначених параметрів ВСР детально проаналізували наступні: стандартне відхилення величин нормалізованих інтервалів R-R (standard deviation of NN – SDNN); відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс (percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms – pNN50); загальну потужність спектру (total power – TP); співвідношення величини діапазону низьких частот LF (low frequency band) до величини діапазону високих частот HF (high frequency band) (LF / HF ratio – LF / HF).

**Результати та обговорення:** було доведено наявність у пацієнтів із ЦД2 ЗСН ПЗ легкого ступеня на основі виявлення нижчого на 21,99% за норму рівня ФЕ-1 навіть за відсутності у них встановленого ХП. Це супроводжувалося зменшенням парасимпатичного впливу у цих хворих із подальшим посиленням відносної симпатикотонії (на основі встановлення достовірно нижчого на 15,04% показника SDNN, на 41,25% – рівня pNN50 і вищого на 40,40% – коефіцієнта LF / HF), а також зниженням абсолютного рівня активності регуляторних систем за нижчим на 21,22% показником TP. При коморбідності ЦД2 і ХП вміст ФЕ-1 був на 24,93%

нижчим від такого при ЦД2, що відповідало ЗСН ПЗ середнього ступеня тяжкості. Це супроводжувалося на 10,37% достовірно нижчим рівнем TP і на 8,02% вищим значенням коефіцієнта LF / HF у порівнянні з такими у групі ЦД2, що довело поглиблення симпатикотонії у таких пацієнтів.

**Висновок:** коморбідність ЦД2 і ХП супроводжувалася вищим рівнем впливу вегетативної дисфункції на стан зовнішньосекреторної функції ПЗ в бік посилення її недостатності, що доведено встановленням достовірних сильніших кореляційних взаємозв'язків між параметрами АНС і вмістом ФЕ-1.

## EN The pancreas functional capacity and the autonomic nervous system relationships in patients with type 2 diabetes in comorbidity with chronic pancreatitis

**L. S. Babinets, O. V. Redkva**

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

**Key words:** type 2 diabetes, chronic pancreatitis, autonomic nervous system, comorbidity, heart rate variability, exocrine pancreatic insufficiency.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is often accompanied by secondary exocrine pancreatic insufficiency (EPI), but over time there is a risk of such changes transformation into chronic pancreatitis (CP). Scientists are investigating the possible relationship between T2DM and the autonomic nervous system function (ANS) as one of the pancreas functional disorders etiological factors. Heart rate variability (HRV) monitoring by ultrashort cardiointervalography is an actual ANS function study. Studies of the ANS functional state features in patients with the combined course of T2DM and CP, as well as possible interrelationships between EPI and the ANS function, were not found, which motivated this study conduct.

**The aim:** to determine the ANS activity parameters and the pancreas function and establish possible interdependencies between them in patients with type 2 diabetes depending on the CP presence or absence.

**Materials and methods:** the study included 39 patients with T2DM without CP and 89 patients with T2DM with concomitant CP. The pancreas exocrine function evaluation was carried out according to the content of faecal  $\alpha$ -elastase-1 (FE-1). Cardiointervalogram was recorded using the diagnostic electrocardiographic complex CARDIO (Ukraine) to examine HRV. Among the determined HRV parameters, the following were analyzed in detail: standard deviation of normal-to-normal (NN) intervals (SDNN); total spectral power (TP); proportion of successive NN intervals greater than 50 ms (pNN50%); the ratio of LF power to HF power (LF/HF ratio)

**Results and discussion:** It was proved that patients with T2DM have a mild exocrine insufficiency based on the detection of a 21.99% lower than normal FE-1 level, even in the CP absence. This was accompanied by a decrease in the parasympathetic influence in these patients with a subsequent increase in relative sympathicotonia (on the basis of establishing a significantly lower SDNN indicator by 15.04%, a pNN50 level — by 41.25% and a LF/HF ratio higher by 40.40%), and as well as a decrease in the absolute regulatory systems activity level based on a 21.22% lower TP indicator. With the T2DM and CP comorbidity the FE-1 content was 24.93% lower than that in T2DM, which corresponded to moderate severity of EPI. This was accompanied by a 10.37% significantly lower TP level and an 8.02% higher LF/HF ratio value the compared to those in the T2DM group, which proved the deepening of sympathicotonia in such patients.

**Conclusion:** the T2DM and CP comorbidity was accompanied by a higher level of autonomic dysfunction influence on the state of the pancreas exocrine function in the increasing its insufficiency direction, which was proven by the reliable stronger correlations between ANS parameters and FE-1 content.