



RS Global  
Journals

Scholarly Publisher  
RS Global Sp. z O.O.  
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773  
Tel: +48 226 0 227 03  
Email: editorial\_office@rsglobal.pl

<b>JOURNAL</b>	World Science
<b>p-ISSN</b>	2413-1032
<b>e-ISSN</b>	2414-6404
<b>PUBLISHER</b>	RS Global Sp. z O.O., Poland
<b>ARTICLE TITLE</b>	ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ОСНОВІ КЛАСТЕРНОГО АНАЛІЗУ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QT ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ
<b>AUTHOR(S)</b>	Мітюряєва-Корнійко Інґа Олександрівна, Гнилоскуренко Ганна Валеріївна, Господаренко Людмила Антонівна, Кривонос Юрій Миколайович
<b>ARTICLE INFO</b>	Mituriayeva-Korniiko I. O., Gnyloskurenko G. V., Gospodarenko L. A., Kryvonos Y. M. (2020) Forecasting the Risk of Cardiovascular Complications Based on Cluster Analysis of QT Interval in Children with Type 1 Diabetes. World Science. 9(61). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30122020/7339
<b>DOI</b>	<a href="https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122020/7339">https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122020/7339</a>
<b>RECEIVED</b>	25 October 2020
<b>ACCEPTED</b>	06 December 2020
<b>PUBLISHED</b>	12 December 2020
<b>LICENSE</b>	 This work is licensed under a <b>Creative Commons Attribution 4.0 International License</b> .

© The author(s) 2020. This publication is an open access article.

# ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ОСНОВІ КЛАСТЕРНОГО АНАЛІЗУ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QT ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ

*Мітюріяєва-Корнійко Інга Олександрівна, д.мед.н., професор кафедри педіатрії №4 Національного Медичного Університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-3415>*

*Гнєлоскурєнко Ганна Валеріївна, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №4 Національного Медичного Університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4141-4579>*

*Господарєнко Людмила Антонівна, студентка Національного Медичного Університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-1891>*

*Кривонос Юрій Миколайович, асистент кафедри педіатрії №4 Національного Медичного Університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3388-2727>*

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30122020/7339](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122020/7339)

## ARTICLE INFO

**Received:** 25 October 2020

**Accepted:** 06 December 2020

**Published:** 12 December 2020

## KEYWORDS

QT interval, QT dispersion, QTc interval, QTc dispersion, long QT syndrome, type 1 diabetes mellitus, children, ventricular arrhythmia risk.

## ABSTRACT

Clinical and scientific experience of curation and analysis of children with type 1 diabetes and with acquired or congenital long QT syndrome (LQTS) health is not enough discovered for full control, treatment and risks prediction. In this work we investigated interconnection of type 1 diabetes in children and possibility of cardiovascular disorders taking into account the results of twenty-four-hour Holter ECG monitoring and measurement of QT and QTc in 3 leads (CM5, CS1, CS3). To predict the risk of cardiovascular complications in the form of sudden ventricular life-threatening tachyarrhythmias, we made an assessment of risk groups using hierarchical cluster analysis and determined three groups. The low-risk group included children who did not have an increase in the duration of QT and QTc intervals in any of the leads; the high-risk group included children who had an increase in the duration of the QT and QTc intervals and the variance of these intervals in several leads simultaneously. The medium-risk group included children who had prolongation of QT and QTc intervals in only 1 lead or had a change in the variance of these intervals. According to the results of our analysis, the main goal of reducing the risk of life-threatening complications in children with type 1 diabetes is the timely diagnosis of long QT interval syndrome, especially its congenital form, for further management of these patients at simultaneous appointment of insulin therapy and correction of episodes of hypoglycemia, which can impair a course of a syndrome of the prolonged QT interval.

**Citation:** Mituriayeva-Korniiko I. O., Gnyloskurenko G. V., Gospodarenko L. A., Kryvonos Y. M. (2020) Forecasting the Risk of Cardiovascular Complications Based on Cluster Analysis of QT Interval in Children with Type 1 Diabetes. *World Science*. 9(61). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30122020/7339

**Copyright:** © 2020 Mituriayeva-Korniiko I. O., Gnyloskurenko G. V., Gospodarenko L. A., Kryvonos Y. M. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) – одне з найбільш поширених захворювань ендокринної системи та обміну речовин. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я цукровий

діабет набуває характеру епідемії. На сьогоднішній день кожна десята людина на Землі страждає від явної або прихованої форми цукрового діабету. Більш тяжкий перебіг характерний для цукрового діабету I типу, який уражає дітей, підлітків та молодих працездатних осіб.

Інсулін-індукована гіпоглікемія супроводжується порушеннями реполяризації і вважається імовірною причиною раптової нічної смерті у ліжку молодих хворих з ЦД без тривало існуючих ускладнень діабету в анамнезі (Secrest et al., 2011; Skinner et al., 2014; Tan et al., 2020; Weston, 2012). Гіпоглікемія, а також і гіперглікемія, призводять до подовження інтервалів QT збільшенню його дисперсії. Подовження інтервалів QT та QT коригованого та збільшення їх дисперсії вважаються проявами негомогенності процесів реполяризації міокарду, що створює сприятливі умови для виникнення шлуночкових порушень ритму, які можуть загрожувати життю (Bilici et al., 2019; Hannoodi et al., 2017; Mozos, 2014; Nakashima et al., 2017).

З урахуванням наведених даних зрозуміло, що перебіг цукрового діабету I типу у дітей, який супроводжується різними рівнями глікемії та інсулінотерапією, може ускладнюватись серцево-судинними порушеннями у вигляді життєво загрозливих аритмій, особливо у пацієнтів з вродженим або набутих подовженням інтервалу QT. Залишається актуальним визначення груп ризику розвитку таких ускладнень, пошук зручних алгоритмів діагностики та подальшої тактики ведення дітей, хворих на цукровий діабет I типу, які мають набутий и вроджений синдром подовженого інтервалу QT.

**Мета.** Визначити групи ризику виникнення серцево-судинних ускладнень на основі кластерного аналізу тривалості інтервалу QT у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

**Матеріали та методи.** До обстеження залучено 37 дітей, хворих на ЦД I типу Вік обстежених склав 8-17 років (середній вік  $13,5 \pm 2,2$ ), з них хлопчиків 15 (40,5%) та дівчаток 22 (59,5 %). Тривалість захворювання коливалась від вперше виявленого діабету до 15 років (в середньому  $6,4 \pm 4,09$  роки). На момент госпіталізації стан субкомпенсації діагностовано у 65% дітей, хворих на цукровий діабет I типу, стан декомпенсації – у 35%, Оцінка стану компенсації ЦД проводилась за наявністю активних скарг, самопочуттям хворих, показниками вуглеводного обміну (рівень глікемії натще та після їжі, добовий розмах глікемії, глюкозурія, рівень глікозильованого гемоглобіну), наявності гіпоглікемічних станів, кетонурії. Всі діти на момент обстеження отримували інсулінотерапію.

З метою дослідження біоелектричної активності серця застосовували добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ ЕКГ). Використовувалася Холтерівська система моніторування DiaCard-2.0 (АТЗТ “Сольвейг”, м. Київ, Україна). При проведенні ХМ ЕКГ пацієнти вели щоденник, в якому реєструвався характер основної активності за період дослідження (прогулянки, учбові заняття, стреси і т. д.), час прийому їжі та лікарських препаратів, суб'єктивної симптоматики, глікемічний профіль на час дослідження. Автоматичний аналіз електрокардіограми при ХМ включає калькуляцію та оцінку варіабельності RR інтервалів, сегрегацію комплексів QRS за шаблонами, ширини QRS комплексу та кінцевої частини серцевого циклу (сегменту ST та інтервалу QT). Вручну вимірювалась тривалість інтервалу QT, незалежно від наявності опції автоматичного вимірювання тривалості інтервалу QT (програма DiaCard-2.0) з метою стандартизації методів вимірювання. Для оцінки нормативних значень інтервалу QT враховували Рекомендації American Heart Association (AHA), American College of Cardiology Foundation (ACCF) and the Heart Rhythm Society (HRS) 2009 року та International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE) and the Heart Rhythm Society (HRS) 2017 року (Rautaharju Pentti M. et al., 2009; Steinberg et al., 2017). Так, нормальний діапазон інтервалів QT, скоригованих на частоту серцевих скорочень за формулою Базета ( $QT_c = QT/\sqrt{RR}$ ), варіюється залежно від віку та статі, причому жінки мають трохи більший інтервал QT, ніж чоловіки. Тривалий QT коригований ( $QT_c$ ) визначається як  $> 450$  мс у чоловіків та  $> 460$  мс у жінок, при цьому щодо оцінки ризику розвитку шлуночкових тахіаритмій рекомендується вважати  $QT_c$ , що перевищує 99-й перцентиль  $\geq 460$  мс (до пубертатного віку),  $\geq 470$  мс (чоловіки) та  $\geq 480$  мс (жінки) (O'Hare et al., 2018). Дисперсія інтервалу QT ( $QT_d$ ) визначалась як різниця між максимальним та мінімальним значенням цього інтервалу у одному і тому ж кардіоциклі у мс. Для показника дисперсії при використанні автоматичного методу обробки ЕКГ верхня межа нормального значення  $QT_d \leq 50$  мс (Макаров Л.М., 2017; Galli-Tsinopoulou et al., 2014; O'Hare et al., 2018).

Статистична обробка результатів дослідження та ієрархічний кластерний аналіз проводили за допомогою програми SPSS 12.0

### Результати та їх обговорення.

При оцінці результатів цілодобового амбулаторного холтерівського ЕКГ-моніторингу визначали тривалість показника QT та QTc, який оцінювали у 3 відведеннях (CM5, CS1, CS3). Так, серед всіх обстежених у 19 (51,3%) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу тривалість інтервалу QT або QTc не перевищувала вікові нормативи. У 8 (21,6%) хоча б один з інтервалів QT або QTc перевищував 450 мс у хлопців та > 460 мс у дівчат, але був нижчий ніж 99-й перцентиль. У 10 (27,1%) дітей визначався інтервал QT або QTc, який перевищував  $\geq 470$  мс (хлопці) та  $\geq 480$  мс (дівчата). Враховуючи дані літератури, ці діти мають найвищий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у вигляді шлуночкових життєвозагрозливих тахіаритмій (Galli-Tsinopoulou et al., 2014; O'Hare et al., 2018; Andersen et al., 2020).

Інтервал QT та QTc оцінювали на максимальній та мінімальній ЧСС за добу, але зміни найбільш виражені зміни виявлено на максимальній ЧСС, що відповідало періодам найбільшої фізичної активності та часу проведення ін'єкцій інсуліну. Враховуючи, що всі обстежені діти отримували інсулінотерапію та мали різний стаж даної хвороби, становить інтерес детальна оцінка тривалості інтервалу QT залежно від тривалості захворювання. (рис.1). Згідно даних анамнезу 15 (40,5%) дітей з тривалістю захворювання до 5 років, та 22 (59,5%) від 5 до 15 років.

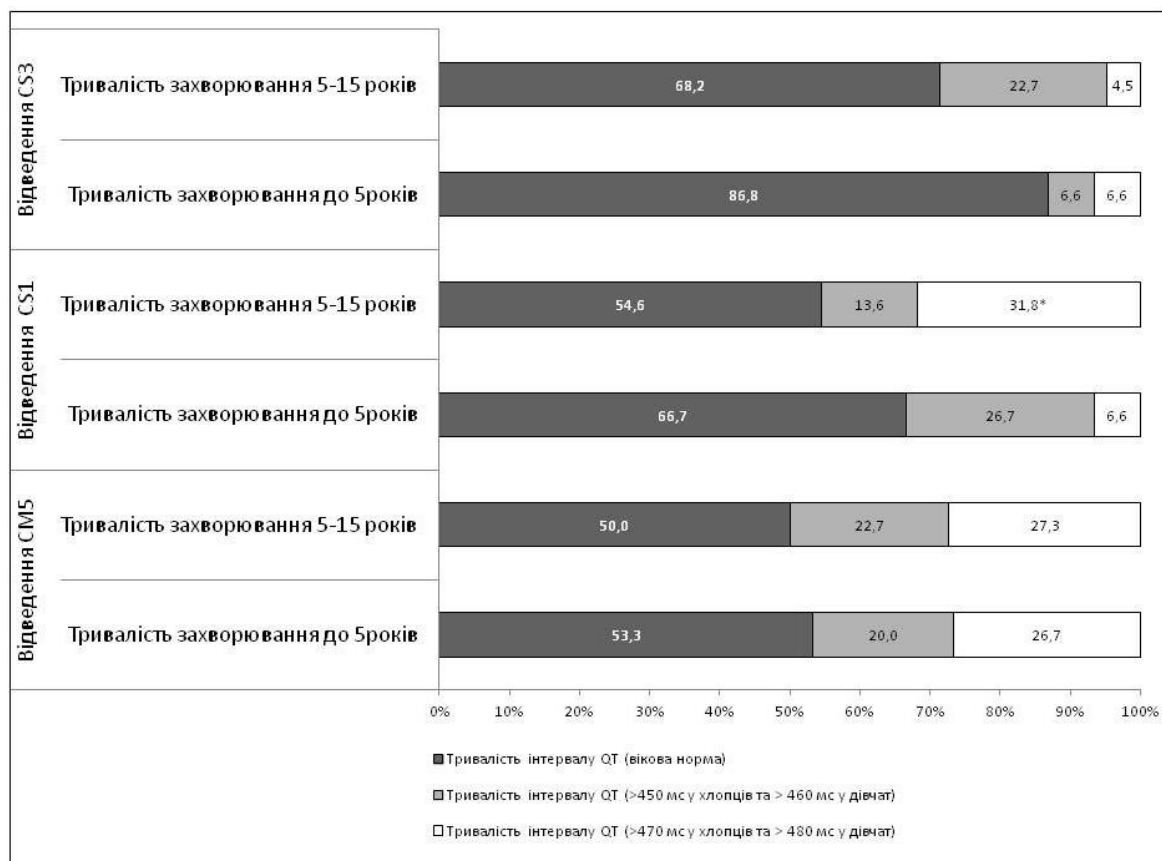


Рис.1 Тривалість інтервалу QTc на максимальній ЧСС залежно від тривалості захворювання.

Примітка: \*  $p < 0,05$  при порівнянні за Критерієм Ст'юдента з урахуванням нормального розподілу даних.

Як представлено на рис.1. у дітей із тривалістю захворювання від 5 до 15 років статистично значуще виявляється подовження інтервалу QTc, при чому у відведенні CS1 у 31,8% встановлено тривалість QTc більше 99 перцентиль, у порівнянні з дітьми зі стажем хвороби до 5 років. Також, у відведення CS3 22,7% з групи дітей з тривалістю

5-15 років проти 6,6 % іншої групи виявлено подовження інтервалу QTc ( $p < 0,05$ ).

Звертає на себе увагу зміна тривалості інтервалу QTc залежно від статі (табл.1)

Таблиця 1. Тривалість інтервалу QTc на максимальній ЧСС залежно від статі у дітей, хворих на ЦД 1 типу

	Відведення CM5		Відведення CS1		Відведення CS3	
	Хлопці (n=15)	Дівчата (n=22)	Хлопці (n=15)	Дівчата (n=22)	Хлопці (n=15)	Дівчата (n=22)
Тривалість інтервалу QT (вікова норма)	5(33,4%)	14(63,6%)	6(34,9%)	16(72,8%)*	12(80%)	20(90,9%)
Тривалість інтервалу QT (>450 мс у хлопців та >460 мс у дівчат)	2(13,3%)	6(27,3%)	4(26,7%)	3(13,6%)	1(6,7%)	2(9,1%)
Тривалість інтервалу QT (>470 мс у хлопців та >480 мс у дівчат)	8(53,3%)	2(9,1%)**	5(38,4%)	3(13,6%)	2(13,3%)	0

Примітка: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  при порівнянні за Критерієм Ст'юдента з урахуванням нормального розподілу даних.

Як представлено в таблиці 1, спостерігається тенденція до збільшення тривалості інтервалу QTc у хлопців порівняно із дівчатами. Так, лише 1/3 пацієнтів чоловічої статі мали нормальну тривалість інтервалу QTc у відведеннях CM5 та CS1. При цьому у відведенні CM5 половина хлопців мали тривалість інтервалу QTc більше 99 перцентилля (53,3% проти 9,1%,  $p < 0,01$ ). Отримані результати підтверджуються даними літератури про переважання синдрому подовженого інтервалу QT, особливо набутого, та синдрому раптової смерті серед осіб чоловічої статі.

Важливим показником процесів реполяризації є також дисперсія показника QT та QTc. За даними дослідження у 6 (16,2%) пацієнтів виявлено збільшення дисперсії, при цьому значення цього показника були в межах (54,4 - 114,3). Варто зазначити, що збільшення дисперсії інтервалу QT та QTc співпадали із періодам гіпоглікемії у цих хворих.

Для прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у вигляді виникнення раптових шлуночкових життєво загрозливих тахіаритмій, ми провели оцінку груп ризику за допомогою ієрархічного кластерного аналізу (рис.2).

Отже, до першої групи (низького ризику) увійшли діти з цукровим діабетом 1 типу, які не мали збільшення тривалості інтервалів QT та QTc та зміни дисперсії цих інтервалів на максимальній та мінімальній ЧСС

До другої групи (високого ризику) увійшли пацієнти, які мали збільшення тривалості інтервалів QT та QTc та дисперсії цих інтервалів в декількох відведеннях одночасно, або подовження інтервалу QTc у поєднанні із збільшенням дисперсії. Ця група дітей потребує особливого нагляду лікаря кардіолога з метою лікування синдрому подовженого інтервалу QT та лікаря генетика для виключення вродженого синдрому інтервалу QT.

До третьої груп увійшли діти, які мали подовження інтервалу QT та QTc лише у одному відведенні або лише зміну дисперсії цих інтервалів. Ці діти також потребують диспансерного нагляду лікаря кардіолога з метою контролю стану серцево-судинної системи, враховуючи що інсулінотерапія та періодичні стани гіпоглікемії негативно впливають на перебіг синдрому подовженого інтервалу QT.

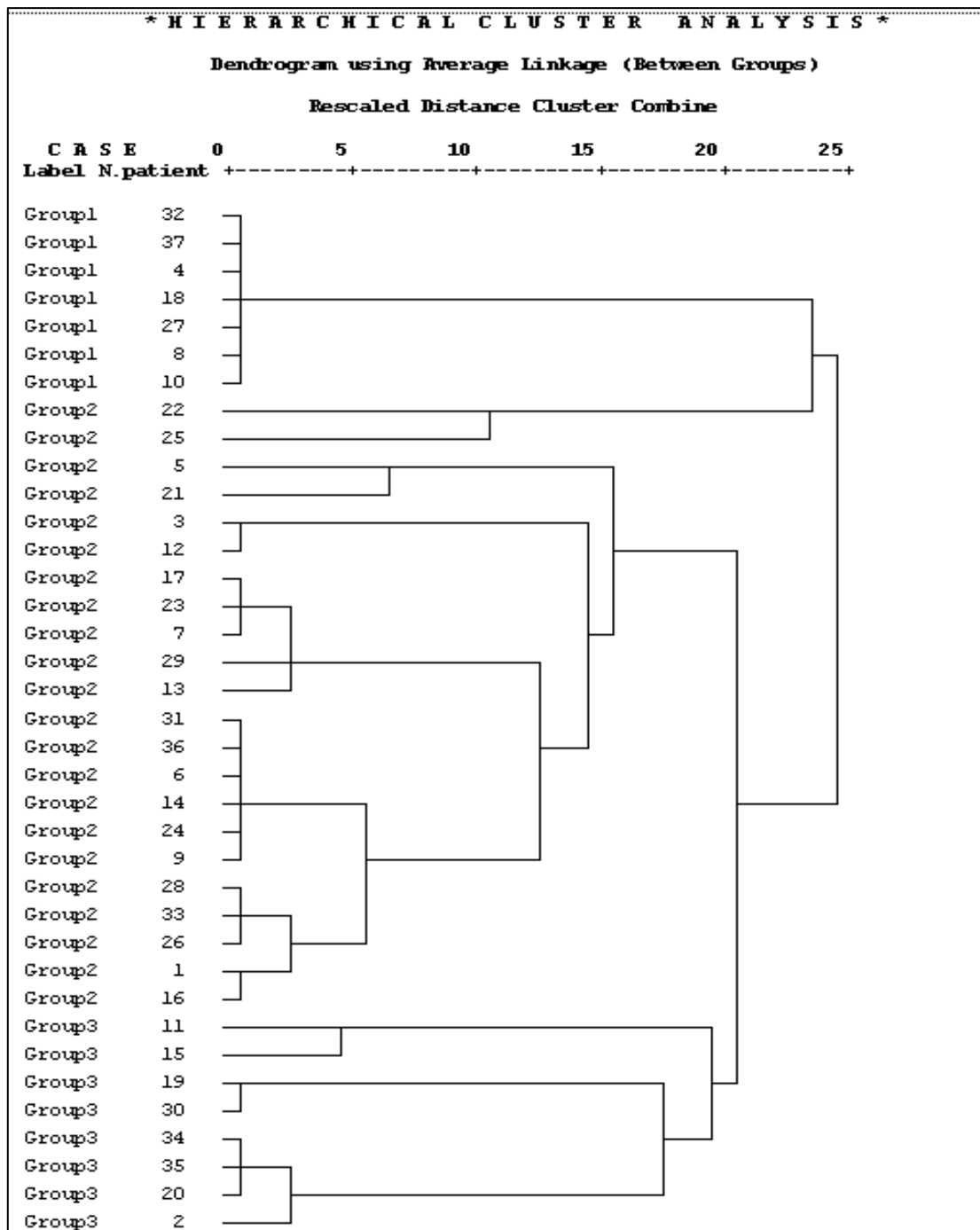


Рис.2. Ієрархічний кластерний аналіз тривалості інтервалів QT та QTc та дисперсії цих інтервалів для визначення груп ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

**Висновки.** Таким чином, за результатами дослідження доведено, що у половини дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, виявлено подовження інтервалу QT. Встановлено тенденцію до збільшення тривалості інтервалу QTc у хлопців порівняно із дівчатами. Серед пацієнтів чоловічої статі лише 1/3 мали нормальну тривалість інтервалу QTc у відведеннях CM5 та CS1. При цьому у відведенні CM5 53,3% хлопців мали тривалість інтервалу QTc більше 99 процентиля.

На підставі результатів ієрархічного кластерного аналізу розроблено три групи ризику, до яких увійшли діти залежно від тривалості інтервалу QT та QTc та значення дисперсії цих інтервалів. Для пацієнтів кожної групи надані рекомендації стосовно подальшої тактики диспансерного спостереження.

**Фінансування та конфлікт інтересів.** Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування та немає конфлікту інтересів.

## ЖИТЕПАТҮПА

1. Andersen, A., Jørgensen, P. G., Knop, F. K., & Vilsbøll, T. (2020). Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11, 2042018820911803. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/2042018820911803>
2. Bilici, M., Fidancı-Dedeoğlu, Z., Demir, F., Akın, A., Türe, M., Balık, H., Tan, İ., & Ertuğrul, S. (2019). Prolonged QT dispersion is associated with pediatric syncope. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 61, 85. Retrieved from <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.01.013>
3. Galli-Tsinopoulou, A., Chatzidimitriou, A., Kyrgios, I., Rouso, I., Varlamis, G., & Karavanaki, K. (2014). Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a sixfold greater risk for prolonged QTc interval. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 27(3–4), 237–243. Retrieved from <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0193>
4. Hannoodi, F., Alwash, H., Shah, K., Ali, I., Kumar, S., & Zakaria, K. (2017). A Case of Hypoglycemia-induced QT Prolongation Leading to Torsade de Pointes and a Review of Pathophysiological Mechanisms. *Clinics and Practice*, 7(3). Retrieved from <https://doi.org/10.4081/cp.2017.960>
5. Makarov L.M. (2017). Kholterovskoe monitorirovaniye [Holter monitoring] (4-th ed). M: Medpraktika-M [in Russian].
6. Mozos, I. (2014). Ventricular Arrhythmia Risk in Noncardiac Diseases. *Cardiac Arrhythmias - Mechanisms, Pathophysiology, and Treatment*. Retrieved from <https://doi.org/10/ghpcx3>
7. Nakashima, T., Kubota, T., Takasugi, N., Kitagawa, Y., Yoshida, T., Ushikoshi, H., Kawasaki, M., Nishigaki, K., Ogura, S., & Minatoguchi, S. (2017). Hyperglycemia and subsequent torsades de pointes with marked QT prolongation during refeeding. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 33, 145–148. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.012>
8. O'Hare, M., Maldonado, Y., Munro, J., Ackerman, M. J., Ramakrishna, H., & Sorajja, D. (2018). Perioperative management of patients with congenital or acquired disorders of the QT interval. *British Journal of Anaesthesia*, 120(4), 629–644. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.12.040>
9. Rautaharju Pentti M., Surawicz Borys, & Gettes Leonard S. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Circulation*, 119(10), e241–e250. Retrieved from <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096>
10. Secrest, A. M., Becker, D. J., Kelsey, S. F., LaPorte, R. E., & Orchard, T. J. (2011). Characterising sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: Analysis from 2 childhood-onset Type 1 diabetes registries. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 28(3), 293–300. Retrieved from <https://doi.org/10/fwgrxr>
11. Skinner, J. R., Marquis-Nicholson, R., Luangpraseuth, A., Cutfield, R., Crawford, J., & Love, D. R. (2014, February 19). *Diabetic Dead-in-Bed Syndrome: A Possible Link to a Cardiac Ion Channelopathy* [Case Report]. Case Reports in Medicine; Hindawi. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2014/647252>
12. Steinberg, J. S., Varma, N., Cygankiewicz, I., Aziz, P., Balsam, P., Baranchuk, A., Cantillon, D. J., Dilaveris, P., Dubner, S. J., El-Sherif, N., Krol, J., Kurpesa, M., Rovere, M. T. L., Lobodzinski, S. S., Locati, E. T., Mittal, S., Olshansky, B., Piotrowicz, E., Saxon, L., ... Piotrowicz, R. (2017). 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*, 14(7), e55–e96. Retrieved from <https://doi.org/10/gbpd8h>
13. Tan, H. L., van Dongen, L. H., & Zimmerman, D. S. (2020). Sudden cardiac death in young patients with diabetes: A call to study additional causes beyond ischaemic heart disease. *European Heart Journal*, 41(28), 2707–2709. Retrieved from <https://doi.org/10/ghk2kp>
14. Weston, P. J. (2012). The dead in bed syndrome revisited: A review of the evidence. *Diabetes Management*, 2(3), 233–241. Retrieved from <https://doi.org/10.2217/dmt.12.2>