

## АНОТАЦІЯ

*Чудова Н.І.* Рання діагностика, прогнозування виникнення та обґрунтування підходів до профілактики порушень м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я) – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2022.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню методів ранньої діагностики, прогнозуванню розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та обґрунтуванню підходів щодо профілактики її виникнення і прогресування шляхом вивчення факторів ризику її виникнення, морфо-функціонального стану скелетних м'язів та вмісту міокінів у сироватці крові.

В роботі наведені дані обстеження 178 дітей віком від 11 років до 17 років (середній вік  $14,09 \pm 0,31$  років), серед яких 137 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД1), що були розподілені на групи в залежності від тривалості перебігу захворювання. До групи 1 увійшло 35 дітей з тривалістю перебігу цукрового діабету 1 типу до 1 року, групу 2 склали 49 пацієнтів з тривалістю захворювання від 1 року до 5 років, до групи 3 увійшло 53 дитини з перебігом ЦД1 5 років і більше. Група контролю складалась із 41 умовно здорової дитини без ендокринної патології. Всі групи були репрезентативні за віком та статтю.

За результатами проведеного обстеження встановлено, що у дітей, хворих на ЦД1, при збільшенні тривалості перебігу захворювання та при незадовільному глікемічному контролі спостерігалось порушення функціонального стану м'язової системи, яке проявлялось у зменшенні м'язової сили, як статичної, так і динамічної, що також супроводжувалось зменшенням індексу скелетної мускулатури та збільшенням відсотку жирової

маси, а це свідчило про розвиток діабетичної міопатії, частота якої склала 27 %. Найбільш суттєві зміни з боку м'язової системи спостерігалися серед дівчат, у яких діабетична міопатія зустрічалася у 2,3 раза частіше, ніж серед хлопців (40,4 % проти 17,5 %, відповідно,  $p < 0,05$ ), в той час як динапенія в 1,3 раза частіше реєструвалася серед хлопців (хлопці – 55,0 %, дівчата – 42,1 %). Частота розвитку діабетичної міопатії зростала при збільшенні тривалості перебігу захворювання ( $r = +0,42$ ) та незадовільному глікемічному контролі ( $r = +0,34$ ).

За даними ультразвукового дослідження встановлено, що при збільшенні тривалості цукрового діабету збільшувалися ступінь та коефіцієнт гіпотрофії скелетних м'язів, що супроводжувалося змінами їх архітекtonіки у вигляді підвищення загальної ехогенності м'язів і їх гетерогенності за рахунок потовщення епімізію і перимізію та зменшення товщини м'язового волокна. При цьому більш суттєві зміни спостерігались з боку м'язів спини, починаючи з першого року захворювання. Зазначені зміни не залежали від рівня глікемічного контролю та були більш вираженими серед дівчат, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Встановлено, що діабетична міопатія розвивалася на тлі оксидативного стресу, що супроводжувалося підвищенням рівнів гомоцистеїну і нітротирозину в сироватці крові у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в порівнянні з контрольною групою. Найвищі значення нітротирозину і гомоцистеїну спостерігалися у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 5 років та глікемічним контролем з високим ризиком для життя, що супроводжувалося зменшенням індексу скелетної мускулатури ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ), сумарної товщини м'язів ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ) та порушенням архітекtonіки скелетних м'язів. Був встановлений дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами в бік підвищення рівня прозапальних міокінів (інтерлейкіну-6) незалежно від тривалості перебігу захворювання, що підтверджувалося зменшенням співвідношення інтерлейкіну-13 до інтерлейкіну-6 майже у 2 рази в групі спостереження в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Найвищий вміст прозапального ІЛ-6 виявлявся

у дітей з глікемічним контролем з високим ризиком для життя та при розвитку діабетичної міопатії. При цьому активації ІЛ-13 не відбувалося, що супроводжувалося закономірним зниженням співвідношення ІЛ-13/ІЛ-6 та свідчило про формування низькорівневого запалення.

На фоні вищезазначених змін з боку скелетної мускулатури, у дітей, хворих на ЦД1, відбувалась зміна синтезу міокінів, а саме іризину та міостатину. Було встановлено, що при збільшенні тривалості перебігу ЦД1, а також при незадовільному глікемічному контролі відбувалось достовірне підвищення рівня іризину та міостатину в сироватці крові в порівнянні з контрольною групою. Було встановлено достовірне зниження рівня іризину при погіршенні функціонального стану м'язової системи та отримано позитивний кореляційний зв'язок між його вмістом у сироватці крові та індексом скелетної мускулатури ( $r = +0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Водночас рівень міостатину в сироватці крові мало залежав від стану м'язової системи, що підтверджувалося відсутністю статистично значущої різниці між показниками вмісту міостатину у дітей з динапенією і діабетичною міопатією та дітей контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Виявлені зміни у дітей, хворих на ЦД1, відбувалися на фоні підвищення активності креатинкінази, збільшення індексу ураження м'язової тканини та супроводжувались формуванням інсулінорезистентності, що підтверджувалося статистично значущим підвищенням рівня тригліцерид-глюкозного індексу при збільшенні тривалості цукрового діабету 1 типу та незадовільному глікемічному контролі.

За допомогою факторного аналізу були визначені основні патогенетичні фактори, що найбільше визначають розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, серед яких найбільш пріоритетний вклад мали окислювальний стрес, інсулінорезистентність, порушення периферичного кровообігу, тривалість перебігу цукрового діабету 1 типу, жіноча стать, хронічна гіперглікемія та підвищена активність запальних цитокінів. Розрахунок показника відносного ризику (RR) дозволив визначити провідні фактори ризику розвитку діабетичної міопатії. До них відносяться жіноча стать (RR 2,37, 95 % ДІ 1,34-4,20), вік дитини 15 років і старше (RR 4,79, 95 % ДІ 2,37-

9,71), тривалість цукрового діабету понад 1 рік (RR 2,62, 95 % ДІ 1,01-6,84), глікований гемоглобін більше 9,0 % (RR 1,99, 95 % ДІ 1,08-3,67), ВЖ понад 20,0 % (RR 3,57, 95 % ДІ 1,88-6,78), наявність периферичної нейропатії (RR 2,37, 95 % ДІ 1,41-3,98, глюкозо-тригліцеридний індекс вище 3,84 од. (RR 2,62, 95 % ДІ 1,41-4,87)). На підставі відібраних предикторів було побудовано модель логістичної регресії для індивідуального прогнозування ймовірності розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Розроблена математична модель прогнозування дозволила з 87,6 % вірогідністю передбачати розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (Se - 94,0 %, Sp - 70,3 %). Дані ROC-аналізу підтвердили відмінну якість проведеної класифікації предикторів та високу значущість виділених факторів у розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (AUC – 0,821±0,048, з 95 % довірчим інтервалом [0,728; 0,914]).

На підставі отриманих даних розроблений алгоритм діагностики діабетичної міопатії та науково обґрунтовано доцільність включення в комплекс терапевтичних заходів, спрямованих на профілактику розвитку та прогресування діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1, альфа-ліпоєвої кислоти та стато-динамічного фізичного навантаження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлена частота розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Вперше отримані дані щодо ультразвукової картини скелетних м'язів у дітей, хворих на ЦД1, в залежності від статі, тривалості перебігу захворювання та стану глікемічного контролю. Уточнені дані щодо функціонального стану скелетної мускулатури у дітей, хворих на ЦД1, в залежності від статі, тривалості перебігу захворювання та стану глікемічного контролю. Доповнені дані щодо вмісту маркерів окислювального стресу (нітротирозину, гомоцистеїну) та рівнів міокінів (міостатину, іризину, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-13) у хворих з діабетичною міопатією та уточнені дані щодо їх рівнів в залежності від тривалості перебігу захворювання і стану глікемічного контролю. Встановлені патогенетичні фактори, які найбільше визначають

розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1, та уточнені предиктори розвитку даного ускладнення. На підставі отриманих даних розроблено прогностичну модель розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1. Науково обґрунтовані підходи щодо профілактики розвитку, ранньої діагностики та терапії діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано новий спосіб діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, який дає змогу виявити доклінічні її прояви, оцінити ефективність призначеної терапії, і полягає у проведенні сономіографії і додатковому визначенні вмісту іризину (Патент України на корисну модель №138547 від 25.11.2019). Запропоновано прогностичну модель формування діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1, для визначення подальшої тактики ведення пацієнта. Розроблено діагностичний алгоритм дії лікаря, спрямований на визначення групи ризику та ранню діагностику діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1. Доведена необхідність включення в комплексну терапію дітей, хворих на ЦД1, альфа-ліпоєвої кислоти та стато-динамічного фізичного навантаження для профілактики розвитку і прогресування діабетичної міопатії.

**Публікації результатів дослідження.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, з них 8 статей (3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – в журналі, що включений до наукометричної бази Scopus, 1 – в журналі, що включений до наукометричної бази Web of Science, 2 статті – в закордонних виданнях (Болгарія та Польща) і 1 стаття у нефармацевтичному виданні (Білорусія)), 13 тез доповідей. Без співавторів виконано 4 роботи. Отримано 1 патент України на корисну модель.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, діти, опорно-рухова система, міостатин, іризин, інтерлейкін-6, інтерлейкін-13, гомоцистеїн, нітротирозин, оксидативний стрес

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ  
ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. *Здоров'я дитини*. 2021. Т.16. № 2. С. 49-56. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229878\_(Здобувачем проведено літературний пошук та підготовка статті до друку).
2. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Окислювальний стрес як фактор ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей *Здоров'я дитини*. 2021. Т.16. №.1. С. 39-45. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.226448> (Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовка статті до друку).
3. Пашкова О.Є., Чудова Н.І., Литвиненко О.С Роль міокінів у розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2021. Т.38. №2. С. 19-26. doi: <http://doi.org/10.30978/UJPE2021-2-19>"2021-2-19. (Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).
4. Pashkova O. E., Chudova N. I., Stoiak H. V. Irizin as a marker of diabetic myopathy in children with diabetes type 1. *Проблеми ендокринної патології*. 2020. № 1(71). С. 49-57. <https://doi.org/10.21856/J-Pep.2020.1.07>".2020.1.07. (Здобувачем проведено літературний пошук статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).
5. Pashkova O. Ye, Chudova N. I. Evaluation of function condition of muscle system in children with diabetes mellitus. *Патологія*. 2020. Т. 17, №2(49). С. 164-169. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212770>"10.14739/2310-1237.2020.2.212770. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено статтю до друку).
6. Pashkova O. E., Chudova N. I. The Pathogenetic Role of Pro- and Anti-Inflammatory cytokines in developing of diabetic myopathy in children. *Biological*

*Markers and Guided Therapy*. 2019. Vol. 6, No 1, P. 69-84  
<https://doi.org/10.12988/bmgt.2019.948>"[10.12988/bmgt.2019.948](https://doi.org/10.12988/bmgt.2019.948). (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних та підготовка статті до друку).

7. Chudova N. I., Pashkova O. Y. Risk factors for developing diabetic myopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *World Science*. 2021. Т. 66. №. 5. P.29-33. [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30052021/7587](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30052021/7587). (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних та опис результатів дослідження, підготовка статті до друку).

8. Чудова Н.И. Содержание биохимических маркеров мышечной деятельности у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. *Студенческая медицинская наука XXI века. V форум молодежных научных обществ: материалы XX междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и v форума молодеж. науч. обществ (Витебск, 28-29 окт. 2020 г.)*. Витебск, 2020. С.345-348. (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка одержаних даних та опис результатів дослідження).

9. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор ризику розвитку діабетичної міопатії *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: наук.-практ. конф. з міжнар. уч.*,( м. Харків, 28 лют-1 бер 2019р.). Харків, 2019. С.97-98. (Здобувачем проведено обстеження хворих та статистична обробка даних).

10. Чудова Н.І. Зміни іризину в умовах дефіциту функції скелетної мускулатури та м'язової маси у дітей, хворих на цукровий діабет. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2019: матеріали*. наук-практ конф молодих вчен. та студ з міжнар. уч. (м.Запоріжжя, 13-17 травня 2019р.). Запоріжжя. 2019. С.129. (Здобувачем проведено обстеження хворих та статистична обробка даних).

11. Чудова Н.І, Тисленко В.Г. Стан м'язової витривалості у дітей, хворих на цукровий діабет. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації*

– 2019: матеріали наук-практ конф молодих вчен. та студ з міжнар. уч. (м.Запоріжжя, 13-17 травня 2019р.). Запоріжжя. 2019. С.118-119. *(Здобувачем проведено обстеження хворих та підготовка тез до друку)*.

12. Chudova N.I. Pathogenetic role of nitrotyrosine in development of diabetic myopathy in children. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя: матеріали наук.-практ. конф молод. Вчен. за участю міжнар. спец, присв Дню науки.* (м. Харків, 23 травн. 2019р.). Харків, 2019. С. 75. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку)*.

13. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Оцінка статичної витривалості скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет. *Український міжвідомчий збірник. Охорона здоров'я дітей та підлітків.* 2019. № 2(28). С. 59. *(Здобувачем проведено статистична обробка даних та підготовка тез до друку)*.

14. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Нітрозативний та оксидативний стрес як фактор ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* 2019. №3(13). С. 38-39. *(Здобувачем проведено обстеження хворих та статистична обробка даних)*.

15. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Зміни з боку м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет, за даними ультразвукової діагностики. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріалами XIII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. уч.* (м. Запоріжжя 15 лист 2019р.). Запоріжжя, 2019. С 73-74. *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних та підготовка статті до друку)*.

16. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Особливості м'язової діяльності у дітей, хворих на цукровий діабет, в динаміці захворювання: *Проблеми ендокринної патології: тези доп. ІХ з'їзду ендокрин України, що присв. 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»* (м.Харків 19-22 листопада 2019р.). Харків, 2019. С. 201-202. *(Здобувачем проведена статистична обробка даних та підготовка статті до друку)*.



17. Чудова Н.І. Оцінка силової витривалості скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали наук.-практ. конф з міжнар уч. Дев'ятнадцяті Данилевські читання.* (м. Харків, 27-28 лютого 2020р.). Харків, 2019. С.181-182 18. Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Вплив гіперглікемії на функціональний стан м'язової системи у дітей. *Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник.* 2020. 1(29). С.84-85. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

19. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Значення кісточно-плечового індексу в оцінці ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет. *Проблеми сьогодення в педіатрії: матеріали VI наук-практ. конф. молодих вчених з міжнар. уч. ( м.Харків, лют. 2021).* Харків, 2021. С. 24-26. (Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовку статті до друку).

20. Chudova N., Pashkova O., Kamenshchuk A. The effect of hyperglycemia on the state of muscle tissue in children with type 1 diabetes mellitus. *LIMC: Book for abstr. 7<sup>th</sup> Lublin internat. med. Congr. for stud. and young doct.* (Lublin, 26-28 Nov 2020). Lublin, 2020. P. 216. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

21. Чудова Н.І. Роль діабетичної міопатії в розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021: зб тез доп. 81 Всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студ. з міжнар. уч. (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.).* Запоріжжя, 2021. С.76-77. (Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистичну обробку та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

22. Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет: пат. 138547 Україна: МПК (2019.01) А61В

5/00 A61B 8/00 G01N 33/50 (2006.01). № u 2019 06786; заявл. 18.06.2019; опубл 25.11.2019, Бюл. № 22, 2019р. (патент на корисну модель) *(Автору належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів).*