

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

МОРОЗИК АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК:616.12-02:616.379-008.64]-053.2-07

**ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧИМОСТІ АНАЛІЗУ
ЕЛЕКТРОКАРДІОСИГНАЛУ НА ФАЗОВІЙ ПЛОЩИНІ У
ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник: академік НАМН України, доктор медичних наук, професор
Майданик Віталій Григорович,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії №4.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Большова Олена Василівна,
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка» НАМН України, завідувач відділу дитячої ендокринної патології;

доктор медичних наук, доцент
Чайченко Тетяна Валеріївна,
Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології.

Захист відбудеться «21» березня 2019 р. о 13³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.04 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий «19» лютого 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.003.04,
доктор медичних наук, професор

Чуриліна А.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним з найбільш значущих ускладнень цукрового діабету (ЦД) 1-го типу є діабетична кардіоміопатія (ДКМП). За даними досліджень ряду авторів (Сміян І.С., Фурдела В.Б., 2007; Maisch В., 2011; Falcão-Pires I., 2012), ДКМП діагностують у 20-57% дітей з ЦД 1-го типу, вона швидко призводить до порушення працездатності та передчасної раптової смерті у 19-53% дорослих хворих (Lind M., 2011). Дотепер тривають пошуки маркерів пошкодження міокарда, які стали б корисними для застосування у дітей, у тому числі при скринінгових обстеженнях на доклінічних стадіях ураження серцево-судинної системи та в амбулаторних умовах (Drawnel F.M., 2014; Lorenzo-Almoros A., 2017).

Традиційним, значно поширеним, технічно доступним та досить інформативним методом обстеження, який залишається актуальним, є електрокардіографія (ЕКГ) (Voulgaris С., 2011), проте зміни, що виявляють у 66-89% дітей з ЦД 1-го типу, мають переважно неспецифічний характер (Parrone С., 2010; Kittnar О., 2015). Крім того, статистичний і спектральний аналіз варіабельності ритму серця (ВРС) залишається найадекватнішим неінвазивним методом оцінки стану вегетативної нервової системи та ранньої діагностики її змін (Wilson L.C., 2017).

В Україні було розроблено оригінальну технологію реєстрації та новітню методику обробки ЕКГ у фазовому просторі координат, яка отримала назву «фазаграфія». Цей метод дозволяє одночасно визначити як амплітудні, так і швидкісні параметри елементів електрокардіосигналу, що дає можливість з високою точністю оцінювати форму ЕКГ і виявляти на ній відхилення, які зазвичай приховані від лікаря при традиційному аналізі ЕКГ у часовому просторі і їх не використовували у сучасних цифрових кардіографах, зокрема зміни морфології Т-хвилі (Файнзільберг Л.С., 2010). Діагностичну значимість форми зубця Т переконливо показано в багатоцентрових дослідженнях в Україні та Німеччині (Чайковський І.А., 2010). Було доведено, що аналіз форми Т-зубця істотно підвищує чутливість і специфічність електрокардіографічного дослідження (Дячук Д.Д., 2017; Ramirez J., 2017; Isaksen J.L., 2018).

Наведені дані спонукають до проведення електрокардіографічного дослідження з подальшим аналізом фазового портрету електрокардіосигналу у дітей з ЦД 1-го типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №4 Національного медичного

університету імені О.О. Богомольця, є фрагментом комплексної державної бюджетної теми «Розробка критеріїв діагностики та обґрунтування лікувальної тактики метаболічних порушень при патології серцево-судинної, ендокринної та сечової системи у дітей» (№ державної реєстрації 0105U003769).

Мета дослідження: удосконалити діагностику діабетичної кардіоміопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, шляхом аналізу електрокардіосигналу на фазовій площині.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати характеристики та виявити особливості електрокардіосигналу на фазовій площині у дітей з цукровим діабетом 1-го типу.

2. Зіставити параметри електрокардіосигналу на фазовій площині із показниками стану вегетативної нервової системи у дітей з цукровим діабетом 1-го типу.

3. Визначити наявність зв'язку між маркерами діабетичної кардіоміопатії та особливостями перебігу цукрового діабету 1-го типу у дітей.

4. Вивчити інформативні властивості показників фази реполяризації одноканальної електрокардіограми у дітей з цукровим діабетом 1-го типу.

5. Дослідити стан адаптаційно-приспосувальних механізмів організму дітей з цукровим діабетом 1-го типу.

6. Розробити та впровадити в практику медицини диференційовану комплексну програму скринінгової діагностики діабетичної кардіоміопатії у дітей.

Об'єкт дослідження – діабетична кардіоміопатія у дітей з ЦД 1-го типу.

Предмет дослідження – параметри електрокардіосигналу та варіабельності ритму серця у дітей з ЦД 1-го типу.

Методи дослідження: загальноклінічні (дані анамнезу; об'єктивне обстеження; цільове виявлення скарг, які вказують на порушення вегетативної нервової системи, за допомогою опитувача вегетативних змін), лабораторні (загальноклінічні аналізи крові та сечі; біохімічний аналіз крові з оцінкою печінкових проб, вуглеводного обміну, фільтраційної функції нирок та електролітів крові; рівень С-пептиду; рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) методом іонообмінної хроматографії; мікроальбумінурія якісним способом; глікемічний та глюкозуричний профілі; гормональне дослідження функції щитоподібної залози), інструментальні (традиційна електрокардіографія; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок, щитоподібної залози й органів малого таза;

ехокардіографія; стимуляційна електронейроміографія нижніх кінцівок; кардіоінтервалографія (КІГ) та ЕКГ за допомогою портативного кардіодіагностичного комплексу Фазаграф[®]), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні проведено вивчення електрофізіологічних характеристик ЕКГ при аналізі електрокардіосигналу на фазовій площині у дітей з цукровим діабетом 1-го типу. Автором досліджено наявність зв'язку між оригінальними параметрами ВРС і ЕКГ на фазовій площині та особливостями перебігу ЦД 1-го типу у дітей, а також зіставлено їх із показниками стану вегетативної нервової системи.

Вперше вивчено інформативні властивості показників фази реполяризації одноканальної електрокардіограми у дітей з ЦД 1-го типу при аналізі електрокардіосигналу на фазовій площині.

Автором досліджено стан адаптаційно-присосувальних механізмів організму дітей з ЦД 1-го типу шляхом аналізу електрокардіосигналу на фазовій площині під час проби з фізичним навантаженням. Доведено діагностичну ефективність кардіоінтервалографії. Отримано патент на корисну модель № 89657 «Спосіб оцінки стану адаптаційно-присосувальних механізмів організму».

Практичне значення одержаних результатів. Для впровадження в практику медицини запропоновано схему прийняття рішень при скринінгових дослідженнях на основі поєданого аналізу ВРС та ЕКГ на фазовій площині, що дозволяє виявляти групу ризику дітей і підлітків з ДКМП.

Вперше запропоновано підхід до оцінки стану адаптаційно-присосувальних механізмів організму дітей з ЦД 1-го типу, який ґрунтується на аналізі форми патернів, що характеризують динаміку показників ЕКГ і ВРС під час проби з фізичним навантаженням, є наочним і легко може бути реалізований в умовах скринінгу. Видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №155-2014 «Симетрія зубця Т на електрокардіограмі як маркер напруження адаптаційно-присосувальних механізмів у школярів».

Впровадження розроблених алгоритмів дозволяє оптимізувати скринінгову діагностику хворих з ДКМП, особливо в амбулаторних умовах, з метою подальшої поглибленої діагностики, ранньої корекції, профілактики прогресування ураження серця та зниження ризику розвитку серцево-судинних катастроф у дорослому віці і відповідно покращання якості життя дітей з ЦД 1-го типу.

Результати дисертації впроваджено в роботу міського ендокринологічного відділення Дитячої клінічної лікарні №6

Шевченківського району м. Києва, Дитячого медичного центру «КіндерЛаб» (м. Київ). Основні положення дисертації використовують в навчальному процесі на кафедрі педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при вивченні розділу «Патологія ендокринної системи у дітей».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням та особистою працею автора. Автором самостійно проведено пошук та опрацьовано дані літератури, узагальнено основні результати наукових досліджень з цієї тематики, обґрунтовано актуальність і доцільність обраної теми, визначено мету та завдання дослідження, розроблено його загальну методологію, забезпечено організацію і виконання, зібрано клінічний матеріал. Дисертантом самостійно проведено спеціальні дослідження пацієнтів (кардіоінтервало- та електрокардіографія за допомогою портативного кардіодіагностичного комплексу Фазаграф®), особисто здійснено аналіз, систематизацію, статистичну обробку й інтерпретацію одержаних результатів, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні її положення і висновки, обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено отримані дані до публікацій та виступів на конференціях. У публікаціях, написаних у співавторстві, дисертантові належить ідея видання, отримання й обробка результатів, підготовка до друку.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації висвітлені та обговорені на науково-практичній конференції «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2013 р.), XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2014 р.), X конгресі педіатрів України "Актуальні проблеми педіатрії" (Київ, 2014 р.), VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України (Київ, 2014 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 10 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих Департаментом атестації кадрів Міністерства освіти і науки України, 1 патент на корисну модель, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, 2 тези в матеріалах національних і міжнародних наукових конгресів та конференцій. Одноосібно 1 стаття.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках друкованого тексту й містить анотації наукової роботи двома мовами (українською та англійською), вступ з викладенням актуальності теми, огляд літератури, результати та узагальнення власних досліджень у 5 розділах, висновки і практичні рекомендації. Роботу ілюстровано 25 таблицями, 73 рисунками та 3

додатками. Бібліографічний список включає 251 сучасне джерело, з них 100 кирилицею та 151 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. У дослідження включено 178 дітей та підлітків. Основну групу становили 83 дитини, хворих на ЦД 1-го типу, у віці від 6 до 17 років, середній вік ($M \pm m$) ($11 \pm 3,6$) роки, які перебували на стаціонарному лікуванні в міському ендокринологічному відділенні Дитячої клінічної лікарні №6 Києва. Критерії включення у дослідження: діти та підлітки віком від 4 до 17 років, хворі на ЦД 1-го типу, відсутність заздалегідь відомого захворювання серця. Критерії виключення: вік до 4 років, наявність кетоацидозу, гіпокаліємії, захворювання опорно-рухового апарату, які перешкоджають проведенню дослідження (захворювання нижніх кінцівок, кистей рук), наявність заздалегідь відомого захворювання серця, скарги з боку серця (біль, дискомфорт, перебої в роботі серця, задишка) на момент обстеження, загострення хронічних захворювань та гострі захворювання, вагітність у дівчат пубертатного віку, відмова від участі у дослідженні. Контрольну групу становили 95 здорових дітей віком від 6 до 16 років; середній вік ($M \pm m$) ($13,8 \pm 3,5$) років. Умовами відбору дітей до контрольної групи були благополучний сімейний анамнез, відсутність гострих та хронічних захворювань, а також будь-яких скарг на момент проведення обстеження.

Використовували такі методи дослідження: збір анамнезу, клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Рівень HbA_{1c} визначали методом іонообмінної хроматографії за допомогою набору GlycohemoglobinHbA₁-Test (Німеччина); мікроальбумінурію - якісним способом з використанням тест-смужок AUTIONSticks10TA (Японія). Як об'єктивний метод оцінки ураження периферичної нервової системи використовували стимуляційну електронейроміографію, яку виконували за допомогою комп'ютерного електронейроміографа TOENNIS фірми ErichJeager (Німеччина) за стандартною методикою. Запис традиційної ЕКГ здійснювали за допомогою триканального кардіографа „Bioset - 6000” (Німеччина) у 12 загальноприйнятих відведеннях (стандартний, відведення від кінцівок, грудних) з швидкістю стрічки 25 мм/с в положенні пацієнта лежачи.

Запис одноканальної ЕКГ та КІГ здійснювали за допомогою портативного кардіодіагностичного комплексу Фазаграф® (свідоцтво №8398/2008 про державну реєстрацію та дозвіл на застосування в медичній практиці) в першому стандартному відведенні. Реєстрацію

проводили в положенні дитини лежачи на спині або сидячи у зручному положенні. Реєстрували 100 послідовних кардіоциклів (R-R-інтервалів). Після закінчення реєстрації комплекс автоматично обчислював показники ЕКГ першого стандартного відведення, зокрема частоту серцевих скорочень (ЧСС), інтервали PQ та QT, ширину і глибину зубця Q, тривалість комплексу QRS, зміщення сегмента S-T, амплітуду та симетрію зубця T, а також стандартні часові і спектральні параметри варіабельності серцевого ритму, які у сукупності характеризують стан вегетативної іннервації серця – середньоквадратичне відхилення NN інтервалів (СКВ RR або SDNN), амплітуду моди (АМо), показник pNN50, індекс LF/HF, показники LF та HF тощо (всього 37 параметрів).

Стан адаптаційно-приспосувальних механізмів оцінювали під час проведення стандартної проби з присіданнями за типом проби Мартіне-Кушелевського (20 глибоких присідань за 30 секунд). Дослідження проводили в основній і контрольній групах до і відразу після фізичного навантаження, а також на 3-й хвилині відпочинку (період реституції). Якісну оцінку реакції організму на навантаження здійснювали методом патернів. Патерни «Максимум» та «Мінімум» характеризують ситуацію, при якій значення показника відразу після фізичного навантаження збільшилося (зменшилося), а в період реституції майже повернулося до значення в стані спокою. Патерни «Збільшення» і «Зменшення» описують показники, значення яких після відпочинку було вищим (нижчим), ніж в стані спокою, тобто характеризують динаміку на збільшення (зменшення) значення під час дослідження. А патерн «Постійна» описує відсутність видимої динаміки в значеннях показників незалежно від навантаження.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методики оцінки достовірності відмінностей в порівнюваних обстежуваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Показники представлено як середнє \pm середнє квадратичне відхилення ($M \pm SD$). Проведено попередню перевірку відповідності даних нормальному закону розподілу за критерієм Колмогорова-Смірнова. Достовірність відмінностей абсолютних значень оцінювали на основі U-критерію Манна-Уїтні (для всіх показників) та парного t-тесту (для показників з правильним розподілом). Одночасне порівняння більше двох груп проводили за H-критерієм Краскела-Уоліса та дисперсійним аналізом (ANOVA). Достовірність відмінностей відносних показників оцінювали методом довірчих інтервалів імовірностей. Статистичну достовірність відмінностей визначали на рівні не нижче 95%, різницю між показниками вважали

достовірною при значенні $p < 0,05$. Вказаний методичний підхід та сформований обсяг вибірки забезпечили потужність дослідження на рівні не нижче 80%.

Первинна електронна база створена в Microsoft Office Excel 2010. Статистичні розрахунки проводили за ліцензійним статистичним пакетом IBM SPSS Statistics Base v.22 for Windows, відкритим епідеміологічним ресурсом OpenEpi v.3.01, а також оригінальним програмним модулем, вбудованим в програмне забезпечення кардіодіагностичного комплексу Фазаграф®.

Корисність нових діагностичних маркерів оцінювали методом посиленого аналізу операційної характеристичної кривої (ROC-аналіз) з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC – area under curve), порогові значення обчислювали за індексом Йодена.

Усі дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень і положень GCHICH, етичних принципів та рекомендацій із залученням осіб як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів стосовно осіб, які були суб'єктами досліджень. Комісією з питань біотичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №117 від 21.12.2018 р.) вказано, що проведені наукові дослідження дітей відповідали етичним вимогам відповідно до наказу №231 МОЗ України від 01.11.2001 р.

Результати власних досліджень та їх обговорення. В процесі нашого дослідження було виявлено суттєві відмінності між показниками ВРС, особливо часовими, у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, порівняно з практично здоровими школярами. Так, величина SDNN (СКВ RR) була на 17,9% меншою, ніж у здорових ($49,7 \pm 27,6$) мс проти ($60,5 \pm 24,0$) мс відповідно, $p < 0,05$). При проведенні аналізу безпосередньо групи пацієнтів з ЦД 1-го типу, виявлено, що для показника SDNN (СКВ RR) характерні достовірні гендерні відмінності. Так, у хворих дівчаток даний показник становив ($41,7 \pm 22,5$) мс проти ($52,4 \pm 27,7$) мс у хворих хлопчиків, $p < 0,05$.

Встановлено, що значення амплітуди моди (АМо) — умовного показника, що відображає симпатоадреналову активність, також були достовірно вищими порівняно із значеннями у здорових дітей ($45,2 \pm 17,4$)% проти ($35,6 \pm 10,9$)% відповідно, $p < 0,001$). Якщо майже у 60% в групі здорових цей показник знаходився в діапазоні 25-40 абс.%, то у хворих дітей він був практично рівномірно розподілений в діапазоні

20-60 абс.% і в 20% досягав значення 90 абс.%. Виявлено, що показник АМо у дітей змінюється з подовженням тривалості захворювання на ЦД 1-го типу. В групі з вперше виявленим ЦД 1-го типу показник АМо становив $(45,8 \pm 17,9)\%$, тоді як з подовженням тривалості захворювання він підвищився до $(52,5 \pm 18,5)\%$ (у дітей з тривалістю ЦД від 3 до 5 років; $p < 0,05$). Хоча і спостерігається зниження показника АМо в групі дітей з тривалістю ЦД більше 6 років $((46,3 \pm 19,1)\%)$, ця різниця була статистично недостовірною.

На зниження парасимпатичної активності у дітей, хворих на ЦД, вказує зменшення показника рNNS50 (відсоток кількості пар послідовних кардіоінтервалів, що різняться на понад 50 мс) на 32% порівняно із здоровими дітьми $((22,9 \pm 23,4)\%$ проти $(33,7 \pm 20,8)\%$ відповідно, $p < 0,001$), при цьому у хворих дітей даний показник в основному становив до 20 абс.%. Слід зазначити, що у дітей з тривалістю захворювання від 3 до 5 років відмічається суттєве зниження показника рNNS50 від $(22,9 \pm 24,5)\%$ (у дітей з вперше виявленим ЦД) до $(12,5 \pm 23,2)\%$ ($p < 0,05$).

На фоні зазначених вище змін у пацієнтів з ЦД, порівняно із здоровими дітьми, відмічалось відносно превалювання симпатичних впливів, підтвердженням чого є достовірне збільшення індексу LF/HF у хворих на ЦД. Так, у дітей з ЦД 1-го типу відзначається превалювання потужностей низьких частот над високими— $(1,55 \pm 1,57)$ од., тоді як у здорових дітей зазначений індекс становив відповідно $(1,16 \pm 1,04)$ од. ($p < 0,05$), що може бути наслідком зниження чутливості синусового вузла до нервових регуляторних впливів при стійкій активації симпатичного відділу нервової системи (Gardim С.В., 2014). Підтвердженням цього є вищий показник LF у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, порівняно із значеннями контрольної групи $((39,7 \pm 16,3)\%$ проти $(35,8 \pm 14,2)\%$ відповідно, $p < 0,05$) з одночасним зниженням HF до $(42,9 \pm 21,0)\%$ проти $(43,7 \pm 18,3)\%$ в групі контролю ($p > 0,05$).

Показник симпато-вагусного співвідношення у хворих на ЦД 1-го типу дітей має особливості розподілу за віковими групами ($p < 0,05$). Так, достовірно найвищим показник LF/HF був у групі дітей віком 15-17 років $((2,51 \pm 2,2)$ од.), хоча для їх здорових однолітків характерне превалювання іннервації від парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, а отже, зниження цього показника з віком (Майданник В.Г., 2005; Bobkowski W., 2017; Silva С.С., 2017). Водночас виявлено, що симпато-вагусний баланс зміщується в сторону превалювання потужностей низьких частот з подовженням тривалості захворювання на ЦД 1-го типу ($p < 0,05$). У дітей з вперше виявленим ЦД показник LF/HF становив в середньому $(1,12 \pm 0,96)$ од., тоді як у

дітей з тривалістю ЦД 1-го типу більше 6 років – $(1,42 \pm 1,38)$ од. Необхідно зазначити, що найвищим досліджуваний показник був у групі дітей з тривалістю захворювання від 3 до 5 років $((2,77 \pm 2,38)$ од.). Таким чином, отримані результати ще раз підтверджують результати досліджень інших авторів про дисфункцію вегетативної нервової системи у хворих на ЦД 1-го типу (Gardim C.B., 2014; Chessa M., 2002).

За допомогою портативного кардіодіагностичного комплексу у дітей основної і контрольної груп досліджували та автоматично обчислювали традиційні й оригінальні характеристики ЕКГ першого стандартного відведення. Встановлено, що у дітей з ЦД 1-го типу, на відміну від практично здорових однолітків, достовірно частіше виявляють підвищення амплітуди зубця Р $((0,047 \pm 0,020)$ мв проти $(0,041 \pm 0,020)$ мв відповідно, $p < 0,05$) та його тривалості $((0,107 \pm 0,020)$ с проти $(0,101 \pm 0,020)$ с відповідно, $p < 0,05$), розширення інтервалу Р-Q $((0,145 \pm 0,020)$ с проти $(0,137 \pm 0,020)$ с відповідно, $p < 0,001$) і подовження сегмента Q-Tс $((0,441 \pm 0,020)$ с проти $(0,428 \pm 0,020)$ с відповідно, $p < 0,001$) (рис. 1), що відповідає результатам досліджень інших авторів (Bissinger A., 2011; Kittnar O., 2015).

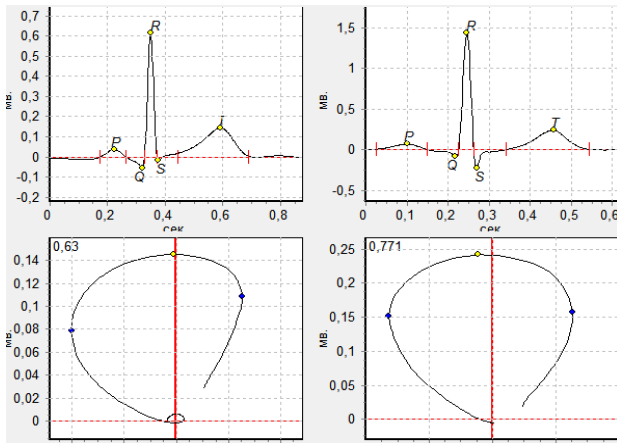


Рис. 1. Приклади усереднених кардіоциклів (вгорі) та фазових портретів зубця Т (внизу) практично здорової дитини С., 8 років (зліва), та хворого А., 7 років, з ЦД 1-го типу (справа)

При проведенні дослідження морфології електрокардіосигналу на фазовій площині встановлено, що серед дітей з ЦД 1-го типу

збільшену симетрію зубця Т на ЕКГ ($\beta_T \geq 0,72$) виявляли у 46,9%, що відображає аналогічну картину, отриману при обстеженні групи контролю. Діти основної групи з $\beta_T \geq 0,72$ суттєво не різнилися за віком і статтю, але у них (порівняно з пацієнтами з нормальним показником симетрії зубця Т - $\beta_T < 0,72$) в середньому вища ЧСС ($(86,92 \pm 14,15)$ уд./хв проти $(79,89 \pm 13,06)$ уд./хв, $p < 0,001$), знижена ВРС (NN $(707,09 \pm 107,32)$ мс проти $(759,78 \pm 125,94)$ мс, $p < 0,05$), підвищена централізація регуляції серцевого ритму (АМо $(30,89 \pm 14,25)\%$ проти $(33,28 \pm 3,64)\%$, $p < 0,05$), напружені адаптаційно-приспосувальні механізми (індекс напруження Баєвського $(156,50 \pm 164,98)$ од. проти $(93,39 \pm 54,15)$ од., $p < 0,05$), подовжений сегмент ST (в середньому $(0,08 \pm 0,03)$ с проти $(0,05 \pm 0,02)$ с, $p < 0,001$) при зменшенні тривалості зубця Т ($(0,23 \pm 0,03)$ с проти $(0,28 \pm 0,03)$ с, $p < 0,001$) і його амплітуди ($(0,20 \pm 0,08)$ мм проти $(0,26 \pm 0,09)$ мм, $p < 0,001$).

Водночас суттєві відмінності між досліджуваними групами виявлено щодо показника середньоквадратичного відхилення симетрії зубця Т (СКВ β_T), що характеризує стабільність функціонування міокарда та варіабельність його морфології від кардіоциклу до кардіоциклу з точки зору симетрії зубця Т (Файнзільберг Л.С., 2017). Збільшення СКВ β_T відмітили у 68,7% дітей, хворих на ЦД 1-го типу та лише у 30,5% практично здорових школярів. Середнє значення СКВ β_T у дітей з ЦД 1-го типу становило $(0,086 \pm 0,040)$ од., а у школярів – $(0,059 \pm 0,03)$ од. ($p < 0,001$).

При проведенні аналізу безпосередньо групи пацієнтів з ЦД 1-го типу встановлено, що для показника СКВ β_T характерні гендерні відмінності. Так, у хворих дівчаток даний показник становив $(0,091 \pm 0,530)$ од. проти $(0,079 \pm 0,040)$ од. у хворих хлопчиків. Є підстави вважати жіночу стать фактором ризику розвитку ДКМП. Фрамінгемське дослідження показало, що серцева недостатність виникає у 2,4 раза частіше у чоловіків та у 5,1 раза частіше у жінок, хворих на ЦД, порівняно із загальною популяцією (Tsao C.W., Vasan R.S., 2015). На підставі дослідження серцевої діяльності у 80 дітей і підлітків із стабільним перебігом ЦД 1-го типу також встановлено, що у дівчат спостерігали більш виражені прояви ДКМП порівняно з хлопцями (Visognano J.D., 2000).

Відомо, що більшість діабетичних ускладнень досить тісно корелює із загальною тривалістю захворювання (Філіпова Н.В., 2000). Проте суперечливою є залежність виникнення ДКМП у дітей від тривалості ЦД. Хоча деякі дані свідчать про несуттєвий вплив тривалості ЦД на розвиток ДКМП (Frustaci A., 2000), однак в більшості досліджень виявлено їх тісний взаємозв'язок (Chan N.N., 2000; Chen S.R., 2004; Сміян І.С., Фурдела В.Б., 2007). В процесі

нашого дослідження відмічено тенденцію до підвищення показника СКВ β_T з подовженням тривалості захворювання на ЦД 1-го типу. Найвищим цей показник був у групі дітей з тривалістю ЦД 1-го типу від 3 до 5 років ($(0,098 \pm 0,060)$ од.), тоді як у дітей з вперше виявленим захворюванням він значно нижчий ($(0,075 \pm 0,040)$ од.) ($p < 0,05$). Імовірно, це пов'язано з тим, що при тривалості ЦД від 3 до 6 років спостерігається тотальна загибель β -клітин із збільшенням потреби в інсуліні, з'являються субклінічні прояви хронічних ускладнень, може знижуватися контроль за захворюванням (Майданник В.Г., 2002), що пояснює найвищі значення показника СКВ β_T у пацієнтів з такою тривалістю ЦД 1-го типу.

При аналізі основної групи дітей залежно від глікемічного контролю (рівня HbA1c) виявлено, що, на відміну від інших досліджуваних показників, саме параметр СКВ β_T достовірно збільшується у дітей з субоптимальним контролем та контролем високого ризику ($(0,093 \pm 0,080)$ од. та $(0,085 \pm 0,040)$ од. відповідно, $p < 0,05$) порівняно з групою дітей з оптимальним контролем глікемії ($(0,054 \pm 0,020)$ од.). Виявлене підвищення нестабільності функціонування міокарда, що проявляється у вигляді збільшення показника СКВ β_T на ЕКГ у дітей з ЦД 1-го типу, підтверджує негативний вплив гіперглікемії на стан серцевого м'яза (Maisch B., 2011; Falcão-Pires I., 2012; Hashim Z., 2012; Jaiswal M., 2018).

При проведенні ROC-аналізу з'ясовано, що для СКВ β_T значення чутливості Se становило 69,5%, специфічності Sp – 67,5%, порогове значення – 0,062. Площа під ROC-кривою для СКВ β_T , на відміну від інших показників, мала достатньо високе значення AUC=0,71. Тобто збільшення СКВ β_T понад 0,062 од. формує тенденцію до підвищеного ризику розвитку ДКМП у дітей, хворих на ЦД 1-го типу. Водночас встановлено, що площа під експериментальною ROC-кривою, побудованою для показника SDNN (СКВ RR), також має порівняно високе значення AUC=0,64 серед інших показників ВРС (Se = 75,8%, Sp = 56,6%), а зниження SDNN (СКВ RR) до 46,5 мс і нижче формує тенденцію до підвищеного ризику розвитку ДКМП у дітей, хворих на ЦД 1-го типу.

Діагностичні ознаки SDNN (СКВ RR) та СКВ β_T свідчать про різноспрямовану тенденцію змін у хворих на ЦД 1-го типу і відображають два інструментальних методи обстеження стану серцево-судинної системи – КІГ та ЕКГ на фазовій площині. У хворих пацієнтів спостерігається тенденція до збільшення варіабельності форми (симетрії) Т-хвилі ЕКГ з одночасною тенденцією до зменшення (ригідності) серцевого ритму.

На підставі отриманих даних можна запропонувати таку схему прийняття рішень при скринінгових дослідженнях за сукупністю двох діагностичних ознак (табл. 1). При цій схемі аналіз показника SDNN (СКВ RR), що характеризує варіабельність серцевого ритму, доповнюється аналізом значення маркера СКВ β_T , що характеризує варіабельність морфології (форми) ЕКГ.

Таблиця 1
Схема прийняття рішень при скринінгових обстеженнях за сукупністю діагностичних ознак СКВ β_T і SDNN (СКВ RR)

Значення діагностичних ознак		Рішення
СКВ β_T , од.	SDNN, од.	
$\leq 0,062$	$\geq 46,5$	Ризик відсутній
$> 0,062$	$\geq 46,5$	Низький ризик ДКМП
$\leq 0,062$	$< 46,5$	Низький ризик ДКМП
$> 0,062$	$< 46,5$	Високий ризик ДКМП

Запропонована схема дозволяє спростити процедуру скринінгового обстеження і підвищити ефективність виявлення групи ризику дітей і підлітків з підозрою на ДКМП, яким доцільно провести подальше поглиблене обстеження. Дітей з показниками СКВ $\beta_T > 0,062$ од. та SDNN (СКВ RR) $< 46,5$ од. слід вважати групою високого ризику щодо формування ДКМП. Хворим даної групи необхідно проводити повне динамічне кардіологічне обстеження не менше трьох разів на рік, в тому числі КІГ та ЕКГ з аналізом електрокардіосигналу на фазовій площині, активне спостереження ендокринологом за місцем проживання.

Рекомендації щодо спостереження за дітьми, хворими на ЦД 1-го типу, залежно від результатів скринінгового обстеження наведено в табл. 2. Загальними рекомендаціями при цьому є оптимізація глікемічного контролю та корекція інсулінотерапії. Перспективність вищенаведеного виділення груп ризику для диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ДКМП потребує подальших клінічних досліджень.

Оцінка ступеня ризику розвитку ДКМП у дітей з ЦД 1-го типу на підставі запропонованої схеми прийняття рішень при скринінгових обстеженнях за сукупністю діагностичних ознак СКВ β_T і SDNN (СКВ RR) дає індивідуальний прогноз перебігу змін серцево-судинної системи, дозволяє виділити групу ризику щодо формування ДКМП і може бути основою індивідуальної тактики ведення цих пацієнтів.

Таблиця 2

Рекомендації щодо спостереження за дітьми з цукровим діабетом 1-го типу, залежно від групи ризику розвитку діабетичної кардіоміопатії

Ризик	Рекомендації
Відсутній	Загальні рекомендації; ЕКГ- та КІГ-контроль 1 раз на рік
Низький	Загальні рекомендації; ЕКГ- та КІГ-контроль 2 рази на рік; повне динамічне кардіологічне обстеження 2 рази на рік
Високий	Загальні рекомендації; ЕКГ- та КІГ-контроль 3-4 рази на рік; повне динамічне кардіологічне обстеження 3-4 рази на рік

Під час даного дослідження також було виявлено достовірні відмінності між показниками фази реполяризації на ЕКГ у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, порівняно з практично здоровими школярами при проведенні проби з фізичним навантаженням. Встановлено, що в стані спокою у дітей з ЦД 1-го типу достовірно частіше виявляють зменшення амплітуди зубця Т (A_T) на ЕКГ ($(0,22 \pm 0,07)$ мВ проти $(0,27 \pm 0,09)$ мВ у здорових школярів, $p < 0,05$). При цьому у майже 80% хворих дітей даний показник був у межах до 0,28 мВ, тоді як в групі контролю – тільки у 60% дітей. У 40% здорових школярів показник A_T становив 0,29-0,45 мВ. Крім того, під час обстеження дітей з ЦД 1-го типу відмічено скорочення тривалості зубця Т (ΔT) на ЕКГ ($(0,25 \pm 0,04)$ с проти $(0,26 \pm 0,03)$ с в групі контролю), але для даного показника, на відміну від амплітуди зубця Т, достовірної різниці в щільності імовірності вибіркового розподілу не виявлено.

На висоті навантаження у дітей з ЦД 1-го типу виявлено достовірно нижчу амплітуду зубця Т ($(0,17 \pm 0,06)$ мВ) порівняно з групою контролю ($(0,23 \pm 0,08)$ мВ) ($p < 0,05$). При аналізі розподілу даного показника в групах при навантаженні відмічено, що серед хворих дітей тільки у 22% показник A_T досягнув діапазону вище 0,24 мВ (порівняно з 45,5% у здорових). Аналогічні зміни спостерігали і щодо показника тривалості зубця Т ($(0,22 \pm 0,05)$ с у хворих проти $(0,24 \pm 0,04)$ с у здорових), проте якщо у стані спокою у 26% хворих дітей даний показник досягав діапазону понад 0,27 с, то при навантаженні даний діапазон відмічено лише у 4% хворих. Водночас серед здорових дітей різниці в розподілі показника тривалості зубця Т при навантаженні порівняно із станом спокою не виявлено. При аналізі

оригінального показника на ЕКГ – симетрії зубця Т (β_T) – відмічено достовірне його збільшення у дітей з ЦД 1-го типу на фоні навантаження порівняно з дітьми групи контролю ($(0,87 \pm 0,18)$ од. проти $(0,74 \pm 0,09)$ од. відповідно, $p < 0,05$). Встановлено суттєву різницю у розподілі цього показника в групах – у 17% хворих показник β_T був вищим 0,9 од., тоді як у всіх без винятку обстежених здорових дітей він був нижчим.

Щодо показника СКВ β_T , то під час проби з присіданнями виявлено його достовірне збільшення у дітей основної групи ($(0,118 \pm 0,045)$ од.) порівняно з групою контролю ($(0,065 \pm 0,030)$ од.) ($p < 0,05$). У здорових дітей при навантаженні розподіл показника СКВ β_T залишився практично незмінним (порівняно із станом спокою), тоді як у 52,2% дітей з ЦД 1-го типу він досягав діапазону вище 0,125 од. Слід відмітити, що, на відміну від стану спокою, при навантаженні у дітей з ЦД 1-го типу відмічається депресія сегмента ST ($\delta_{ST} (-0,099 \pm 0,030)$ мВ проти $(+0,048 \pm 0,020)$ мВ у групі контролю, $p < 0,05$). У понад половини хворих дітей сегмент ST знаходився нижче ізолінії. Водночас у більшості здорових школярів (68,2%) при навантаженні сегмент ST був вище -0,005 мВ.

При аналізі результатів, отриманих при порівнянні показників у період реституції, виявлено, що у дітей з ЦД 1-го типу зберігаються ознаки, характерні для них в стані спокою. Зокрема, після відпочинку у дітей основної групи був нижчий зубець Т порівняно з групою контролю ($A_T (0,20 \pm 0,08)$ мВ проти $(0,27 \pm 0,10)$ мВ відповідно) ($p < 0,05$). Проте у 52,2% дітей з ЦД 1-го типу порівняно з 22,7 % здорових дітей у період реституції мала місце депресія сегмента ST (середнє значення $\delta_{ST} (-0,065 \pm 0,030)$ мВ проти $(+0,007 \pm 0,020)$ мВ у здорових, $p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про порушення процесів реполяризації міокарда у дітей з ЦД 1-го типу й, імовірно, дають інформацію про розвиток дистрофічних змін та ішемію міокарда на піку навантаження і в період відпочинку (Лаптев Д.Н. та співавт., 2015), посилення електричної негомogeneousності міокарда внаслідок дисфункції кардіоміоцитів (Isaksen J.L., 2018), нестабільність функціонування міокарда від кардіоциклу до кардіоциклу та зниження толерантності до фізичних навантажень у дітей з ЦД 1-го типу (Минина Е.Н., 2016), а отже – про ризик розвитку у них ДКМП та високий ризик серцево-судинної захворюваності й смертності у дорослому віці (Valensi P., 2010; Gourgari E., 2017). Таким чином, вищезазначені зміни показників фази реполяризації на ЕКГ під час проведення проби з фізичним навантаженням можна розглядати як предиктори ДКМП у дітей із ЦД 1-го типу.

Під час даного дослідження також проведено оцінку стану адаптаційно-приспосувальних механізмів організму дітей з ЦД 1-го типу шляхом аналізу динаміки показників під час проби з фізичним навантаженням і подальшим визначенням класів відповідних патернів.

Виявлено, що частоти появи патернів динаміки одного і того самого показника різняться в групах. Для підтвердження достовірності таких відмінностей проведено додаткову статистичну обробку даних на основі обчислення довірчих інтервалів, до яких із заданою довірчою імовірністю належать частоти, що спостерігаються. Встановлено, що для ряду показників довірчі інтервали імовірності появи однотипових патернів не перетинаються в групах, що свідчить про достовірне розходження динаміки зміни відповідних показників під дією навантаження у дітей з ЦД 1-го типу і здорових дітей.

В процесі дослідження виявлено, що для показників АМо та ІН більш характерний патерн класу «Мінімум», що є нормальною реакцією на навантаження. При цьому у здорових дітей це відбувалося частіше, ніж у хворих. Спостерігались достовірні відмінності між групами за даними показниками (для показника АМо довірна імовірність становила $p=0,9$, а для ІН – $p=0,95$).

Патерн показників SDNN і RMSSD найчастіше належав до класу «Максимум», що є нормальною реакцією на навантаження. У даному випадку адекватна реакція зустрічалася частіше у здорових дітей, ніж у хворих. Важливо відзначити, що в 26,1% хворих спостерігали атипову реакцію на навантаження: патерн показника SDNN належав до класу «Мінімум», тоді як у здорових дітей такої атипової динаміки не виявлено (довірна імовірність відмінностей становила $p=0,9$). Так само у 43,5% хворих дітей показник RMSSD належав до атипового класу «Мінімум», тоді як у здорових такої динаміки не спостерігали (довірна імовірність відмінностей становила $p=0,95$). Приклад атипової реакції на навантаження мав місце і для показника рNN50 (клас «Мінімум»). Серед хворих на ЦД 1-го типу таку нетипову реакцію зустрічали у 56,5%, тоді як у здорових – тільки у 9,5% (довірна імовірність відмінностей $p=0,95$).

Домінантний клас патерна показника β_T в обох групах належав до класу «Максимум». Разом з тим у хворих на ЦД спостерігали досить велику кількість атипових реакцій – патерн класу «Збільшення» (26,1%) порівняно із здоровими дітьми (14,3%) (рис. 2). Цікаво, що серед здорових дітей атипову реакцію патерна класу «Зменшення» виявлено у 33,3%, тоді як серед хворих – у 4,3% (довірна імовірність відмінностей $p=0,9$).

Схожу ситуацію відмічено і для показника СКВ β_T : хоча в обох групах спостерігали тенденцію до превалювання класу

«Максимум», але при цьому 23,8% випадків серед здорових дітей належали до класу «Мінімум», а серед хворих дітей – лише 8,7% випадків.

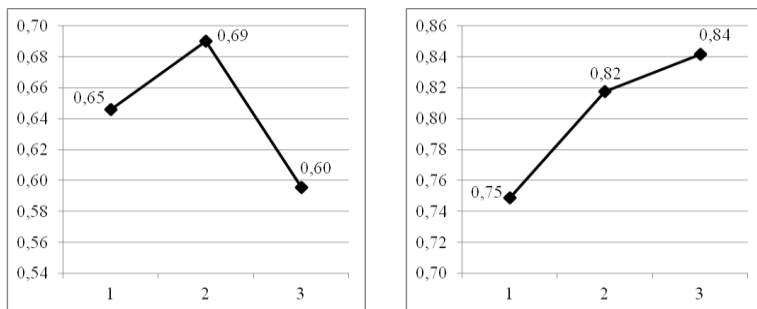


Рис. 2. Типовий патерн «Максимум» показника β_T (од.) у здоровій дитини Д., 13 р., (зліва) й атиповий патерн «Зростання» у пацієнтки Ю., 12 р., з ЦД 1-го типу (справа): 1 - значення показника в період спокою, 2 - одразу після фізичного навантаження, 3 - через 3 хв. відпочинку

Очевидно, патерни «Максимум» та «Мінімум» є фізіологічними для реакції здорового організму на навантаження і відпочинок після неї, оскільки вони характеризують ситуацію, в якій значення показника відразу після фізичного навантаження збільшилося або зменшилося, а в період реституції майже досягло значення в стані спокою. Отже, дані патерни можуть бути використані як своєрідні фізіологічні «еталони» динаміки зміни показника в процесі тестування.

Отже, для прийняття рішень про адаптаційно-приспосувальні можливості організму дітей з ЦД 1-го типу пропонується порівнювати патерни показників, отримані за результатами скринінгового тестування, з типовим патерном відповідного показника для дітей контрольної групи. Звичайно, такі рішення можна приймати на підставі безпосереднього аналізу значень показників, обчислених в процесі тестування. Однак перевага запропонованого способу в тому, що робити висновки за когнітивним графічним образом зручніше, ніж за числовими даними, що його породили (Гриценко В.І. та співавт., 2016). Візуальний аналіз когнітивного графічного образу дає можливість практично миттєво виявити ті показники, які свідчать про неадекватну реакцію на навантаження і відпочинок після нього.

На підставі отриманих даних запропоновано таку схему прийняття рішень при скринінгових дослідженнях (табл. 3). При цій схемі толерантність до фізичного навантаження, а отже, і стан адаптаційно-приспосувальних механізмів організму дітей з ЦД 1-го типу, оцінюють шляхом порівняння графічних образів патернів, отриманих у хворих дітей, з типовими (фізіологічними) патернами динаміки показників ВРС та ЕКГ (традиційних та оригінальних).

Таблиця 3

Схема інтерпретації результатів тестування
за когнітивним графічним образом

Тип патернів	Толерантність до фізичного навантаження
Патерни всіх показників фізіологічного типу	Адекватна
Патерни одного з показників не відповідають фізіологічному типу	Задовільна
Патерни двох і більше показників не відповідають фізіологічному типу	Знижена

Запропонований підхід до оцінки адаптаційно-приспосувальних можливостей організму дітей і підлітків з ЦД 1-го типу, який ґрунтується на аналізі форми патернів, що характеризують динаміку зміни показників ЕКГ і ВРС в умовах проби з фізичним навантаженням, є наочним і його легко реалізувати під час скринінгу. Виявлення атипових патернів динаміки показників ВРС та ЕКГ на фазовій площині («Збільшення» і/або «Зменшення») й зниження толерантності до фізичного навантаження може розглядатися як предиктор ДКМП та є приводом для подальшого поглибленого обстеження дітей з ЦД 1-го типу.

Таким чином, оскільки не існує специфічних методів профілактики хронічних діабетичних ускладнень, зокрема кардіоміопатії, виділення групи ризику за раннім її формуванням шляхом поєданого аналізу показників ВРС (часових і спектральних) та ЕКГ (у часовому й фазовому просторах), включаючи проведення проби з фізичним навантаженням, разом з роботою щодо підвищення мотивації пацієнтів здійснювати якісний самоконтроль ЦД може бути перспективним профілактичним методом.

ВИСНОВКИ

1. У дітей з ЦД 1-го типу, на відміну від їх здорових однолітків, формується типовий патерн традиційної ЕКГ першого стандартного відведення, що характеризується високим та широким зубцем Р, подовженим інтервалом QТс, сплосченим і вузьким зубцем Т. При детальному аналізі морфології зубця Т на фазовій площині у дітей основної групи, на відміну від групи контролю, виявлено достовірно вищий показник середньоквадратичного відхилення симетрії зубця Т (СКВ β_T).

2. У дітей з ЦД 1-го типу з високим показником симетрії зубця Т – $\beta_T \geq 0,72$ од. (порівняно з пацієнтами з $\beta_T < 0,72$ од.) в середньому вища ЧСС, знижена ВРС, підвищена централізація регуляції серцевого ритму, напружені адаптаційно-приспосувальні механізми, подовжений сегмент ST при зменшенні тривалості зубця Т і його амплітуди.

3. Показник СКВ β_T достовірно підвищується з подовженням тривалості захворювання на ЦД 1-го типу; групу високого ризику щодо розвитку хронічних серцево-судинних ускладнень становлять діти з тривалістю ЦД від 3 до 5 років. Субоптимальний контроль глікемії та контроль високого ризику достовірно посилюють нестабільність функціонування міокарда від кардіоциклу до кардіоциклу.

4. На відміну від групи контролю, у дітей з ЦД 1-го типу після проби з присіданнями частіше спостерігається депресія сегмента ST. В період реституції у дітей з ЦД 1-го типу, на відміну від групи контролю, зберігається депресія сегмента ST. Виявлення зазначених вище змін показників фази реполяризації на ЕКГ можна розглядати як маркер ДКМП у дітей з ЦД 1-го типу.

5. У відповідь на пробу з фізичним навантаженням у здорових дітей динаміка показників ВРС і ЕКГ характеризується переважно типовими класами патернів («Максимум» і/або «Мінімум»), які можна використовувати як «еталонні» для подальшого порівняння. У дітей з ЦД 1-го типу частіше виявляють атипові патерни («Збільшення» і/або «Зменшення»). При порівнянні когнітивних графічних образів патернів динаміки показників ВРС та ЕКГ у фазовому просторі, отриманих під час скринінгової діагностики у дітей з ЦД 1-го типу, з «еталонними» патернами, виявлення атипового патерна можна розглядати як маркер зниження толерантності до фізичних навантажень у дітей з ЦД 1-го типу та предиктор розвитку ДКМП.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики ДКМП у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, необхідно з перших років захворювання систематично проводити поєднаний аналіз параметрів ВРС та ЕКГ на фазовій площині з виконанням проби з фізичним навантаженням та оцінкою патернів динаміки досліджуваних показників.

2. Виявлення типового патерна традиційної ЕКГ, що характеризується високим та широким зубцем Р, подовженим інтервалом QTс, сплющеним і вузьким зубцем Т, а також високого показника СКВ β_T у дітей з ЦД 1-го типу є підставою для подальшого поглибленого кардіологічного обстеження даної групи пацієнтів з метою раннього виявлення й вчасної профілактики ДКМП. Дані зміни на ЕКГ при аналізі електрокардіосигналу на фазовій площині можна розглядати як предиктор розвитку ДКМП у дітей з ЦД 1-го типу.

3. Дітей з СКВ $\beta_T > 0,062$ од. та SDNN (СКВ RR) $< 46,5$ од. слід вважати групою високого ризику щодо формування ДКМП. Хворим даної групи рекомендовано проводити повне динамічне кардіологічне та неврологічне обстеження не менше трьох разів на рік, в тому числі аналіз ВРС та ЕКГ з оцінкою електрокардіосигналу на фазовій площині, активне спостереження ендокринологом за місцем проживання.

4. Виявлення атипичних патернів («Збільшення» і/або «Зменшення») в динаміці показників ВРС і ЕКГ в результаті проби з фізичним навантаженням слід вважати маркером зниженої толерантності до фізичних навантажень у дітей з ЦД 1-го типу та предиктором розвитку ДКМП.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Морозик А.О. Аналіз морфології зубця Т у фазовому просторі на одноканальній електрокардіограмі у дітей з цукровим діабетом 1 типу // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2018. – Т.14, №2. – С. 152-157.

2. Морозик А.О., Майданник В.Г., Файнзільберг Л.С. Інформативні властивості показників фази реполяризації одноканальної електрокардіограми в дітей із діабетичною кардіоміопатією // Ендокринологія. – 2018. – Т.23, №1. – С. 74-82. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).*

3. Майданник В.Г., Файнзильберг Л.С., Дуккарт К.Б., Морозик А.А., Кондратюк А.С. Новый подход к анализу функционального состояния организма детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Современная педиатрия. – 2018. - Т.90, №2. – С. 37-46. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).*

4. Майданник В.Г., Файнзильберг Л.С., Дуккарт К.Б., Морозик А.А., Кондратюк А.С. Регуляторные паттерны в оценке функционального состояния организма детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Український журнал дитячої ендокринології. – 2018. – Т.25, №1. – С. 51-60. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).*

5. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Файнзильберг Л.С., Степанов В.А., Морозик А.О. Спосіб оцінки стану адаптаційно-приспосувальних механізмів організму // Патент України на корисну модель № 89657. — Бюл. №8, 2014 р. *(Особистий внесок: патентний пошук, участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).*

6. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Файнзильберг Л.С., Степанов В.А., Морозик А.О., Очеретько В.В. Діагностична значимість поєднаного аналізу електрокардіосигналу на фазовій площині та варіабельності ритму серця у дітей з діабетичною кардіопатією // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. - 2015. - Т.7(1). – С. 11-17. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).*

7. Майданник В.Г., Хайтович Н.В., Файнзильберг Л.С., Степанов В.А., Владимірова А.А., Мисюра Л.И. Симметрия зубца Т на электрокардиограмме как маркер кардиометаболического риска у школьников // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т.4(3). – С. 35-39. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).*

8. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Файнзильберг Л.С., Степанов В.А., Морозик А.О., Очеретько В.В. Поєднаний аналіз ЕКГ на фазовій площині та варіабельності ритму серця у дітей з діабетичною кардіопатією // Ендокринологія. – 2014. - Т.19, №4. – С. 320. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, статистична*

обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

9. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Файнзільберг Л.С., Степанов В.А., Владімірова А.О. Симетрія зубця Т на електрокардіограмі у школярів як показник симпатикотонії та напруження адаптаційно-присосовчих механізмів // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* – 2013. – Т.4(1). – С. 41-42. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).*

10. Симетрія зубця Т на електрокардіограмі як маркер напруження адаптаційно-присосувальних механізмів у школярів: інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №155-2014 / Майданник В.Г., Хайтович М.В., Файнзільберг Л.С., Степанов В.А., Кухта Н.М., Морозик А.О.; НМУ імені О.О.Богомольця, МНУЦ ІТІС НАН і МОН України, Укрмедпатентінформ МОЗ України – Київ, 2014. – 4 с. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*

АНОТАЦІЯ

Морозик А.О. Оцінка діагностичної значимості аналізу електрокардіосигналу на фазовій площині у дітей, хворих на діабетичну кардіоміопатію. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2019.

Дисертація присвячена актуальній проблемі педіатрії – новим підходам до скринінгової діагностики діабетичної кардіоміопатії (ДКМП) у дітей. Описано особливості варіабельності ритму серця (ВРС), а також традиційних та оригінальних показників електрокардіограми (ЕКГ) на фазовій площині у дітей з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу. Виділено статистично достовірні зміни параметрів ЕКГ та ВРС залежно від перебігу ЦД. Наведено результати скринінгової діагностики за допомогою портативного кардіодіагностичного комплексу в умовах проби з присіданнями. За даними сучасних статистичних методів, вперше було розроблено диференційовані, ефективні підходи до скринінгової діагностики ДКМП у дітей. Для зручності в практичному використанні розроблено алгоритм прийняття рішень при скринінгових дослідженнях ДКМП за

сукупністю двох діагностичних ознак. Запропоновано підхід до оцінки адаптаційно-притосувальних можливостей організму дітей з ЦД 1-го типу, який ґрунтується на аналізі форми патернів, що характеризують динаміку показників ЕКГ і ВРС під час проби з присіданнями.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична кардіоміопатія, скринінгова діагностика, електрокардіографія, кардіоінтервалографія, варіабельність ритму серця, симетрія зубця Т.

АННОТАЦІЯ

Морозик А.А. Оценка диагностической значимости анализа электрокардиосигнала на фазовой плоскости у детей, больных диабетической кардиомиопатией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора философии (кандидата медицинских наук) по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена актуальной проблеме педиатрии - новым подходам к скрининговой диагностике диабетической кардиомиопатии (ДКМП) у детей. В исследование включено 178 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет, из них - 83 ребенка, больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа, и 95 практически здоровых школьников. Кроме общеклинических и традиционных лабораторно-инструментальных обследований, детям основной группы проведено анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) и одноканальную электрокардиографию (ЭКГ) с последующим анализом электрокардиосигнала на фазовой плоскости с помощью портативного кардиодиагностического комплекса. Описаны особенности ВРС, а также традиционных и оригинальных показателей ЭКГ на фазовой плоскости у детей с СД 1-го типа. Выделены статистически достоверные изменения параметров ЭКГ и ВРС в зависимости от течения СД. Приведены результаты скрининговой диагностики с помощью портативного кардиодиагностического комплекса в условиях пробы с приседаниями (20 приседаний за 30 с).

У детей с СД 1-го типа, в отличие от их здоровых сверстников, формируется типичный паттерн традиционной ЭКГ первого стандартного отведения. При детальном анализе морфологии зубца Т на фазовой плоскости у детей основной группы, в отличие от группы контроля, выявлено достоверно более высокий показатель среднеквадратического отклонения симметрии зубца Т (СКО β_T). В ответ на пробу с физической нагрузкой у здоровых детей динамика показателей ВРС и ЭКГ характеризуется преимущественно типовыми

классами паттернов («Максимум» и/или «Минимум»), которые можно использовать как «эталонные» для дальнейшего сравнения. У детей с СД 1-го типа чаще обнаруживают атипичные паттерны («Увеличение» и/или «Уменьшение»).

По данным современных статистических методов, впервые разработаны дифференцированные, эффективные подходы к скрининговой диагностике ДКМП у детей. Для удобства в практическом использовании разработан алгоритм принятия решений при скрининговых исследованиях ДКМП по совокупности двух диагностических признаков. Предложен новый подход к оценке состояния адаптационно-приспособительных возможностей организма детей с СД 1-го типа, который основан на анализе формы паттернов, характеризующих динамику изменения показателей ЭКГ и ВРС в условиях пробы с приседаниями.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия, скрининговая диагностика, электрокардиография, вариабельность ритма сердца, симметрия зубца Т.

SUMMARY

A. Morozyk. Assessment of diagnostic significance of electrocardiogram analysis in the phase domain in children with diabetic cardiomyopathy.
– Manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy (Candidate of Medical Sciences), specialty 14.01.10 – Pediatrics. – Bogomolets National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to the important issue of Pediatrics – new approaches to screening diagnosis of diabetic cardiomyopathy (DCM) in children. The features of the heart rate variability (HRV), as well as traditional and original parameters of phase domain of electrocardiogram (ECG) in children with type 1 diabetes (T1DM), are described. Statistically significant changes in the parameters of ECG and HRV depending on the course of T1DM are determined. The results of screening diagnostics with a portable cardiodiagnostic complex during a squat test are presented. An algorithm for screening diagnosis of DCM based on a combination of two diagnostic features are developed. The approach to assessing the functional state of the body of children with T1DM based on analysis of the shape of the patterns which characterize the dynamics of changes in the parameters of ECG and HRV during a squat test are proposed.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, screening, electrocardiography, heart rate variability, T wave symmetry.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- абс. %** – абсолютні відсотки
- ДКМП** – діабетична кардіоміопатія
- ЕКГ** – електрокардіографія
- ІН** – індекс Баєвського (індекс напруження регуляторних систем)
- КІГ** – кардіоінтервалографія
- од.** – одиниці
- СКВ** – середньоквадратичне відхилення
- СКВ β_T** – середньоквадратичне відхилення симетрій зубців Т на послідовності зареєстрованих циклів ЕКГ
- ЦД** – цукровий діабет
- ЧСС** – частота серцевих скорочень
- АМо** – амплітуда моди ритмограми
- AUC** – площа під ROC-кривою (англ. *area under ROC-curve*)
- A_T** – амплітуда зубця Т
- HbA1c** – глікозильований гемоглобін
- HF** – спектр потужності ритмограми в діапазоні високих частот (понад 15 Гц)
- LF** – спектр потужності ритмограми в діапазоні низьких частот (0,4 - 15 Гц)
- LF/HF** – симпато-вагусний баланс
- NN** – середня тривалість нормального кардіоінтервалу
- pNN50** – відсоток пар кардіоінтервалів з різницею більше 50 мс від загальної кількості кардіоінтервалів у масиві
- RMSSD** – квадратний корінь із суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів
- ROC** – операційна характеристична крива (англ. *Receiver Operating Characteristic Curve*)
- SDNN** – середньоквадратичне відхилення тривалостей нормальних RR-інтервалів
- Se** – чутливість тесту (англ. *sensitivity*)
- Sp** – специфічність тесту (англ. *specificity*)
- β_T** – симетрія зубця Т на фазовій площині
- Δ_T** – тривалість зубця Т
- δ_{ST}** – зміщення вниз (депресія) або вгору (елевація) сегмента ST щодо ізоелектричної лінії