

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

КРИВОНОС ЮРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.379-008.64:616.127]-053.2-092-07

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ
ДІАБЕТИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ В ДИТЯЧОМУ ВІСІ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

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

НАУКОВІ КЕРІВНИКИ: академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор **МАЙДАННИК Віталій Григорович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 4;

доктор медичних наук, професор **МІТЮРЯЄВА-КОРНІЙКО Інга Олександрівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 4.

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ: доктор медичних наук, професор **БОЛЬШОВА Олена Василівна**, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України (м. Київ), керівник відділу дитячої ендокринної патології;

доктор медичних наук, професор **ДУДНИК Вероніка Михайлівна**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця), завідувач кафедри педіатрії № 2.

Захист відбудеться «6» травня 2021 р. о 13.30 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 ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України за адресою: 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1.

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2021 р.

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

А.В. Чуриліна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на значні успіхи сучасної медицини, цукровий діабет (ЦД) залишається однією з актуальних проблем та посідає провідне місце як захворювання, для якого характерні тяжкі метаболічні розлади, що призводять до зниження працездатності хворих, мають виражений негативний вплив на якість і тривалість життя. За даними Міжнародної діабетичної федерації (2015 р.), близько 415 млн. людей в світі хворіють на ЦД. Вважається, що до 2040 р. їх кількість досягне 642 млн. (W. H. Herman, 2017). Швидко поширюється (в середньому на 5 % на рік) захворюваність на ЦД I типу у дітей та підлітків, який діагностується за даними ВООЗ (2016) у понад 95 % пацієнтів з ендокринною патологією, протягом року виявляють 22,9 нових випадків на 100 000 осіб до 15 років.

Ускладнення ЦД I типу, перш за все серцево-судинної системи, є основною причиною ранньої інвалідизації і високого рівня летальності пацієнтів, оскільки є головними органами-мішенями, що вражаються при ЦД і визначають високу медико-соціальну значущість проблеми (Bertoluci MC, Rocha VZ., 2017). Смертність від серцево-судинних захворювань хворих на ЦД I типу вища у 2–20 разів порівняно з особами без ЦД. У осіб молодого віку з ЦД I типу серцево-судинна патологія частіше є причиною передчасної смерті, ніж нефропатія (C. Steigleder-Schweiger та співавт., 2012). Під час розвитку ЦД I типу в дитячому віці ризик раптової смерті у віддаленій перспективі збільшується в 10 разів (особливо в осіб чоловічої статі). Це пов'язується з індукованими гіпоглікемією шлуночковими порушеннями серцевого ритму та порушенням вегетативної регуляції діяльності серця (Skinner et al., 2014, Tan et al., 2020).

Одним з найменш вивчених ускладнень ЦД в дитячому віці є діабетична кардіоміопатія (ДК), яка належить до вторинних ендокринних кардіоміопатій. У 2013 р. Фондація Американської колегії кардіологів (ACCF) та Європейське кардіологічне товариство (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) визначили ДК як клінічний стан дисфункції шлуночків серця, що виникає за відсутності коронарного атеросклерозу та гіпертензії у хворих на ЦД.

Спочатку діабетична кардіоміопатія характеризується фіброзом міокарда, дисфункціональним ремоделюванням та пов'язаною з ним діастолічною, а пізніше і систолічною дисфункцією та маніфестною серцевою недостатністю (Jia Guanghong et al., 2018). Незважаючи на широкі сучасні можливості раннього виявлення ознак ДК (A. Lorenzo Almorós et al., 2017) дотепер відсутні клінічні рекомендації та протоколи діагностики і лікування цього ускладнення ЦД. Відсутність своєчасної діагностики діабетичного ураження міокарда негативно впливає на проведення лікувальних і профілактичних заходів з метою запобігання і прогресування серцевої недостатності, порушень серцевого ритму і провідності та пов'язаними з ними випадками ранньої (в т.ч. і раптової) смерті або незворотним зниженням працездатності та якості життя пацієнтів з ЦД.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Розробка науково обґрунтованих підходів до лікування та реабілітації соматичних захворювань у дітей» (№ держреєстрації 0112U005985); «Розробка критеріїв діагностики та обґрунтування лікувальної тактики метаболічних порушень при патології серцево-судинної, ендокринної та сечової системи у дітей» (№ держреєстрації 0118U000151).

Мета дослідження: оптимізація та розробка алгоритму ранньої діагностики вторинної кардіоміопатії у дітей та підлітків, хворих на ЦД I типу і критеріїв діагностики діабетичної кардіоміопатії в дитячому віці.

Завдання дослідження:

1. Вивчити ехоморфологію, стан скоротливої та релаксаційної функцій міокарда при ЦД I типу у дітей та їх особливості залежно від тривалості перебігу хвороби.
2. Оцінити порушення ритму, провідності та процесів реполяризації міокарда при ЦД I типу в дитячому і підлітковому віці за даними стандартної ЕКГ спокою та даними добового моніторування ЕКГ.
3. Дослідити характер змін показників варіабельності ритму серця залежно від тривалості перебігу ЦД I типу.
4. Виділити спектр станів напруження адаптаційно-компенсаторних можливостей вегетативної регуляції у дітей, хворих на ЦД I типу в залежно від тривалості перебігу хвороби.
5. Визначити кореляційні зв'язки між показниками добового функціонального стану серцевої діяльності та вегетативного гомеостазу і рівнем гіпоглікемії під час проведення базисно-болюсної інсулінотерапії.
6. Розробити алгоритм ранньої діагностики груп ризику розвитку активних дизритмій на тлі діабетичної кардіоміопатії на основі ієрархічного кластерного аналізу для запобігання формуванню у дітей життєво загрозливих станів.

Об'єкт дослідження: діабетична кардіоміопатія у дітей та підлітків з різною тривалістю ЦД I типу.

Предмет дослідження: стан морфофункціональних характеристик міокарда, добового циркадного ритму вегетативного гомеостазу, адаптаційно-приспосувальних можливостей регуляції, рівня компенсації гіпоглікемії у дітей та підлітків з ЦД I типу залежно від тривалості перебігу захворювання.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, інструментальні (стандартна 12-канальна ЕКГ спокою, 24-годинне моніторування ЕКГ за Холтером з аналізом варіабельності ритму серця, ехокардіографічне дослідження за стандартною методикою з доплерографічним дослідженням, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини); біохімічні (визначення рівнів глюкози крові, глікованого гемоглобіну HbA1C, кетонових тіл та глюкози сечі); статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі проведеного комплексного клініко-інструментального обстеження вперше з'ясовано особливості клінічних проявів ДК у дітей залежно від тривалості перебігу ЦД I

типу. Виявлено, що на тлі станів суб- або декомпенсації ЦД у 75% хворих дітей спостерігаються клінічні зміни серцево-судинної системи, які є критеріями ранньої діагностики діабетичної кардіоміопатії та в 2,5 рази частіше визначаються при тривалості захворювання більше 5 років.

Проведено комплексну оцінку електрокардіографічних показників у пацієнтів з використанням добового холтерівського моніторування. У хворих дітей при тривалості ЦД I типу понад 5 років та погіршенні стану його компенсації діагностовано більш виражені ознаки змін реполяризації, гіперреактивності ЧСС під час пробудження та на початку й піку дії препаратів інсуліну короткої/ультракороткої дії, ознаки пароксизмальних порушень серцевого ритму. Це на тлі симпатикотонії спричинює підвищення аритмогенності з розвитком порушень ритму серця в т.ч. загрозливих для життя.

Встановлено прогресуюче з подовженням тривалості ЦД I типу зниження варіабельності серцевого ритму, послаблення парасимпатичного відділу, зниження функції розкиду серцевого ритму і посилення функції концентрації ритму, розвиток діастолічної дисфункції, а також тенденцію до збільшення внутрішньоміокардіального напруження.

Визначено спектр станів адаптаційно-приспосувальних механізмів відповідно до рівня активності вегетативних регуляторних систем на підставі аналізу варіабельності ритму серця з розрахунком показника активності регуляторних систем (ПАРС) у дітей, хворих на ЦД I типу. Це дає можливість спостерігати за динамікою ураження вегетативної нервової системи та прогресування діабетичної автономної нейропатії серця у відповідь на чинники навколишнього середовища, супутньої патології та лікування.

Вперше для пацієнтів з ЦД I типу розроблено чотирикроковий алгоритм прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у вигляді виникнення раптових шлуночкових життєво загрозливих тахіаритмій на основі виділення трьох груп ризику та визначення відповідного подальшого спостереження, що дозволить запобігти виникненню стану раптової смерті.

Практичне значення одержаних результатів. Використання розробленого комплексу клініко-електрокардіографічних показників дозволить прогнозувати прогресування ДК у дітей, хворих на ЦД I типу при амбулаторному спостереженні.

Вперше сформульовано критерії ранньої діагностики функціональних змін центральної гемодинаміки і вегетативної регуляції у дітей з проявами ДК та розроблено метод прогнозування ризику виникнення раптових шлуночкових аритмій, що дозволить удосконалити методику проведення базисно-болюсної інсулінотерапії, покращити якість життя пацієнтів, сприяти збереженню працездатності.

На підставі результатів ієрархічного кластерного аналізу вперше виділено три групи ризику, до яких увійшли діти залежно від тривалості інтервалу QT, QTc та значення дисперсії цих інтервалів з формуванням рекомендацій стосовно подальшої тактики диспансерного спостереження.

Оптимізований алгоритм ранньої діагностики дозволяє практичним

лікарям своєчасно виявляти діабетичне ураження серця та системи автономної регуляції його роботи, що дає можливість на ранніх етапах спостереження використовувати відповідний комплекс заходів для запобігання розвитку проявів серцевої недостатності та життєво загрозливих порушень серцевого ритму.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в практику роботи КНП «Дитяча клінічна лікарня №6 Шевченківського району міста Києва». Також алгоритм діагностики діабетичної кардіопатії у дітей може бути використаний дільничними педіатрами, сімейними лікарями, дитячими ендокринологами та кардіологами. Наукові розробки та результати дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Автором особисто проведено інформаційно–патентний пошук, проаналізовано вітчизняну та зарубіжну літературу з обраної теми, разом з науковими керівниками визначено і сформульовано мету роботи та завдання дослідження. Роботу виконано на кафедрі педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Автором самостійно проведено відбір хворих та сформовано групи, здійснено клінічне спостереження, клініко–інструментальні обстеження пацієнтів з проведенням ехоморфологічних, електрокардіографічних досліджень, добового холтерівського моніторингу з аналізом варіабельності ритму серця. Виконано первинну обробку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Дисертантом систематизовано та узагальнено одержані результати дослідження, проведено статистичний аналіз, на підставі чого було підготовлено до друку наукові праці, написано та оформлено всі розділи дисертації, сформульовано висновки, розроблено практичні рекомендації.

Обґрунтовано алгоритм та критерії ранньої діагностики діабетичної кардіоміопатії при ЦД I типу в дитячому віці. Також розроблено алгоритм визначення груп ризику з розвитку загрозливих для життя порушень серцевого ритму у хворих з вперше виявленим ЦД I типу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення виконаної дисертаційної роботи опубліковані, висвітлені та обговорені у вигляді доповідей на: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, РАМН, професора В.М. Сідельникова (Київ, 2006); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2007), XII Конгресі педіатрів Росії «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2008 р.); 12-у з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2010); Медичному форумі (Київ, 2010); 1-му Євроазійському конгресі педіатрів (Дніпро, 2016); Конгресах педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2007, 2008, 2009, 2018,

2019); науково-практичній конференції «Мультидисциплінарна педіатрія» (Київ, 2020).

Публікації. Основні результати дослідження та положення дисертації опубліковано у 14 друкованих працях, з яких 6 статей – в журналах, рекомендованих МОН України та міжнародних виданнях інших країн (Польща); 8 тез доповідей надруковано в збірниках науково-практичних конференцій, з'їздів, форумів.

Сукупність матеріалів, наведених в публікаціях, відображає основні положення та висновки дисертаційної роботи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація включає зі зміст, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел та 3 додатки. Дисертацію викладено на 175 сторінках друкованого тексту українською мовою. Матеріали дисертації ілюстровано 17 рисунками, 20 таблицями. Список використаних джерел літератури (24 сторінки) містить 213 найменувань, з них 167 латиницею та 46 кирилицею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було обстежено 123 дитини, з них 83 хворих на ЦД I типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Дитячої клінічної лікарні №6 Шевченківського району Києва – клінічній базі кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Контрольну групу становили 40 практично здорових дітей (20 дітей віком від 5 до 12 років і 20 віком від 13 до 17 років). Вік обстежених хворих дітей становив 5-17 років (середній вік $13,5 \pm 2,2$ років), з них 27 (32 %) хлопчиків і 56 (68 %) дівчаток. Тривалість захворювання коливалась від вперше виявленого до 15 років (в середньому $6,4 \pm 4,09$ року). Діагноз ЦД I типу в обстежених дітей встановлювали відповідно до класифікацій Комітету експертів ВООЗ з ЦД зі змінами та доповненнями, прийнятими в Україні.

Відповідно до стандартних клініко-лабораторних критеріїв діагностики ЦД I типу (в т.ч. визначення рівнів глюкози крові, глікованого гемоглобіну HbA1C, кетонів та глюкози сечі), хворим дітям додатково було проведено клініко-анамнестичне обстеження стану внутрішніх органів та інструментальна діагностика (стандартна 12-канальна ЕКГ спокою, 24-годинне (добове) моніторування ЕКГ за Холтером з аналізом варіабельності ритму серця, ехокардіографічне дослідження за стандартною методикою з доплерографічним дослідженням, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) та проведено статистичну обробку отриманих результатів.

На момент обстеження всі пацієнти знаходились у стані суб- або декомпенсації ЦД. До обстеження залучено дітей, хворих на ЦД I типу без тяжких супутніх захворювань, хронічного декомпенсованого тонзиліту, кардиту та клапанних уражень серця в анамнезі, артеріальної гіпертензії.

Всі діти з ЦД I типу отримували базисно-боліусну інсулінотерапію, яка включала препарати інсуліну середньої тривалості дії (Хумулін НПХ, Протафан) та короткої і ультракороткої дії (Хумулін Регуляр, Новорапід, Актрапід), що призначав та коригував лікуючий дитячий лікар-ендокринолог. Дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини». Батьки або родичі кожного пацієнта підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, було вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Морфофункціональний стан серця, показники внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою одно- та двомірної ехокардіографії з використанням доплерехокардіографії. Дослідження проводили за стандартною методикою на апараті «Philips EnVisor» (Японія) за датчиком 3,5 МГц. Масу міокарда лівого шлуночка (ММ) вираховували за формулою, рекомендованою Американським товариством з ехокардіографії (ASE):

$$\text{ММ лівого шлуночка} = 0,8 \times \{1,04[(\text{КДР} + 3\text{Сд} + \text{МШПд})^3 - \text{КДР}^3]\} + 0,6 \text{ г}$$

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММ, г/м) визначали як відношення маси міокарда (ММ) до площини поверхні тіла пацієнта, розрахованої за Dubou.

Біоелектричну активність серця оцінювали за допомогою стандартної 12-канальної комп'ютерної ЕКГ спокою за стандартною методикою на комп'ютерному електрокардіографічному комплексі CARDIO, МІДА (Київ). Отримані дані порівнювали з віковими нормативними показниками. Дисперсію та варіабельність інтервалу QT і QT коригованого (QTc) стандартної ЕКГ спокою визначали шляхом вимірювання тривалості інтервалу QT на папері за методикою Е. Lepeshkin і В. Surawicz. Інтервал QTc визначали за формулою Базета:

$$\text{QTc} = \text{QT}/\sqrt{\text{RR}}$$

З метою дослідження біоелектричної активності серця протягом більш тривалого часу та визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР) використовували 24-годинне (добове) моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ ЕКГ) в умовах вільної активності обстежуваних. Використовували Холтерівську систему моніторування ЕКГ «DiaCard» виробництва АТЗТ «Сольвейг» (Київ, Україна) з ЕКГ-реєстраторами моделей DiaCard 02100 та 0311. Всі обстежені при проведенні ХМ ЕКГ вели щоденник активності із записом виникаючої в процесі дослідження симптоматики. У щоденнику виміщали характер основної активності за період дослідження (прогулянки, учбові заняття, емоційне напруження, тощо), час прийому їжі та лікарських препаратів, скарги і самопочуття, час відходу до сну та пробудження, глікемічний профіль на момент дослідження, отриману інсулінотерапію.

З метою оцінки стану автономної регуляції серцевої діяльності добову ВСР оцінювали програмою КардіоБіоритм v.4 (НДІ геронтології АМН України та АТЗТ «Сольвейг», Київ, Україна) та опцією аналізу варіабельності ритму серця програми DiaCard v2.0. Результати порівнювали з нормативними параметрами.

Для визначення впливу тривалості ЦД на його перебіг, діти були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи ввійшло 44 дитини (13 хлопчиків та 31

дівчинка) з тривалістю захворювання від вперше виявленого ЦД до 5 років; до 2-ї групи - 39 дітей (12 хлопчиків і 27 дівчаток) з тривалістю захворювання від 6 до 15 років. На момент госпіталізації стан субкомпенсації діагностовано у 65 % дітей, декомпенсації – у 35 %, з них у стані діабетичного кетоацидозу були 20 (24%), кетозу - 9 (11 %). Форма захворювання розцінювали як тяжку. При госпіталізації скарги хворих відповідали ступеню компенсації та наявності ускладнень ЦД.

При поглибленому вивченні скарг шляхом опитування та анкетування виявлено, що біль в серці 34 (41 %) дитини пов'язували з фізичним навантаженням, 32 (39 %) – з хвилюванням, 5 (6 %) – із зміною положення тіла у просторі, у 23 (28 %) – не вияснені. Відчуття пульсації у тілі відмічали 27 (32 %) дітей, метеочутливість – 34 (41 %), синкопальні стани – 9 (11 %), запаморочення - 28 (34 %), нестабільність глікемії – 60 (73 %). При фізикальному обстеженні зміни серцево-судинної системи виявлено у 62 (75 %) хворих. Поглиблений аналіз клінічної картини дозволив на підставі скарг, анамнезу, фізикального і параклінічного обстеження виявити ознаки ураження серцево-судинної системи в обстежених дітей з ЦД.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Для досягнення встановленої мети і вирішення завдань дослідження було обстежено 123 дитини, з них 83 з ЦД I типу і 40 практично здорових дітей, які становили контрольну групу.

Для визначення ехоморфології серця, стану систолічної та діастолічної функцій міокарда у дітей, хворих на ЦД I типу, залежно від тривалості захворювання для виявлення ознак діабетичної кардіоміопатії обстежено 53 дитини (17 хлопчиків та 36 дівчат) віком від 5 до 17 років, хворих на ЦД I типу. Дітей поділено на дві групи за віком (1-ша група - 28 дітей віком 5-12 років, 2-га група - 25 дітей віком 13-17 років). В межах груп дітей розділено на три підгрупи в залежності від тривалості хвороби: до 5 років, 6-10 років та 11 і більше років (до 15 років). Всім дітям виконано ехокардіографію з доплерівським дослідженням за стандартною методикою, отримані дані порівнювали з даними 40 дітей контрольної групи відповідного віку та статі.

При аналізі результатів дослідження залежно від тривалості перебігу ЦД, нами не встановлено достовірної різниці показників ехоморфологічної структури серця у разі збільшення тривалості хвороби порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Виявлено тенденцію до зменшення індексу маси міокарда у хворих на ЦД I типу порівняно з групою контролю. При дослідженні показників у дітей з ЦД старшої вікової групи (від 13 до 17 років) на тлі задовільних значень контрактильної функції (EF, FS, S1) було відмічено підвищення індексу внутрішньоміокардіальної напруженості міокарда (H) та зменшення індикатора внутрішньоміокардіальної напруженості в спокої (Δp) порівняно з контрольною групою: відповідно ($261,4 \pm 12,6$) мм рт.ст. проти ($228,6 \pm 9,5$) мм рт.ст. ($p < 0,05$); $0,26 \pm 0,04$ проти $0,35 \pm 0,02$, ($p < 0,05$). Крім того, у цих дітей спостерігалось достовірне підвищення ступеня систолічного стовщення задньої стінки (ΔTz) та міжшлуночкової перегородки (ΔTm)

порівняно з контролем (відповідно $0,74 \pm 0,10$ проти $0,49 \pm 0,03$, $p < 0,05$; $0,69 \pm 0,09$ проти $0,47 \pm 0,04$, $p < 0,05$), що свідчило про збереження функціональних можливостей міокарда на фоні підвищеного навантаження на нього.

Встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між індексом Н та тривалістю захворювання ($r=0,63$, $p < 0,05$). Це вказує на збільшення навантаження на міокард при тривалішому перебігу захворювання. Крім того, нами виявлено достовірний прямий/зворотний кореляційний зв'язок між ΔT_{3c} ($r=0,61$, $p < 0,05$) та між ΔT_m з тривалістю захворювання ($r=-0,69$ ($p < 0,05$), що свідчить про поступове зниження показника локальної скоротливості при збільшенні тривалості захворювання. Отже, отримані дані не дозволяють розглядати стан контрактильної функції міокарда у дітей хворих на ЦД I типу, як ранній діагностичний маркер ДК.

Аналіз релаксаційної функції міокарда показав, що у 17 (61%) хворих віком від 5 до 12 років відмічали різноспрямовані відхилення показників тривалості періоду ізвольомічної релаксації (IVRT) та співвідношення E/A, що відповідали критеріям діастолічної дисфункції (ДД) лівого шлуночка. Серед дітей з ЦД віком 13-17 років порушення діастолічної функції виявлено у 24 (96,7%). Тобто, у дітей пубертатного віку достовірно частіше спостерігали діастолічну дисфункцію міокарда лівого шлуночка (96,7% проти 61% $p < 0,001$). Виявлено залежність релаксаційної функції міокарда від тривалості ЦД: з подовженням тривалості ЦД у дітей обох вікових груп збільшувалась як частота виявлення ДД, так і її структура (табл. 1). У всіх дітей з тривалістю ЦД ≥ 11 років відмічено ДД, а з тривалістю ЦД 6-10 років - у всіх пацієнтів віком 13-17 років та у 57,1% дітей віком 5-12 років.

Таблиця 1

**Порушення діастолічної функції міокарда дітей з цукровим діабетом
залежно від тривалості хвороби**

Частота виявлення діастолічної дисфункції, %						
Вік дітей з ЦД I типу, роки	5 - 12 (n=28)			13 - 17 (n=25)		
	До 5 (n=11)	6-10 (n=11)	≥ 11 (n=6)	до 5 (n=9)	6-10 (n=8)	11-15 (n=8)
Порушення діастолічної функції міокарда, в тому числі:						
аномалія релаксації	36,6	58,3	100 ^{*,**}	90,9 ^{&&}	100 ^{&}	100
патологічний тип	100	57,1	66,8	60	55,5	30
псевдонормальний тип	-	28,6	16,6	30	33,4	40
	-	14,3	16,6	10	11,1	30

* - $p < 0,001$ відносно до кількості хворих дітей відповідного віку з тривалістю ЦД до 5 років; ** - $p < 0,01$ відносно кількості хворих дітей відповідного віку з тривалістю ЦД від 6 до 10 років; & - $p < 0,01$, && - $p < 0,001$ відносно кількості хворих дітей віком від 5 до 12 років з відповідною тривалістю ЦД.

Слід звернути увагу, що зі збільшенням тривалості ЦД зменшується представленість ДД за типом аномальної релаксації, яка має зворотний характер, і збільшується як псевдонормального, так і рестриктивного типів ДД.

Це може свідчити про прогресуюче зі збільшенням тривалості ЦД, з одного боку, порушення властивостей міокарда: наростання його ригідності внаслідок його метаболічного ушкодження, розвиток явищ фіброзу, порушення перфузії міокарда через ураження судин, а з другого – про зміни регуляторних функцій автономної нервової системи серця. Таким чином, при вивченні ехоморфології серця та його функціональних можливостей у хворих на ЦД I типу залежно від тривалості захворювання, ми дійшли висновку, що *скоротлива функція міокарда* має потужний арсенал функціональних можливостей і зберігається на достатньо високому рівні навіть при перебігу хвороби понад 10 років. На відміну від цих показників, *діастолічна функція серця* більш уразлива, тому цю дисфункцію за типом аномалії релаксації можна розглядати як ранній діагностичний критерій ДК в дитячому віці.

З метою оцінки біоелектричної активності серця, проведено аналіз стандартної 12-канальної ЕКГ спокою у 60 дітей, хворих на ЦД I типу. З них 26 (43,3 %) хлопчиків і 34 (56,6 %) дівчаток. Аналіз ЕКГ показав, що найчастішими (83,3 %) ритмами є синусова аритмія (43,3%), нормальний синусовий ритм і синусова тахіаритмія (по 20% відповідно); синусову брадикардію виявлено у 6,66%. Взагалі номотопні ритми, за даними стандартної ЕКГ спокою, значно переважали (96,7%) гетеротопні у вигляді міграції водія ритму які виявлено лише у 3,33% обстежених, що вказує на відсутність ознак пригнічення активності синусового вузла та збільшення активності ектопічних вогнищ у даних пацієнтів. Ригідний синусовий ритм, виявлений у 10% обстежених, є показником ураження автономної регуляції ритму і може бути однією із ознак діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС). Порушення реполяризації, переважно у вигляді сплюснення зубця Т, спостерігається у кожного другого, а його інверсія – у кожного п'ятого хворого. У кожній третій дитини виявлено ознаки синдрому ранньої реполяризації шлуночків. Порушення реполяризації, за даними стандартної ЕКГ, є неспецифічними та їх можна трактувати, як з найбільшою імовірністю метаболічного генезу.

Для більш розширеного аналізу та визначення циркадної динаміки, показників ВСР, було виконано добове ХМ ЕКГ у 53 дітей з ЦД I типу. Вік обстежуваних становив від 8 до 17 (середній вік - $13,5 \pm 2,2$ року), з них 17 (32%) хлопчиків і 36 (68%) дівчаток. Обстежуваних було розподілено на дві групи залежно від тривалості основного захворювання. I група включала 28 дітей віком 9-17 років, у яких тривалість ЦД I типу становила від 9 міс. до 5 років; II група - 25 дітей віком від 12-17 років, у яких тривалість ЦД I типу становила від 5 до 15 років.

Ізольовану нечасту суправентрикулярну екстрасистолію (ЕС) виявлено у всіх 28 (100%) дітей I групи, проти 88% дітей II групи. Парні та групові ЕС частіше спостерігали в групі дітей з тривалістю ЦД >5 років. Слід звернути увагу на те, що у дітей обох груп визначали шлуночкові ЕС. При цьому виявлено ЕС переважно I градації за Lown у 39,2% дітей I групи, а також встановлено парні та групові ЕС, які відповідають IV градації за Lown у 2 (7%)

дітей. Превалював денний циркадний тип ЕС (58,3 %). Нічний циркадний тип спостерігали у 22,16 % дітей, змішаний тип – у 19,4 %. На відміну від I групи, в II виявлено ЕС I, II та IV градацій за Lown, що може свідчити про залежність формування порушень міокарда від тривалості захворювання, превалював денний циркадний тип.

Крім того, у дітей з ЦД I типу під час ХМ ЕКГ виявлено суправентрикулярну тахікардію, що визначається на ЕКГ за наявності трьох та більше прискорених скорочень, при яких основним водієм ритму є джерело вище ніжок пучка Гіса. Короткі пароксизми тахікардії зареєстровано у дітей обох груп: у 5 (17,8 %) I групи та у 6 (24%) II групи. У 6 хворих визначали синдром вкороченого інтервалу PQ (PR), що поєднувався з короткочасними пароксизмами суправентрикулярної тахікардії, яка належить до денного циркадного типу.

Проведено оцінку динаміки ЧСС з визначенням циркадної динаміки (табл.2), аналізом тренду ЧСС та його співвідношення з іншими параметрами ЕКГ, а також з активністю пацієнтів, інсулінотерапією та рівнями глікемії у визначені періоди доби, структурою нічного сну на тренді ЧСС з характером динаміки серцевих скорочень під час пробудження.

Таблиця 2

Циркадна динаміка ЧСС у 53 дітей з ЦД I типу за даними ХМ ЕКГ залежно від тривалості захворювання (M±m)

Всі обстежені, n=53	Середня ЧСС, уд/хв			ЦІ
	За добу	За день	За ніч	
	92,7±7,6*	98,2±7,9*	75,4±9,5	1,31±0,16
Тривалість ЦД до 5 років - I група	90,55±8,69**	95,8±8,9*	72,3±10,2	1,33±0,16
Тривалість ЦД 5-15 років-II група	95,2±5,64**	100,88±5,64*,**	78,55±7,95**	1,28±0,14*,**
Нормативні показники	79,1±7,5	92,6±11,3	72,2±9,7	1,32±0,08

* різниця між I (ЦД до 5 років) та II (ЦД 5-15 років) групами (p<0,05),

** різниця між групами порівняння і нормативними показниками (p<0,05).

Виявлено, що з подовженням тривалості ЦД збільшується середня ЧСС за добу та зменшується значення циркадного індексу (ЦІ); показник ЦІ ≤1,2 (що відповідає ригідному циркадному профілю і є ознакою "вегетативної денервації") виявлено у 3 (11%) дітей I групи та у 7 (28 %) дітей II групи, що вказує на прогресуюче із збільшенням тривалості хвороби зниження активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції серцевої діяльності і є однією з ознак діабетичного ураження серця, в першу чергу, автономної нервової системи серця. Це узгоджується з даними Л.М. Макарова (2017), які вказують на редукцію ЦІ у пацієнтів з прогресуванням ураження автономної нервової

системи при ЦД, та свідчить про інформативність визначення ЦД як методу контролю прогресу ДАНС і результатів лікування цих хворих.

При аналізі тренду ЧСС з урахуванням тривалості нічного сну виявлено кількість періодів підвищеної дисперсії ритму (ППД), періодів стабільного ритму (ПСР), їх відсоткову представленість (тривалість), а також гіперреактивність ЧСС у вигляді різкого приросту під час пробудження (рис. 1). Збільшення тривалості (понад 50% за ніч) і/або кількості ППД (понад 5) у поєднанні з гіперреактивністю ЧСС при пробудженні об'єднані як ознаки пароксизмальної готовності ритму серця (Л.М. Макаров, 2003). Середня тривалість нічного сну в обстежених становила $8,3 \pm 1,27$ год. Слабко виражена структура нічного сну була у 6 (11,3 %) дітей, що свідчить про порушення центральної регуляції серцевої діяльності. У 24 (45,2%) дітей представленість ППД перевищувала 50 % тривалості сну і у 33 (62,3%) дітей виявлено гіперреактивність серцево-судинної системи (різкий приріст ЧСС при пробудженні становив 30 уд/хв та вище). Взагалі ознаки пароксизмальної готовності серцевого ритму встановлено у 11 (20,7%) дітей.

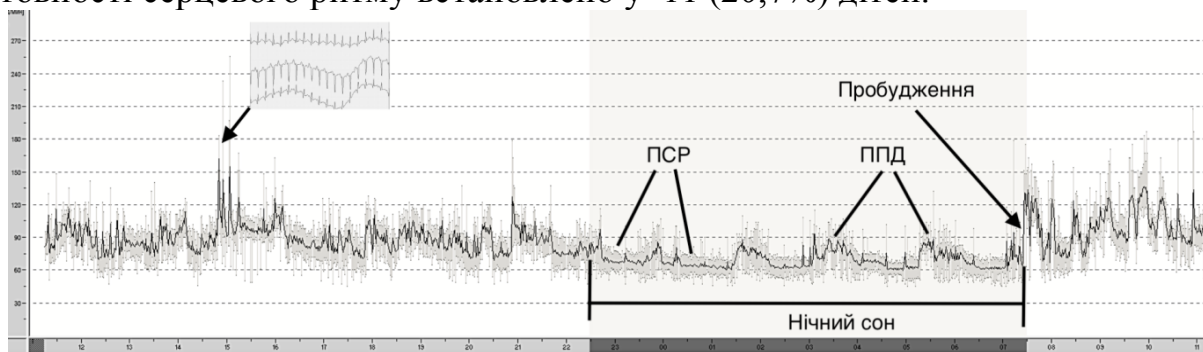


Рис. 1. Тренд ЧСС холтерівського моніторингу ЕКГ хлопчика А., 12 років з тривалістю ЦД I типу 10 років. Тривалість сну 8 год 50 хвилин.

Практично значущим фактом, згідно з аналізом динаміки ЧСС, стало підвищення у 38 (71,6 %) дітей ЧСС в середньому на 15-25% через 20-30 хвилин після ін'єкцій препаратів інсуліну короткої тривалості дії (Хумулін Регуляр, Новорапід, Актрапід), що відповідає початку дії лікарських засобів, та через 60-120 хв - на піку їх дії. Причиною цього, імовірно, є дія інсуліну (зниження рівня глюкози крові), яка призводить до активації симпатoadреналової системи, і проявляється у вигляді приросту ЧСС.

Порушення процесів реполяризації за результатами аналізу сегмента ST та зубця T у вигляді горизонтальної, косонисхідної та косовисхідної депресії ≥ 100 мкВ тривалістю 80 мс від точки J виявлено у 25 (47,1 %) дітей під час добового моніторингу ЕКГ. Косонисхідну та горизонтальну депресію сегменту ST спостерігали у 6 (11,3 %) обстежених, косовисхідну швидко депресію спостерігали у 32 (60,3 %). Звичайна тривалість епізодів депресії сегмента ST від 1-2 до 5 хв. Також у 10 (18,8 %) дітей відмічали депресію сегмента ST після ін'єкції препаратів інсуліну короткої дії (через ~ 30 хв та на піку дії препарату) на фоні підвищення ЧСС, що дає можливість з високою імовірністю трактувати подібні зміни як тахізалежні, але не виключено їх ішемічний генез, і це потребує додаткового вивчення. Подібної реакції на

введення препаратів інсуліну середньої тривалості дії (Протафан, Хумулін НПХ) не виявлено, імовірно, через менш різкий (швидкий) вплив на рівень глікемії.

При аналізі тривалості інтервалів QT та QTc в групі дітей з тривалістю ЦД > 5 років встановлено тенденцію до збільшення середніх показників QT та QTc порівняно з групою хворих з меншою тривалістю ЦД (до 5 років) (361,4±5,4 мс проти 343,8±6,3 мс, та 406,5±4,6 мс проти 418,8±6,5 мс відповідно). Важливо, що група дітей зі стажем діабету понад 5 років (18,7% дітей) має показник QTc max більше 450 мс, що може свідчити про тривалий вплив зміни рівня глюкози та інсулінотерапії (табл. 3).

Таблиця 3.

Показник інтервалів QT , QTc та їх дисперсії у дітей з цукровим діабетом I типу за даними стандартної ЕКГ спокою (M±m)

Параметри	I група (тривалість ЦД до 5 років) n=28	II група (тривалість ЦД 5-15 років) n=22
QT середній, мс	361,4±5,4	343,8±6,3
QTc середній, мс	406,5±4,6	418,8±6,5
QTc min	371,5±5,1	387,4±6,2
QTc max	421,4±4,1	437,2±6,1*
Дітей, у яких QTc max ≥ 450 мс	0%	18,7%*
QTc disp (середня дисперсія), мс	48,9±4,8	48,7±5,1
Дітей, у яких QTc disp ≥ 50 мс	35,7%	56,3%

* $p < 0,05$ при порівнянні за критерієм Ст'юдента з урахуванням нормального розподілу даних.

Важливим показником процесів реполяризації є дисперсія інтервалів QT та QTc. За даними нашого дослідження у 6 (16,2%) пацієнтів виявлено збільшення дисперсії, при цьому значення даного показника були в межах 54,4 -114,3 мс. Слід зазначити, що збільшення дисперсії інтервалу QT та QTc збігалось із періодами гіпоглікемії у цих хворих. Важливим було встановлення комплексного корелятивного зв'язку між показником шлуночкової ЕС IV градації за Lowp та іншими проявами ДК (рис. 2). Цей показник мав корелятивний зв'язок з дисперсією інтервалів QT та QTc на мінімальній добовій ЧСС ($r=0,369$ та $r=0,339$, $p < 0,05$ відповідно) і наявністю синусової брадикардії ($r=0,602$ та $r=0,456$, $p < 0,05$ відповідно). Такий взаємозв'язок показників можна пояснити негомогенністю електричних процесів у міокарді, що проявляється у вигляді екстрасистолічної аритмії. Оскільки ЕС високих градацій за Lowp є прогностично несприятливою, збільшення дисперсії QT та QTc як ознака негомогенності процесів реполяризації міокарда може мати прогностичне значення і потребує подальшого вивчення.

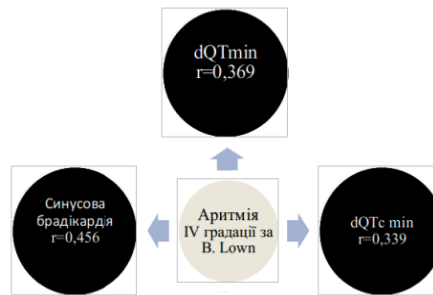


Рис.2.Комплексний корелятивний зв'язок між показником шлуночкової екстрасистолії IV градції за Lown та іншими електрокардіографічними порушеннями ($p<0,05$)

Виявлено, що у пацієнтів з ЦД I типу та проявами пароксизмальної готовності за даними аналізу тренду ЧСС, визначається кореляція з дисперсією інтервалів QT та QTc, які є ознаками електричної негомогенності міокарда, тобто субстратом виникнення шлуночкових аритмій, в тому числі і загрозливих для життя. Кореляційний зв'язок стану гіпоглікемії з тахікардією і змінами сегмента ST ($r=-0.493$ при $p<0,05$) та з дисперсією інтервалу QTc на мінімальній добовій ЧСС ($r=0,78$ при $p<0,05$) може вказувати як на інтенсивну активацію симпатoadреналової системи при зниженні рівня глюкози в крові, так і на імовірне зниження коронарного кровообігу, збільшення потреби міокарда в кисні, спричинювати підвищення аритмогенності міокарда з розвитком порушень серцевого ритму, в тому числі і загрозливих для життя (шлуночкові тахікардії, фібриляція шлуночків), які можуть бути причиною раптової смерті в ліжку у дітей з ЦД (death in bed syndrom). Це потребує особливої уваги як щодо контролю глікемії, так і змін стану серцево-судинної системи у таких хворих.

C. Nordin (2014) та групи дослідників на чолі з M.L. Koivikko (2016), P. Novodvorsky (2017) і H.L. Tan (2020) виявили вплив гіпоглікемії на процеси реполяризації (морфологія зубців T, тривалість інтервалів QT, QTc і їх дисперсія) та її здатність викликати порушення серцевого ритму, в тому числі і загрозливі для життя. Отримані нами дані також підтверджують вплив гіпоглікемії на процеси реполяризації шлуночків і виникнення порушень ритму серця.

Для прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у вигляді виникнення раптових шлуночкових життєво загрозливих тахіаритмій, ми провели оцінку груп ризику за ієрархічним кластерним аналізом. З використанням шкали критеріїв діагностики LQTS Шварца (The 1993-2011 LQTS diagnostic criteria, Schwart P.J. та співавт., 2011), розроблено чотирикроковий алгоритм визначення груп ризику формування загрозливих для життя станів у хворих з вперше виявленим ЦД I типу (рис. 3). Залежно від кількості балів, отриманих при покроковій оцінці, визначається оптимальна тактика спостереження за пацієнтом та обсяг і періодичність діагностичних втручань.

З метою визначення ступеня ураження автономної нервової системи серця та стан адаптивних змін серцевого ритму проведено добове ХМ ЕКГ з оцікою варіабельності серцевого ритму (VCP) залежно від статі.

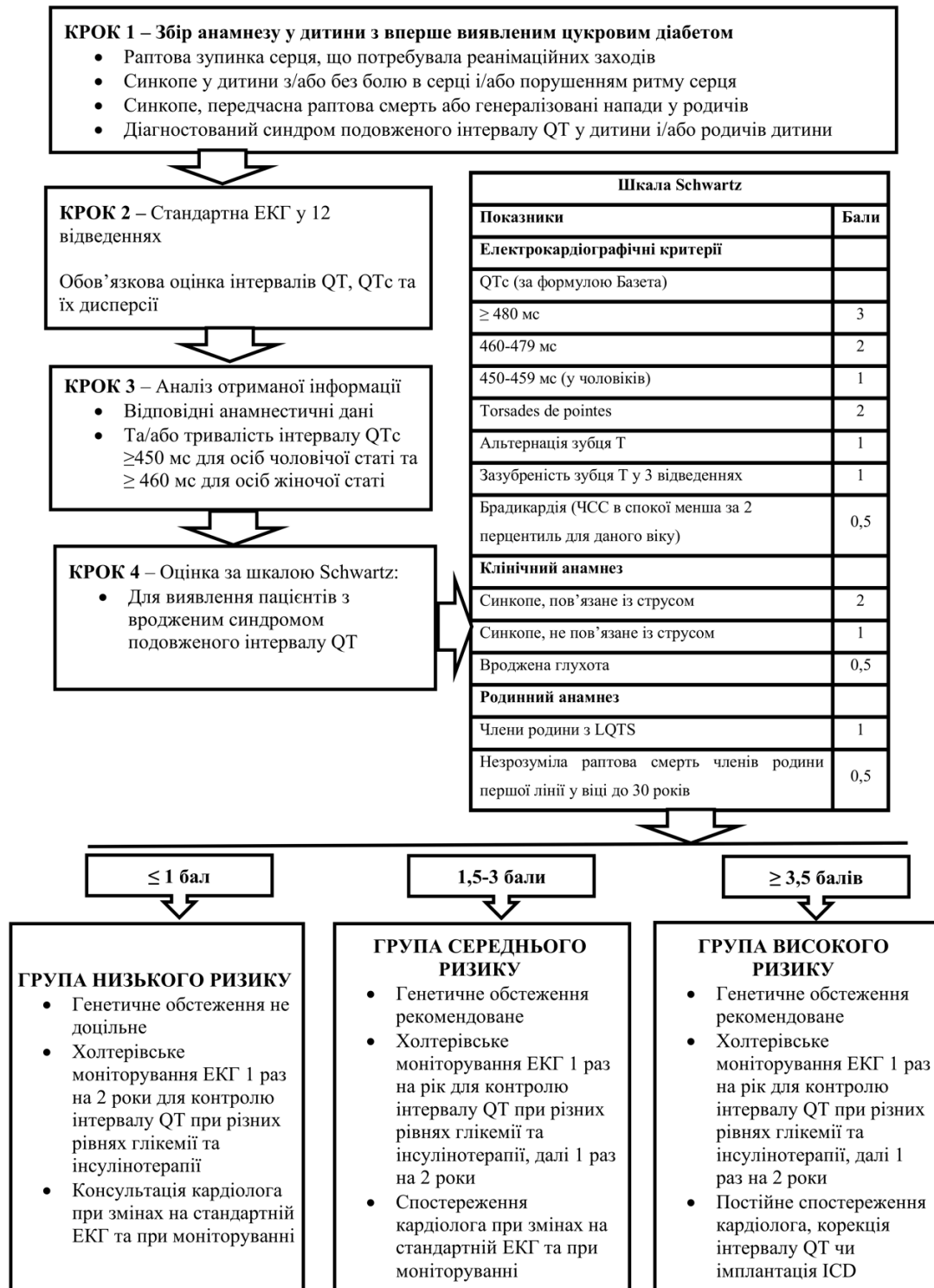


Рис.3. Алгоритм для визначення груп ризику формування шлуночкових дизритмій у дітей з вперше виявленим ЦД I типу

Комплексний аналіз добової VCP показав (табл.4), що у всіх дітей, хворих на ЦД I типу, статистично достовірно знижені показники часового аналізу (NN, SDNN-i, pNN50, rMSSD), що свідчить про загальну слабкість варіабельності серцевого ритму, підвищення тону симпатичного відділу ВНС та/або

зниження тонусу парасимпатичного відділу ВНС. При цьому функція розкиду серцевого ритму менш активна порівняно з нормою, на що вказує зниження в 1,5-2 рази показника SDNN-і. Зниження показника rMSSD та підвищення АМо свідчать про активізацію функції концентрації серцевого ритму, при цьому показник АМо тісно корелює з тривалістю захворювання.

Підвищення показника активності регуляторних систем (ПАРС) вказує на напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів та значну симпатикотонію. На підставі розрахованого ПАРС хворих було поділено відповідно до так званих *сходинок станів*, що характеризують адаптаційні можливості організму відповідно до стану активності регуляторних систем. Як видно з рис. 4, переважна більшість хворих обох груп знаходяться у стані функціонального напруження (80% і 44,5% відповідно). У стані перенапруження адаптаційних можливостей перебувають 2 (10%) дітей з тривалістю ЦД до 5 років та 4 (22,2%) дітей з тривалістю ЦД 6 років і більше. Отже, зі зростанням тривалості захворювання зростає ЧСС, слабнуть парасимпатичні та посилюються симпатичні впливи, зростає напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів, знижується функція розкиду серцевого ритму і посилюється функція концентрації ритму, що свідчить про виражену трансформацію вегетативних порушень у ДАНС, яка стає компонентом ДК.

	ЦД ≤5 р.	ЦД > 5 р.	
0		1	Норма
1		1	
2	2	4	Функціональне напруження
3	10	6	
4	6	2	Перенапруження
5	2	3	
6		1	Виснаження і зрив адаптації
7			
8			
9			

Рис.4. Характеристика адаптаційних можливостей у хворих на ЦД I типу залежно від тривалості захворювання.

**Показники добової варіабельності ритму серця у хлопчиків та дівчаток,
хворих на ЦД І типу, з різною тривалістю захворювання (M±m)**

Показники ВСР	Хлопчики (n=16)			Дівчатка (n= 22)		
	0-5	≥6	Норма	0-5	≥6	Норма
Тривалість ЦД, років						
Mean, ms	734,75±89,1 **	673,4±64,8 **	823,5±54,5	677,5±69,8 **	650,3±27,6 **	740,2±52,1
SDNN-i, ms	87,37±34,6 **	60,0±29,4 **	105,0±9,3	56,9±14,8 **	48,18±12,8 **	94,6±7,2
SDANN, ms	143,37±58,2	120,4±42,6	127,0±35	110±33,8	100±27,5 *	127±35
rMSSD, ms	72,25±54,1	48,8±37,7 **	82,5±12,3	40,8±17,7 **	35,8±17,9 **	77,1±7,8
pNN50, %	29,6±15,2 **	15,9±13,1 **	42,7±6,8	14,1±9,2 **	10,58±6,05 **	39,9±6,8
ІН, ум. од.	85,5±89,1	479,7 *	60±30	135,58±47,7 **, ***	221,4±73,7**, ***	60±30
АМо, %	26,75±7,68 **	40,8±18,6 **	18±1	35,1±5,42 **, ***	42,2±5,8**, ***	18±1
VLF, мс ²	3073,8±1292,2 **	1833±1195,3	1369±403	1829,4±1271,2	1236,8±801,3	1433,8±753,0
LF, мс ²	2381,75±1817,3	1471,4±1260,4	1256±995,5	1157,9±1228,1	1035,7±1549,9	1267,5±1221,6
HF, мс ²	3571,6±4894,0	2339,7±3025,9	1715,8±1859,3	1333±1908	1052,9±1429,8	1462,8±1346,8
LF/HF	1,14±0,72	1,09±0,4	1,05±0,45			
ПАРС, у.о.	4,56±1,01	4,29±1,70	0-3			

* різниця достовірна щодо нормативних показників (p<0,05), ** різниця достовірна щодо нормативних показників (p<0,01).

Враховуючи отримані результати дослідження, ми створили алгоритм ранньої діагностики ДК у дітей з ЦД I типу (рис. 5), який доцільно використовувати в клінічній практиці під час надання допомоги цим дітям:

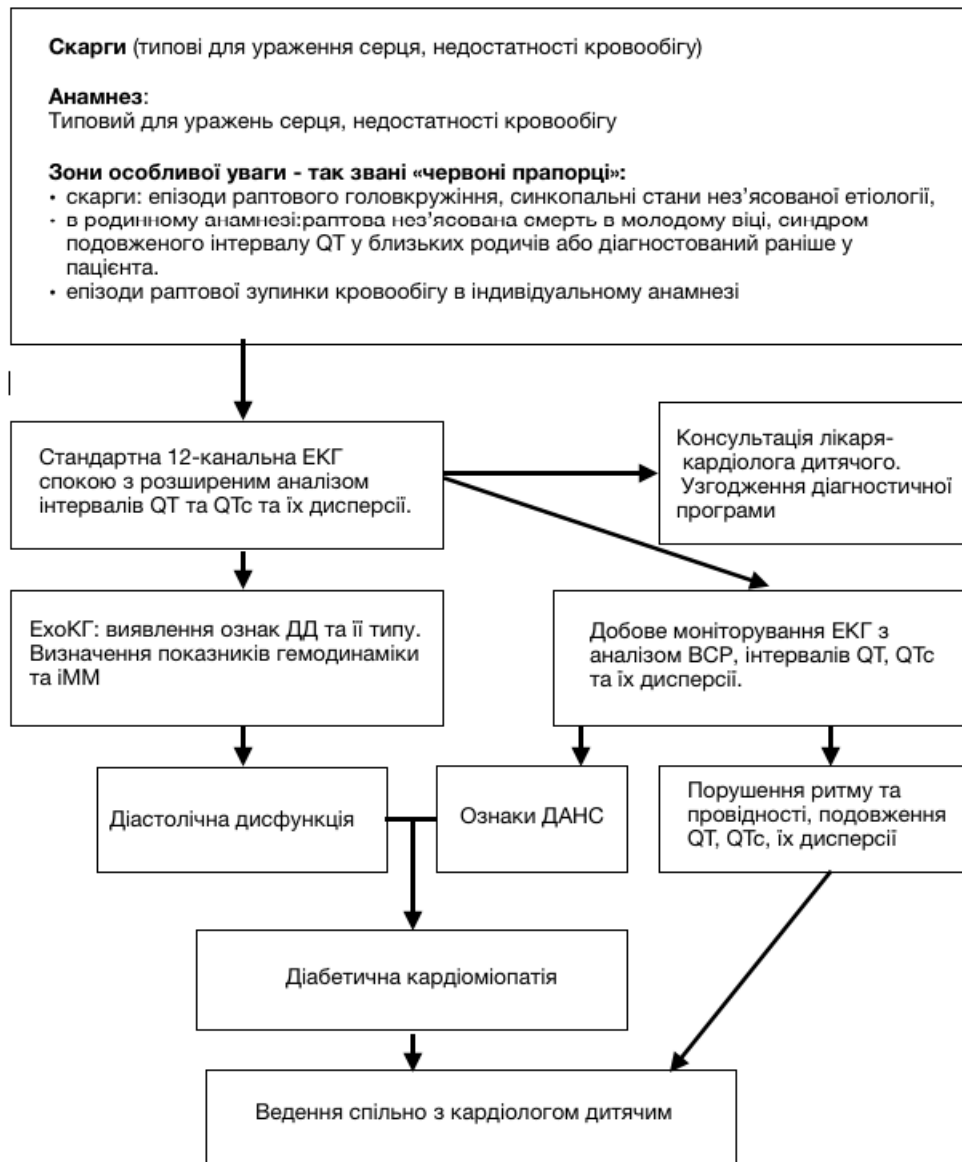


Рис. 5. Алгоритм ранньої діагностики діабетичної кардіоміопатії в дитячому віці

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає в удосконаленні ранньої діагностики ДК у дітей на підставі вивчення електрокардіографічних змін, особливостей морфофункціонального стану серця, вегетативної регуляції та адаптаційно-компенсаторних можливостей при ЦД I типу.

1. Клінічні ознаки ДК виявлено у 11 % дітей з тривалістю захворювання ЦД 1 типу до 5 років і у 27,5 % - понад 5 років. За даними стандартної 12-канальної ЕКГ спокою, у 43,3 % визначено синусову аритмію, у кожній четвертій дитини - порушення внутрішньошлуночкової провідності, епізоди елевації сегменту ST

- у 89 % дітей, його депресії - у 47, 4 %, ознаки синдрому ранньої реполяризації шлуночків - у 42 %, сплюснення та інверсія зубця Т - у понад 50 % хворих, що підтверджує негативний метаболічний вплив хвороби.

2. За даними ехокардіографії виявлено тенденцію до зменшення індексу маси міокарда у хворих на ЦД I типу, що свідчить про розвиток дистрофічних змін в міокарді на фоні катаболічно спрямованого обміну речовин. Скоротлива функція міокарда має потужний арсенал функціональних можливостей і залишається збереженою. Діастолічна функція серця більш уразлива, її порушення виявлено навіть серед пацієнтів з нетривалим перебігом захворювання (до 5 років) у 36,6% дітей віком 5-12 років і у 90,9% дітей віком 13-17 років (з вираженим превалюванням ДД за типом аномальної релаксації), що може виступати раннім діагностичним маркером ДК.

3. У дітей, хворих на ЦД I типу, визначено прогресуюче з тривалістю захворювання зниження варіабельності серцевого ритму, розвиток послаблення парасимпатичного відділу, зниження функції розкиду серцевого ритму і посилення функції концентрації ритму. При цьому, на підставі розрахованого ПАРС, більшість хворих обох груп знаходяться у стані напруження (80 і 44,5% відповідно) та перенапруження адаптаційних можливостей (10% і 22,2% відповідно), що свідчить про трансформацію функціональних вегетативних порушень в діабетичну автономну нейропатію серця.

4. Добове холтерівське моніторування ЕКГ дозволило виявити численні дизритмії у хворих на ЦД I типу: у 94,7% - суправентрикулярну екстрасистолю, у 73,68 % - шлуночкову, переважно I градації за класифікацією Lown (57,86 %). Комплексний корелятивний зв'язок між показником шлуночкової аритмії IV градації за Lown з дисперсією інтервалів QT й QTc на мінімальній добовій ЧСС та синусовою брадикардією ($r=0,369$, $r=0,602$, $r=0,456$, при $p<0,05$ відповідно) обґрунтовує негомогенність процесів реполяризації міокарда і має несприятливе прогностичне значення.

5. Проведення добового ХМ ЕКГ дозволило встановити вплив базисно-болусної інсулінотерапії на приріст ЧСС до 25 %, зміни реполяризації на початку та піку дії препаратів інсуліну короткої та ультракороткої дії у 71,6% хворих на ЦД I типу. Виявлений кореляційний зв'язок стану гіпоглікемії з тахікардією та елевацією сегмента ST ($r=-0.493$ при $p<0,05$) і з дисперсією інтервалу QTc на мінімальній добовій ЧСС ($r=0.78$ при $p<0,05$) може вказувати як на інтенсивну активацію симпатoadреналової системи, так і на імовірне зниження коронарного кровообігу із збільшенням потреби міокарда в кисні, що спричинює підвищення проявів аритмогенності, в тому числі загрозливих для життя.

6. Комплексний аналіз даних добового моніторування ЕКГ показав, що з подовженням тривалості захворювання майже у 62,3% хворих дітей з ЦД спостерігається гіперреактивність ЧСС при пробудженні і у 20,7% - ознаки пароксизмальної готовності серцевого ритму. Виявлено значний позитивний кореляційний зв'язок ($r=0.53$ при $p<0,050$) між тривалістю захворювання та середньою нічною ЧСС, між пароксизмами суправентрикулярної тахікардії та реактивністю серцево-судинної системи в період пробудження ($r=0,35$ при

$p < 0,05$) і відсотковою представленістю ППД на тренді ЧСС під час сну ($r = 0,33$ при $p < 0,05$), що свідчить про прогресуючий вплив симпатикотонії у разі збільшення тривалості захворювання.

7. У половини обстежених дітей з ЦД I типу, за даними ХМ ЕКГ виявлено подовження інтервалу QT, при цьому серед дітей з тривалістю захворювання понад 5 років інтервал $QT_c \geq 450$ мс спостерігався у 18,7% порівняно з його відсутністю при незначній тривалості ЦД. Приріст ЧСС після пробудження мав корелятивний зв'язок з дисперсією інтервалу QT_c на максимальній добовій ЧСС ($r = 0,414$, $p < 0,05$), а показник пароксизмальної готовності - з дисперсією інтервалу QT на мінімальній добовій ЧСС ($r = 0,529$, $p < 0,05$), що вказує на необхідність звернення уваги на дані показники, як прогностично значущі критерії виникнення гетеротопних активних дизритмій у вигляді екстрасистолії (переважно шлуночкової) і шлуночкових тахікардій, які в подальшому можуть впливати на виникнення загрозливих для життя станів.

8. За результатами ієрархічного кластерного аналізу для дітей, хворих на ЦД I типу, розроблено алгоритм визначення трьох груп ризику розвитку шлуночкових дизритмій, пов'язаних із синдромом подовженого інтервалу QT. Це дозволяє своєчасно виявляти ранні ознаки ДК, тобто діагностувати тригери синдрому раптової смерті та в подальшому формувати тактику їх оптимального ведення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Згідно з алгоритмом ранньої діагностики ДК у дітей з ЦД I типу (рис.5) під час клінічного обстеження хворих за наявності так званих «червоних прапорців»: скарг - з наявністю епізодів запаморочення та синкопальних станів нез'ясованої етіології, в анамнезі - випадків у родичів раптової смерті в молодому віці, епізодів раптової зупинки кровообігу або синдрому подовженого інтервалу QT у близьких чи у пацієнта, рекомендовано консультації дитячого лікаря-кардіолога для узгодження відповідної діагностичної програми.

2. Інструментальна програма ранньої діагностики ДК для хворих з ЦД I типу (рис.5) допомагає встановити:

- ознаки ДД на підставі визначення ехокардіографічних показників центральної гемодинаміки та розрахунок iMM;

- ознаки ДАНС та порушення серцевого ритму і провідності на основі даних ХМ ЕКГ з реєстрацією показників глікемії на тлі інсулінотерапії в щоденнику пацієнта та аналізом інтервалів QT, QT_c та їх дисперсії, тренду ЧСС, добової ВСР, що дозволяє своєчасно виявляти загрозливі для життя стани і незворотні ураження міокарда у цих пацієнтів.

3. Дітям з вперше виявленим ЦД I типу рекомендовано застосування чотирикрокового клініко-інструментального діагностичного алгоритму (рис.3) прогнозування шлуночкових дизритмій на основі оцінки тривалості інтервалів QT і QT_c згідно зі шкалою Шварца для визначення груп низького, середнього та високого ризику загрозливих для життя порушень серцевого ритму для розробки оптимальної програми профілактичного спостереження.

4. Хворим на ЦД I типу групи низького ризику формування дизритмій, які отримали до 1 бала включно за шкалою Шварца (рис.3), рекомендовано ХМ ЕКГ 1 раз на два роки для контролю змін інтервалу QT на тлі інсулінотерапії та показників глікемії з консультацією дитячого кардіолога у разі виявлення відхилень результатів обстеження.
5. Пацієнтам з ЦД I типу групи середнього ризику формування дизритмій, які отримали 1,5-3 бали за шкалою Шварца (рис.3), рекомендовано генетичне консультування і ХМ ЕКГ 1 раз на рік для контролю змін інтервалу QT на фоні інсулінотерапії та показників глікемії; у подальшому – 1 раз на два роки із спостереженням дитячого кардіолога в разі виявлення відхилень результатів обстеження.
6. Для дітей, хворих на ЦД I типу групи високого ризику формування шлуночкових дизритмій, які отримали ≥ 3.5 бала за шкалою Шварца (рис.3), обов'язкове проведення генетичного консультування, ХМ ЕКГ 1 раз на шість місяців для контролю змін інтервалу QT на фоні інсулінотерапії та показників глікемії; у подальшому – 1 раз на два роки або за показаннями частіше з постійним спостереженням дитячого кардіолога та вирішенням питання про фармакологічну корекцію і/або імплантацію ICD-D (кардіовертер-дефібрилятор).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кривонос Ю.М. Аналіз циркадної динаміки та тренду частоти серцевих скорочень при холтерівському моніторингу у дітей з цукровим діабетом 1 типу. *AML* 2020;26(4):15-22. <https://doi.org/10.25040/aml2020.04.013>.
(*Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, статистичну обробку отриманих даних, оформлення статті до друку*).
2. Мітюряєва-Корнійко ІО, Гнилоскурєнко ГВ, Господарєнко ЛА, Кривонос ЮМ. Прогнозування ризику виникнення серцево-судинних ускладнень на основі кластерного аналізу тривалості інтервалу QT при цукровому діабеті 1 типу у дітей. *World Science*. 2020;(9):54-9. doi: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122020/7339.
(*Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження*).
3. Майданник ВГ, Кривонос ЮМ, Мітюряєва ІО, Терлецький РВ, Гнилоскурєнко ГВ, Романєнко СЮ, Клець ТД. Оцінка варіабельності серцевого ритму та адаптаційних можливостей у дітей, хворих на цукровий діабет I типу. *Вісн. Вінницьк. нац. мед. ун-ту*. 2020;24(3):398-403. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-05). (*Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, статистичну обробку отриманих даних*).
4. Майданник ВГ, Кривонос ЮМ, Коротич ТІ, Глебова ЛП, Мітюряєва ІО, Довгоцько ВВ, Корнійко СЮ, Корнієнко АБ. Ранні діагностичні критерії діабетичної автономної нейропатії серця за результатами ехоморфології та

функціональної здатності серця. Проблеми клін. педіатрії. 2020;(4):87-95. doi 10.24144/1998-6475.2020.50.87-95. *(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, оформлення статті до друку).*

5. Майданник ВГ, Кривонос ЮМ, Мітюряєва–Корнійко ІО, Гнилоскуренко ГВ, Романенко СЮ, Салтикова ГВ, Терлецький РВ. Кореляційні зв'язки показників порушень серцево-судинної системи при інсулін-залежному цукровому діабеті у дітей. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2020;8(4):448-57. [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(4\):448-457](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(4):448-457). *(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження).*

6. Мітюряєва ІО, Кривонос ЮМ, Лабунька ОВ. Особливості показників варіабельності ритму серця у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від тривалості захворювання. Міжнарод. журн. педіатрії, акушерства та гінекології 2016;9(2):46-9. *(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, статистичну обробку отриманих даних).*

7. Майданник ВГ, Мітюряєва ІО, Гнилоскуренко ГВ, Кривонос ЮМ, Бурлай ВГ, Качалова ОС, Шевченко ТА. Формування груп ризику з урахуванням інтервалу QT й QT-коригованого у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Сучас. педіатрія. Україна. 2021;(1):16-21. doi 10.15574/SP.2021.113.15. *(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, оформлення статті до друку).*

8. Кривонос ЮН. Сердечные дизритмии у детей с сахарным диабетом 1-го типа по данным суточного мониторинга. В: Сб. материалов XII Конгр. педиатров России Актуальные проблемы педиатрии; 2008 Февр 19-22; Москва. М.; 2008. с. 170.

(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, статистичну обробку отриманих даних, оформлення до друку).

9. Майданник ВГ, Кривонос ЮМ. Структура нічного сну та гіперреактивність серцево-судинної системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Таврич. мед.-биол. вестн.; 2007;10(2, Матеріали VI Всеукр. науч.-практ. конф. Актуальні питання дитячої кардіоревматології; 2007 Апр 26-28; Евпаторія):120.

(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, оформлення до друку).

10. Майданник ВГ, Хайтович МВ, Кривонос ЮМ. Збільшення дисперсії та тривалості інтервалу QT й QT-коригованого у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2007;(4, Матеріали IV конгр. педіатрів України Сучасні проблеми клінічної педіатрії; 2007 Жовт 17-19; Київ):107.

(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, статистичну обробку отриманих даних).

11. Майданник ВГ, Хайтович МВ, Кривонос ЮМ. Структура серцевих дизритмій у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, за даними добового моніторингу ЕКГ. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010;(4, Матеріали 12-го з'їзду педіатрів України Актуальні проблеми педіатрії; 2010 Жовт 12-14; Київ):86-7.

(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, статистичну обробку отриманих даних).

12. Майданник ВГ, Хайтович МВ, Кривонос ЮМ. Дослідження варіабельності серцевого ритму у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2009;(5, Матеріали VI конг. педіатрів України Сучасні проблеми клінічної педіатрії; 2009 Жовт 14-16; Київ):54. *(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, статистичну обробку отриманих даних).*

13. Гиріна ОМ, Кіржнер ГД, Кривонос ЮМ. Результати добового моніторингу ЕКГ у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. В: Тези наук.-практ. конф. Актуальні питання діагностики та лікування дитячої ендокринної патології; 2006; Київ. Ендокринологія. 2006;11(2):253. *(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження).*

14. Майданник ВГ, Кривонос ЮМ, Корнієнко АБ, Довгодько ВВ. Зміни реполяризації міокарда у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу за даними добового моніторингу ЕКГ. Тези VIII Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання педіатрії, присвяч. пам'яті чл.-кор. НАН, АМН України, РАМН, проф. В.М. Сідельникова (1928-1997); 2006 Листоп 16-18; Київ. Київ; 2006. с. 51-2. *(Особистий внесок – проведено підбір та аналіз джерел літератури, підбір тематичних хворих та їх клінічне і інструментальне обстеження, статистичну обробку отриманих даних).*

АНОТАЦІЯ

Кривонос Ю.М. Оптимізація діагностики діабетичної кардіоміопатії в дитячому віці. - На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - «Педіатрія» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2021.

Дисертація присвячена вирішенню завдання оптимізації та розробці алгоритму і критеріїв ранньої діагностики вторинної діабетичної кардіоміопатії в дитячому віці. Проведено комплексну оцінку показників стандартної 12-канальної ЕКГ спокою та добового холтерівського моніторингу у дітей з ЦД I типу з аналізом ВСР. У хворих дітей з тривалістю ЦД I типу понад 5 років

діагностовано більш виражені порушення реполяризації, в в тому числі на початку й піку дії препаратів інсуліну короткої/ультракороткої дії, ознаки пароксизмальної готовності серцевого ритму, що на тлі симпатикотонії спричинює підвищення аритмогенності з розвитком порушень ритму серця в тому числі загрозливих для життя. Встановлено прогресуюче зі збільшенням тривалості ЦД I типу зниження варіабельності серцевого ритму, зростання внутрішньоміокардіального напруження та розвиток діастолічної дисфункції. Визначено спектр станів адаптаційно-приспосувальних механізмів на підставі аналізу варіабельності ритму серця з розрахунком показника активності регуляторних систем у дітей, хворих на ЦД I типу. Це дає можливість спостерігати за динамікою розвитку та прогресування діабетичної автономної нейропатії серця та ефективності лікування.

Вперше створено алгоритм ранньої діагностики діабетичної кардіоміопатії при ЦД I типу в дитячому віці, який дозволить виявляти ураження міокарда при ЦД ще до його вираженої клінічної маніфестації. Розроблено алгоритм визначення груп ризику з розвитку загрозливих для життя порушень серцевого ритму у хворих з вперше виявленим ЦД I типу, який допоможе удосконалити діагностичні заходи та програму спостереження за такими пацієнтами, що сприятиме збереженню їх життя.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти, діабетична кардіоміопатія, алгоритм діагностики, дисперсія інтервалу QT, добове моніторування ЕКГ, варіабельність ритму серця, діастолічна дисфункція, серцева недостатність, раптова смерть, гіпоглікемія.

АННОТАЦІЯ

Кривонос Ю.Н. Оптимизация диагностики диабетической кардиомиопатии в детском возрасте. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - «Педиатрия» – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 2021.

Диссертация посвящена решению задачи оптимизации и разработки алгоритма и критериев ранней диагностики вторичной кардиомиопатии в детском возрасте.

Проведена комплексная оценка показателей стандартной ЭКГ покоя и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ у детей с СД I типа. У больных с длительностью СД I типа более 5 лет выявлены более выраженные нарушения реполяризации, в том числе в начале и на пике действия препаратов инсулина короткого и ультракороткого действия, признаки пароксизмальной готовности сердечного ритма, что на фоне симпатикотонии способствует повышению аритмогенности миокарда с развитием нарушений сердечного ритма, в том числе и желудочковых, угрожающих жизни. Установлено прогрессирующее с увеличением длительности СД I типа снижение вариабельности сердечного ритма, увеличение внутриміокардіального напруження и развитие диастоліческой дисфункції. Определен спектр состояний адаптационно-приспособительных механизмов соответственно уровню активности

вегетативных регуляторных систем на основании анализа ВСР с расчетом показателя активности регуляторных систем у детей с СД I типа, что дает возможность наблюдения за динамикой прогрессирования ДАНС в ответ на воздействие факторов окружающей среды, сопутствующей патологии и лечебных мероприятий. Впервые создан алгоритм ранней диагностики диабетической кардиомиопатии при СД I типа в детском возрасте, который позволит выявлять поражение миокарда еще до его клинической манифестации. Он включает расширенный анализ ЭКГ (QT, QTс и их дисперсия), эхокардиографию и суточное мониторирование ЭКГ с анализом ВСР, тренда ЧСС и интервалов QT, QTс. Разработан алгоритм определения групп риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма у больных с впервые выявленным СД I типа, который поможет усовершенствовать программу диагностики и наблюдения за такими пациентами, что позволит сохранить их жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, дети, диабетическая кардиомиопатия, алгоритм диагностики, дисперсия интервала QT, суточное мониторирование ЭКГ, вариабельность ритма сердца, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность, внезапная смерть, гипогликемия.

SUMMARY

Kryvonos Yu.M. Optimization of diagnosis of diabetic cardiomyopathy in childhood. – Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.10 - "Pediatrics". - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to solving the problem of optimization and development of the early diagnosis algorithm of diabetic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and diagnostic criteria for diabetic cardiomyopathy in children.

A comprehensive assessment of the parameters of 12-lead ECG and ambulatory ECG monitoring with HRV analysis in children with DM1 was performed. In children with a DM1 duration over 5 years was found more repolarization disorders, including at initiation and on the peak of the action of short / ultrashort acting insulin with increasing heart rate; signs of paroxysmal readiness of the heart rhythm are facilitate increasing arrhythmias rate, including life threatening ventricular. A progressing with a DM1 duration increasing accompanied with a heart rate variability diminishing, as well as increased intramyocardial tension and the diastolic myocardial dysfunction development. The spectrum of adaptive mechanisms conditions according to the level of activity of autonomic regulatory systems is determined on the analysis of HRV with an indicator of regulatory systems activity calculation in children with DM1, which allows a tracking of autonomic nervous system damage dynamics and a diabetic autonomic heart neuropathy progression and treatment effectiveness. First time, an algorithm of early diagnosis of diabetic cardiomyopathy in type 1 diabetes in children has been developed. This algorithm is suitable for diabetic myocardial affection detecting, even before its explicit clinical

manifestation. To identify risk groups for the development of life-threatening heart rhythm disorders in patients with newly diagnosed type 1 diabetes in childhood, has been developed an algorithm, which will help to improve diagnostic and supporting program for these patients, which will help to save the lives.

Key words: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, diagnostic algorithm, QT dispersion, ambulatory ECG monitoring, heart rate variability, diastolic dysfunction, heart failure, sudden death, hypoglycemia.

Key words: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, diagnostic algorithm, QT dispersion, ambulatory ECG monitoring, heart rate variability, diastolic dysfunction, heart failure, sudden death, hypoglycemia.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВНС	- вегетативна нервова система
ВСР	- варіабельність серцевого ритму
ДАНС	- діабетична автономна нейропатія серця
ДД	- діастолічна дисфункція
ДК	- діабетична кардіоміопатія
ЕКГ	- Електрокардіографія
ЕС	- екстрасистолія, екстрасистола
iMM	- індекс маси міокарда
ММ	- маса міокарда
МШП	- міжшлуночкова перегородка
ПАРС	- показник активності регуляторних систем
ПІД	- період підвищеної дисперсії ритму
ПСР	- період стабільного ритму
ХМ ЕКГ	- моніторування ЕКГ за Холтером
ЦД	- цукровий діабет
ЦІ	- циркадний індекс
ЧСС	- частота серцевих скорочень
$\Delta T_{зс}$	- ступінь систолічного стовщення задньої стінки
$\Delta T_{м}$	- ступінь систолічного стовщення міжшлуночкової перегородки
АМо	- амплітуда моди
EF	- фракція викиду лівого шлуночка
FS	- фракція укорочення лівого шлуночка
IVRT	- тривалість періоду ізовольомічної релаксації
rMSSD	- середньоквадратичне відхилення різниці послідовних циклів
pNN50	- частка сусідніх інтервалів, різниця між котрими > 50 мсек
SDANN	- стандартне відхилення всіх інтервалів RR
SDNN-i	- стандартне відхилення усереднених за 5 хв інтервалів RR