

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЧУДОВА НАТАЛЯ ІГОРІВНА**

УДК: 616.74-02:616.379-008.64]-053.2-037-07-084

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ТА  
ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО ПРОФІЛАКТИКИ  
ПОРУШЕНЬ М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА  
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

228 «Педіатрія»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів, текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Н. І. Чудова

Науковий керівник – **Пашкова Олена Єгорівна**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя– 2021

## АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

За допомогою факторного аналізу були визначені основні патогенетичні фактори, що найбільше визначають розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, серед яких найбільш пріоритетний вклад мали окислювальний стрес, інсулінорезистентність, порушення периферичного кровообігу, тривалість перебігу цукрового діабету 1 типу, жіноча стать, хронічна гіперглікемія та підвищена активність запальних цитокінів. Розрахунок показника відносного ризику (RR) дозволив визначити провідні фактори ризику розвитку діабетичної міопатії. До них відносяться жіноча стать (RR 2,37, 95 % ДІ 1,34-4,20), вік дитини 15 років і старше (RR 4,79, 95 % ДІ 2,37-9,71),

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

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

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

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

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

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

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

## SUMMARY

*Chudova N.I.* Early diagnosis, prediction and objectives of approaches to the prevention of muscular system disorders in children suffering from diabetes mellitus.

Thesis for obtaining a degree of Doctor of Philosophy majoring in 228 “Pediatrics” (22 Health Care) – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, city of Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, city of Zaporizhzhia, 2022.

Thesis paper is on the improving of early diagnosis methods, predicting of diabetic myopathy development in children suffering from type 1 diabetes mellitus (T1DM), and objectives of approaches on prevention its occurrence and progression by studying the risk factors for its occurrence, the morphofunctional state of skeletal muscles and serum myokine levels.

The paper presents examination data of 178 children of the age group 11-17 years (average age  $14.09 \pm 0.31$  years), including 137 children suffering from type 1 diabetes mellitus (T1DM), who were divided into groups depending on the duration of the disease. Group 1 consisted of 35 children who have been suffering from type 1 diabetes mellitus for up to 1 year, group 2 consisted of 49 patients, who have been suffering from type 1 diabetes mellitus for the period from 1 to 5 years, group 3 included 53 children who have been suffering from type 1 diabetes mellitus for 5 and more years. The control group consisted of 41 relatively healthy children who have no endocrine pathology. All groups were represented by age and gender.

According to the results of the conducted study, it was discovered that children suffering from T1DM, after increased duration of the disease and poor glycemic control showed a deterioration of the functional state of the muscular system, which manifested itself in a decrease in muscle strength, both static and dynamic one, which was also accompanied by a decrease in the skeletal muscle index and an increase in the percentage of fat mass, which indicated the development of diabetic myopathy, the prevalence of which was 27 %. The most significant changes in the muscular system

were observed among girls, among whom diabetic myopathy occurred 2.3 times more often than among boys (40.4 % vs. 17.5 %, respectively,  $p < 0.05$ ), while dynapenia was recorded 1.3 times more often among boys (boys – 55.0 %, girls – 42.1 %). The prevalence of occurrence of diabetic myopathy was growing due to the increase of duration of the disease ( $r = +0.42$ ) and poor glycemic control ( $r = +0.34$ ).

According to the ultrasound study, it was discovered that, due to increase of duration of diabetes mellitus, the degree and rate of skeletal muscle malnutrition were increasing too, accompanied by changes in their architecture in the form of the increased overall echogenicity of muscles and their heterogeneity by thickening the epimysium and perimysium and reducing the thickness of the muscle fiber. At the same time, more significant changes were observed in the muscles of the back, starting from the first year of the disease. These changes mentioned did not depend on the level of glycemic control and were more pronounced among girls suffering from type 1 diabetes mellitus.

It was established that diabetic myopathy was developing on the background of oxidative stress, accompanied by increased serum homocysteine and nitrotyrosine levels in the serum of the children suffering from type 1 diabetes mellitus, as opposed to the control group. The highest values of nitrotyrosine and homocysteine were observed in patients with disease duration of over 5 years and have a high-risk glycemic control, accompanied by the decrease in skeletal muscle index ( $r = -0.35$ ,  $p < 0.05$ ), total muscle thickness ( $r = -0.48$ ,  $p < 0.05$ ) and skeletal muscle architecture dysfunctions. An imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the direction of increase of the level of pro-inflammatory myokines (interleukin-6) was determined notwithstanding the duration of the disease, which was confirmed by a decrease in the ratio of interleukin-13 to interleukin-6 almost 2 times in the control group ( $p < 0.05$ ). The highest content of pro-inflammatory IL-6 was found among children who have a high-risk glycemic control and during the development of diabetic myopathy. At the same time, the activation of IL-13 did not occur, which was accompanied by a natural decrease in the ratio of IL-13/IL-6 and indicated the formation of low-level inflammation.



In a context of the above-mentioned changes in skeletal muscles, children suffering from T1DM had a change in the synthesis of myokines, namely irisin and myostatin. It was established that due to increase of duration of T1DM, as well as poor glycemic control, there was a significant growth of the serum irisin and myostatin levels as opposed to the control group. There was a significant decrease in irisin levels due to the deterioration of the functional state of the muscular system, and a positive correlation was obtained between its content in serum and the skeletal muscle index ( $r = +0.64$ ,  $p < 0.05$ ). At the same time, serum myostatin levels depended little on the state of the muscular system, as evidenced by the absence of a statistically significant difference between myostatin levels in children who have dynapenia and diabetic myopathy and children from the control group ( $p > 0.05$ ). The changes observed in children suffering from T1DM occurred against the background of increased creatine kinase activity, increased index of muscle tissue damage and was accompanied by the formation of insulin resistance, as evidenced by a statistically significant increase in triglyceride-glucose index due to the increasing duration of the type 1 diabetes mellitus and poor glycemic control.

Using factor analysis, the main pathogenetic factors were identified that best determine the development of diabetic myopathy in children suffering from type 1 diabetes mellitus, among which were oxidative stress, insulin resistance, peripheral circulatory disorders, duration of type 1 diabetes mellitus, female gender, chronic hyperglycemia and increased activity of inflammatory cytokines had the high priority input. The calculation of the relative risk index (RR) allowed to determine the leading risk factors for the development of diabetic myopathy. These include the female gender (RR 2.37, 95 % CI 1.34-4.20), the age of the child – 15 years and older (RR 4.79, 95 % CI 2.37-9.71), the duration of diabetes mellitus – more than 1 year (RR 2.62, 95 % CI 1.01-6.84), glycosylated hemoglobin – more than 9.0 % (RR 1.99, 95 % CI 1.08-3.67), FMI – more than 20.0 % (RR 3.57, 95 % CI 1.88-6.78), the presence of peripheral neuropathy (RR 2.37, 95 % CI 1.41-3.98), glucose-triglyceride index – above 3.84 units. (RR 2.62, 95 % CI 1.41-4.87). Based on the selected predictors, a logistic regression model was built for individual prognosis of the likelihood of

diabetic myopathy development in children suffering from type 1 diabetes mellitus. The developed mathematical model of prediction allowed to predict with 87.6 % probability the development of diabetic myopathy in children suffering from type 1 diabetes mellitus (Se – 94.0 %, Sp – 70.3 %). ROC analysis data confirmed the excellent quality of the classification of predictors and the high importance of selected factors in the development of diabetic myopathy in children suffering from type 1 diabetes mellitus (AUC –  $0.821 \pm 0.048$ , with 95 % confidence interval [0.728; 0.914]).

Based on the obtained data, an algorithm for diagnosing diabetic myopathy was developed, and the expediency of including therapeutic measures aimed at preventing the development and progression of diabetic myopathy in children suffering from T1DM, as well as alpha-lipoic acid and static-dynamic exercise to the complex was substantiated.

**Scientific novelty of the results obtained.** The prevalence of development of diabetic myopathy in children suffering from type 1 diabetes mellitus was established for the first time. For the first time, the data was received on ultrasound of skeletal muscle in children suffering from T1DM, depending on the gender, duration of the disease and the state of glycemic control. The data on the functional state of skeletal muscles in children suffering from T1DM, depending on the gender, duration of the disease and the state of glycemic control was clarified. The data on the content of markers of the oxidative stress (nitrotyrosine, homocysteine) and myokines levels (myostatin, irisin, interleukin-6, and interleukin-13) in patients who have diabetic myopathy was updated, and data on their levels depending on the duration of the disease and the state of glycemic control was clarified. The pathogenetic factors were identified which determine the development of diabetic myopathy in children suffering from T1DM the best, and the predictors of the development of this complication were clarified. Based on the obtained data, a prognostic model for the progression of diabetic myopathy in children suffering from T1DM was developed. Approaches to the prevention, early diagnosis and treatment of diabetic myopathy in children suffering from type 1 diabetes mellitus were scientifically substantiated.

**The practical significance of the results obtained.** A new method of diagnosing the diabetic myopathy in children suffering from type 1 diabetes mellitus was proposed, which allows detecting its preclinical manifestations, evaluating the effectiveness of prescribed therapy, and is based on sonomyography and additional determination of irisin content (Patent of Ukraine for Utility Model No. 138547 dated November 25, 2019). A prognostic model of diabetic myopathy occurrence in children suffering from T1DM was proposed in order to determine further tactics of patient care. A diagnostic algorithm of the doctor's actions aimed at determining the risk group and early diagnosis of diabetic myopathy in children who have T1DM was developed. The need for inclusion of the children suffering from T1DM, alpha-lipoic acid and static-dynamic physical activity to the complex therapy to prevent the development and progression of diabetic myopathy was proved.

**Publication of research results.** By the topic of the the dissertation were published 22 scientific works, of which were 8 articles (in scientific journals of Ukraine - 3, in Scopus database - 1, in Web of Science database - 1, foreign publications (Bulgaria and Poland) - 2 articles, non-professional publication (Belarus) - 1 article) and 13 theses. There were done 4 works without co-authors. There was obtained 1 useful model patent of Ukraine.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, children, musculoskeletal system, myostatin, irisin, interleukin-6, interleukin-13, homocysteine, nitrotyrosine, oxidative stress.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. *Здоров'я дитини*. 2021. Т.16. № 2. С. 49-56. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229878 (Здобувачем проведено літературний пошук та підготовка статті до друку).
2. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Окислювальний стрес як фактор ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей *Здоров'я дитини*. 2021. Т.16. №.1. С. 39-45. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.226448> (Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовка статті до друку).
3. Пашкова О.Є., Чудова Н.І., Литвиненко О.С Роль міокінів у розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2021. Т.38. №2. С. 19-26. doi: <http://doi.org/10.30978/UJPE2021-2-19>. (Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).
4. Pashkova O. E., Chudova N. I., Stoiak H. V. Irizin as a marker of diabetic myopathy in children with diabetes type 1. *Проблеми ендокринної патології*. 2020. № 1(71). С. 49-57. <https://doi.org/10.21856/J-Per.2020.1.07>. (Здобувачем проведено літературний пошук статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).
5. Pashkova O. Ye, Chudova N. I. Evaluation of function condition of muscle system in children with diabetes mellitus. *Патологія*. 2020. Т. 17, №2(49). С. 164-169. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212770>. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено статтю до друку).
6. Pashkova O. E., Chudova N. I. The Pathogenetic Role of Pro- and Anti-Inflammatory cytokines in developing of diabetic myopathy in children. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2019. Vol. 6, No 1, P. 69 - 84

<https://doi.org/10.12988/bmgt.2019.948>. *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних та підготовка статті до друку).*

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

8. Чудова Н.И. Содержание биохимических маркеров мышечной деятельности у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. *Студенческая медицинская наука XXI века. V форум молодежных научных обществ: материалы XX междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и v форума молодеж. науч. обществ (Витебск, 28-29 окт. 2020 г.). Витебск, 2020. С.345-348* ([https://elib.vsmu.by/bitstream/123/22921/1/smn\\_20\\_2020.pdf](https://elib.vsmu.by/bitstream/123/22921/1/smn_20_2020.pdf)) *(Здобувачем проведено аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка одержаних даних та опис результатів дослідження).*

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

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

11. Чудова Н.І, Тисленко В.Г. Стан м'язової витривалості у дітей, хворих на цукровий діабет. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2019: матеріали наук-практ конф молодих вчен. та студ з міжнар. уч. (м.Запоріжжя,*

13-17 травня 2019р.). Запоріжжя. 2019. С.118-119. *(Здобувачем проведено обстеження хворих та підготовка тез до друку).*

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

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

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

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

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

17. Чудова Н.І. Оцінка силової витривалості скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали наук.-практ. конф з міжнар уч. Дев'ятнадцяті Данилевські читання. (м. Харків, 27-28 лютого 2020р.). Харків, 2019. С.181-182*

18. Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Вплив гіперглікемії на функціональний стан м'язової системи у дітей. *Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник. 2020. 1(29). С.84-85. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

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

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

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

22. Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет: пат. 138547 Україна: МПК (2019.01) А61В 5/00 А61В 8/00 G01N 33/50 (2006.01). № u 2019 06786; заявл. 18.06.2019; опубл 25.11.2019, Бюл. № 22, 2019р. (патент на корисну модель) *(Автору належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів).*

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

AGE	–	advanced glycation end products (кінцеві продукти глікування)
FNDC5	–	fibronectin type III domain containing 5 (фібронектин типу III з білку домену 5)
GLUT1	–	глюкозний транспортер тип 1
GLUT4	–	глюкозний транспортер тип 4
HbA <sub>1c</sub>	–	глікований гемоглобін
PGC-1 $\alpha$	–	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (коактиватор-1-альфа гамма-рецептора)
TGF- $\beta$	–	transforming growth factor beta (бета трансформуючий фактор росту)
TyG	–	тригліцерид-глюкозний індекс
T1DM		type 1 diabetes mellitus (цукровий діабет 1 типу)
АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
ВЖ	–	відсоток жиру в організмі
ВЖТ	–	вісцеральна жирова тканина
ГГТ	–	гамма-глутамілтранспептидаза
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЖМТ	–	жирова маса тіла
ІКС	–	індекс кистьової сили
ІЛ-6	–	інтерлейкін 6
ІЛ-10	–	інтерлейкін-10
ІЛ-13	–	інтерлейкін -13
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІМТ <sub>к</sub>	–	індекс маси тіла в нормі, кг/м <sup>2</sup>
ІМТ <sub>цд</sub>	–	індекс маси тіла хворого на цукровий діабет, кг/м <sup>2</sup>
ІПМТ	–	індекс пошкодження м'язової тканини



ІСМ	–	індекс скелетної мускулатури
КГ	–	коефіцієнт гіпотрофії
КК	–	креатинкіназа, креатинфосфокіназа
КПІ	–	кісточно-плечовий індекс
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛДГ	–	лактатдегідрогеназа
ММр	–	м'язова маса тіла, кг
ММТ	–	мануальний м'язовий тест за Ловеттом
мРНК	–	матрична РНК
МСІ	–	м'язово-сполучнотканинний індекс
ПЖТ	–	підшкірно-жирова тканина
САТ	–	систоличний артеріальний тиск, мм.рт.ст
СГ	–	ступінь гіпотрофії, см
ТЕ	–	товщина епімізію, см
Тк	–	товщина м'язу в нормі, мм;
ТМ	–	товщина м'язу, см
ТП	–	товщина перимізію
Тцд	–	товщина м'язу хворого на цукровий діабет, мм;
ФН	–	фізичне навантаження
ЦД1	–	цукровий діабет 1 типу

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.....	16
Вступ.....	21
<b>РОЗДІЛ 1 Сучасний стан проблеми розвитку порушень з боку м'язової системи при цукровому діабеті 1 типу у дітей (Огляд літератури).....</b>	<b>28</b>
1.1 Захворюваність на цукровий діабет 1 типу серед дітей у світі та Україні.....	28
1.2 Проблема пізніх ускладнень цукрового діабету 1 типу та порушення з боку м'язової тканини, що супроводжують перебіг захворювання у дорослих і дітей.....	29
1.3 М'язова тканина як ендокринний орган, вплив цитокінів на вуглеводний обмін.....	34
1.4 Роль м'язової системи в розвитку інсулінорезистентності.....	39
1.5 Оксидативний стрес та стан м'язової системи.....	41
<b>РОЗДІЛ 2 Матеріали і методи дослідження.....</b>	<b>43</b>
2.1 Методи дослідження.....	43
2.1.1 Дизайн дослідження та загальноклінічні методи обстеження.....	43
2.1.2 Оцінка фізичного розвитку.....	46
2.1.3 Методи дослідження функціонального стану м'язової системи .....	48
2.1.4 Оцінка стану периферичного кровообігу скелетної мускулатури.....	50
2.1.5 Ультразвукова діагностика стану скелетної мускулатури.....	51
2.1.6 Імуноферментний аналіз.....	53
2.1.7 Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	53
2.1.8 Забезпечення вимог біоетики.....	56

	19
2.2 Клінічна характеристика обстежених дітей.....	57
РОЗДІЛ 3 Морфо-функціональний стан м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.....	73
3.1 Стан м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за даними функціональних проб.....	73
3.1.1 Оцінка сили м'язів та стану стато-кінетичної системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу..	73
3.1.2 Оцінка статичної витривалості скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.....	81
3.1.3 Оцінка динамічної витривалості скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу .....	86
3.1.4 Оцінка стану периферичного кровопостачання скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за показником кісточково-плечового індексу.....	99
3.2 Морфологічні зміни скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за даними сономіографії.....	104
РОЗДІЛ 4 Роль оксидативного стресу та міокінів у розвитку діабетичної міопатії.....	126
4.1 Вміст маркерів ушкодження м'язів та оксидативного стресу в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.....	126
4.2 Вміст інтерлейкіну-6 та інтерліїкіну-13 у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.....	133
4.3 Вміст міокінів міостатину та іризину у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.....	141
РОЗДІЛ 5 Патогенетичні фактори ризику та прогнозування розвитку діабетичної міопатії у дітей.....	146

5.1 Факторний аналіз патогенетичних факторів ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу...	146
5.2 Математична модель ймовірності розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.....	148
РОЗДІЛ 6 Аналіз та обговорення результатів досліджень.....	158
Висновки.....	186
Практичні рекомендації.....	189
Список використаних джерел.....	191
Додатки.....	225
Додаток А. Акти впровадження.....	225
Додаток Б. Список опублікованих автором праць на тему дисертації .....	236
Додаток В. Відомості про апробацію результатів дисертації .....	241

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Невпинне зростання захворюваності серед дитячого населення на цукровий діабет 1 типу (ЦД1) у світі та в Україні, а також значні економічні наслідки перебігу даного захворювання, роблять актуальними вивчення та впровадження методів профілактики і лікування хронічних ускладнень даної патології з метою попередження формування ранньої інвалідизації та смертності пацієнтів, хворих на ЦД1.

За даними реєстру, у 2020 році в Україні захворюваність на цукровий діабет склала 14,07 на 10 тис. дитячого населення, тоді як у 2019 році даний показник становив 13,40 на 10 тис населення, а в 2015 році – 11,06 на 10 тис. населення [1]. Одночасно з наслідками для стану здоров'я діабет 1 типу в педіатричній популяції впливає економічно як на пацієнтів, так і на службу охорони здоров'я і суспільство в цілому [2-3]. Покращення метаболічного контролю та досягнення значень цільового рівня глікованого гемоглобіну помітно зменшує ризик розвитку пізніх ускладнень ЦД1 [4-5].

Оскільки більша частина глюкози, яка потрапляє до організму, використовується м'язовою тканиною [6], як інсулінозалежним, так і інсулінонезалежним шляхом, значення м'язової тканини для підтримання оптимального метаболічного контролю досить велике [7].

Водночас вплив хронічної гіперглікемії на м'язову тканину призводить до зменшення м'язової маси і м'язової сили, за рахунок накопичення кінцевих продуктів глікації в скелетних м'язах, а також до зниження мітохондріальної функції [8-9].

Стан, що супроводжується зменшенням м'язової маси і сили у літніх пацієнтів, викликаний природнім старінням організму, впливає на всі види обміну організму. Цей стан відомий під назвою саркопенія і достатньо широко висвітлений в літературі, в тому числі щодо пацієнтів з цукровим діабетом, у яких частота розвитку саркопенії вища, ніж у пацієнтів без діабету [10-11]. Розроблені критерії і методи діагностики, існує класифікація, розробляються

шляхи профілактики і лікування, але стан, що супроводжується зменшенням м'язової маси і сили у молодих пацієнтів і дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, який називається діабетична міопатія [12], менш вивчений та описаний в доступній літературі, хоча вплив на м'язову тканину може значно покращити стан метаболічного контролю, враховуючи безпосередню участь даного виду тканини у вуглеводному обміні, а також зважаючи на її ендокринну функцію та опосередкований вплив на організм в цілому [13]. Найбільше привертають до себе увагу значення у вуглеводному обміні таких міокінів як міостатин, іризин, інтерлейкін-6, інтерлейкін-15. Низка досліджень демонструє покращення регенераторної здатності м'язової тканини при інгібуванні міостатину [14], а також покращення чутливості тканин до інсуліну [15]. Останні дослідження встановили підвищення рівня зазначеного міокіну серед дитячої категорії хворих на ЦД1 [16]. Викликає зацікавленість також рівень міокіну іризину і його роль в патогенезі розвитку ускладнень цукрового діабету 1 типу [17-18].

Зважаючи на те, що всі міокіни синтезуються лише в процесі виконання фізичної роботи м'язовою тканиною, вивчення функціональної здатності м'язової системи для дітей, хворих на ЦД1, залишається пріоритетним для підтримання оптимального метаболічного контролю.

Досить актуальним є вивчення стану оксидативного стресу та його впливу на м'язову тканину, оскільки значна кількість метаболічних порушень обумовлена саме його формуванням [19]. Зберігається інтерес до значення нітротирозину і гомоцистеїну як маркерів оксидативного стресу, проте вивчення їх ролі у розвитку пізніх ускладнень ЦД1 серед дітей також залишається поодиноким [20].

Незважаючи на масив існуючої літератури, все ж таки патогенетичні механізми розвитку діабетичної міопатії недостатньо вивчені і потребують уточнення, особливо з урахуванням ролі м'язової тканини у забезпеченні оптимального метаболічного контролю, що є пріоритетним для попередження розвитку і прогресування хронічних ускладнень ЦД1 серед дитячої категорії населення.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Прогнозування виникнення, діагностика та терапія порушень кістково-м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет» (№ Держреєстрації: 0119U100456). В межах означеної теми автором проведений підбір хворих, комплексне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

**Мета дослідження:** удосконалення методів ранньої діагностики, прогнозування розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та обґрунтування підходів щодо профілактики її виникнення і прогресування шляхом вивчення факторів ризику її виникнення, а також морфо-функціонального стану скелетних м'язів та вмісту міокінів у сироватці крові.

**Задачі:**

1. Визначити фактори ризику виникнення та частоту розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

2. Вивчити функціональний стан скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням тривалості перебігу захворювання та стану глікемічного контролю.

3. Дослідити особливості ультразвукової картини скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

4. Дослідити вміст міокінів у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та визначити зв'язок їх рівня з тривалістю перебігу захворювання та станом глікемічного контролю.

5. Розробити математичну прогностичну модель розвитку й алгоритм ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та обґрунтувати підходи щодо профілактики її виникнення і прогресування.

*Об'єкт дослідження:* міопатія у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

*Предмет дослідження:* фактори ризику розвитку порушень м'язової системи, функціональні та сонографічні показники стану м'язової тканини, вміст

міостатину, іризину, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-13, гомоцистеїну і нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

*Методи дослідження:* клінічні (збір анамнезу життя і захворювання, аналіз скарг з боку м'язової системи), антропометричні (визначення зросту і маси тіла), функціональний стан м'язової системи (проведення тестів «тандем» і проби модифікації пози Ромберга; проведення шестибального м'язового мануального тестування за Ловеттом, кистьова динамометрія в спокої і після фізичного навантаження, визначення статичної витривалості різних груп м'язів, визначення кісточково-плечового індексу до та після фізичного навантаження), оцінка фізичного розвитку дітей методом індексів (визначення індексу скелетної мускулатури, м'язової маси тіла, відсотку жиру в організмі, жирової маси тіла, індексу скелетної мускулатури, індексу кистьової сили), лабораторні (біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ГГТ, загального білірубіну, тимолової проби, креатиніну, сечовини, загального білку, амілази електролітів - калію, натрію, холестерину, тригліцеридів, креатинкінази), ультразвукові (визначення товщини м'язу, перимізію, епімізію, м'язового волокна, візуальна оцінка структури м'язів), імуноферментні (визначення у сироватці крові рівня міокінів міостатину, іризину, інтерлейкіну - 6, інтерлейкіну - 13, гомоцистеїну, нітротирозину), статистичні (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику, факторний аналіз, побудова рівняння логістичної регресії, ROC-аналіз).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлена частота розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Вперше отримані дані щодо ультразвукової картини скелетних м'язів у дітей, хворих на ЦД1, в залежності від статі, тривалості перебігу захворювання та стану глікемічного контролю. Уточнені дані щодо функціонального стану скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі, тривалості перебігу захворювання та стану глікемічного контролю. Доповнені дані щодо вмісту маркерів оксидативного стресу (нітротирозину, гомоцистеїну) та рівнів міокінів (міостатину, іризину, інтерлейкіну – 6, інтерлейкіну – 13) у



хворих з діабетичною міопатією та уточнені дані щодо їх рівнів в залежності від тривалості перебігу захворювання та стану глікемічного контролю. Встановлені патогенетичні фактори, які найбільше визначають розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та уточнені предиктори розвитку даного ускладнення. На підставі отриманих даних розроблено прогностичну модель розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Науково обґрунтовані підходи щодо профілактики розвитку, ранньої діагностики та терапії діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1.

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

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність ендокринологічних відділень ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» м. Харків, КП «Дитяча міська клінічна лікарня» ПМР м. Полтава, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» ЧМР, м. Чернівці, КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 6» ДМР м. Дніпро, КНП «Міська дитяча лікарня №2» ММР, м. Миколаїв, КНП «Центр первинної медико-соціальної допомоги № 3» ММР, м. Миколаїв, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведено інформаційний пошук та проаналізовано більшість літературних даних з теми наукової роботи, розроблено дизайн дослідження. Автором особисто проведено підбір пацієнтів та функціональні проби для визначення стану м'язової системи пацієнтів. Дослідження крові методом імуноферментного аналізу проведено на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А.В.) за участю автора. Здобувач самостійно систематизувала і статистично опрацювала отримані результати, написала всі розділи дисертації та оформила їх, зробила висновки і сформулювала практичні рекомендації. Автор особисто підготувала до друку наукові праці і забезпечила впровадження наукових розробок в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Ідеї та розробки співавторів дисертантом не використані.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково практичних конференціях з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті, Дев'ятнадцяті Данилевські читання) (м. Харків, 2019, м. Харків, 2020), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2019), науково-практичній конференції, присвяченій 90-річчю з дня народження академіка Б. Я. Резніка «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (м. Одеса, 2019), науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2019» (м. Запоріжжя, 2019), науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (м. Харків, 2019), XXI, XXIII Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю

«Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (м. Львів, 2019, м. Київ, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Прогнозування формування хронічної соматичної та психічної патології» (м. Харків, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (м. Харків, 2020), 7th Lublin international medical congress (м. Люблін, Польща, 2020), VI науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (м. Харків, 2021), 81 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2021» (м. Запоріжжя, 2021).

Апробація дисертаційної роботи відбулася на спільному засіданні кафедри госпітальної педіатрії, кафедри факультетської педіатрії, кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету 19 листопада 2021 року.

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

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи викладені на 243 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 39 таблицями, 49 рисунками та складаються з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження (методів дослідження та клінічної характеристики), трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список використаної літератури містить 266 джерел (з них 67 кирилицею, 199 латиною).

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ З БОКУ М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ

#### 1.1 Захворюваність на цукровий діабет 1 типу серед дітей у світі та Україні

Захворюваність на цукровий діабет у світі, в тому числі серед дитячої популяції, невпинно збільшується. Стрімке зростання поширеності цукрового діабету 1 типу (ЦД1), вік маніфестації даної патології та медико-соціальні наслідки захворювання зробили пріоритетним дослідження зазначеної патології в осіб дитячого віку.

За повідомленням International Diabetes Federation (IDF), річний приріст захворюваності за 2019 рік склав близько 3 % та має явні географічні відмінності. Загалом близько 1 110 100 дітей та підлітків віком до 20 років страждають на ЦД1. Вік маніфестації ЦД1 припадає у більшості випадків на 0-15 років. Згідно з оцінкою регіональної розповсюдженості, за даними IDF, європейський регіон має найбільшу розповсюдженість ЦД1 типу серед дітей - 162 600 осіб, що пояснюється проживанням більш як чверті світового населення (27,0 %) в даному регіоні. [21] В Україні, за даними реєстру, у 2020 році зареєстровано 10473 пацієнти з цукровим діабетом, переважно 1 типу, які потребують лікування інсуліном, що склало 14,07 на 10 тис. дитячого населення. Показник поширеності кожного року зростає. Так, у 2019 році він складав 13,40 на 10 тис населення, а в 2015 році – 11,06 на 10 тис. населення. Незважаючи на відсутність значної поширеності відносно інших ендокринних патологій серед дитячого населення, ЦД1 є найскладнішою патологією за рахунок своєї соціальної значущості та необхідності постійного супроводу дітей і їх родин для попередження розвитку гострих і хронічних ускладнень ЦД1, які важким тягарем лягають на бюджет самої родини та економічно обтяжливі для держави. У структурі первинної інвалідності серед іншої ендокринної патології ЦД1 посідає

перше місце. На його частку припадає 77,71 % всіх випадків встановлення інвалідності за рахунок ендокринної патології [1, 22]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, що викладені у програмі лікування цукрового діабету [23], медичний супровід дітей і підлітків повинний бути спрямований на профілактику, мінімізацію виникнення ускладнень цього захворювання, що сприятиме підвищенню якості життя хворих. Особливо це стосується країн з низьким та середнім рівнем економічного розвитку [24]. Серед найпоширеніших пізніх ускладнень ЦД1 - діабетична нефропатія (діабетична хвороба нирок) [25], ретинопатія та нейропатія, які рідко визначаються у препубертатному віці та на першому році перебігу захворювання, а розвиваються при тривалому перебігу захворювання - 5-10 років, або після початку статевого дозрівання [26]. Що стосується макросудинних ускладнень (ураження серцево-судинної системи, цереброваскулярних захворювань та захворювань периферичних судин внаслідок розвитку атеросклерозу), які більш властиві дорослій категорії хворих на ЦД1, то доведено, що в дитячому віці ці захворювання можуть носити субклінічний характер і проявляться в період першого десятиріччя після маніфестації цукрового діабету 1 типу [27].

## **1.2 Проблема пізніх ускладнень цукрового діабету 1 типу та порушення з боку м'язової тканини, що супроводжують перебіг захворювання у дорослих та дітей**

В основі всіх пізніх ускладнень ЦД1 лежить хронічна гіперглікемія [28]. Це доведено багаторічним дослідженням «Контроль діабету та його ускладнень» (DCCT) [29]. Достатньо широко представлені дані результатів вивчення порушень з боку кісткової тканини [30-34] на фоні ЦД1 типу. Але порушення з боку скелетної мускулатури залишаються маловивченими і представлені більшою мірою дослідженнями серед дорослої категорії хворих на цукровий діабет [35]. Водночас постійна гіперглікемія і прогресування ускладнень ЦД1 часто призводять до зниження м'язової маси та м'язової сили при діабеті [36].

Відомо, що 80 % глюкози, яка потрапляє до організму, засвоюється м'язовою тканиною інсулінзалежним шляхом [6] та навіть в умовах дефіциту інсуліну процес утилізації глюкози м'язовою тканиною продовжується за рахунок інсулін-незалежного шляху [37]. Це пов'язано з тим, що м'язова тканина, а саме поперечно-посмугована скелетна мускулатура, як найбільш представлена в організмі, складає близько 40 % від усієї маси тіла [38] та забезпечує не лише підтримання пози тіла, виконання цілеспрямованих локомоторних функцій, а й виконує функцію забезпечення метаболізму глюкози в організмі та підтримку оптимального рівня метаболічного контролю в цілому [7, 39].

Наявність гіперглікемії прискорює зменшення м'язової маси, а підвищення концентрації кінцевих продуктів глікування сприяє зниженню м'язової сили. Оскільки кінцеві продукти глікування накопичуються в скелетних м'язах і хрящах, то вони знижують еластичність останніх у пацієнтів з діабетом. В одному з досліджень виявлено, що висока кількість продуктів глікування пов'язана з гіршими показниками кистьової динамометрії і зниженою швидкістю ходи у літніх людей [8].

Однією з головних причин відсутності стабільного оптимального глікемічного контролю при інсулінозалежному цукровому діабеті виступає значне виснаження запасів енергії і зниження мітохондріальної функції, що призводить до прискорення втрати білку м'язів [9]. Клінічно це проявляється зниженням м'язової маси, втратою сили та низькою фізичною активністю.

Щодо порушень морфологічної структури скелетних м'язів, то вперше вони були описані в кінці 1960-х – 1970-х років. Дослідження відзначили зміни розміру міофібрил, вмісту глікогену та мітохондрій у хворих з тривалим перебігом ЦД1 [40-42]. Дане питання було більш глибоко вивчене у 1977 році Reske-Nielsen зі співавторами, в результаті чого було визначено, що зміни ультраструктури м'язового волокна (зменшення діаметру міофібрил в результаті втрати міофіламенту) відбувались у пацієнтів з тривалістю цукрового діабету від 1 до 7 місяців без супутньої периферичної нейропатії. А зміни у пацієнтів з

тривалим перебігом захворювання, від 7 до 32 років, які мали діагностовану периферичну нейропатію, були більш виражені і супроводжувалися великими ділянками зернистого матеріалу, малими мітохондріями та дегенеративними ядрами міоцитів. Той факт, що зміни ультраструктури спостерігались в усіх групах спостереження незалежно від наявності діабетичної нейропатії підкреслював припущення, що порушення у м'язовій тканині мали первинну природу відносно розвитку нейропатії [43]. Виникнення атрофії м'язів у хворих на ЦД1, з одного боку, викликані порушенням білкового обміну, що реєструється у даної категорії пацієнтів [44], з іншого - зменшенням популяції сателітних клітин, попередників, що підтримують відновлення м'язів після їх пошкодження. D'ouza та ін. досліджували дане питання у молодих пацієнтів з ЦД1 та визначили значне зменшення їх кількості у м'язах [45]. Зменшення сили та зниження витривалості скелетної мускулатури, які часто спостерігаються у молодих пацієнтів, хворих на ЦД1 [46-47], сприяють підвищенню ризику фізичної інвалідності та саркопенії у зрілому віці, що незмінно відбувається у літніх людей з цукровим діабетом [48]. Термін «саркопенія» означає стан, викликаний природними механізмами старіння організму, який супроводжується зниженням кількості та якості м'язової маси у літніх пацієнтів і впливає на всі види обміну організму, збільшуючи при цьому ризик несприятливих подій (падіння, інвалідизація тощо) [49]. Оскільки відомо, що пацієнти з цукровим діабетом мають в три рази вищий ризик розвитку саркопенії, ніж пацієнти без діабету [50], вивчення даного питання досить широко висвітлене в літературі, в тому числі наявна класифікація, критерії та методи діагностики даного синдрому [51-52].

Розвиток саркопенії супроводжується зниженням якості м'язів, а саме: зменшенням розміру і кількості м'язових волокон (переважання втрати волокон II типу), зменшенням синтезу м'язового білку і зниженням функції мітохондрій [53-54]. Дослідження Mori H. зі співавторами вперше продемонструвало більш високу поширеність саркопенії у дорослих з ЦД1 та зв'язок зниження м'язової функції у цих пацієнтів зі збільшенням кінцевих продуктів глікації, що свідчило про попередній розвиток міопатії у даної категорії хворих. [55]. При цьому

змінюється метаболізм ліпідів в м'язах, що призводить до збільшення інфільтрації м'язової тканини ліпідами і жировою тканиною як всередині, так і навкруги м'язових клітин. За даними літератури, за результатами комп'ютерної томографії, при скануванні середньої третини стегна виявляється збільшення кількості жирової маси всередині та навкруги м'язу [56].

Для оцінки втрати м'язової маси та сили існує багато різних методів. Більшість робочих груп з дослідження саркопенії використовують двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію, хоча масивність апаратури, що застосовується, перешкоджає широкому впровадженню у повсякденну діагностичну діяльність [57]. «Золотим» стандартом в діагностиці стану м'язих тканин є комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія. Ці методи нерідко застосовуються в наукових дослідженнях, але обмежені за рахунок високої вартості та наявності іонізуючого випромінювання в рутинній практиці лікаря [58]. Ще одним альтернативним методом є проведення біоімпедансометрії, та й цей метод має ряд обмежень (залежність значень показників від ступеня гідратованості тканин), хоча застосовується більш широко. Також можливе використання розрахункових формул на основі антропометричних показників [58]. Для визначення втрати м'язової сили в діагностиці саркопенії використовують кистьову динамометрію та оцінку швидкості ходи людини [53, 59-60].

Для опису стану, що супроводжується зменшенням м'язової маси і сили у дітей та молодих пацієнтів, хворих на ЦД1, використовують термін «діабетична міопатія» [12, 61]. Окрім того окремим поняттям є динапенія - стан, що супроводжується зниженням м'язової функції без зміни м'язової маси, обумовлений рядом причин (супутніми захворюваннями або низькою фізичною активністю) [62], але загальноприйнятих критеріїв діагностики для дитячої популяції досі не визначено. Для визначення втрати м'язової маси у дітей застосовуються ті ж методи, що і в дорослих пацієнтів, в тому числі біоенергетична імпедансометрія та магнітно резонансна томографія, як ті, що не несуть у собі променевого навантаження, що є пріоритетним для даної вікової



категорії, та відносно доступні для проведення, проте їх референтні показники для формування критеріїв у визначенні діабетичної міопатії потребують розробки та більш детального вивчення. Для визначення ж функціонального стану скелетної мускулатури застосовуються загальноприйняті методи: кистьова динамометрія, мануальний м'язовий тест Ловетта, координаційні проби [63-65]. Таким чином, критерії зниження м'язової маси та сили залежать від методик вимірювання та вибору еталонних досліджень і потребують подальшої розробки для стану діабетичної міопатії серед дітей, хворих на ЦД1.

Хімічна модифікація білків кінцевими продуктами глікування (advanced glycation end products (AGE)), в том числі білків скелетних м'язів [66], призводить в першу чергу до модифікації швидкодіючих волокон міозину II типу, які забезпечують виконання коротких силових навантажень в анаеробних умовах, та викликає атрофію м'язових волокон даної групи, зниження скорочувальної функції та зниження м'язової сили [67]. Проте деякими дослідниками в галузі метаболізму скелетних м'язів (Costill D., Saltin B., Graham R.) виявлені зміни ферментативних систем, які свідчили про більшу залежність від анаеробного обміну для вироблення енергії у хворих на ЦД1, що також підтверджується дослідями Cree-Green M. зі співавторами, які навели неінвазивні докази зниження окислювальної здатності мітохондрій у молодих людей, хворих на ЦД1, що також вказувало на розвиток міопатії на ранній стадії прогресування захворювання [68]. Ці дані також узгоджуються з попередніми роботами інших дослідників і свідчать про те, що, незважаючи на покращення рівня глікемічного контролю у пацієнтів за рахунок інтенсифікації інсулінотерапії, м'язова тканина у хворих на ЦД1 стає більш залежною від гліколітичного метаболізму, що може бути обумовлено частковим послабленням функції мітохондрій [69-70].

Автори низки проведених досліджень повідомляють, що зв'язок зниження м'язової сили та функції з розвитком у подальшому саркопенії є пізнім ускладненням діабетичної нейропатії [71-72]. Проте у своїх роботах Orlando G. зі співавторами та Yang Q. зі співавт. незалежно один від одного встановили

збільшену втомлюваність і зниження м'язової сили у хворих на цукровий діабет за відсутності діабетичної нейропатії, при цьому порушення функції скелетної мускулатури посилюється при наявній нейропатії, а це, можливо, посилює прояви діабетичної міопатії [73-74] та доводить наявність формування діабетичної міопатії без наявної нейропатії, що також узгоджується з роботами інших дослідників, які виявили лише частковий зв'язок між м'язовою слабкістю та сенсо-моторною нейропатією [75-76]. Слід відрізнити діабетичну аміотрофію як специфічний від діабетичної нейропатії [77], яка має ряд специфічних ознак, таких як больовий синдром та порушення чутливості. Натомість діабетична міопатія супроводжується втратою лише м'язової маси та м'язовою слабкістю в результаті тривалого порушення вуглеводного обміну внаслідок дії хронічної гіперглікемії [61]. Та, незважаючи на вищезгадане, порушення м'язової системи, які супроводжують розвиток ЦД1 у дітей та підлітків, більшою мірою висвітлені у зарубіжній літературі і то в поодиноких роботах.

### **1.3 М'язова тканина як ендокринний орган, вплив цитокінів на вуглеводний обмін**

Окрім звичайних функцій м'язова тканина, як було встановлено в низці досліджень, проявляє ендокринну, паракринну активність і здатна до вироблення гормоноподібних субстанцій – міокінів [13, 78]. Вважається, що дослідження взаємозв'язків між органічним ушкодженням м'язової тканини та змінами її секреторної активності в перспективі може дозволити не лише проводити ранню діагностику діабетичної міопатії, але й розробити нові методи корекції метаболічних порушень, що виникають при цукровому діабеті [79].

Серед відомих міокінів – міостатин, іризин, інтерлейкін-6, інтерлейкін-15, мозковий нейротрофічний фактор, фактор, що пригнічує лейкемію, метеорин-подібний гормон). Кількість описаних міокінів з моменту вияву перших з них постійно зростає. Ключовим регулюючим фактором затримки їх експресії та секреції є скорочувальна активність. Деякі з виявлених міокінів вивчаються з метою застосування у боротьбі з метаболічними захворюваннями.

Міостатин є членом надродини трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), який експресується у м'язі, що розвивається, та дорослому скелетному м'язі. Вперше був описаний у 1997 році [80]. Основною функцією міостатину є негативне регулювання м'язової маси [81]. Делеція в гені міостатину у мишей призводила до гіпертрофії та гіперплазії м'язових волокон [82]. У відносно ранніх дослідженнях був відмічений інгібуючий вплив даного міокіну на інсуліноподібний фактор росту-1, але для прояву цієї дії необхідне досягнення особливої концентрації цього міокіну у клітинах. Міостатин негативно впливає на диференціювання міобластів скелетної мускулатури у м'язові волокна через пригнічення активності міогенних факторів MyoD (білок для визначення міобластів), Myf5 (міогенний фактор 5) та міогеніну [83]. У пацієнтів, хворих на ЦД1, також може спостерігатись підвищення рівня міостатину, але воно асоційоване зі зменшенням м'язової маси, що доведено у дослідженні на моделях при зменшенні споживання їжі з метою імітування стану неконтрольованого ЦД1 [84]. В експериментальних моделях на тваринах зі стрептозоцин-індукованим цукровим діабетом було продемонстровано покращення регенераторної здатності м'язової тканини при інгібуванні міостатину [14]. Також у ряді інших досліджень було встановлено, що інгібування міостатину покращує чутливість до інсуліну [15, 85]. Моделі вивчення інгібованого міостатину показують значно вищий рівень експресії глюкозних транспортерів типу 4 та 1 (GLUT4, GLUT1), що призводить до збільшення поглинання глюкози як інсулін-опосередкованим, так і інсулін-неопосередкованим шляхом [86]. Водночас підвищення міостатину може сприяти підвищенню рівня оксидативного стресу, що відмічається при розвитку діабетичної міопатії. На моделях стрептозоцин-індукованого цукрового діабету було показано, що міостатин сприяє оксидативному стресу, який призводить до пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), тому інгібування цього міокіну може покращувати окислювально-відновний баланс і приводити до оздоровлення м'язів [87]. Нещодавно проведені дослідження виявили підвищені рівні міостатину у дітей, хворих на ЦД1, в порівнянні зі здоровими однолітками, що

може відображати порушення функції м'язів та метаболізму глюкози [16]. Подібні результати також отримані серед дорослої категорії населення, але на відміну від дитячої спостерігалась гендерна різниця в бік збільшення рівнів міостатину серед жінок, хворих на ЦД1, в порівнянні з контрольною групою [88].

Іншим міокіном, який може стати значущим у розробці методів корекції метаболічних розладів, є іризин, нещодавно охарактеризований як продукт розщеплення мембранного білка фібронектину типу III, що містить білок 5 (FNDC5) [89]. У 2012 р. Vostrom P. та співавт. продемонстрували, що фізичні вправи змогли збільшити експресію генів скелетних м'язів, які беруть участь у витраті енергії та, зокрема, у метаболізмі глюкози і ліпідів. Серед таких генів був FNDC5, розташований у локусі 1p35.1, який, як було показано, експресувався внаслідок активації коактиватора 1-альфа гамма рецептора (PGC-1 $\alpha$ ). Крім того, білок FNDC5 потім розщеплюється, вивільняється і циркулює у вигляді іризину [90]. Було виявлено підвищений циркулюючий рівень іризину у тварин та людей, які пройшли програму з фізичними навантаженнями, а також те, що іризин діє на підшкірну жирову тканину і викликає її потемніння, збільшуючи таким чином термогенез та енерговитрати. Використовуючи протокол надмірної експресії FNDC5 через вірусні переносники, дослідники спостерігали зменшення маси жиру, покращення толерантності до глюкози, індукованого ожиріння та інсулінорезистентності мишей. [90]. Дослідженнями Wrann C. та співавт. виявлено, що FNDC5 у мишей переважно експресується окислювальними (I тип) м'язами [91], кількість яких, як описано вище, зменшується під дією негативного впливу хронічної гіперглікемії при розвитку діабетичної міопатії. Таким чином, шляхом посилення потемніння жирової тканини введення іризину може стати ефективною терапевтичною стратегією для поліпшення чутливості до інсуліну, імітуючи фізичні вправи [92]. Незважаючи на багатообіцяючі результати, регуляція та фізіологічна дія іризину ще не повністю вивчені. Більше того, кілька досліджень, проведених на людях, не підтвердили роль іризину у сприянні потемнінню жирової тканини, не встановили підвищення FNDC5, більшість з них не показали змін у циркулюючому іризині після силових одноразових або

постійних вправ [93-94]. Тим не менш продовжуються дослідження вмісту іризину у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, та зв'язку з оксидативним стресом, який підвищується на фоні гіперглікемії. У дослідженні Espes D. зі співавторами отримано позитивну кореляцію між рівнями іризину і концентрацією глюкози в плазмі та висловлена думка про те, що саме маніфестація ЦД1 в дитячому віці, а не тривалість захворювання призводить до втрати стимулюючого ефекту інсуліну на адипоцити і скелетні м'язи та на експресію FNDC5 [95]. В цьому ж дослідженні була отримана негативна кореляція між рівнями інсуліну та іризину у жінок групи дослідження в порівнянні з групою контролю. Однак кореляція з рівнем HbA1c не визначалась. Подібні результати були отримані у дослідженні дитячої популяції хворих на цукровий діабет 1 типу, у яких виявлено підвищення рівня іризину та доведено його позитивний вплив на засвоєння глюкози м'язовою тканиною [17-18, 96].

Порушення регенераторної здатності м'язової тканини, обумовлене зменшенням пулу сателітних клітин [45], робить актуальним пошук інших зовнішніх сигнальних систем, здатних модулювати процес регенерації. Низка досліджень показала, що різні клітини, які обумовлюють розвиток запалення, і запальні цитокіни пов'язані з регенерацією м'язів, серед них нейтрофіли, макрофаги, TGF- $\beta$ , інтерлейкін-10 (ІЛ-10), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) тощо [97-98]. Цитокіни є важливими медіаторами різних аспектів здоров'я і захворювань, наприклад, апетит, метаболізм глюкози та ліпідів, чутливість до інсуліну, гіпертрофія скелетних м'язів або їх атрофія. [99]. Інтерлейкін-6 є першим і найбільш вивченим міокіном, він являє собою цитокін рецептора глікопротеїду-130 (gp-130) [100]. Оскільки синтез ІЛ-6 відбувається, перш за все, м'язовою тканиною [101], це викликає інтерес до його метаболічної ролі. Встановлений зв'язок між тренуваністю людини і рівнем ІЛ-6 в плазмі, постійні тренування знижують цей показник, збільшуючи лише внутрішньом'язову фракцію цитокіну. Ці факти дозволили припустити, що хронічна гіподинамія веде до резистентності відносно дії ІЛ-6, а це призводить до підвищення його рівня в плазмі крові [102-103]. У дослідженнях також було показано, що ІЛ-6 більшою

мірою вивільняється в постнавантажувальному періоді і підвищує рівень ферменту, який призводить до руйнування інсуліну [104-105] (що може бути корисним при лікуванні станів, які супроводжуються гіперінсулінемією), а також сприяє утрудненню накопичення жиру у підшкірній клітковині, що було продемонстровано в експериментах на моделях мишей з блокованою експресією ІЛ-6. Однак ряд інших досліджень дії ІЛ-6 пов'язують підвищення його рівня з розвитком ожиріння та інсулінорезистентності [106-108]. Результати вивчення рівня даного цитокіну у дорослих, хворих на ЦД1, виявили підвищення його рівнів та кореляцію з розвитком ранніх мікроvasкулярних ускладнень ЦД1 [109-110]. Дослідження ІЛ-6 у дітей, хворих на ЦД1, поодинокі [111], їх автори підкреслюють його значення у довгостроковій перспективі профілактики розвитку макроангіопатичних ускладнень у дітей, хворих на цукровий діабет [112], інші дослідники повідомляють про встановлену ними залежність між стійким підвищенням рівнів глюкози крові і рівнів ІЛ-6 у сироватці крові та про збільшення його показників пропорційно гіперглікемічній експозиції після аеробного навантаження саме при незадовільному глікемічному профілі, що може вказувати на зміну адаптативних можливостей, пов'язаних з хронічним низькоінтенсивним запаленням у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу [113].

Ще одним міокіном, що синтезується скелетними м'язами, є інтерлекін-13 (ІЛ-13). ІЛ-13 являє собою цитокін, що належить до родини білків альфа-спіралі, в основному продукується Th2-клітинами (Т-хелпери 2 типу), тучними клітинами та базофілами. Інтерес до нього пов'язаний з його аутокринними властивостями внаслідок його участі в гомеостазі глюкози за рахунок збільшення її поглинання м'язами, а також за рахунок контролю її виробництва в печінці [114-115]. Особливо привертає до себе увагу роль ІЛ-13 в розвитку інсулінорезистентності. У нещодавніх експериментах було продемонстровано, що *in vitro* він збільшує секрецію інсуліну у людей та пацюків, сприяючи компенсаторному зменшенню гіперглікемії і таким чином відіграючи захисну роль щодо розвитку інсулінорезистентності та зниження рівнів ІЛ-13 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [116]. Проте ряд дослідників не підтверджують дані

припущення, наводячи докази збільшення рівнів ІЛ-13 у сироватці крові інсулінорезистентних пацієнтів [114, 117-118]. Martínez-Reyes С. зі співавторами у своїх дослідженнях виявили підвищення рівня ІЛ-13 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та значну кореляцію зі збільшенням жирової маси тіла пацієнтів, що частково пояснюється додатковим продукуванням даного міокіну жировою тканиною і відсутністю зв'язку із системним хронічним низькоінтенсивним запаленням [119-120]. Щодо досліджень рівня даного міокіну при цукровому діабеті 1 типу серед дитячої популяції, то вони поодинокі та несистемного характеру, а оскільки значення даного цитокіну у формуванні інсулінорезистентності дуже важливе, необхідне подальше вивчення його ролі в контексті захворювань, що супроводжуються порушеннями вуглеводного обміну, в тому числі і цукрового діабету 1 типу.

#### **1.4 Роль м'язової системи в розвитку інсулінорезистентності**

Еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп показав, що резистентність до інсуліну визначається, в першу чергу, реакцією скелетних м'язів, оскільки більше ніж 75 % введеної глюкози засвоюється саме м'язами і лише 2-3 % - жировою тканиною [121].

Потреба в інсуліні фізіологічно зростає у період пубертату, що обумовлено збільшенням продукції гормону росту, статевих стероїдів, інсуліноподібного фактора росту-1, внаслідок чого знижується чутливість до інсуліну на 25-50 % [122]. Дослідження із застосуванням еуглікемічного клемпу виявило, що в період пубертату потреба в інсуліні на однаковий рівень глюкози зростає на 39 % [123]. Але стосовно дітей, хворих на ЦД1, то, в порівнянні зі здоровими однолітками, вони мають вищу інсулінорезистентність тканин за рахунок того, що рецептор соматотропного гормону на гепатоцитах частково інсулінозалежний, а в умовах екзогенно введеного інсуліну виникає його відносна недостатність у печінці, що призводить до підсилення вироблення інсуліноподібного фактора росту-1 під дією соматотропіну, вироблення якого збільшується за принципом зворотнього зв'язку гіпофізом [124]. Іншими немодифікуючими причинами зниження

чутливості до інсуліну у категорії хворих на ЦД1 є збільшення віку і стажу діабету та генетичні фактори. [125]. Звертають на себе увагу фактори, які можуть зазнавати модифікації [126]. Це дефекти інсулінотерапії [127] (більш ранні дослідження підтверджують залежність між високими дозами інсуліну та ризиком розвитку пізніх ускладнень ЦД1 [128]) та спосіб життя. Перш за все, це стосується режиму харчування, в якому перевищення відсоткового складу білків і жирів призводить до більш тривалої постпрандіальної гіперглікемії, яка потребує більших доз інсуліну для її корекції [129]. Kaul K. зі співавторами вивчав можливий зв'язок інсулінорезистентності та високобілкової і високожирової дієти за рахунок високої концентрації амінокислот і вільних жирних кислот, що утруднюють сигнальний каскад рецептора інсуліну [130]. Оскільки м'язова тканина відіграє значну роль в утилізації глюкози, сидячий спосіб життя і відсутність адекватних фізичних навантажень негативно впливають на рівень глікемічного контролю [131]. Тому міжнародними організаціями пропагандується активне впровадження фізичної активності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу [132-133]. Більш детального вивчення потребує безпосередній вплив стану м'язової тканини на розвиток інсулінорезистентності у дітей, хворих на ЦД1, оскільки дослідження в даній галузі більше стосуються дорослої категорії населення з цукровим діабетом 2 типу, а дослідження даного питання серед дитячої категорії населення, з урахуванням особливостей процесу росту та розвитку, поодинокі, несистемні [68].

Окрім того, наразі відсутні точні дані відносно того, як краще всього оцінювати резистентність до інсуліну в дитинстві і чи можна її лікувати або попереджувати її розвиток [134]. Також не встановлені точні значення індексів інсулінорезистентності у дітей. Це пов'язано з використанням різних методів оцінки чутливості до інсуліну, відсутністю відповідних досліджень.



## 1.5 Оксидативний стрес та стан м'язової системи

Значна роль у розвитку порушень всіх видів обміну серед хворих на цукровий діабет обумовлена оксидативним стресом і хронічним неспецифічним запаленням, що призводить до формування макро- та мікросудинних порушень [135-136]

Роль оксидативного стресу нині вивчається в контексті багатьох захворювань. Згідно із сучасними уявленнями, оксидативний стрес грає важливу роль в патогенезі розвитку ЦД як 1-го, так і 2-го типу та формуванні хронічних ускладнень [19]. Як відомо, гіперглікемія призводить до розвитку оксидативного стресу та посиленню активності прозапальних ферментів, що в свою чергу поглиблює судинну дисфункцію [137], внаслідок чого відбувається зменшення вироблення оксиду азоту, оскільки гіперглікемія сприяє більшому вивільненню активних форм азоту, що ще більше поглиблює оксидативний стрес. В свою чергу зниження біодоступності оксиду азоту [138] призводить до прогресування змін в стінках мікросудинного русла, з поступовим розрідженням капілярної сітки в скелетній мускулатурі [139-140].

В експериментах продемонстровано порушення захвату глюкози м'язовими та жировими клітинами внаслідок оксидативного стресу, а також деякі вчені визначили позитивний зв'язок між маркерами оксидативного стресу та резистентністю до інсуліну [141-142]. Проте механізми безпосереднього впливу оксидативного стресу на стан м'язової тканини у хворих на ЦД1 все ще залишаються маловивченими. Залишається інтерес до ролі нітротирозину і гомоцистеїну в патогенезі ЦД1 як маркерів оксидативного стресу [143-144].

Обговорюється роль мітохондріальної дисфункції, яка посилюється на тлі розвитку оксидативного стресу, та можливий зв'язок з розвитком інсулінорезистентності [145], але публікації про стан даного питання у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, нечисленні. У деяких дослідженнях вивчається вплив оксидативного стресу на розвиток пізніх ускладнень ЦД1 [146] та роль біомаркерів оксидативного стресу у моніторингу розвитку ускладнень ЦД1 [20]. В іншому дослідженні демонструвалась ступінчатість розвитку

оксидативного стресу щодо перекисного окислення ліпідів, що на першому етапі призводить до збільшення продукції активних форм кисню та активації антиоксидатних систем організму, а розвиток 2-ої фази (резистентності) оксидативного стресу корелює зі збільшенням площі ураження підшлункової залози у дітей, хворих на ЦД1 [147]. Проте патогенетичні механізми впливу оксидативного стресу на м'язову тканину у дітей, хворих на ЦД1, маловивчені і потребують подальшої розробки.

Патогенетичні механізми розвитку діабетичної міопатії досі залишаються недостатньо дослідженими. Також у доступній літературі відсутні дані щодо розповсюдженості та термінів розвитку від початку захворювання порушень м'язової тканини. Оскільки одна з ключових ролей у забезпеченні та збереженні вуглеводного обміну у пацієнтів, хворих на ЦД1, належить м'язовій тканині, розробка рекомендацій з терапії та профілактики даного стану дозволить не лише покращити якість життя, а й відкласти розвиток пізніх ускладнень цукрового діабету 1 типу у хворих дітей.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Методи дослідження

##### 2.1.1 Дизайн дослідження та загальноклінічні методи обстеження

Дисертаційна робота проводилась на кафедрі госпітальної педіатрії (зав. кафедри - д.мед.н., професор Леженко Г.О.) - клінічній базі Запорізького державного медичного університету (ректор – д.мед.н., професор Колесник Ю.М.), на базі Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради (директор – Борзенко Ю.В.).

Відповідно до визначених задач дослідження було обстежено 178 дітей. Основна група сформована із 137 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з різною тривалістю перебігу захворювання. Групу контролю складала 41 умовно здорова дитина без ендокринної патології.

Дизайн дослідження:

#### І етап

1. Розподіл пацієнтів в залежності від тривалості перебігу захворювання (рис. 2.1):

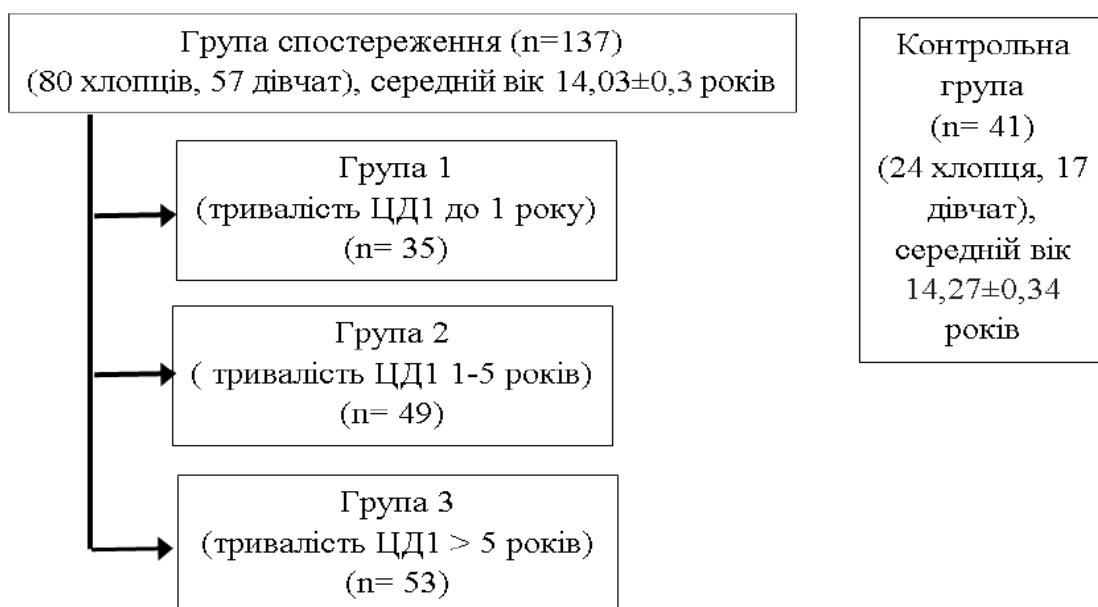


Рисунок 2.1 – Формування груп дослідження.

2. Аналіз клініко-анамнестичних даних, оцінка фізичного розвитку.
3. Визначення індексу скелетної мускулатури, проведення проб для визначення функціонального стану скелетної мускулатури.
4. Лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням тригліцеридного індексу, визначення глюкози натщесерце, глікованого гемоглобіну), оцінка стану глікемічного контролю.

## II етап

1. Виділення груп спостереження (рис. 2.2):

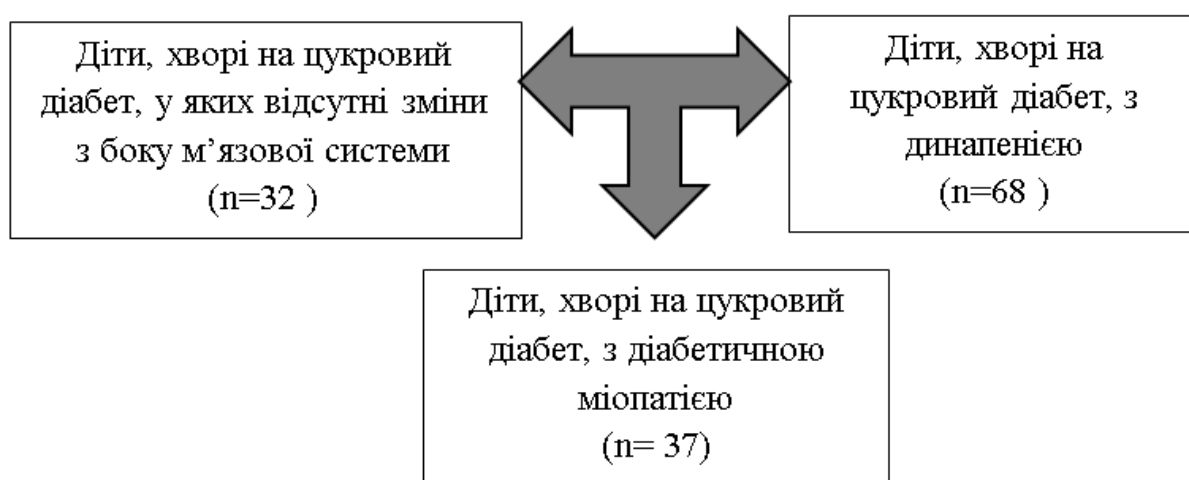


Рисунок 2.2 – Виділення груп спостереження.

2. Проведення ультразвукового дослідження скелетних м'язів.
3. Дослідження міокінів у сироватці крові дітей груп дослідження методом ІФА.

## III етап

1. Визначення основних факторів ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1.
2. Прогнозування вірогідності розвитку діабетичної міопатії методом бінарної логістичної регресії.
3. Обґрунтування методів профілактики та лікування діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1.

Всім пацієнтам, що перебували під спостереженням, проводився комплекс

клінічних обстежень, що включав аналіз клініко-анамнестичних даних, об'єктивного обстеження з розширеним дослідженням функціонального стану скелетної мускулатури, оцінку даних додаткових методів дослідження (сономіографії), забір крові та проведення імуноферментного аналізу з визначенням рівнів міокінів в отриманих зразках сироватки крові.

Всі діти, які перебували під спостереженням, підлягали ретельному клінічному обстеженню. При аналізі клініко-анамнестичних даних пацієнтів основної групи враховували наявність скарг з боку м'язової системи. При зборі анамнезу особливу увагу приділяли часу виникнення та тривалості захворювання на ЦД1, виявленню обтяженого сімейного анамнезу щодо захворювання на цукровий діабет серед родичів першої та другої лінії спорідненості, наявним пізнім ускладненням ЦД1. Враховувалась добова доза інсуліну, яку отримував пацієнт, також показник глікованого гемоглобіну за останні 3 місяці. Дітям основної і групи контролю проводили загальноклінічні обстеження крові і сечі, а також біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози крові натщесерце, креатинкінази, лактатдегідрогенази, холестерину, тригліцеридів, амілази, рівня загального білка, креатиніну, сечовини, загального білірубіну, рівня печінкових трансаміназ та електролітів сироватки крові.

Для опосередкованої оцінки інсулінорезистентності застосовувався розрахунок тригліцерид-глюкозного індексу за формулою [148]:

$$\text{TuG} = \ln [\text{тригліцериди натще (дг/мл)} \times \text{глюкоза натще (дг/мл)}] / 2, \quad (2.1)$$

де TuG – тригліцерид-глюкозний індекс, ум.од.

Також обчислювався індекс пошкодження м'язової тканини (ШМТ) як співвідношення значень активності креатинкінази до аспартатамінотрансферази [149].

Усі діти, хворі на ЦД1, які були включені в дослідження, знаходилися в стані компенсації захворювання. На момент виконання функціональних проб для оцінки витривалості скелетних м'язів самопочуття дітей, що знаходились під

наглядом, «до» та «після» їх виконання оцінювалось як задовільне. Проби проводилися через 1 годину після їди. Концентрація глюкози за допомогою глюкометра визначалась до, зразу після та через 1 годину після виконання проб. Глікемія до проведення функціональних проб не перевищувала 12 ммоль/л. Ацетон в сечі як до, так і після проведення проб був негативним (Рекомендації щодо умов фізичного навантаження за наказом №254 МОЗ України від 27.04.2006) [150].

### 2.1.2 Оцінка фізичного розвитку

Фізикальне обстеження дітей включало визначення індивідуальної маси тіла на медичних вагах натщесерце та зросту за допомогою медичного ростоміра. Оцінка фізичного розвитку дітей основної і контрольної групи проводилась методом індексів, що представляють собою співвідношення окремих антропометричних показників, виражених в математичних формулах. Всім дітям проводилось визначення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле [151]:

$$\text{ІМТ} = \text{МТ} / \text{h}^2, \quad (2.2)$$

де МТ – маса тіла, кг;

h – зріст, м.

Інтерпретація результатів проводилась за допомогою центильних таблиць ІМТ для хлопчиків та дівчаток від 2 до 20 років, рекомендованих наказом №254 МОЗ України «Дитяча ендокринологія» від 27.04.2006р. Наступним етапом було проведення порівняльної оцінки отриманих даних для досягнення репрезентативності груп дослідження за даним показником.

М'язову масу у дітей визначали до 14 років за формулою Peters A. [152]:

$$\text{ММ}_p = 3,8 * 0,0215 * m^{0,6469} * h^{0,7236}, \quad (2.3)$$

де ММ<sub>p</sub> – м'язова маса тіла, кг;

m – маса тіла, кг;

h – зріст, см.

Починаючи з 15-річного віку, для визначення м'язової маси тіла використовували формулу Воєг Р., яка враховувала стать дитини [153].

Формула Воєг Р. для дівчаток:

$$MM = 0.252 * m + 47.3 * h - 48.3, \quad (2.4)$$

де MM - м'язова маса тіла, кг;

m – маса тіла, кг;

h – зріст, м.

Формула Воєг Р. для хлопчиків:

$$MM = 0.407 * m + 26.7 * h - 19.2, \quad (2.5)$$

де MM - м'язова маса тіла, m – маса тіла, кг;

h – зріст, м.

Визначення відсотку жиру (ВЖ) в організмі дітям до 15 років проводили за формулою [154]:

$$ВЖ = (1.51 * IMT) - (0.70 * вік) - (3.6 * S) + 1.4, \quad (2.6)$$

де IMT-індекс маси тіла, кг/м<sup>2</sup>;

вік – вік дитини, роки;

S – коефіцієнт, що становить 1 – для хлопчиків, 0 – для дівчаток.

Після 15 років використовували формулу [154]:

$$ВЖ = (1.20 * IMT) + (0.23 * вік) - (10.8 * S) - 5.4, \quad (2.7)$$

де IMT – індекс маси тіла, кг/м<sup>2</sup>;

вік – вік дитини у роках;

S<sub>к</sub> – коефіцієнт, що становить 1 – для хлопчиків, 0 – для дівчаток.

Наступним етапом було визначення жирової маси тіла (ЖМТ) за формулою Gurrisci S. [155]:

$$ЖМТ = (ВЖ / 100) * m, \quad (2.8)$$

де ВЖ - відсоток жиру в організмі, %;

m – маса тіла, кг.

Для оцінки композиційного складу тіла розраховувався коефіцієнт співвідношення м'язової маси тіла до жирової маси тіла.

Для кількісної оцінки стану м'язової маси використовували індекс скелетної мускулатури (ІСМ), виражений у відсотках, який розраховували за формулою [156]:

$$\text{ICM} = (\text{маса скелетної мускулатури/маса тіла}) \times 100 \quad (2.9)$$

### 2.1.3 Методи дослідження функціонального стану м'язової системи

Оцінка функціональних можливостей скелетних м'язів виконувалась за допомогою оцінки функціонального стану статико-кінетичної системи та оцінки сили скелетної мускулатури.

Для оцінки відсотку втрати м'язової сили проводився шестибальний тест м'язового мануального тестування за Ловеттом. Для цього дитині надавалось положення, за яким з роботи максимально вилучались м'язи-синергісти, а рух виконувався лише м'язами, відповідальними за даний рух.

З метою визначення м'язової сили передньої групи м'язів плеча виконувалась оцінка згинання у ліктьовому суглобі лівої та правої верхньої кінцівки. З метою визначення сили задньої групи м'язів плеча проводилась оцінка розгинання у ліктьовому суглобі. Стосовно нижніх кінцівок проводилась оцінка рухів згинання та розгинання у кульшовому суглобі зліва і справа з метою визначення м'язової сили передньої і задньої груп м'язів стегна відповідно. Силу м'язів досліджуваної групи відображали у процентах.

Розрізняють шість ступенів м'язової сили:

- 1) 100 % – 5 балів — нормальна: повний обсяг рухів з подоланням власної ваги кінцівки та зовнішнього опору;
- 2) 75 % – 4 – добра: повний обсяг рухів з подоланням власної ваги кінцівки та зниженого зовнішнього опору;
- 3) 50 % – 3 – задовільна: повний обсяг рухів з подоланням власної ваги кінцівки;
- 4) 25 % – 2 – погана: повний обсяг рухів забезпечується із сторонньою допомогою;
- 5) 5 % – 1 – дуже погана: пальпується м'язове скорочення без рухів в суглобі;
- 6) 0 % – 0 – нульова: повна відсутність функції м'яза [63].



Функціональні можливості скелетних м'язів оцінювали за допомогою тестів на рівновагу. Використовували тести «тандем» у спокої і тести модифікації пози Ромберга: прості вертикальні пози з різними варіантами розташування стоп (з відкритими та закритими очима). Оцінювався максимальний час, в секундах, утримання заданої пози [157].

Також силу скелетної мускулатури оцінювали за допомогою кистьового пружинного динамометра ДК-50. На першому етапі пацієнту пропонувалось максимально стискати кистю динамометр у витягнутій руці перпендикулярно тілу. Вільна рука залишалася розслабленою й опущеною донизу. Тестування проводилось для правої та лівої верхньої кінцівки поперемінно. З трьох спроб фіксувався найвищий показник сили в кілограм\*Ньютон (кгН) [65]. Для нівелювання впливу віку дитини на м'язову силу обчислювався її відносний показник – індекс кистьової сили (ІКС), що розраховувався за формулою [12]:

$$\text{ІКС} = (\text{сила кисті} / m) * 100 \% \quad (2.10)$$

де сила кисті, кгс;

m – маса тіла, кг

На другому етапі проводилось визначення динамічної силової витривалості скелетної мускулатури. Для цього проводилось вимірювання сили м'язів кисті та передпліччя кистьовим динамометром до, а також одразу після фізичного навантаження у вигляді ритмічних стискань кистьового резинового еспандера (кільце з опором в 20 кг) протягом 30 секунд.

Визначався показник стомлюваності м'язів кисті як співвідношення:

$$\text{ІКС1/ІКС2} \quad (2.11)$$

де ІКС1 – індекс кистьової сили до навантаження;

ІКС2 – індекс кистьової сили після навантаження

Для визначення статичної витривалості згиначів шиї дитині пропонувалось в положенні лежачи на спині максимально довго утримувати підняту голову на висоту, обмежену відривом грудної клітки від кушетки.

Для визначення статичної витривалості розгиначів спини пропонувалось утримувати позу у вихідному положенні лежачи на животі, ноги закріплені.

Утримувати підняту грудну клітку над кушеткою якнайдовше, при цьому руки «в замок» утримувати за головою.

Статична витривалість м'язів черевного пресу: вихідне положення лежачи на спині, руки вздовж тулуба. Підняти ноги під кутом 45 градусів та утримувати максимальний час [158].

Витривалість середнього сідничого м'язу вимірювалась у вихідному положенні стоячи, фіксуючи час максимального відведення стегна вбік, не допускаючи його ротації [159].

Також визначалися загальна статична витривалість м'язів як сума всіх показників всіх досліджуваних груп м'язів та показник якості м'язів як співвідношення сумарної статичної витривалості м'язів до індексу скелетної мускулатури, виражене в умовних одиницях.

Для визначення важкості діабетичної міопатії після виконання функціональних проб проводився підрахунок суми балів. Якщо показник відповідав нормативним значенням, ставилося 0 балів, якщо відповідний показник був нижчим за нормативні значення – ставився 1 бал. Для розрахунку суми балів враховувалися результати 4 тестів на рівновагу та 5 тестів на статичну витривалість (м'язів шиї, спини, черевного пресу, правого та лівого середнього сідничого м'язу). Максимальна сума балів дорівнює 9. Сума балів від 0 до 3 розцінювалася як легкий ступінь діабетичної міопатії, 4-6 балів – діабетична міопатія середньої важкості, 7-9 балів - важка діабетична міопатія.

#### **2.1.4 Оцінка стану периферичного кровообігу скелетної мускулатури**

Для забезпечення роботи скелетної мускулатури при навантаженні, як найбільшій за масовою часткою тканини організму, необхідне інтенсивне кровопостачання. Одним з етапів нашого дослідження було визначення показників кісточно-плечового індексу (КПІ) як індикатора стану периферичного кровообігу [160] у спокої та після фізичного навантаження.

КПІ визначався шляхом вимірювання послідовно систолічного артеріального тиску (САТ) на верхніх та нижніх кінцівках за допомогою напівавтоматичного тонометра.

$$\text{КПІ} = \text{САТ на a. tibialis posterior} / \text{САТ на a. brachialis} \quad (2.12)$$

Для визначення функціонального стану скелетної мускулатури вимірювання та розрахунок КПІ проводились до фізичного навантаження та після 20 присідань у вільному темпі. Оцінка стану периферичного кровообігу проводилась за такими критеріями:

КПІ <0,90 – знижений показник;

КПІ 0,9–0,99 – гранично низький показник;

КПІ 1–1,09 – нижнє нормальне значення;

КПІ 1,10–1,29 – нормальне значення [160].

### 2.1.5 Ультразвукова діагностика стану скелетної мускулатури

Сономіографія проводилась за допомогою ультразвукового діагностичного доплерівського апарату «SA 8000 Live». Використовувався лінійний датчик з частотою 6-12МГц. Всім пацієнтам основної та контрольної групи проводилось ультразвукове дослідження передньої групи м'язів стегна, задньої групи м'язів гомілки та довжелезного м'яза спини. М'язи стегна досліджувались на рівні верхньої та середньої третини по суворо поперечному зрізу (перпендикулярному сигналу від поверхні стегнової кістки), проводилася візуальна оцінка м'язів у різних площинах. М'язи гомілки оцінювалися на рівні середньої третини з вимірюванням їх товщини перпендикулярно поверхні малої гомілкової кістки, довжелезний м'яз спини візуалізувався у люмбальному відділі хребта, а його товщину вимірювали при установці датчика суворо паралельно ходу хребта [161]. Також оцінювалася товщина м'язових волокон, товщина перимізію та епімізію [162], обчислювався м'язово-сполучнотканинний індекс (МСІ) як співвідношення товщини м'язу до сумарної товщини сполучнотканинного прошарку [163]:

$$\text{МСІ} = \text{ТМ}/(\text{ТЕ} + \text{ТП}), \quad (2.13)$$

де ТМ – товщина м'язу, см;  
 ТЕ – товщина епімізію, см;  
 ТП – товщина перимізію, см.

Також обчислювалась сумарна товщина м'язів (СТМ) трьох досліджуваних груп.

Для визначення ступеня гіпотрофії (СГ) (% норми) м'язів використовували формулу [164]:

$$СГ = Т_{цд} / Т_{к} \times 100 \%, \quad (2.14)$$

де Т<sub>цд</sub> – товщина м'яза хворого на цукровий діабет, мм;  
 Т<sub>к</sub> – товщина м'яза в нормі, мм.

СГ характеризував зменшення товщини м'яза відносно норми.

Для мінімізації впливу віку та статі дитини показник товщини м'язів співвідносили до ІМТ дитини у відсотках. Таким чином, формула розрахунку ступеня гіпотрофії м'язів мала такий вигляд:

$$СГ = (Т_{цд} / ІМТ_{цд}) / (Т_{к} / ІМТ_{к}) \times 100 \%, \quad (2.15)$$

де Т<sub>цд</sub> - товщина м'яза хворого на цукровий діабет, мм;  
 Т<sub>к</sub> - товщина м'яза в нормі, мм;  
 ІМТ<sub>цд</sub> – індекс маси тіла хворого на цукровий діабет, кг/м<sup>2</sup>;  
 ІМТ<sub>к</sub> – індекс маси тіла в нормі, кг/м<sup>2</sup>.

За норму Т<sub>к</sub>/ІМТ<sub>к</sub> приймали медіану зазначеного показника в контрольній групі.

На основі показника СГ визначали коефіцієнт гіпотрофії (КГ) (%) ураженого м'яза[164].

$$КГ = 100 - СГ, \quad (2.16)$$

де СГ – ступінь гіпотрофії, %

Проводилася також візуальна оцінка структури м'язів (смугастість і гомогенність) [163].

### **2.1.6 Імуноферментний аналіз**

Визначення рівнів досліджуваних міокінів у зразках сироватки крові дітей основної та контрольної групи проводилось на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (керівник навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету д.мед.н., проф. Абрамов А.В. Свідоцтво про технічну компетентність №033/18, видане 26 грудня 2018р., чинне до 25 грудня 2023р.) методом імуноферментного аналізу із застосуванням комерційних наборів. Для визначення рівня іризину використовували стандартний набір «Irisin, ELISA» фірми Biovendor виробництва Чеська Республіка. Рівень іризину виражали в нг/мл. Для визначення рівня ІЛ-6 та ІЛ-13 використовували набір «Human IL-6 High Sensitive» (ELISA) та «Human IL-13, ELISA Kit» фірми Invitrogen виробництва Австрія. Результати виражали в пг/мл. Дослідження вмісту в сироватці крові гомоцистеїну проводилося за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору «Homocysteine» (EIA, United Kingdom) (одиниці вимірювання мкмоль/л). Вміст у сироватці крові рівня нітротирозину визначався за допомогою набору «Nitrotyrosine» (ELISA, The Netherlands) ) і виражався у нмоль/л. Дослідження рівня міостатину у сироватці крові проводилось з використанням набору «Human MSTN (Myostatin)» (ELISA Kit, USA) (одиниці вимірювання нг/мл).

### **2.1.7 Методи статистичної обробки отриманих результатів**

Математичний аналіз та статистична обробка даних проводились на ПЕВМ з використанням ліцензійного пакету програм Statistica for Windows 13.0, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J з визначенням середнього арифметичного ( $M$ ), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ) та середніх помилок ( $m$ ) для показників, розподіл яких відповідав критеріям нормальності. Перевірку нормальності проводили за тестом асиметрії Шапіро-Уїлка. При нерівномірному розподілі ознак та нелінійному характері залежності використовували медіану і квартилі  $Me(Q_{25}; Q_{75})$ . Зв'язок між показниками

оцінювали за допомогою методів обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона при нормальному розподілі ознак та рангової кореляції Спірмена ( $r$ ) - при розподілі ознак, який відрізнявся від нормального. Зв'язок між двома параметрами вважався за сильний при значеннях коефіцієнта ( $r$ ), що перевищує 0,7, середній - 0,3-0,7, слабкий - 0,2-0,3. Для оцінки відмінностей показників в групах, які порівнюються, використовувався t-критерій Стюдента та критерій  $\phi$  (кутового перетворення Фішера). Оцінка відмінностей для малих виборок проводилася із застосуванням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при ( $p < 0,05$ ).

Для виявлення якомога меншої кількості прихованих загальних факторів, які найбільше впливають на розвиток діабетичної міопатії, проведений факторний аналіз. Основою моделювання для підбору факторних комплексів була вибрана кореляційна матриця Спірмена з подальшим визначенням факторного навантаження показників, що вивчалися. В якості методу факторизації кореляційної матриці вибраний метод аналізу головних компонент. Для визначення кількості загальних факторів в моделі використані критерій Кайзера (власні значення кожного фактора повинні перевищувати 1); загальна частка дисперсії, що пояснюється загальними факторами, повинна перевищувати 70 %. Для вибірки показників з високим факторним навантаженням на комплекс (понад 0,7) використовували метод ортогонального обертання VARIMAX. Факторний аналіз з використанням обертання VARIMAX виконаний з урахуванням результатів початкового аналізу і використанням для опису дисперсії масиву даних головних компонент [165].

Аналіз прогностичної значущості окремих ознак як факторів ризику розвитку несприятливої події проводили на основі розрахунку показника відносного ризику (RR) в таблицях спряженості 2x2, з визначенням 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ) та критерію  $\chi^2$ -квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). До числа найбільш значущих факторів були віднесені інформативні ознаки зі значенням RR більше 1,0.

Вибрані фактори оцінені за їх інформативністю, для чого були визначені

інтервали значень кожного фактора в групах, а також частоти потрапляння значень кожного фактора в дані інтервали. Інтервали для кожного фактора визначалися, виходячи з наявних значень і їх дискурсивного розподілу. Для кожного інтервалу розрахована інформативність. Частоти (P) розраховувалися за формулою:

$$P_i = (n_i / N) * 100, \quad (2.17)$$

де  $i$  – інтервал значень фактора;

$n_i$  – кількість значень фактора в конкретному інтервалі;

$N$  – сума всіх значень фактора в досліджуваній групі.

Інформативність (I, міра Кульбака) факторів розраховували за формулою:

$$I = 5 * \log (P_{Ai} / P_{Bi}) * 0,5 (P_{Ai} - P_{Bi}), \quad (2.18)$$

де  $P_{Ai}$  і  $P_{Bi}$  – частоти зустрічальності значення фактора в інтервалі  $i$  в групах, що відрізняються результатом (A і B, «еквівалентні» чи «нееквівалентні»).

Для кожного критерію за допомогою ROC-аналізу розраховувалася точка відсічення [166].

Для прогнозування вірогідності розвитку події використовувався метод бінарної логістичної регресії. Ймовірність настання події розраховували за формулою [167]:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-z)), \text{ де } z = a_0 + a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + \dots + a_n * x_n, \quad (2.19)$$

де  $Z$  – розраховане значення;

$x_1, \dots, x_n$  – незалежні змінні;

$a_0, \dots, a_n$  – коефіцієнти регресії.

Якщо « $Z$ » дорівнює або більше 0,5, то даного хворого відносили в групу хворих, у яких існує ризик розвитку події. Якщо ж розраховане значення « $Z$ » менше 0,5, то даного хворого відносили до групи хворих, у яких ризик розвитку події є мінімальним.

Статистичну значущість моделі розраховували за Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів моделі) та коефіцієнтом прогностичної категоріальної валідності тесту. Також оцінювалася чутливість та специфічність

побудованої моделі [168].

Для визначення якості отриманої моделі прогнозування використовувався ROC-аналіз, а також показник AUC (Area Under Curve) - чисельний показник площі під ROC-кривою. Значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8-0,9 - дуже хорошій, 0,7-0,8 - хорошій, 0,6-0,7 - середній, 0,5-0,6 - незадовільній [169]. Для оцінки дискримінуючої здатності моделі розраховувався індекс Gini за формулою:

$$\text{Gini} = 2 \times (\text{AUC} - 0,5) \times 100, \quad (2.20)$$

де AUC — площа під ROC-кривою. Значення індексу Gini > 40 % відповідає допустимій якості методики аналізу; Gini > 60 % - відмінній якості методики аналізу [170].

Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при ( $p < 0,05$ ).

### **2.1.8 Забезпечення вимог біоетики**

Протокол обстеження дітей, що перебували під спостереженням, затверджений етичною комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету.

Протокол відображає етичні принципи, викладені у Белмондській доповіді (18.04.1979 р.) стосовно людей, які виступають суб'єктами обстеження, дотримуючись таких базових принципів, як повага до особистості дитини, нездатної до самозахисту, інформованість та згода батьків, оцінка ризику шкоди та користі і складений так, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.



## 2.2 Клінічна характеристика обстежених дітей

Під спостереженням перебувало 178 дітей віком від 11 років до 17 років (середній вік  $14,09 \pm 0,31$  років), які знаходились на лікуванні в КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР (директор – Ю.В. Борзенко) м. Запоріжжя за період з 2018 року по 2020 рік. Серед обстежених - 137 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з різним строком маніфестації захворювання та 41 умовно здорова дитина без ендокринної патології та порушень вуглеводного обміну.

Дітям, хворим на ЦД1, проводився комплекс медичних обстежень та терапії у відповідності з клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ЦД1 [150].

Критерії для формування групи дослідження:

1. Вік від 11 до 17 років 11 місяців 29 днів.
2. Захворювання на цукровий діабет 1 типу.
3. Згода батьків і пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

1. Діти молодші за 11 років.
2. Діти з ожирінням.
3. Діти із захворюваннями щитоподібної залози в стадії декомпенсації.
4. Діти з гострими запальними процесами.
5. Діти з хронічними захворюваннями в стадії загострення.
6. Діти з вродженими вадами розвитку в стадії декомпенсації.
7. Діти, що професійно займаються спортом.
8. Незгода батьків чи пацієнта на участь у дослідженні.

В залежності від тривалості перебігу цукрового діабету 1 типу було сформовано 3 групи. До 1-ої групи увійшло 35 дітей (середній вік  $13,68 \pm 0,34$  років) з тривалістю ЦД1 до 1 року, 2 група складалась із 49 пацієнтів (середній вік –  $14,14 \pm 0,29$  років) з тривалістю ЦД1 від 1 до 5 років, до 3 групи увійшли 53 дитини з тривалістю ЦД1 понад 5 років (середній вік

14,29±0,29 років). Групу контролю склали 41 умовно здорова дитина (середній вік – 14,27±0,34 років). Групи були репрезентативні за віком, статтю (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл дітей груп дослідження за статтю

Група дослідження	Всі діти		Хлопчики		Дівчатка	
	n	%	n	%	n	%
1 група	35	19,67	24	68,57	11	31,43
2 група	49	27,53	29	59,18	20	40,82
3 група	53	29,78	27	50,94	26	49,06
Група контролю	41	23,02	24	58,53	17	41,47
Всього	178	100	104	58,43	74	41,57

Аналіз даних анамнезу захворювання показав, що спадкова обтяженість щодо цукрового діабету була виявлена у 59 (43,07 %) обстежених дітей, хворих на ЦД1 (рис 2.1). У 18 (30,51 %) дітей виявлена спадкова обтяженість за цукровим діабетом 1 типу, з них 2 пацієнта мали брата, хворого на ЦД1, та відносились за тривалістю ЦД1 до групи 2. Інші діти мали хворих батьків на ЦД1 або у родині хворіли тітка чи дядько по лінії матері (5 (27,78 %) та 7 (38,89 %), відповідно). Друга лінія спорідненості (хворі дідусі та бабусі) була виявлена у 4 (22,22 %) обстежених пацієнтів. У більшій частини пацієнтів - 41 (69,49 %), спостерігалась спадкова обтяженість за цукровим діабетом 2 типу або порушенням толерантності до глюкози, з переважанням даних патологічних станів у родичів II лінії спорідненості (бабусі, дідусі) – 25 (60,98 %). У 3 (3,71 %) дітей на момент обстеження на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) хворів один з батьків. На відміну від спадковості за III лінією спорідненості, що не була відмічена щодо захворюваності на ЦД1, в даній групі 10 (2,44 %) пацієнтів мали в анамнезі прабабусь чи прадідусів, хворих на цукровий діабет 2 типу. Інший ступінь спорідненості (хворий дядько, тітка) виявлявся у 6 (14,63 %) дітей з групи дослідження, хворих на ЦД1.

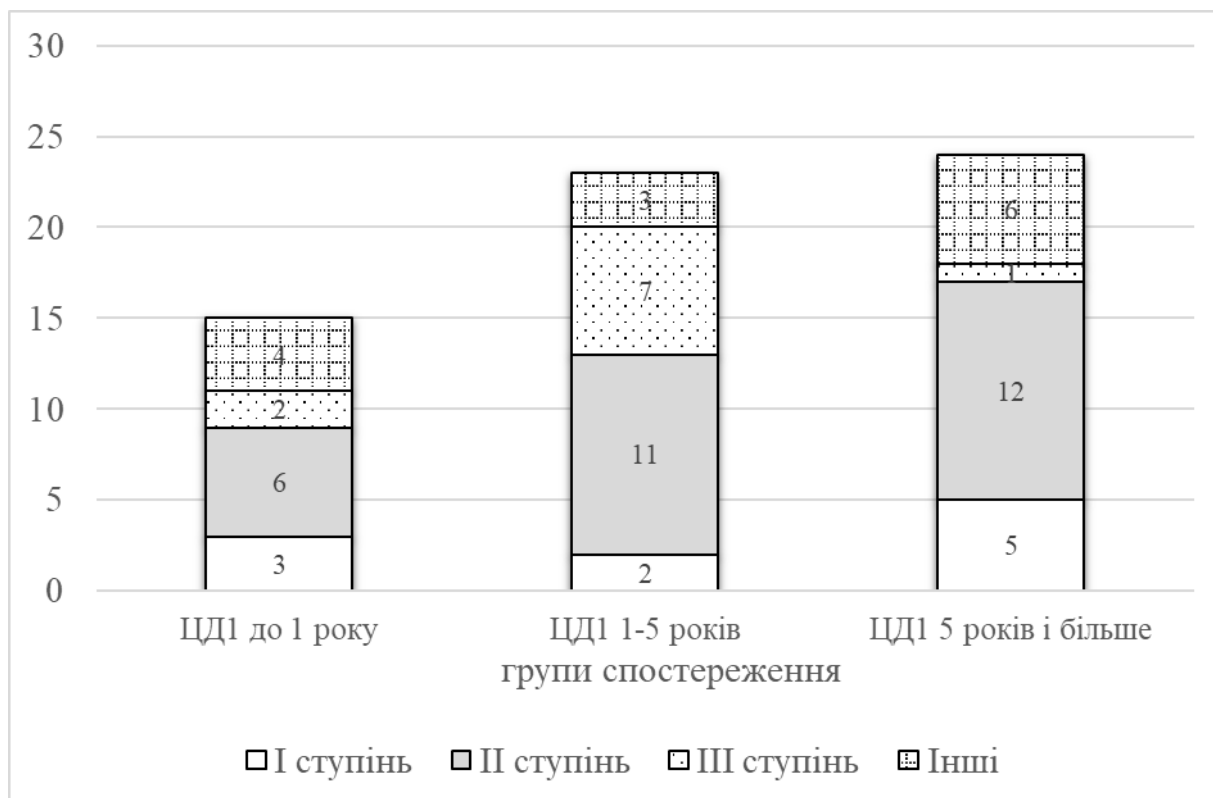


Рисунок 2.3 – Спадкова обтяженість за цукровим діабетом у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням ступеня спорідненості.

На момент обстеження всі діти, хворі на ЦД1, перебували на інсулінотерапії за базисно-болусною схемою з використанням препаратів пролонгованої та короткої дії. Максимальну кількість інсуліну на добу у перерахунку на масу тіла пацієнта отримували діти з тривалим перебігом захворювання (5 і більше років) –  $1,02 \pm 0,04$  од/кг/добу. Даний показник був достовірно вищий ( $p < 0,05$ ) за аналогічний показник серед пацієнтів з тривалістю ЦД1 до 1 року ( $0,68 \pm 0,06$  од/кг/добу) та пацієнтів з тривалістю ЦД1 від 1 року до 5 років, які отримували  $0,84 \pm 0,04$  од/кг/добу.

В процесі роботи було встановлено, що діти, хворі на ЦД1, мали різний стан глікемічного контролю. Тому в подальшому ми провели оцінку стану останнього за рівнем глікованого гемоглобіну, що дало змогу оцінити перебіг хвороби за останні 3 місяці життя (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Стан глікемічного контролю у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання

Група дослідження		1 група, n=35	2 група, n=49	3 група, n=53	Всього, n=137
Рівень глікемічного контролю					
Ідеальний глікемічний контроль	абс	3	2	-	5
	%	8,57	4,08	-	3,65
Оптимальний глікемічний контроль	абс	6	9	1	16
	%	17,14	18,36	1,88 <sup>1</sup>	11,67
Субоптимальний глікемічний контроль	абс	3	15	14	32
	%	8,57	30,61	26,41	23,36
Глікемічний контроль з високим ризиком для життя	абс	23	23	38	84
	%	65,71	46,93	71,70 <sup>1</sup>	61,31

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи.

Проведена оцінка стану вуглеводного обміну у дітей, хворих ЦД1, показала, що у більшості хворих (61,31 %) спостерігався глікемічний контроль з високим ризиком для життя. Звертало на себе увагу, що навіть на першому році захворювання ідеальний та оптимальний глікемічний контроль мали лише 9 (25,71 %) дітей. Серед дітей 2 та 3 групи оптимальний глікемічний контроль спостерігався, відповідно, у 9 (18,36 %) та 1 (1,88 %) пацієнтів. Зі збільшенням тривалості захворювання зростала кількість хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, який серед пацієнтів 3 групи визначався у 71,70 %.

При аналізі стану глікемічного контролю в залежності від статі (рис. 2.2) було встановлено, що ідеальний та оптимальний глікемічний контроль спостерігався у 10 (12,5 %) хлопців та 11 (19,3 %) дівчат, субоптимальний глікемічний контроль мав місце у 20 (25,0 %) хлопців та 11 (19,3 %) дівчат, глікемічний контроль з високим ризиком для життя визначався, відповідно, у 50 (62,5 %) хлопців та 35 (61,4 %) дівчат. Тобто, незадовільна метаболічна компенсація визначалася у більшості пацієнтів незалежно від їх статі.

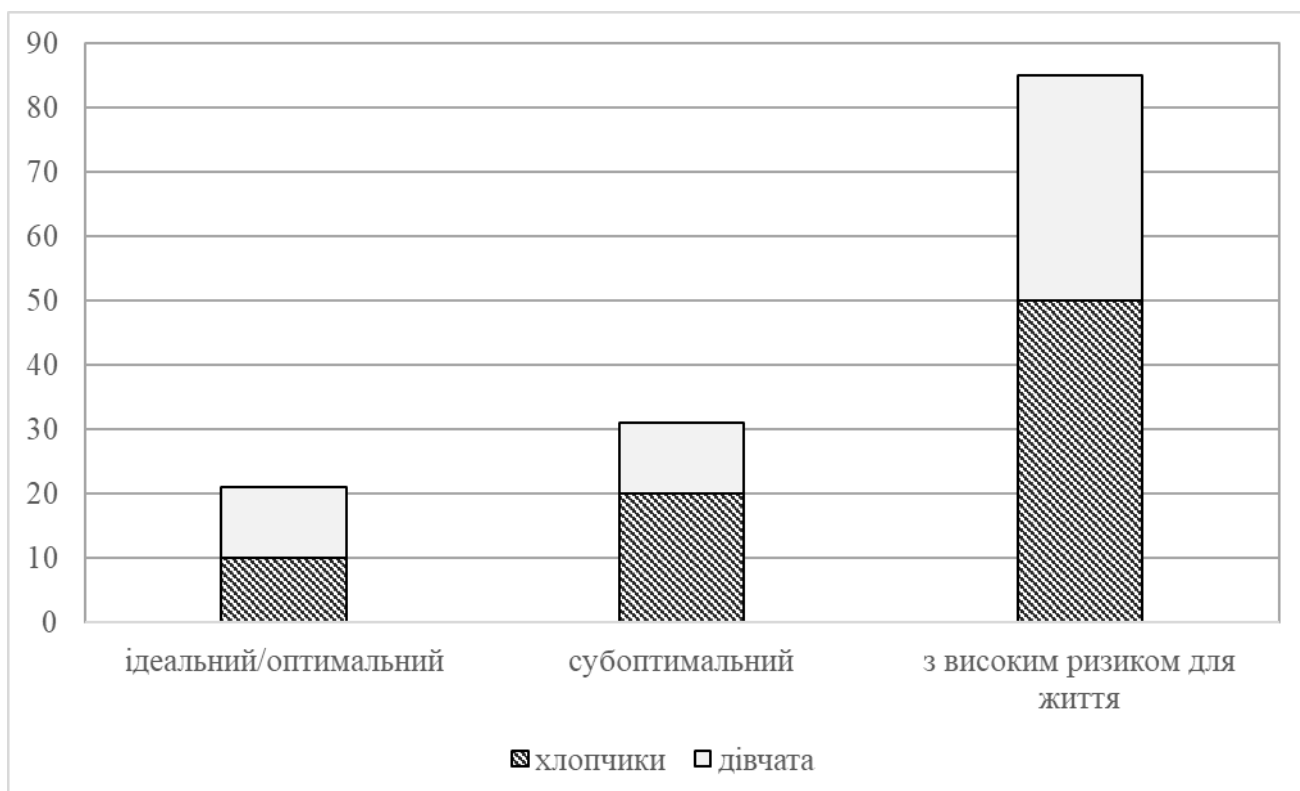


Рисунок 2.4 – Стан глікемічного контролю у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі.

Також нами не було виявлено відмінностей стану глікемічного контролю у дітей різної статі в залежності від тривалості захворювання (табл. 2.3).

Як у хлопців, так і у дівчат, незалежно від тривалості перебігу ЦД1 переважав глікемічний контроль з високим ризиком для життя.

Таблиця 2.3 – Стан глікемічного контролю у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі та тривалості захворювання

Рівень глікемічного контролю	Група дослідження					
	1 група, n=35		2 група, n=49		3 група, n=53	
	Хлопці n=24	Дівчата n=11	Хлопці n=29	Дівчата n=20	Хлопці n=27	Дівчата n=26
Ідеальний/оптимальний	6 (25,0 %)	3 (27,3 %)	4 (13,8 %)	7 (35,0 %)	-	1 (3,8 %)
Субоптимальний	2 (4,2 %)	1 (9,1 %)	10 (34,5 %)	5 (25,0 %)	8 (29,6 %)	5 (19,2 %)
З високим ризиком для життя	16 (62,5 %)	7 (63,6 %)	15 (51,7 %)	8 (40,0 %)	19 (70,4 %)	20 (76,9 %)

Враховуючи, що серед хворих, у яких відсутня метаболічна компенсація ЦД1, найчастіше спостерігається розвиток діабетичних ускладнень, в подальшому ми провели аналіз наявності у дітей груп спостереження хронічних ускладнень ЦД1.

Хронічні ускладнення ЦД1 були встановлені у 97 (70,8 %) дітей, що знаходилися під спостереженням (табл. 2.4), частота яких збільшувалася зі збільшенням тривалості. Найчастіше мали місце ліподистрофія (45,99 %), хайропатія (35,03 %), периферична полінейропатія (19,70 %) та діабетична нефропатія (10,21 %). В поодиноких випадках було діагностовано діабетичний гепатоз (3,64 %) та ліпоїдний некробіоз (1,45 %), які реєструвалися у пацієнтів з тривалим перебігом ЦД1. Звертало на себе увагу формування пізніх ускладнень, таких як ліподистрофія та хайропатія, вже на першому році перебігу ЦД1. У 1 (2,86 %) дитини з 1 групи, у якої ЦД1 перебігав на тлі глікемічного контролю з високим ризиком для життя, розвинулася діабетична нефропатія.

На першому році захворювання 4 (11,43 %) пацієнти мали одночасно 2 ускладнення, а саме: гіпертрофічну ліподистрофію та діабетичну хайропатію.

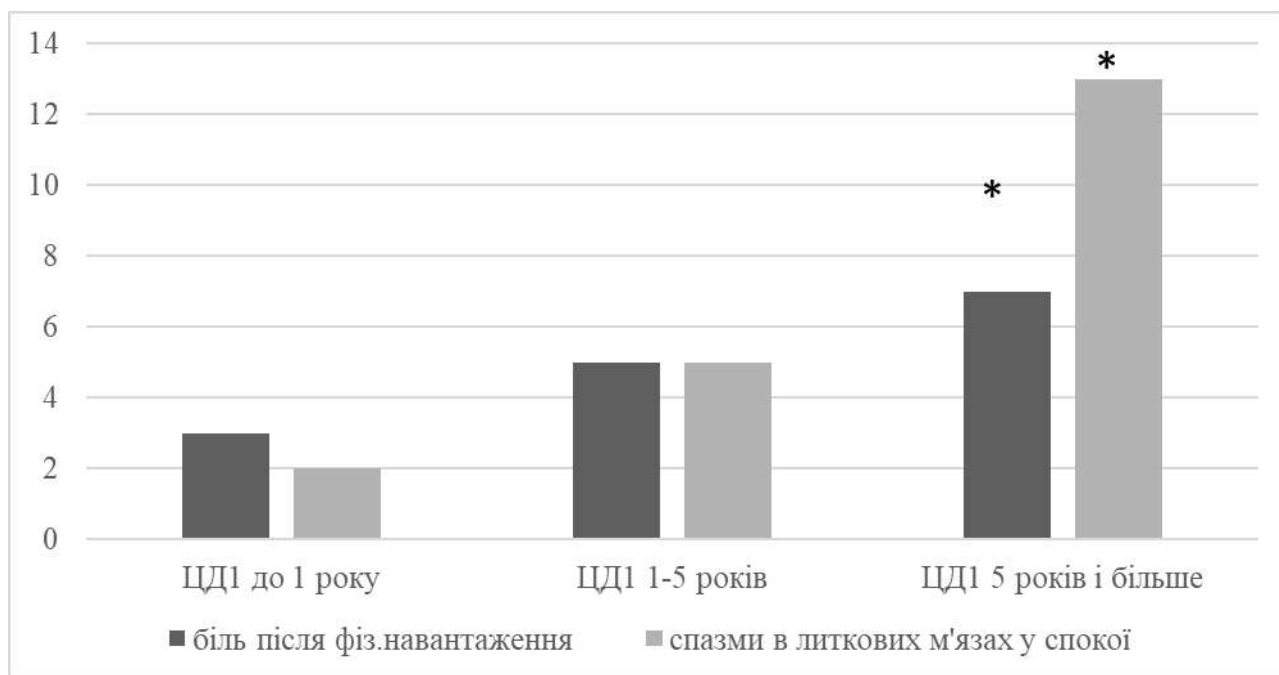
Таблиця 2.4 – Ускладнення у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання

Група дослідження	Ліподистрофія		Хайропатія		Периферична полінейропатія		Нефропатія		Ліпоїдний некробіоз		Діабетичний гепатоз	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 група n=35	6	17,14	6	17,14	-	-	1	2,86	-	-	-	-
2 група n=49	27	55,10	16	32,65	5	10,20	5	10,20	-	-	-	-
3 група n=53	30	56,60	26	49,06	22	41,51	8	15,09	2	3,77	5	9,43
Всього n= 137	63	45,99	48	35,03	27	19,70	14	10,21	2	1,45	5	3,64

Починаючи з 2 року захворювання, вже 13 (26,53 %) пацієнтів мали одночасно 2, а 1 (4,9 %) дитина – 3 пізніх ускладнення ЦД1. В групі 3 переважала комбінація з 3 пізніх ускладнень (15 (28,30 %) дітей, 9 (16,98 %) пацієнтів мали 2 ускладнення захворювання (ліподистрофія та хайропатія або ліподистрофія та периферична полінейропатія). Комбінація з 4 та 5 хронічних ускладнень цукрового діабету була діагностована у 2 (10,60 %) пацієнтів з тривалістю перебігу захворювання понад 5 років та глікемічним контролем з високим ризиком для життя.

При зборі скарг особлива увага приділялася скаргам з боку м'язової системи. Серед скарг, що могли вказувати на порушення з боку м'язової системи у дітей, переважали скарги на біль у ногах після інтенсивного фізичного навантаження (10,9 %) та на спазми в литкових м'язах (14,5 %). Зі збільшенням

тривалості перебігу ЦД1 відбувалося збільшення кількості пацієнтів з даними скаргами (рис. 2.3).



Примітка. \* – достовірна ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з показниками групи 1.

Рисунок 2.5 – Скарги з боку м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості перебігу захворювання.

Якщо на першому році захворювання на болі в ногах та спазми в литкових м'язах скаржились 5 (3,64 %) пацієнтів, то, починаючи з другого року захворювання, кількість пацієнтів збільшилась до 10 (7,30 %). При тривалості перебігу ЦД1 5 і більше років у 20 (14,60 %) дітей відмічались скарги на спазми в литкових м'язах у стані спокою, а також на болі в ногах, що пов'язані з фізичним навантаженням середньої інтенсивності, які з'являються не рідше 1 разу на тиждень.

При об'єктивному огляді у всіх дітей визначалася фізіологічна хода, ступінь розвитку скелетної мускулатури у 92 (68,61 %) пацієнтів був середній з помірно вираженим рельєфом та у 43 (31,39 %) дітей слабкий. Пальпація м'язів у всіх дітей була безболісною. Асиметрії м'язів або м'язової деформації не було в жодному випадку.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що індекс



маси тіла (ІМТ) у всіх групах дослідження не мав статистичної різниці та відповідав віковій нормі (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Показники індексу скелетної мускулатури та відсотку жиру в організмі у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання (M±m)

Показник	Група 1 n=35	Група 2 n=41	Група 3 n=53	Контрольна група, n=41
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	19,36±0,55	20,50±0,44	20,29±0,43	19,83±0,59
Індекс скелетної мускулатури, %	81,3±1,06	77,67±1,07 <sup>1</sup>	77,26±1,05 <sup>1,2</sup>	81,79±1,07
% жиру в організмі (ВЖ), %	16,85±1,04	19,17±0,9 <sup>1</sup>	20,31±0,79 <sup>1,2</sup>	16,36±1,03
Жирова маса / м'язова маса, (ЖМТ/ММ) ум.од	0,22±0,02	0,25±0,01 <sup>1</sup>	0,26±0,01 <sup>1</sup>	0,20±0,02

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна (p<0,05) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup> - достовірна (p<0,05) різниця в порівнянні з відповідним показником 1 групи.

В той же час оцінка м'язової маси у дітей, хворих на ЦД1, показала, що в динаміці захворювання відбувалося поступове її зменшення відносно вікової норми, про що свідчило достовірне зниження індексу скелетної мускулатури (ІСМ) (p<0,05) в групі хворих з тривалістю захворювання понад 5 років відносно як показників контрольної групи, так і показників пацієнтів групи 1. Якщо показник ІСМ в 1-й та 2-й групах хворих статистично не відрізнявся від значень контрольної групи, то після 5 років від дебюту захворювання відбувалося його зниження в середньому на 5 %. Поряд зі зменшенням м'язової маси у дітей, хворих на ЦД1, відбувалося збільшення жирової маси, що підтверджувалося

більш високим відсотком жирової маси зі збільшенням тривалості ЦД1. На користь перерозподілу компонентного складу тіла у вигляді зменшення питомої ваги м'язової маси на тлі відносного збільшення жирового компоненту свідчило також підвищення в динаміці захворювання співвідношення «жирова маса/м'язова маса» (ЖМТ/ММ) ( $p<0,05$ ) в порівнянні з показником контрольної групи.

Враховуючи, що м'язова система грає особливу роль в обміні глюкози, ми провели оцінку індексу скелетної мускулатури в залежності від стану глікемічного контролю (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Показники індексу скелетної мускулатури та відсотку жиру в організмі у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану глікемічного контролю ( $M\pm m$ )

Показник	Група I n=21	Група II n=32	Група III n=84	Контрольна група, n=41
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	19,77±0,66	19,65±0,56	20,20±0,31	19,83±0,59
Індекс скелетної мускулатури, %	81,06±1,22	78,22±1,69	77,59±0,7 <sup>1 2</sup>	81,79±1,07
% жиру в організмі (ВЖ), %	17,74±1,13	18,73±0,98 <sup>1</sup>	19,24±0,71 <sup>1 2</sup>	16,36±1,03
Жирова маса / м'язова маса, (ЖМТ/ММ) ум.од	0,22±0,02	0,23±0,02 <sup>1</sup>	0,26±0,01 <sup>1</sup>	0,20±0,02

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p<0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup> - достовірна ( $p<0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником групи 1.

Встановлено, що у дітей з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем значення ІСМ статистично не відрізнялися від показників контрольної групи. При погіршенні стану глікемічного контролю відбувалося поступове зниження даного показника, найнижчі значення якого спостерігалися у хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя. Відповідно, зі зменшенням м'язової маси відбувалося збільшення жирової маси та відсотку жиру в організмі

(табл. 2.6).

Аналіз даних в залежності від статі дитини показав, що серед дівчаток як контрольної групи, так і хворих на ЦД1, ІСМ був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), а ВЖ, відповідно, вищим за аналогічні показники у хлопців (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Показники індексу скелетної мускулатури та відсотку жиру в організмі у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі ( $M \pm m$ )

Показник	Група спостереження		Контрольна група	
	хлопці	дівчата	хлопці	дівчата
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	19,49±0,3	21,22±0,44	19,45±0,81	20,31±0,85
Індекс скелетної мускулатури, %	80,11±0,8 <sup>1</sup>	75,32±0,83 <sup>1,2</sup>	83,51±1,35	78,54±1,24 <sup>2</sup>
% жиру в організмі (ВЖ), %	15,86±0,51	23,27±0,67 <sup>1,2</sup>	14,38±1,21	20,14±1,37 <sup>2</sup>
Жирова маса / м'язова маса, (ЖМТ/ММ) ум.од	0,20±0,01 <sup>1</sup>	0,32±0,01 <sup>1,2</sup>	0,16±0,01	0,28±0,02 <sup>2</sup>

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником однойменної групи між статями.

При аналізі значень ІСМ у дітей, хворих на ЦД1, в залежності від статі, в порівнянні з його показниками контрольної групи, визначено, що у хворих на ЦД1 дітей, як у хлопців, так і в дівчат, ІСМ був достовірно нижчим за аналогічний показник дітей контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Щодо показника відсотку жиру в організмі, то достовірно вищим даний показник, в порівнянні з групою контролю, був серед дівчат групи спостереження ( $p < 0,05$ ), в той час як у хлопців, хворих на ЦД1, відсоток жиру в організмі відповідав значенням контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Водночас, при співвідношенні ЖМТ/ММ встановлено достовірно підвищення даного показника серед дітей, хворих на

ЦД1, як в групі дівчат, так і в групі хлопців, в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Різниці між показниками індексу маси тіла в жодній з груп не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Основні біохімічні показники, отримані в процесі обстеження дітей, хворих на ЦД1, наведено в таблиці 2.8.

Проведена оцінка отриманих даних показала достовірне зниження рівня загального білка у всіх групах дітей, хворих на ЦД1, але його значення були в межах референтних показників. Аналіз рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), яка вважається потенційним маркером м'язової діяльності [149], показав достовірне збільшення активності даного ферменту у дітей 1-ї групи (табл. 2.7). А в дітей 2-ї та 3-ї груп рівень ЛДГ в сироватці крові статистично не відрізнявся від показників групи контролю. У дітей, хворих на ЦД1, був виявлений достовірно високий рівень активності креатинкінази (КК) - ключового ферменту біосинтезу макроергічного субстрату креатинфосфату, який виступає маркером ураження м'язової тканини [149]. Максимальний рівень активності КК відзначався серед дітей з тривалістю ЦД1 до 1 року, що в 3 рази вище відповідного показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Надалі в динаміці захворювання відзначалося зниження активності КК, проте її рівень серед дітей 2-ї та 3-ї груп залишався в 1,5 рази вище в порівнянні з аналогічним показником групи контролю ( $p < 0,05$ ). Також відмічалось статистично значуще збільшення індексу ураження м'язової тканини, який визначався як співвідношення КК/АсАТ, майже у 2 рази в усіх групах спостереження в порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

Також в групі дітей, хворих на ЦД1, було встановлено відхилення показників жирового обміну від їх значень в контрольній групі.

Якщо в групі дітей з тривалістю захворювання до 1 року вміст холестерину та тригліцеридів відповідав значенням контрольної групи, то у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп спостерігалось вірогідне збільшення їх вмісту в сироватці крові ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.8 – Основні біохімічні показники дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (M±m)

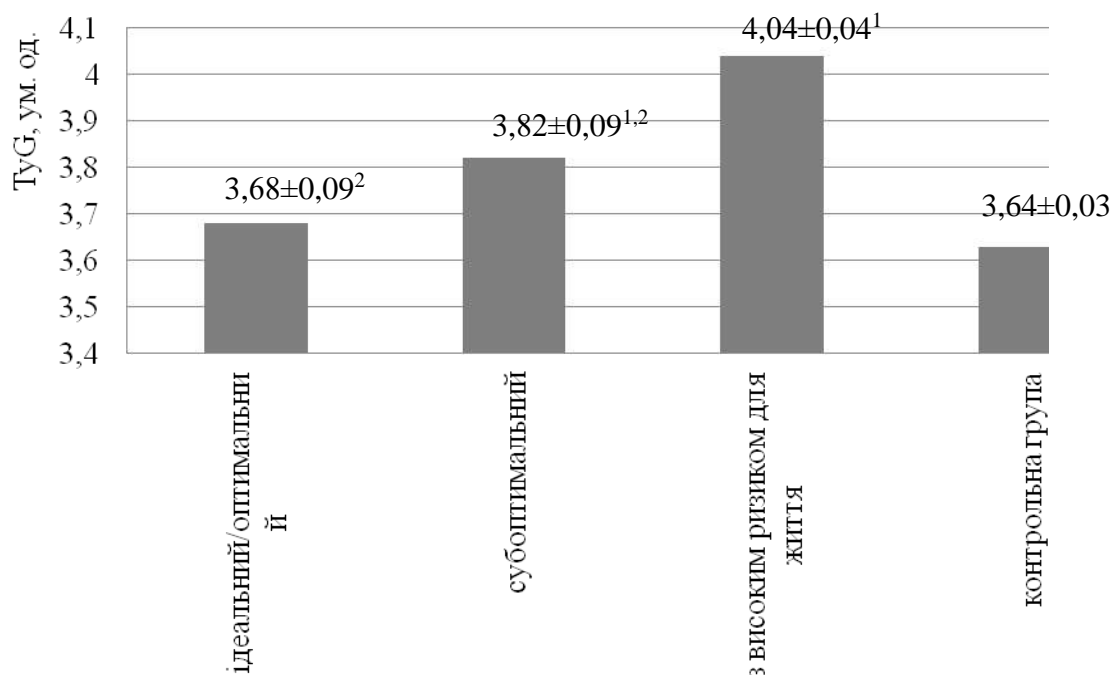
Показник	1 група, n=35	2 група, n=41	3 група, n=53	Контрольна група, n=41
Загальний білок, г/л	64,34±1,19 <sup>1</sup>	66,92±0,89 <sup>1</sup>	65,68±0,81 <sup>1</sup>	70,95±0,73
Креатинін, мкмоль/л	70,73±2,14	70,75±1,81	70,60±2,41	76,74±2,66
Сечовина, ммоль/л	4,16±0,31	4,35±0,17	4,13±0,19	3,98±0,17
Амілаза, ммоль/л	67,78±15,90	47,15±4,54	45,49±2,60	46,13±2,49
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,65±1,41	10,30±0,63	10,40 ±0,65	11,96±0,91
Тимолова проба, од.С-Н	1,36±0,93	1,48±0,17	1,37±0,12	1,47±0,16
АсАт, Од/л	22,24±1,21	23,38±2,63	21,68±1,07	23,05±1,17
АлАт, Од/л	16,28±1,18	14,30±0,96	15,59±1,31	16,39±3,36
ГГТ	19,97±2,57	21,23±1,08	23,14±1,88	19,95±0,928
ЛДГ	312,53±24,13 <sup>1</sup>	301,51±17,24	300,74±19,99	292,71±13,86
Натрій, ммоль/л	137,77±0,53	137,37±0,56	137,60±0,43	138,56±0,36
Калій, ммоль/л	4,33±0,12	4,59±0,07	4,49±0,08	4,52±0,06
Холестерин, ммоль/л	4,28±0,12	4,74±0,20 <sup>1</sup>	4,64±0,14 <sup>1</sup>	4,14±0,12
Тригліцериди, мкмоль/л	0,94±0,07	1,29±0,09 <sup>1</sup>	1,28±0,10 <sup>1</sup>	0,90±0,06
ТyG, ум.од.	3,90±0,07 <sup>1</sup>	3,86±0,08 <sup>1</sup>	4,02±0,05 <sup>1</sup>	3,64±0,03
Глюкоза, ммоль/л	9,28±0,81	7,83±0,60	8,83±0,46	4,93±0,05
Креатинкіназа, U/l	154,65±38,18 <sup>1</sup>	74,60±4,40 <sup>1</sup>	89,39±9,40 <sup>1</sup>	56,57±6,57
КК/АсАт, ум.од.	6,27±1,47 <sup>1</sup>	3,89±0,26 <sup>1</sup>	4,58±0,43 <sup>1</sup>	2,76±0,28

Примітка. <sup>1</sup> – достовірна (p<0,05) в порівнянні з показниками контрольної групи.

Звертало на себе увагу збільшення тригліцерид-глюкозного індексу (ТyG) у дітей, хворих на ЦД1, починаючи вже з першого року захворювання, в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи, що поряд зі збільшенням вмісту тригліцеридів може вказувати на формування

інсулінорезистентності, що може відбуватися на тлі несприятливого глікемічного контролю.

Оцінка показника TuG в групах дослідження в залежності від стану глікемічного контролю виявила, що у дітей, хворих на ЦД1, при відсутності оптимального глікемічного контролю спостерігалось достовірне його підвищення в порівнянні з показником контрольної групи (рис. 2.4).

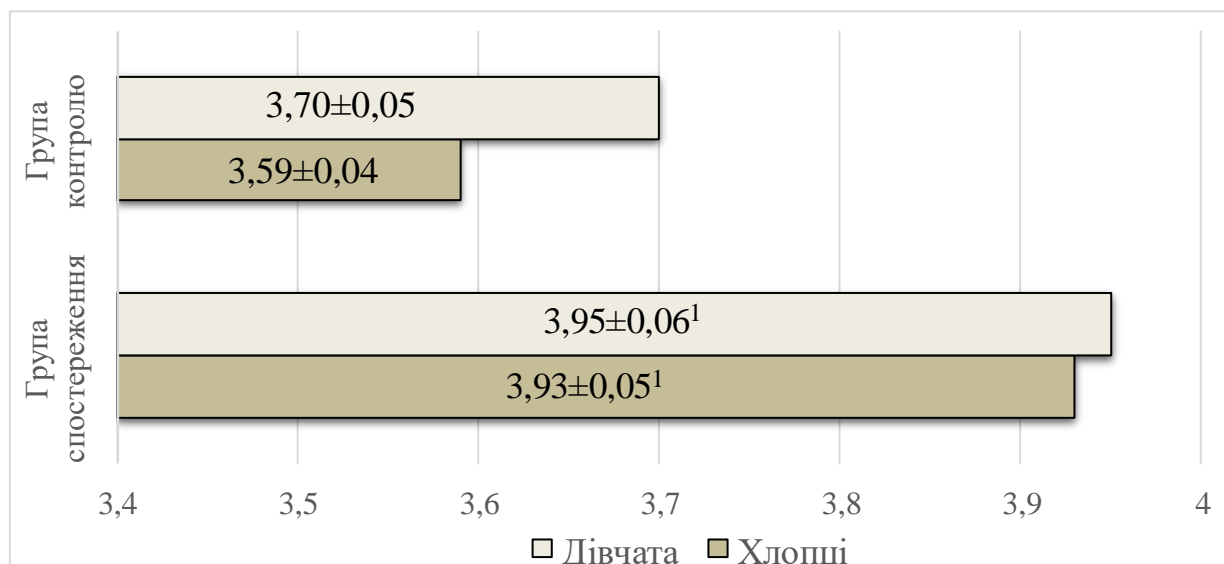


Примітка. <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником контрольної групи;  
<sup>2</sup> –  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником 3 групи.

Рисунок 2.6 – Значення тригліцерид-глюкозного індексу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю ( $M \pm m$ ).

Найбільш високі значення TuG було відмічено в групі пацієнтів, у яких мав місце глікемічний контроль з високим ризиком для життя.

Враховуючи статистично достовірну різницю між показниками відсоткового вмісту жиру в організмі у дівчат та хлопців (табл.2.7) та виходячи з вірогідної ролі жирової тканини у розвитку та підтримці інсулінорезистентності, був проведений аналіз TuG в залежності від статі серед дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (рис. 2.5).



Примітка. <sup>1</sup> – достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 2.7 – Значення тригліцерид-глюкозного індексу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі (M±m).

За результатами проведеного аналізу було встановлено достовірно вищі показники TuG серед дітей, хворих на ЦД1, обох статей в порівнянні з його значеннями в контрольній групі. Проте статистично значущої різниці між значеннями TuG у дівчат та хлопців не виявлено.

### Висновки розділу

Таким чином, отримані дані свідчать, що підліткам, які хворіють на інсулінозалежний цукровий діабет, властивий ранній розвиток діабетичних ускладнень, в тому числі і з боку м'язової системи, частота яких зростає в міру збільшення тривалості захворювання. У дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, спостерігалось поступове зниження м'язової маси, статистично значущі відмінності якої спостерігалися після 5 року перебігу цукрового діабету 1 типу. При цьому у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, відбувалося підвищення співвідношення між жировою та м'язовою тканиною при відсутності збільшення індексу маси тіла. Відсутність метаболічної компенсації призводила до змін білково-ліпідного обміну з подальшим формуванням інсулінорезистентності. Виявлені зміни у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, відбувалися на фоні

підвищення активності креатинкінази та збільшення індексу ураження м'язової тканини. Водночас відсутність або мінімальна кількість ускладнень з боку м'язової системи, недостатність фізикальних даних, які могли б свідчити про раннє виникнення ускладнень з боку м'язової системи, потребують розробки більш ефективних та інформативних методів їх діагностики на доклінічному етапі та удосконалення профілактичних заходів для запобігання їх виникнення та прогресування.

Матеріали розділу відображені у наукових працях [171-173].



## РОЗДІЛ 3

### МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Порушення функціонального стану м'язової системи, в тому числі зниження сили м'язів та підвищена стомлюваність, часто спостерігається у підлітків, хворих на ЦД1, і не лише погіршує якість життя пацієнтів, а й обумовлює підвищення ризику фізичної непрацездатності та розвиток діабетичної міопатії надалі [61, 174-175]. Саме тому наступним етапом нашої роботи було проведення низки тестів для визначення функціонального стану скелетних м'язів.

#### **3.1 Стан м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за даними функціональних проб**

##### **3.1.1 Оцінка сили м'язів та стану стато-кінетичної системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу**

За даними мануального м'язового тесту (ММТ) Ловетта, перші ознаки втрати м'язової сили груп м'язів розгиначів і згиначів, як нижніх, так і верхніх кінцівок у хворих на ЦД1 були відмічені вже наприкінці першого року захворювання. При збільшенні тривалості захворювання вказані зміни прогресували ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ) і набували статистичної значущості (табл. 3.1).

Якщо в контрольній групі за даними тесту Ловетта нормальна сила м'язів кінцівок визначалася у 93,9 % дітей, то серед пацієнтів 1 групи таких дітей було 73,4 %, а в 2-й та 3-й групах хворих на ЦД1 лише, відповідно, у 23,0 % та 12,2 % дітей визначалася нормальна м'язова сила ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що окрім тривалості захворювання на м'язову силу впливав стан глікемічного контролю ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ). Показники ММТ за Ловетом в залежності від глікемічного контролю відображені на рисунку 3.1 та 3.2. Встановлено, що в групі пацієнтів з оптимальним/ідеальним глікемічним контролем показники ММТ як передньої, так і задньої групи м'язів стегна, хоча і мали тенденцію до зниження, але статистично не відрізнялися від аналогічних

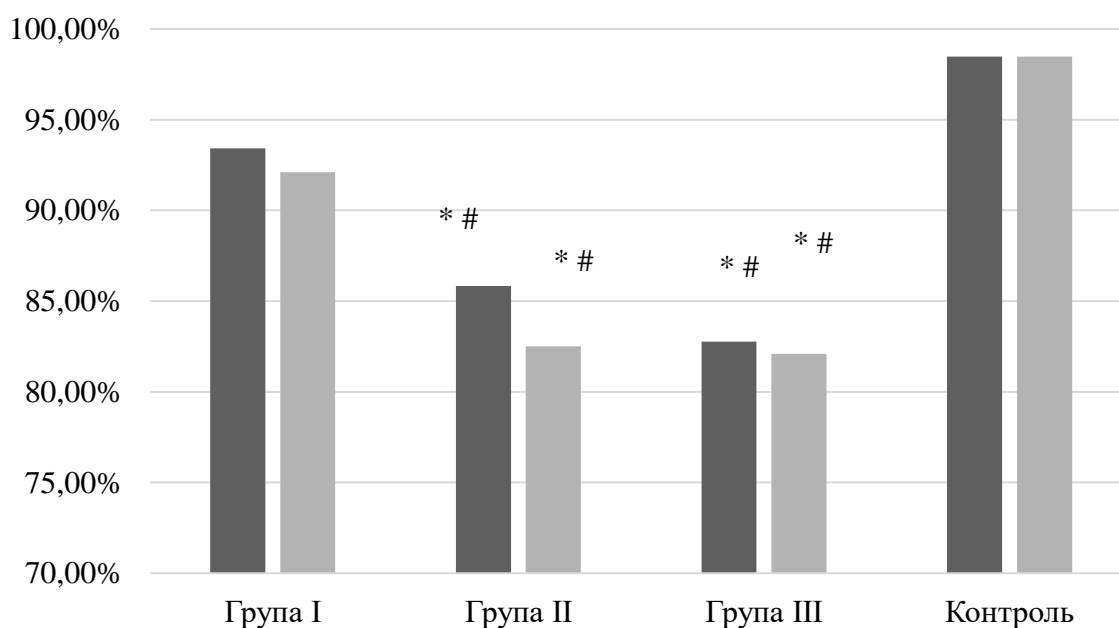
показників групи контролю і становили  $93,42 \pm 2,59$  % та  $92,11 \pm 2,74$  % проти  $98,48 \pm 1,05$  % та  $98,22 \pm 1,05$  %, відповідно ( $p > 0,05$ ). В подальшому, при погіршенні стану глікемічного контролю, відбувалося зниження м'язової сили як передньої, так і задньої групи м'язів стегна.

Таблиця 3.1 – Показники м'язової сили у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання ( $M \pm m$ )

Показник	Група 1 n=35	Група 2 n=49	Група 3 n=53	Контрольна група, n=41
ММТ: стегно передня група м'язів, %	$93,48 \pm 2,82$	$87,78 \pm 2,04^1$	$76,04 \pm 2,81^{1,2}$	$98,48 \pm 1,05$
ММТ: стегно задня група м'язів, %	$90,22 \pm 3,42^1$	$86,11 \pm 2,18^1$	$76,04 \pm 2,37^{1,2}$	$98,22 \pm 1,05$
ММТ: плече передня група м'язів, %	$94,57 \pm 2,20^1$	$76,62 \pm 4,30^{1,2}$	$78,13 \pm 3,13^{1,2}$	$99,70 \pm 0,30$
ММТ: плече задня група м'язів, %	$94,57 \pm 2,70$	$83,44 \pm 3,01^{1,2}$	$77,08 \pm 3,34^{1,2}$	$99,24 \pm 0,76$

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником групи 1. ММТ-мануальний м'язовий тест Ловетта.

В групі дітей з субоптимальним глікемічним контролем дані показники становили  $85,83 \pm 2,3$  % при проведенні ММТ за Ловеттом для передньої групи м'язів стегна та  $82,50 \pm 2,44$  % - для задньої групи м'язів стегна, і були достовірно нижчими в порівнянні з аналогічними показниками не лише контрольної групи, а й групи дітей з оптимальним/ідеальним глікемічним контролем. Найнижчі показники м'язової сили нижніх кінцівок спостерігались у дітей з глікемічним контролем з високим ризиком для життя і становили для передньої групи м'язів стегна  $82,77 \pm 1,86$  %, а для задньої групи м'язів стегна  $82,09 \pm 1,83$  %, що на 17 % менше за аналогічні показники групи контролю (рис 3.1).



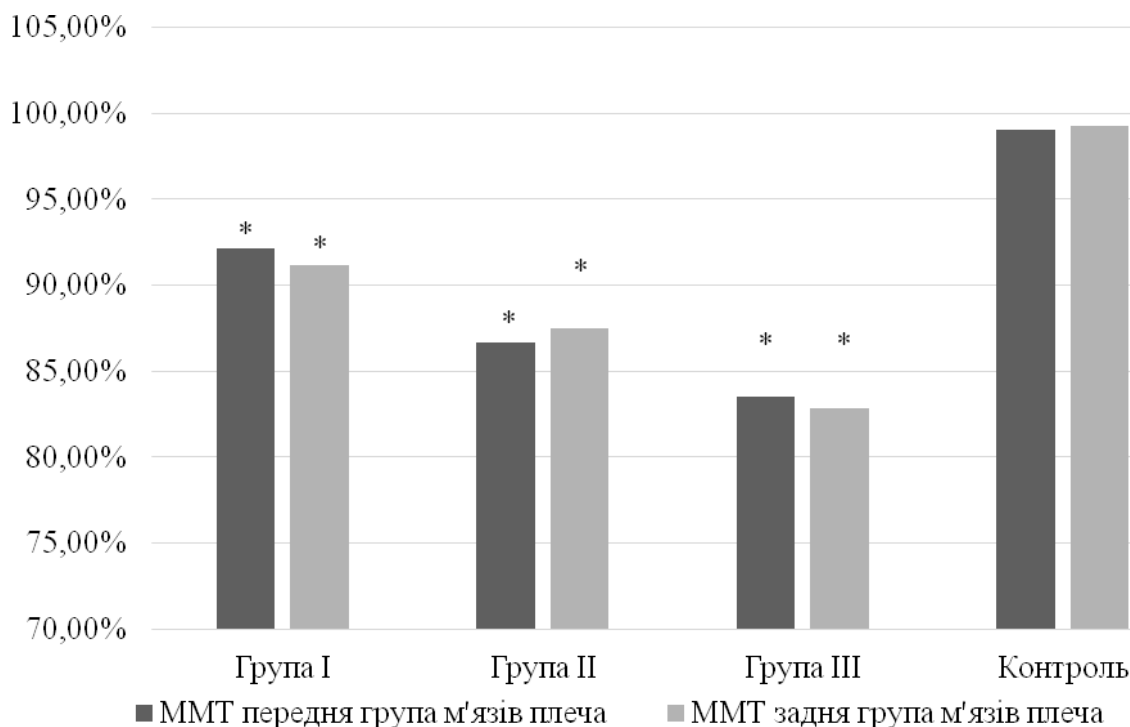
Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю. Група II – субоптимальний рівень глікемічного контролю. Група III – рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя. ММТ-мануальний м'язовий тест Ловетта. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; # - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником групи I.

Рисунок 3.1 – Показники м'язової сили нижніх кінцівок у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю.

При мануальному визначенні сили м'язів верхніх кінцівок було виявлено, що незалежно від рівня глікемічного контролю ММТ за Ловеттом був достовірно нижчим у всіх групах в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи (рис. 3.2).

Так, показники ММТ передньої та задньої групи м'язів плеча у пацієнтів з ідеальним/оптимальним рівнем глікемічного контролю склали  $92,19 \pm 2,99$  % та  $91,18 \pm 2,99$  %, відповідно, що на 7,5-8,0 % менше за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

З погіршенням глікемічного контролю, як і у випадку з нижніми кінцівками, відбувалося подальше зниження сили м'язів верхніх кінцівок.



Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю. Група II – субоптимальний рівень глікемічного контролю. Група III – рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи

Рисунок 3.2 – Показники м'язової сили верхніх кінцівок у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю.

Так, в групі пацієнтів з субоптимальним глікемічним контролем показники ММТ для передньої групи м'язів плеча був нижчим відносно показника контрольної групи на 13 %, для задньої групи м'язів плеча – на 12 %, і склали, відповідно,  $86,66 \pm 2,31$  % та –  $87,5 \pm 2,31$  % ( $p < 0,05$ ). Найгірші результати ММТ відзначалися у групі дітей, у яких визначався рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя (показник для передньої групи м'язів плеча дорівнював  $83,49 \pm 1,98$  %, для задньої групи м'язів плеча –  $82,84 \pm 2,17$  %), що було достовірно нижчим не тільки за показники контрольної групи, але й в порівнянні з відповідними значеннями групи хворих з ідеальним/оптимальним рівнем глікемічного контролю ( $p < 0,05$ ). Звертав на себе увагу також той факт, що зниження м'язової сили у хворих на ЦД1 також відбувалося при збільшенні

добової дози інсуліну ( $r = -0,34, p < 0,05$ ).

При аналізі даних ММТ за Ловеттом в залежності від статі дитини було відмічено достовірне зниження сили м'язів як серед хлопців, так і серед дівчат в порівнянні з групою контролю. Отримані дані представлено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Показники м'язової сили у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі ( $M \pm m$ )

Показник	Група спостереження n=137		Контрольна група, n=41	
	Хлопці n=80	Дівчата n=57	Хлопці n=24	Дівчата n=17
ММТ: стегно передня група м'язів, %	86,81±1,71 <sup>1</sup>	82,84±2,16 <sup>1</sup>	98,68±1,32	96,67±2,27
ММТ: стегно задня група м'язів, %	85,76±1,77 <sup>1</sup>	80,88±2,05 <sup>1</sup>	98,68±1,32	96,67±2,27
ММТ: плече передня група м'язів, %	82,76±1,77 <sup>1</sup>	82,41±2,42 <sup>1</sup>	98,68±1,32	98,44±1,56
ММТ: плече задня група м'язів, %	86,53±2,28 <sup>1</sup>	82,35±1,89 <sup>1</sup>	98,68±1,32	98,33±1,67

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; ММТ-мануальний м'язовий тест Ловетта.

При цьому статистичної різниці між дітьми різної статі, як в групі хворих на ЦД1, так і в групі контролю, не отримано ( $p > 0,05$ ).

За результатами оцінки стато-кінетичної системи встановлено, що у більшості дітей, хворих на ЦД1, відзначалося порушення функції рівноваги, що підтверджувалося наявністю вірогідно гірших показників при виконанні проб на рівновагу в порівнянні зі значеннями контрольної групи (табл. 3.3).

При виконанні проби «тандем» із закритими очима та проби на носках як з відкритими, так і з закритими очима погіршення функції рівноваги у дітей, хворих на ЦД1, спостерігалось вже на першому році захворювання. Водночас, за результатами показників проби «тандем» з відкритими очима не було виявлено відмінностей у хворих на цукровий діабет в порівнянні з групою контролю, що можна пояснити більш «простим» виконанням зазначеної проби.

Таблиця 3.3 – Показники виконання проб на рівновагу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання (Me(Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>))

Показник	Група 1 n=35	Група 2 n=49	Група 3 n=53	Контрольна група, n=41
Проба «тандем» з відкритими очима, с.	20,0 (20,0;20,0)	20,0 (18,0;20,0)	19,0 (15,0;20,0)	20,0 (20,0;20,0)
Проба «тандем» із закритими очима, с.	10,0 (7,50;13,0) <sup>1</sup>	10,0 (8,0;13,00) <sup>1</sup>	9,0 (7,0;10,00) <sup>1</sup>	14,0 (12,0;15,0)
Проба на носках з відкритими очима, с.	10,0 (9,0;12,50) <sup>1</sup>	10,0 (8,00;11,0); <sup>1</sup>	10,0 (7,00;10,0) <sup>1</sup>	15,0 (11,50;15,0)
Проба на носках із закритими очима с.	3,0 (2,0;4,0) <sup>1</sup>	3,0 (2,0;4,0) <sup>1</sup>	2,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	8,0 (4,0;9,0)

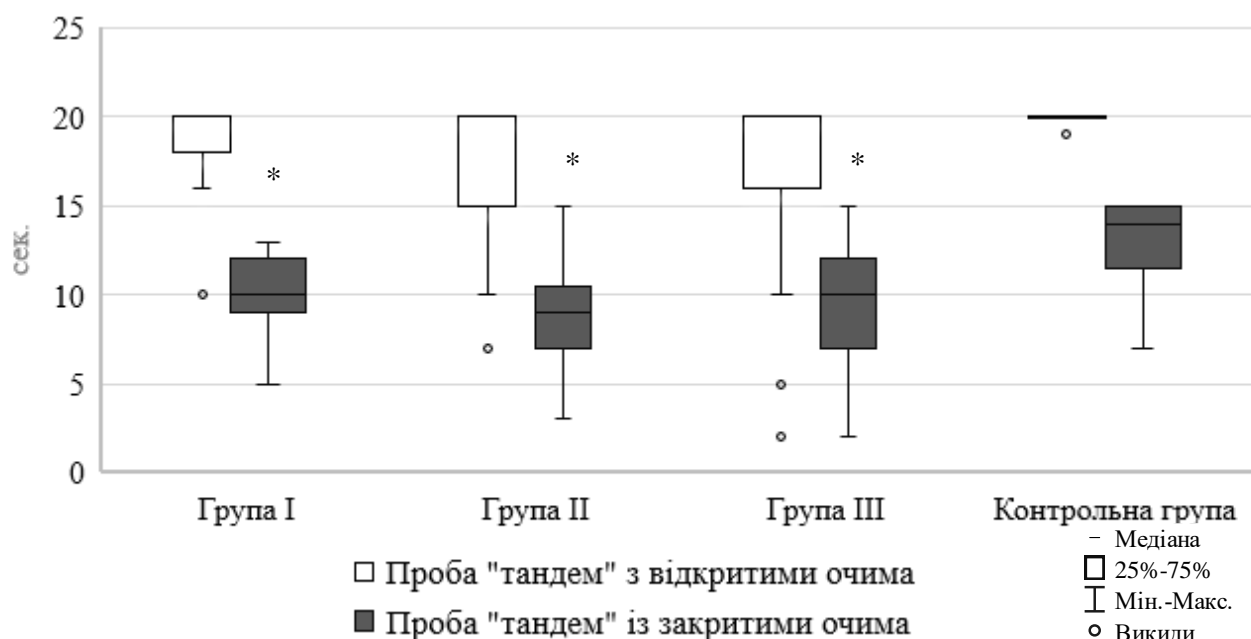
Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Аналогічні дані були нами отримані при аналізі показників проб на рівновагу в залежності від глікемічного контролю (рис. 3.3 та 3.4).

У всіх групах спостереження кращі результати були отримані при виконанні проб із відкритими очима. В той же час, у пацієнтів з незадовільним глікемічним контролем спостерігалось погіршення результатів проб на рівновагу ( $p < 0,05$ ). Вірогідно нижчі значення проби «тандем» із закритими очима та проби на носках в обох варіантах були відмічені у 94 % дітей групи спостереження.

Проте, якщо при виконанні проби «тандем» із закритими очима результати виконання проб були знижені в середньому в 1,5 раза в порівнянні з показниками контрольної групи і склали у дітей з ідеальним/оптимальним рівнем глікемічного контролю 10,0 (9,5;11,5) с, при субоптимальному глікемічному контролі – 9,0 (7,0;10,0) с та 10,0 (7,25;12,0) с - в групі пацієнтів з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, то результати проби на носках із закритими очима у хворих на ЦД1 навіть при ідеальному/оптимальному рівні глікемічного

контролю становили 3,0 (2,0;3,0) с, що в 2,6 раза нижче за аналогічний показник групи контролю - 8,0 (4,0;9,0) с ( $p<0,05$ ).

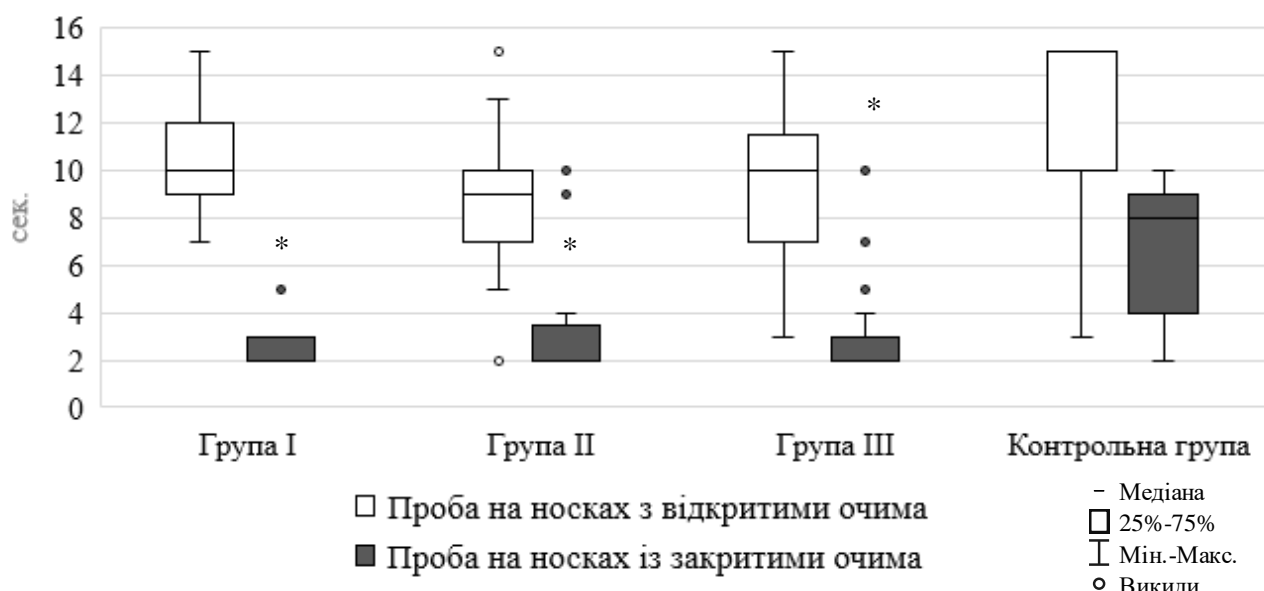


Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю. Група II – субоптимальний рівень глікемічного контролю. Група III – рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p<0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.3 – Показники виконання проби «тандем» з відкритими та закритими очима у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю.

При погіршенні стану глікемічного контролю відбувалося подальше зниження показників даної проби, які склали як при субоптимальному, так і при глікемічному контролі з високим ризиком для життя 2,0 (2,0;3,0) с.

Нами не було встановлено статистичної відмінності показників проб на рівновагу в залежності від статі (табл. 3.4). Показники проб на рівновагу, за виключенням результатів проби «тандем» з відкритими очима, як серед дівчат, так і серед хлопців, хворих на ЦД1, були достовірно нижчими відносно аналогічних показників контрольної групи ( $p<0,05$ ).



Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю. Група II – субоптимальний рівень глікемічного контролю. Група III – рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.4 – Показники виконання проби на носках з відкритими та закритими очима у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю.

Таблиця 3.4 – Показники виконання проб на рівновагу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі (Me(Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>))

Показник	Група спостереження n=137		Контрольна група, n=41	
	Хлопці n=80	Дівчата n=57	Хлопці n=24	Дівчата n=17
Проба «тандем» з відкритими очима, с.	20,0 (18,0;20,0)	20,0 (15,0;20,0)	20,0 (20,0;20,0)	20,0 (20,0;20,0)
Проба «тандем» із закритими очима, с.	10,0 (8,0;12,0) <sup>1</sup>	10,0 (7,0;12,0) <sup>1</sup>	13,5 (12,0;14,75)	15,0 (13,0;15,0)
Проба на носках з відкритими очима, с.	10,0 (8,0;12,0) <sup>1</sup>	10,0 (7,0;10,0) <sup>1</sup>	14,5 (12,25;15,0)	15,0 (13,0;15,00)
Проба на носках із закритими очима, с.	2,0 (3,0;3,5) <sub>1</sub>	2,0 (2,0;3,0) <sup>1</sup>	7,0 (5,0;8,0)	8,0 (5,50;9,0)

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.



### 3.1.2 Оцінка статичної витривалості скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Наступним кроком нашого дослідження функціональності м'язової системи стало визначення статичної витривалості скелетної мускулатури.

За даними проведених проб на статичну витривалість груп м'язів, що досліджувалися, встановлено, що у дітей, хворих на ЦД1, незалежно від тривалості захворювання спостерігалось погіршення здатності максимально утримувати задану позу, що призводило до статистично значущого зниження загальної статичної витривалості в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники статичної витривалості скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання (Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>))

Група м'язів	Група 1 n=35	Група 2 n=49	Група 3 n=53	Контрольна група, n=41
М'язи згиначі шії, с.	40,50 (30,00;51,75) <sup>1</sup>	39,00 (32,25;49,50) <sup>1</sup>	31,50 (21,75;46,00) <sup>1,2</sup>	63,50 (58,75;120,00)
М'язи черевного пресу, с.	17,50 (13,50;21,00) <sup>1</sup>	21,00 (16,00;26,00) <sup>1</sup>	17,50 (12,00;22,75) <sup>1</sup>	45,50 (45,00;49,00)
М'язи розгиначі спини, с.	25,50 (20,00;30,25) <sup>1</sup>	21,50 (12,00;30,00) <sup>1</sup>	19,00 (14,75;24,25) <sup>1</sup>	39,50 (30,00;42,00)
Сідничі м'язи лівої нижньої кінцівки, с.	35,00 (26,00;48,25) <sup>1</sup>	31,00 (20,75;42,75) <sup>1</sup>	32,00 (20,00;44,25) <sup>1</sup>	40,00 (31,00;53,00)
Сідничі м'язи правої нижньої кінцівки, с.	37,50 (23,25;50,00) <sup>1</sup>	33,00 (24,75;42,50) <sup>1</sup>	35,00 (20,00;47,50) <sup>1</sup>	42,00 (32,00;52,00)
Загальна статична витривалість с.	163,00 (145,0;203,75) <sup>1</sup>	155,00 (132,50;165,00) <sup>1</sup>	119,0 (98,0;162,0) <sup>1,2</sup>	249,0 (218,0;274,0)
Показник якості м'язів, ум.од.	2,01 (1,66;2,58) <sup>1</sup>	1,95 (1,61;2,13) <sup>1</sup>	1,63 (1,33;2,12) <sup>1,2</sup>	3,04 (2,61;3,24)

Примітка. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником групи 2.

Найгіршу витривалість продемонстрували м'язи черевного пресу, яка була знижена відносно показників контрольної групи в 2,5 - 2,9 раза.

Слід відзначити, що зі збільшенням тривалості захворювання відбувалося подальше погіршення загальної статичної витривалості м'язів за рахунок згиначів ший. Якщо на першому році захворювання витривалість даної групи м'язів була знижена в 1,6 раза в порівнянні з показниками контрольної групи, то при тривалому перебігу ЦД1 (група 3) даний показник не тільки статистично відрізнявся від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ), але й був в 1,3 раза меншим, аніж аналогічний показник в групі 1 ( $p < 0,05$ ). Звертало на себе увагу, що, починаючи вже з першого року захворювання, окрім змін статичної витривалості м'язів у хворих на ЦД1 спостерігалось погіршення показника якості м'язів. В динаміці захворювання відбувалося прогресивне зниження даного показника з 2,01 (1,66;2,58) ум. од. на першому році захворювання до 1,63 (1,33;2,12) ум. од. у хворих групи 3, що було в 1,9 раза нижчим за аналогічний показник контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При аналізі даних груп спостереження в залежності від рівня метаболічного контролю було виявлено, що при погіршенні стану глікемічного контролю відбувалося зменшення витривалості у всіх групах скелетних м'язів, що відображалось на загальній витривалості м'язів (табл. 3.6).

Звертало на себе увагу, що навіть при ідеальному/оптимальному глікемічному контролі загальна витривалість м'язів була в 1,5 раза нижче в порівнянні з аналогічним показником, контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Проте найгірші результати були отримані серед дітей з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, у яких загальна витривалість м'язів була в 1,8 раза менше за результати контрольної групи ( $p < 0,05$ ) та в 1,5-1,6 раза менше за відповідний показник при ідеальному/оптимальному та субоптимальному глікемічному контролі ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.5).

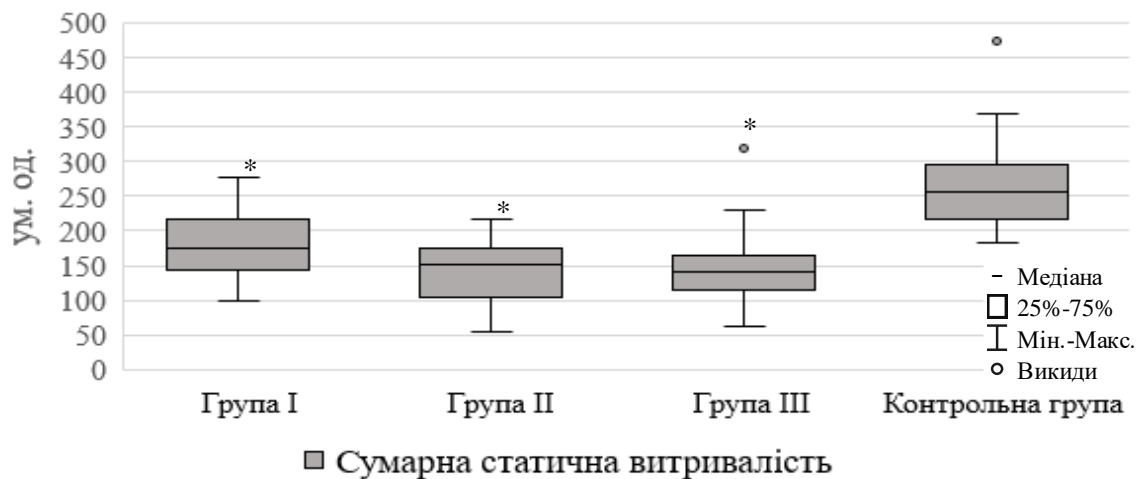
Таблиця 3.6 – Показники статичної витривалості скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю (Me(Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>))

Група м'язів	Група I n=21	Група II n=32	Група III n=84	Контрольна група, n=41
М'язи згиначі ший, с.	48,0 (41,0;52,0) <sup>1</sup>	32,00 (20,25;45,50) <sup>1</sup>	35,0 (28,0;48,0) <sup>1</sup>	63,50 (58,75;120,00)
М'язи черевного пресу, с.	25,0 (19,0;28,0) <sup>1</sup>	18,0 (15,0;27,5) <sup>1</sup>	18,0 (12,0;22,0) <sup>1</sup>	45,50 (45,00;49,00)
М'язи розгиначі спини, с.	28,0 (24,0;30,0) <sup>1</sup>	18,0 (11,5;28,0) <sup>1</sup>	20,0 (14,5;25,0) <sup>1</sup>	39,50 (30,00;42,00)
Сідничі м'язи лівої нижньої кінцівки, с.	38,0 (26,0;49,0)	33,0 (23,0;41,5) <sup>1</sup>	31,0 (20,0;42,0) <sup>1</sup>	40,00 (31,00;53,00)
Сідничі м'язи правої нижньої кінцівки, с.	42,0 (28,5;51,0)	36,00 (25,75;45,75)	33,5 (20,5;45,5) <sup>1</sup>	42,00 (32,00;52,00)
Загальна статична витривалість, с.	165,0 (143,0;218,0) <sup>1</sup>	152,5 (112,5;165,5) <sup>1</sup>	141,00 (103,50;164,25) <sup>1,2</sup>	249,00 (218,00;274,00)
Показник якості м'язів, ум.од.	2,13 (1,87;2,78) <sup>1</sup>	1,95 (1,45;2,10) <sup>1</sup>	1,71 (1,46;2,16) <sup>1,2</sup>	3,04 (2,61;3,24)

Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю. Група II – субоптимальний рівень глікемічного контролю. Група III – рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником групи I.

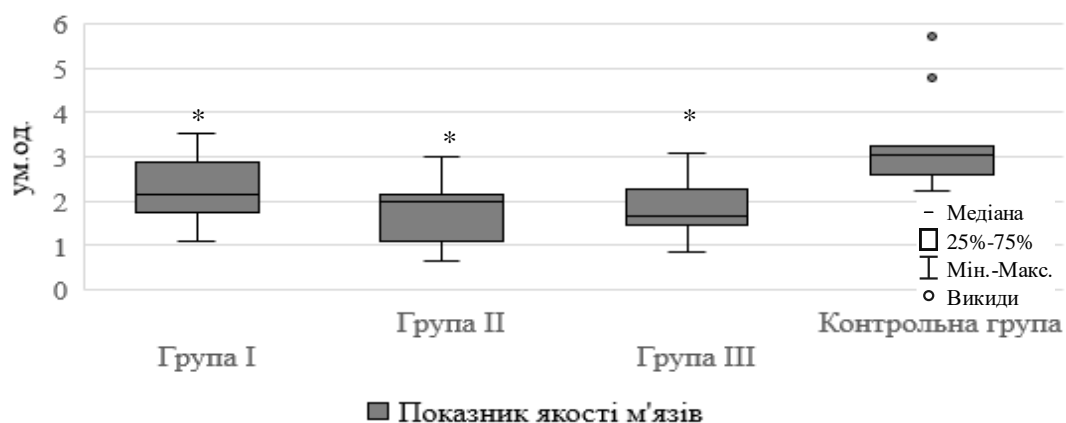
Слід відмітити, що показник якості м'язів в групі дітей, хворих на ЦД1, незалежно від рівня глікемічного контролю був знижений в порівнянні з отриманими результатами в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Проте з погіршенням рівня метаболічного контролю спостерігалось зниження даного показника (рис. 3.6). Якщо у групі з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем показник якості м'язів становив 2,13 (1,78;2,78) ум.од, то в групах з

субоптимальним та глікемічним контролем та з високим ризиком для життя даний показник становив, відповідно, 1,95 (1,45;2,10) ум.од. та 1,72(1,46;2,20) ум.од.) ( $p < 0,05$ ).



Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю. Група II – субоптимальний рівень глікемічного контролю. Група III – рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.5 – Показник загальної статичної витривалості в залежності від рівня глікемічного контролю серед дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.



Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю. Група II – субоптимальний рівень глікемічного контролю. Група III – рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.6 – Показник якості м'язів в залежності від глікемічного контролю серед дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Було встановлено, що знижена статична витривалість скелетних м'язів у хворих на ЦД1 пов'язана з підвищеним рівнем HbA<sub>1c</sub>, про що свідчить отриманий кореляційний зв'язок між глікованим гемоглобіном та сумарною статичною витривалістю ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Найсуттєвіше дана залежність виявлялися в перші 5 років захворювання ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ). Тобто, незадовільний контроль діабету може як призводити до розвитку хронічної гіперглікемії, так і виступати причиною погіршення функціонального стану м'язової системи.

Аналіз показників статичної витривалості в залежності від статі, на відміну від результатів, отриманих в контрольній групі, статистично значущої різниці між показниками у хлопців та дівчат групи спостереження не виявив (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Показники статичної витривалості скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі (Me(Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>))

Група м'язів	Група спостереження n=137		Контрольна група n=41	
	Хлопці n=80	Дівчата n=57	Хлопці n=24	Дівчата n=17
М'язи згиначі ший, с.	35,0 (27,0;49,0) <sup>1</sup>	40,0 (28,0;48,0) <sup>1</sup>	92,0 (61,0;120,0)	60,0 (55,0;65,0) <sup>2</sup>
М'язи черевного пресу, с.	18,0 (15,5;25,5) <sup>1</sup>	18,0 (12,0;23,8) <sup>1</sup>	46,0 (45,0;54,0) <sup>1</sup>	45,0 (45,0;46,0)
М'язи розгиначі спини, с.	21,0 (15,0;28,0) <sup>1</sup>	20,0 (12,0; 30,0) <sup>1</sup>	40,0 (30,0;42,0)	39,0 (30,0;40,0)
Сідничі м'язи лівої нижньої кінцівки, с.	32,0 (20,5;43,5) <sup>1</sup>	30,0 (20,0; 43,5)	45,0 (29,0;56,5)	35,50 (32,75;41,50)
Сідничі м'язи правої нижньої кінцівки, с.	35,5 (24,8; 48,3) <sup>1</sup>	33,0 (20,0; 46,0)	51,0 (33,5;57,5)	37,5 (32,5;41,5) <sup>2</sup>
Загальна статична витривалість, с.	151,0 (117,0;171,0) <sup>1</sup>	142,5 (102,5;165,8) <sup>1</sup>	267,0 (233,5;315,5) <sup>2</sup>	219,0 (192,50;228,25) <sup>2</sup>
Показник якості м'язів, ум.од.	1,89 (1,53;2,33)	1,88 (1,45;2,20)	3,17 (2,59;3,25) <sup>2</sup>	2,77 (2,16;2,98) <sup>2</sup>

Примітка. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником контрольної групи;  
<sup>2</sup>-  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником групи 1. <sup>2</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником тієї ж групи протилежної статі.

Проте, якщо серед дівчат, хворих на ЦД1, загальна статистична витривалість та показник якості м'язів був зниженим в 1,5 раза відносно відповідних значень дівчат контрольної групи, то серед хлопців групи спостереження дані показники були нижчими за результати контрольної групи в 1,8 та 1,7 раза, відповідно ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про більш виражене зниження статичної витривалості скелетної мускулатури у хлопців, хворих на ЦД1, аніж у дівчат.

### **3.1.3 Оцінка динамічної витривалості скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу**

Оцінка індексу кистьової сили до навантаження показала, що у контрольній групі значення показників як справа (52,82 (47,08;60,00) %), так і зліва (51,79 (45,05;54,50) %) перевищували аналогічні показники в групах спостереження в 1,3-1,4 раза, тобто, спостерігалось достовірно зменшення сили м'язів кистей, починаючи вже з першого року захворювання (41,16 (35,86;49,52) % та 40,01 (33,67;45,36) %, відповідно) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.8).

В порівнянні з показниками 2 групи, значення ІКС пацієнтів з тривалістю перебігу ЦД1 більше 5 років було нижчим на 7 %. Слід зазначити, що показник ІКС у всіх групах спостереження був достовірно нижчим за аналогічні показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Оцінка динамічної витривалості м'язів кисті та передпліччя за показником ІКС показала, що у дітей, хворих на ЦД1, після фізичного навантаження відбувалося достовірно зниження ІКС в порівнянні з його початковим значенням ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.8). Якщо в контрольній групі ІКС після навантаження статистично не змінювався, то у хворих на ЦД1 даний показник був нижчим за вихідний в перші 5 років захворювання в середньому на 13,2 %, а у хворих 3 групи дана різниця склала 16 % ( $p < 0,05$ ), що свідчило про погіршення функціонального стану скелетної мускулатури та підвищену втомлюваність м'язів, яка спостерігалася вже на першому році захворювання і прогресувала при збільшенні його тривалості.

Таблиця 3.8 – Показники динамічної витривалості скелетних м'язів кисті та передпліччя у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання (Me(Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>))

Показник		Група 1 n=35	Група 2 n=49	Група 3 n=53	Контрольна група, n=41
ІКС праворуч ум.од.	до ФН	41,16 (35,86;49,52) <sup>1</sup>	41,04 (34,07;44,87) <sup>1</sup>	38,21 (32,80;46,04) <sup>1</sup>	52,82 (47,08;60,00)
	після ФН	35,71 (28,39;43,48) <sup>13</sup>	36,07 (28,00;39,29) <sup>13</sup>	31,42 (28,29;38,04) <sup>13</sup>	50,78 (44,29;57,64)
ІКС1/ІКС2, праворуч, ум.од		1,15 (1,08;1,28)	1,19 (1,15;1,25)	1,19 (1,10;1,25) <sup>1,2</sup>	1,06 (1,04;1,06)
ІКС ліворуч, ум.од.	до ФН	40,01 (33,67;45,36) <sup>1</sup>	38,11 (31,77;42,61) <sup>1</sup>	35,55 (32,43;41,67) <sup>1</sup>	51,79 (45,05;54,50)
	після ФН	31,46 (26,39;40,68) <sup>13</sup>	34,04 (27,45;37,70) <sup>13</sup>	31,11 (25,60;36,00) <sup>13</sup>	50,00 (44,51;54,93)
ІКС1/ІКС2, ліворуч, ум.од		1,17 (1,09;1,23) <sup>1</sup>	1,17 (1,11;1,21) <sup>1</sup>	1,19 (1,17;1,25) <sup>1</sup>	1,09 (1,03;1,09)

Примітка. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником групи 1, <sup>3</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з початковим показником тієї ж групи. ФН – фізичне навантаження.

Нами отримано пряму кореляційну залежність між значеннями ІКС та показниками мануального м'язового тесту як для верхніх ( $r = +0,31$ ,  $p < 0,05$ ), так і для нижніх ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ) кінцівок. Виявлені особливості функціонального стану м'язів кисті та передпліччя були пов'язані з сумарною статичною витривалістю м'язів ( $r = +0,43$  та  $r = +0,37$ , відповідно, для лівої та правої верхніх кінцівок,  $p < 0,05$ ) та показником якості м'язів ( $r = +0,53$  та  $r = +0,47$ , відповідно,  $p < 0,05$ ). Тобто, у хворих на ЦД1 відбувалося зниження сили одночасно у всіх групах скелетних м'язів. Було встановлено, що погіршення м'язової сили у хворих на цукровий діабет 1 типу було також пов'язано зі зниженням ІСМ, що підтверджувалося встановленим прямим кореляційним зв'язком у хворих на ЦД1 між ІСМ та ІКС ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз показників ІКС в залежності від рівня глікемічного контролю виявив зниження м'язової сили у дітей, хворих на ЦД1, як до, так і після

фізичного навантаження у всіх групах в порівнянні з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Показники динамічної витривалості скелетних м'язів кисті та передпліччя у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю ( $Me(Q_{25};Q_{75})$ )

Показник		Група I n=21	Група II n=32	Група III n=84	Контрольна група n=41
ІКС правору ч ум.од.	початк овий	40,00 (31,99;47,16) <sup>1</sup>	38,98 (34,29;43,28) <sup>1</sup>	37,59 (31,51;42,99) <sup>1</sup>	52,82 (47,08;60,00)
	після ФН	37,04 (34,66;38,81) <sup>13</sup>	34,33 (32,79;38,14) <sup>13</sup>	34,05 (27,52;41,42) <sup>13</sup>	50,78 (44,29;57,64)
ІКС1/ІКС2, праворуч, ум.од		1,15 (1,04;1,17) <sup>1</sup>	1,18 (1,13;1,27) <sup>1</sup>	1,20 (1,15;1,32) <sup>1, 2</sup>	1,06 (1,04;1,06)
ІКС ліворуч, ум.од.	початк овий	38,51 (35,29; 44,44) <sup>1</sup>	37,45 (33,13;41,78) <sup>1</sup>	36,11 (31,58;42,55) <sup>1</sup>	51,79 (45,05;54,50)
	після ФН	33,93 (29,03;37,04) <sup>13</sup>	33,33 (31,11;35,59) <sup>13</sup>	33,36 (24,75;38,73) <sup>13</sup>	50,00 (44,51;54,93)
ІКС1/ІКС2, ліворуч, ум.од		1,12 (1,09;1,20) <sup>1</sup>	1,16 (1,13;1,24) <sup>1</sup>	1,20 (1,17;1,24) <sup>1, 2</sup>	1,09 (1,03;1,09)

Примітка 1. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup>-  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником групи I, <sup>3</sup>-  $p < 0,05$  в порівнянні з початковим показником тієї ж групи. ФН – фізичне навантаження. Група I – ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю. Група II – субоптимальний рівень глікемічного контролю. Група III – рівень глікемічного контролю з високим ризиком для життя.

Проте слід відмітити більш виражене зниження ІКС після фізичного навантаження у пацієнтів з глікемічним контролем з високим ризиком для життя в порівнянні з показниками як контрольної групи, так і групи дітей, у яких спостерігався ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю ( $p < 0,05$ ).

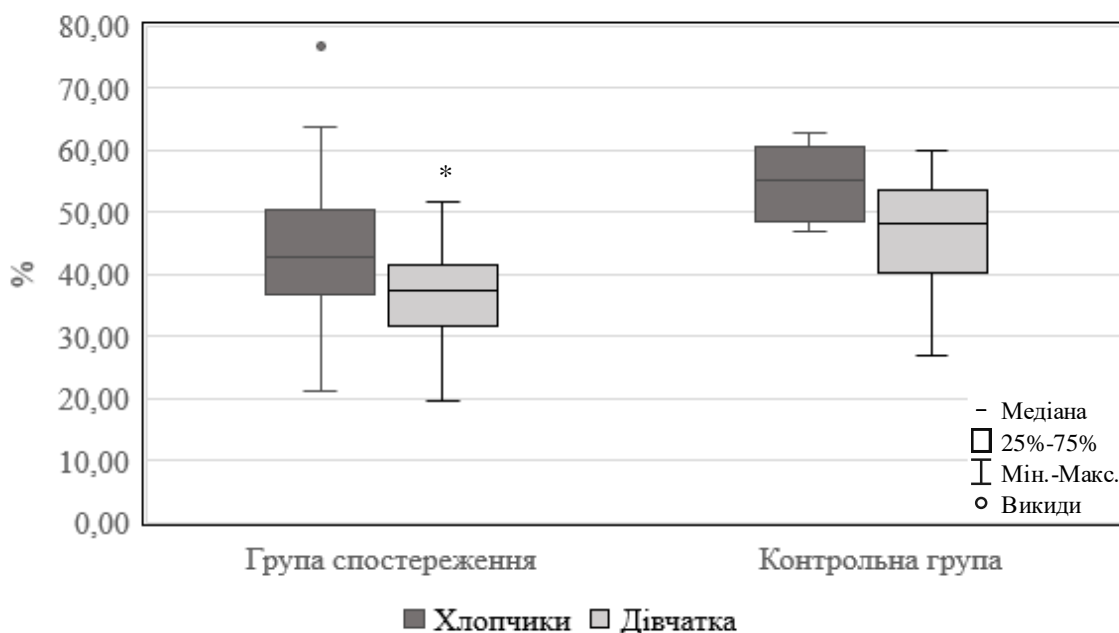
Аналіз показників ІКС в залежності від статі виявив, що, як серед дітей контрольної групи, так і серед дітей, хворих на ЦД1, дівчата очікувано мали нижчі показники ІКС до фізичного навантаження, аніж хлопці (рис.3.7-3.8).



Серед дівчат, хворих на ЦД1, показники ІКС до фізичного навантаження становили справа 36,45 (31,20;41,45) %, зліва 35,07(31,50;39,45) %, що нижче за аналогічні показники серед хлопців тієї ж групи на 15%, де ІКС до навантаження склав справа 42,88 (37,10;50,00) % і зліва 41,49 (34,27;45,65) %. В групі контролю показники ІКС до фізичного навантаження були достовірно вищі за аналогічні не лише серед дівчат (справа 48,18 (42,52;52,65) %, зліва 45,79 (40,80,87;52,65) %), а й серед хлопців (ІКС до фізичного навантаження справа 56,23 (51,44;60,43) %; зліва 57,92 (50,50;59,61) %) ( $p < 0,05$ ).

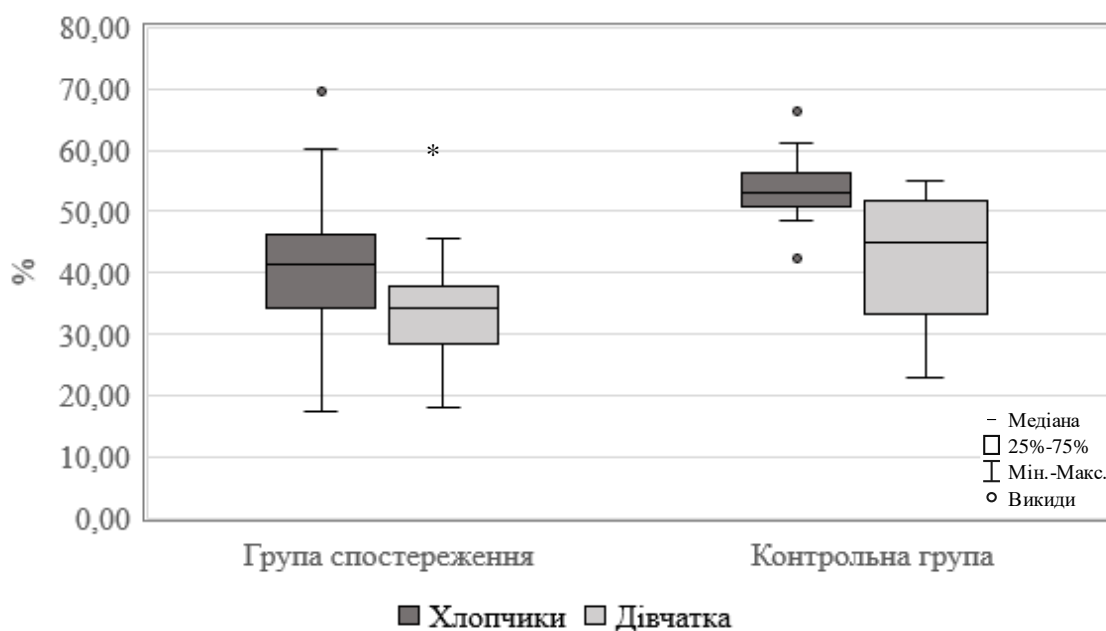
Аналогічні результати показників ІКС ми отримали у пацієнтів обох статей після фізичного навантаження (рис 3.9-3.10).

Так, серед дівчат групи спостереження показники ІКС після фізичного навантаження становили справа 33,47 (27,91;35,80) % та зліва – 29,85 (26,01;34,15) %, що достовірно нижче за аналогічний показник серед дівчат контрольної групи (справа – 47,68 (36,70;55,02) % та зліва – 45,7 (32,79;50,00) %, відповідно ( $p < 0,05$ ).



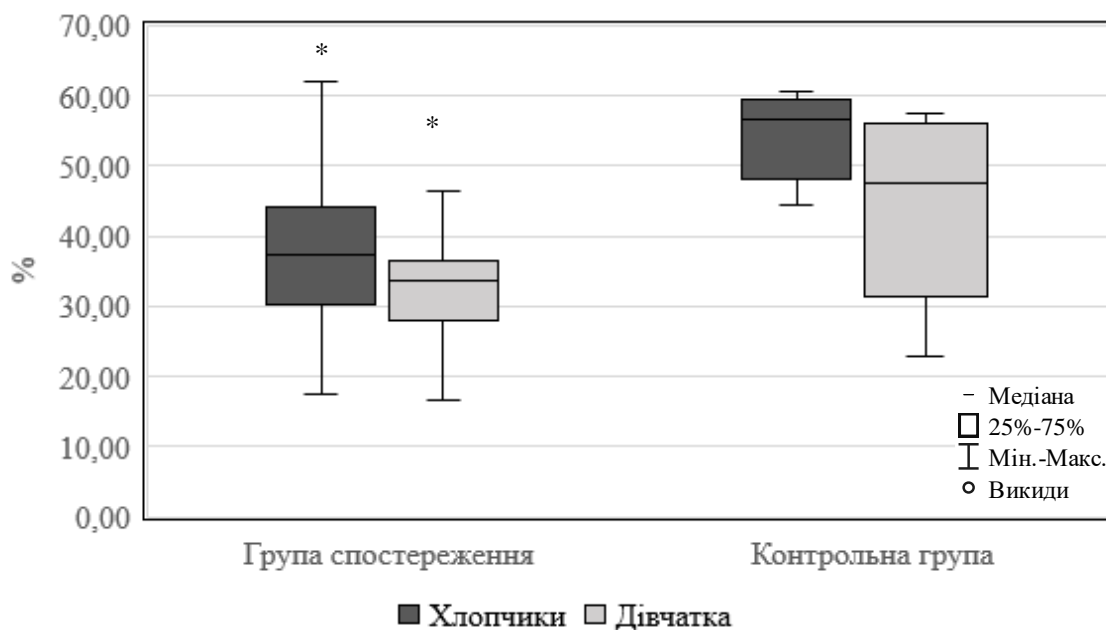
Примітка. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.7 – Показники індексу кистьової сили праворуч у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі.



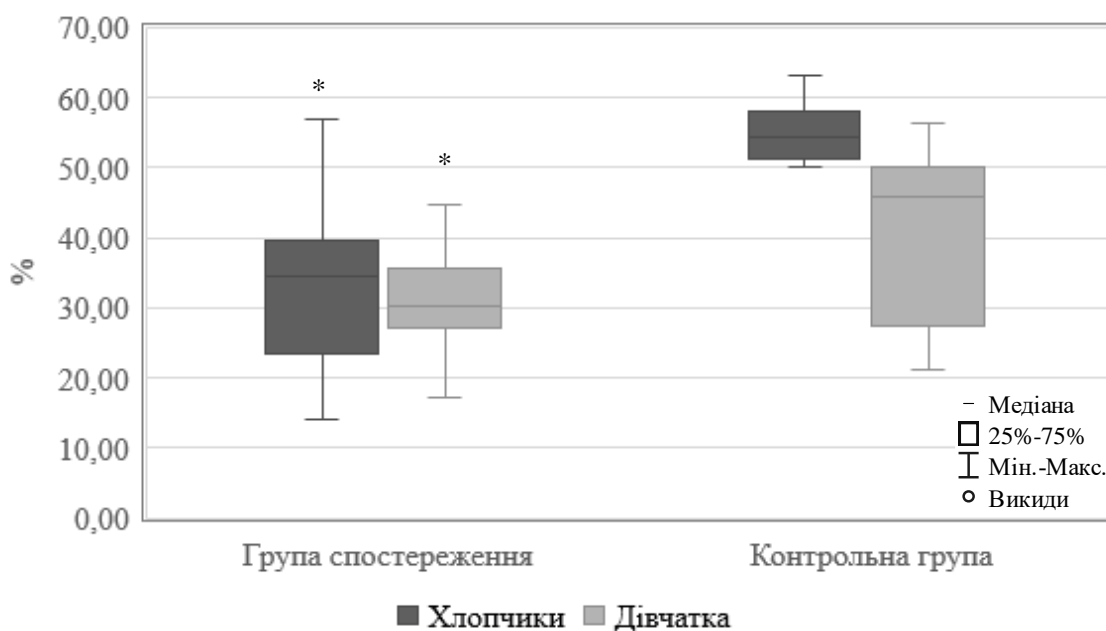
Примітка. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.8 – Показники індексу кистьової сили ліворуч у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі.



Примітка. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.9 – Показники індексу кистьової сили праворуч після фізичного навантаження у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі.



Примітка. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.10 – Показники індексу кистьової сили ліворуч після фізичного навантаження у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі.

Серед хлопців, хворих на ЦД1, показники ІКС після фізичного навантаження склали 37,57 (28,62;44,89) % справа та 36,17 (28,08;39,56) % зліва і були нижчі за аналогічні показники контрольної групи на 32%, де показник ІКС склав справа (55,61 (50,80;58,58) %, зліва 53,47 (50,52;57,85) %, ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що більша стомлюваність м'язів спостерігалась у групі спостереження серед дівчат, де показник ІКС1/ІКС2 склав 1,20 (1,13;1,29) ум.од., (аналогічний показник групи контролю - 1,07 (1,04;1,13) ум.од,  $p < 0,05$ ), в той час, як серед хлопців, хворих на ЦД1, показник стомлюваності м'язів склав 1,17(1,10;1,25) ум.од. і також мав статистичну достовірність в порівнянні з аналогічним показником групи контролю - 1,08(1,06;1,10) ум.од.

Таким чином, отримані дані свідчать, що у дітей, хворих на ЦД1, при збільшенні тривалості захворювання та незадовільному глікемічному контролі спостерігається зниження м'язової сили та погіршення функціонального стану скелетної мускулатури.

Нині інтегральним показником загальної м'язової сили вважається сила

стиснення кисті, яка оцінюється за допомогою кистьової динамометрії [176]. Зниження показника кистьової сили виступає діагностичним критерієм динапенії – стану, що характеризується зниженням м'язової сили незалежно від показників м'язової маси, а при наявності зниження м'язової маси та м'язової сили діагностується діабетична міопатія. [177]. Враховуючи вищезначене, за допомогою проведеного ROC-аналізу було розраховано порогове значення ІКС у дівчат та хлопців для визначення наявності чи відсутності динапенії.

Величина точки відсічення, за якою ІКС у хлопців становив нижню межу норми, склала 49,6 %. Площа під ROC-кривою AUC склала  $0,79 \pm 0,049$  (95 % ДІ 0,698 - 0,892,  $p < 0,001$ ). Для вибраної точки відсічення чутливість дорівнювала 74,1 %, специфічність - 63,5 % (рис.3.11).

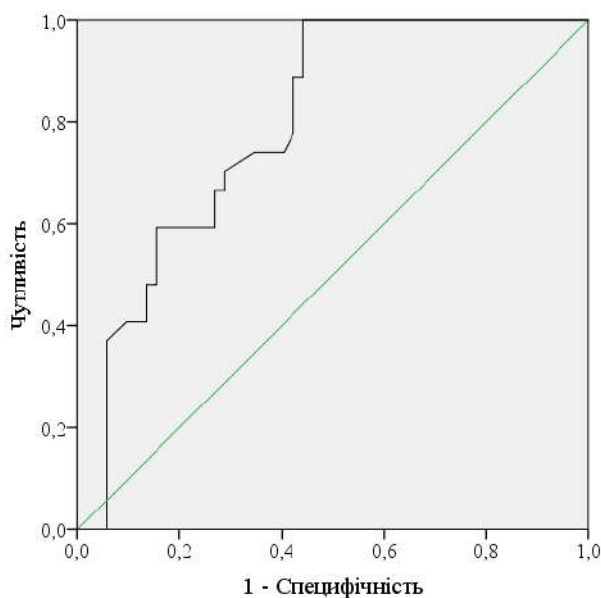


Рисунок 3.11 – ROC-крива розрахунку точки відсічення для ІКС у хлопців.

У дівчат величина точка відсічення для ІКС, нижче якої діагностується динапенія, становила 43,0 %. Площа під ROC-кривою склала  $0,825 \pm 0,071$  (95 % ДІ 0,713 - 0,991,  $p < 0,0001$ ). Чутливість тесту - 73,3 %, специфічність – 74,1 % (рис.3.12).

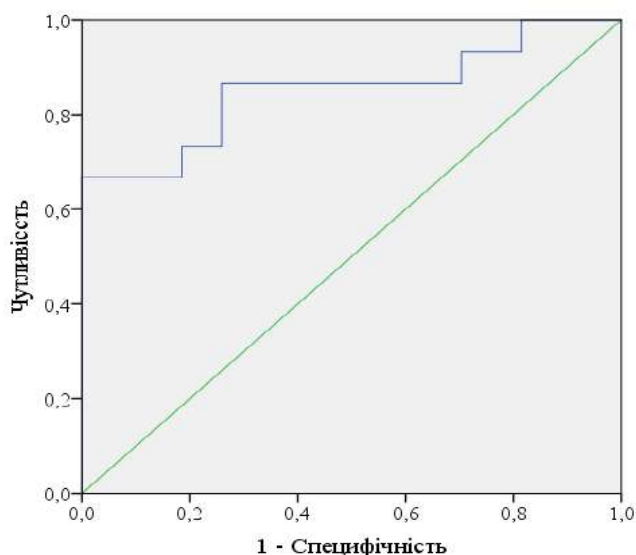


Рисунок 3.12 – ROC-крива розрахунку точки відсічення для ІКС у дівчат.

Слід зазначити, що розрахунок точки відсічення проводився за показниками ведучої руки пацієнта.

З метою діагностики діабетичної міопатії, при якій спостерігається зниження м'язової маси, проводився розрахунок оптимальної точки відсічення для показника ІСМ. Незалежно від статі дитини точка відсічення склала 75,3 %. Площа під ROC-кривою склала  $0,923 \pm 0,036$  (95 % ДІ 0,853 - 0,992,  $p < 0,0001$ ). Для вибраної точки відсічення чутливість дорівнювала 84,8 %, специфічність – 82,2 % (рис.3.13).

Виходячи з отриманих даних, було встановлено, що серед хворих на ЦД1 нормальні показники ІСМ та нормальну м'язову силу мали 32 (23,35 %) дитини (10 (17,5 %) дівчат та 22 (27,5 %) хлопців). Водночас динапенія, при якій спостерігалось зниження м'язової сили при нормальних значеннях ІСМ, визначалась у 68 (49,6 %) пацієнтів, серед яких було 24 (42,1 %) дівчини та 44 (55,0 %) хлопці. Діабетичну міопатію діагностовано у 37 (27 %) дітей, в тому числі у 23 (40,4 %) дівчат та 14 (17,5 %) хлопців. Слід відмітити, що при збільшенні тривалості захворювання частота виявлення динапенії та діабетичної міопатії прогресивно зростала (рис. 3.14).

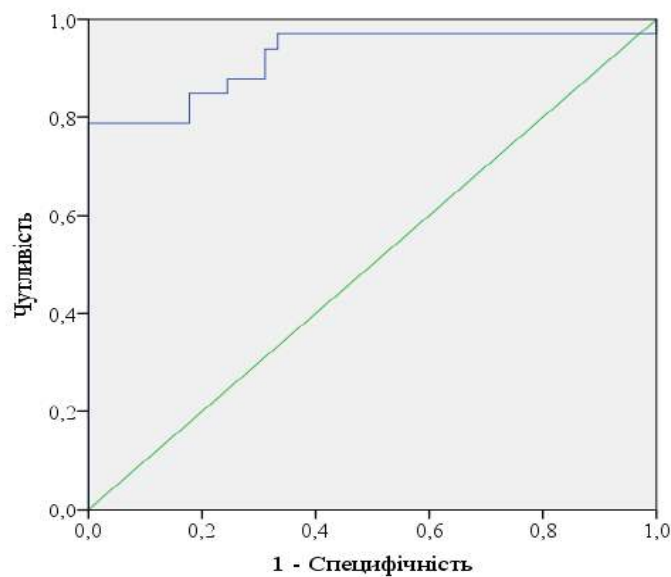


Рисунок 3.13 – ROC-крива розрахунку точки відсічення для ІСМ.

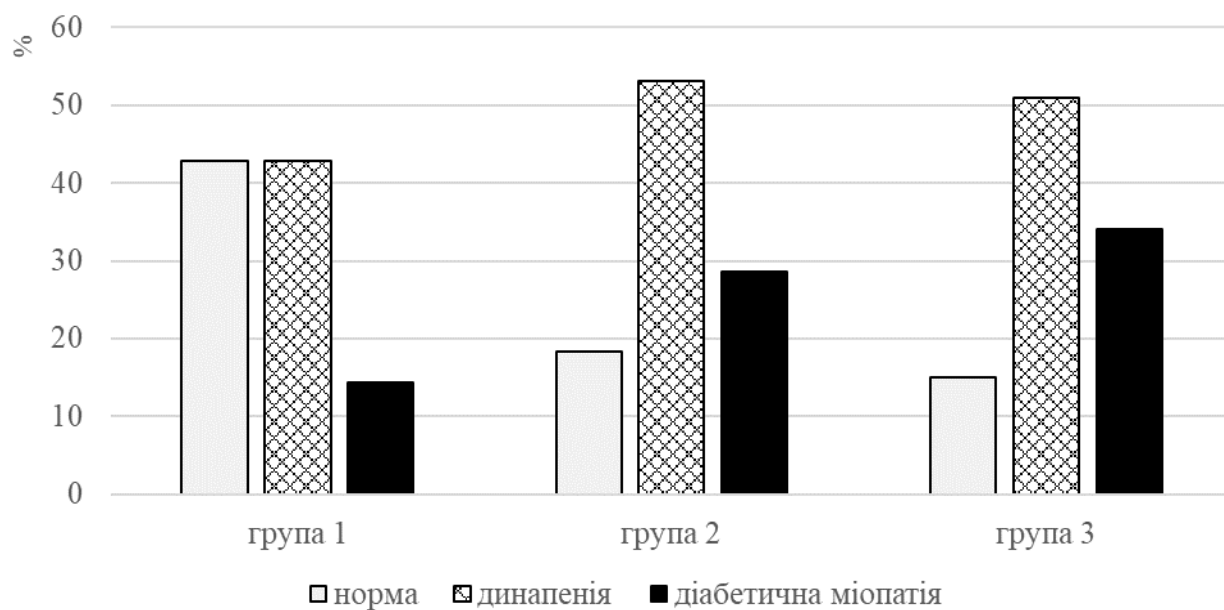
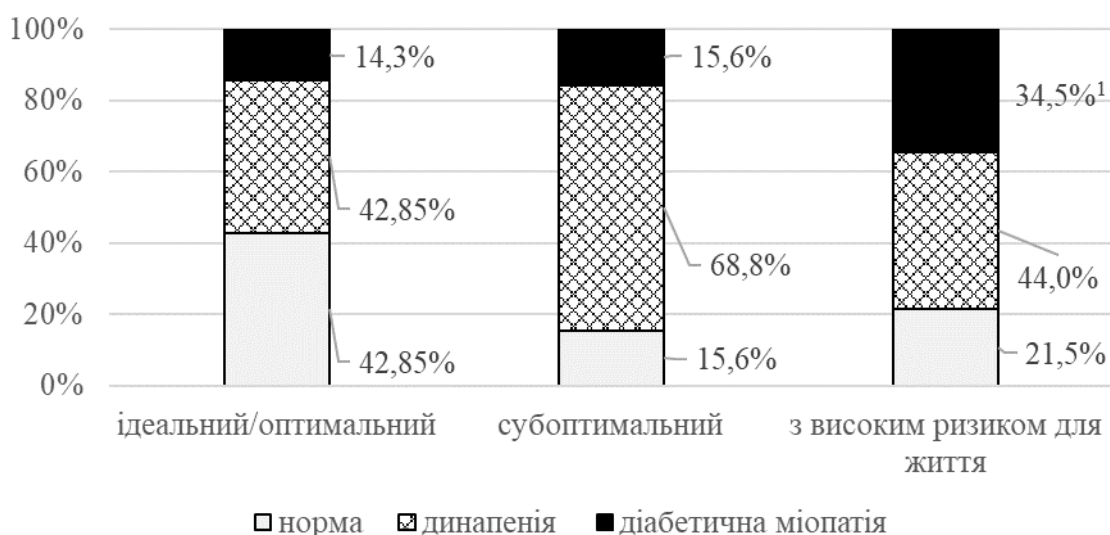


Рисунок 3.14 – Частота діагностики динапенії та діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання.

Так, якщо на першому році захворювання нормальний стан м'язової системи мали 15 (42,85 %) дітей, у такої же кількості дітей визначалася

динапенія, а діабетична міопатія була діагностована у 5 (14,3 %) пацієнтів, то в 2 групі спостереження кількість дітей, у яких не було визначено відхилень з боку м'язової системи, склала 18,4 % (9 пацієнтів), а частота діагностики динапенії та діабетичної міопатії збільшилася до 53,1 % (26 дітей) та 28,6 % (14 дітей), відповідно. Після 5 року перебігу ЦД1 нормальний стан м'язової системи мали лише 8 (15,1 %) пацієнтів, а динапенія в даній групі хворих була діагностована у 27 (50,9 %) випадках, діабетична міопатія – у 18 (34,0 %) дітей.

Частота реєстрації діабетичної міопатії зростала при погіршенні стану глікемічного контролю (рис. 3.15).



Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником інших груп.

Рисунок 3.15 – Частота діагностики динапенії та діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану глікемічного контролю.

Якщо у пацієнтів, у яких спостерігався ідеальний/оптимальний глікемічний контроль, діабетична міопатія була встановлена у 3 (14,3 %) дітей, то у хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя даний стан діагностувався в 2,4 раза частіше (34,5 %,  $p < 0,05$ ). Динапенія частіше реєструвалася у пацієнтів

із субоптимальним глікемічним контролем в порівнянні з іншими групами, але без статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ).

В подальшому ми проаналізували частоту виявлення динапенії та діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1, в динаміці захворювання в залежності від статі дитини (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Частота, з якою зустрічається динапенія та діабетична міопатія у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі та тривалості перебігу захворювання

Стан м'язової системи	Група 1		Група 2		Група 3	
	Дівчата n=11	Хлопці n=24	Дівчата n=20	Хлопці n=29	Дівчата n=26	Хлопці n=27
Норма	5 (45,4 %)	10 (41,7 %)	3 (15,0 %) <sup>1</sup>	6 (20,7 %) <sup>1</sup>	2 (7,7 %) <sup>1</sup>	6 (22,2 %)
Динапенія	3 (27,3 %)	12 (50,0 %) <sup>3</sup>	11 (55,0 %) <sup>1</sup>	15 (51,7 %)	10 (38,5 %)	17 (63,0 %)
Діабетична міопатія	3 (27,3 %)	2 (8,3 %) <sup>3</sup>	6 (30,0 %)	8 (27,6 %) <sup>1</sup>	14 (53,8 %) <sup>1</sup>	4 (14,8 %) <sup>3</sup>

Примітка. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником 1 групи; <sup>2</sup>-  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником 2 групи, <sup>3</sup>-  $p < 0,05$  в порівнянні з аналогічним показником дівчат тієї ж групи.

Як показано в таблиці 3.10, нормальний стан скелетних м'язів, навіть на першому році захворювання на цукровий діабет, зустрічався менше, ніж в половині випадків у дітей обох статей. В подальшому спостерігалось зменшення кількості дітей, у яких не було відзначено відхилень з боку м'язової системи. У пацієнтів 2 групи нормальний стан скелетної мускулатури спостерігався у 15,0 % дівчат та 20,7 % хлопців, в 3 групі хворих цей показник склав 7,7 % та 22,2 %, відповідно. Проте, якщо у хлопців зміни в стані скелетної мускулатури відбувалися переважно за рахунок розвитку динапенії, то у дівчат динапенія переважала в перші 5 років перебігу ЦД1, а після 5 року захворювання частіше реєструвалася діабетична міопатія ( $p < 0,05$ ). Таким чином, у дівчат в динаміці захворювання спостерігалися більш суттєві зміни з боку м'язової системи.



Для визначення важкості перебігу діабетичної міопатії враховувалися дані функціональних проб, порогові значення яких були розраховані за допомогою визначення точки відсічення при проведенні ROC-аналізу (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Діагностичні критерії діабетичної міопатії та важкості її перебігу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Тест	Хлопці	дівчата
Індекс кистьової сили	<49,6 %	<43,0 %
Індекс скелетної мускулатури	<75,3 %	
Індекс жирової маси	<21,4 %	
<b>М'язова витривалість</b> (0 балів – якщо показник дорівнює або вище порогового значення, 1 бал – якщо нижче порогового значення)		
Згинання шиї	<54 с	<51 с
Черевний прес	<35 с	<31 с
Розгинання спини	<29 с	<29 с
Середній лівий сідничий м'яз	<32 с	<32 с
Середній правий сідничий м'яз	<34 с	<34 с
<b>Проби на рівновагу</b> (0 балів – якщо показник дорівнює або вище порогового значення, 1 бал – якщо нижче порогового значення)		
Проба «тандем» з відкритими очима	<18 с	
Проба «тандем» із закритими очима	<11,5 с	
Проба Ромберга з відкритими очима	<11,5 с	
Проба Ромберга із закритими очима	<4 с	

Якщо на першому році захворювання переважала діабетична міопатія легкого ступеня (3 (60,0 %) дитини), то у хворих 2 групи частіше зустрічалася діабетична міопатія середнього ступеня важкості (6 (42,9 %) дітей), а в 3 групі у

більшості хворих реєструвався важкий ступінь діабетичної міопатії (10 (55,5 %) дітей).

Ступінь важкості діабетичної міопатії також залежав від стану глікемічного контролю: при його погіршенні частота реєстрації більш важкого ступеня діабетичної міопатії зростала (рис. 3.17).

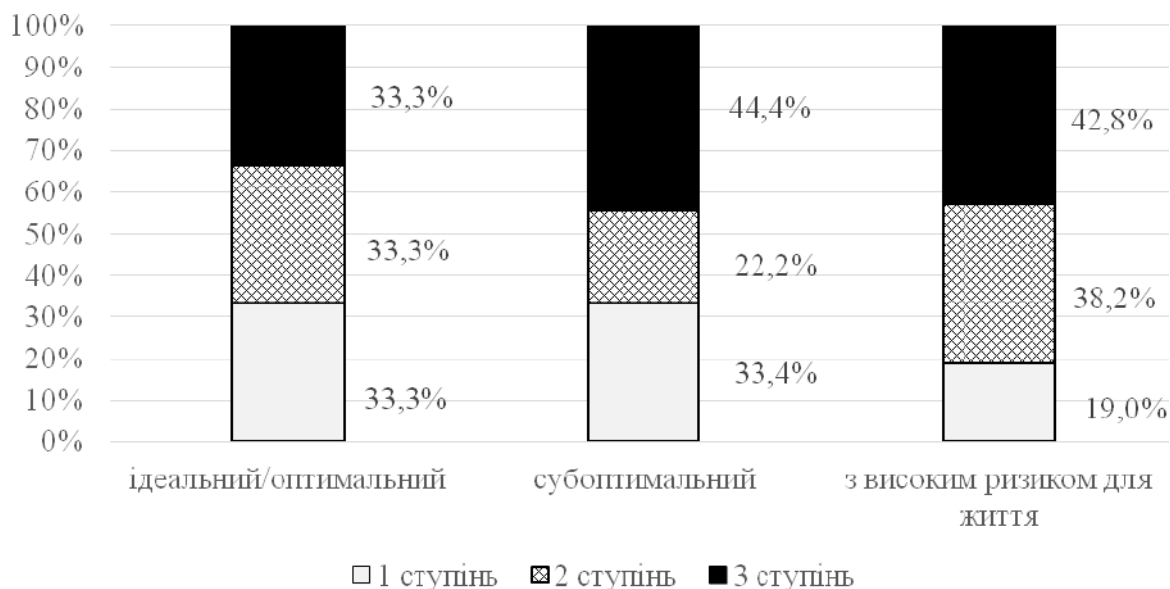


Рисунок 3.17 – Тяжкість діабетичної міопатії в залежності від рівня глікемічного контролю.

Звертало на себе увагу, що важкий ступінь діабетичної міопатії у дівчат реєструвався у 2 рази частіше, ніж у хлопців, у яких переважав легкий та середньотяжкий ступінь діабетичної міопатії відповідно (рис. 3.18).

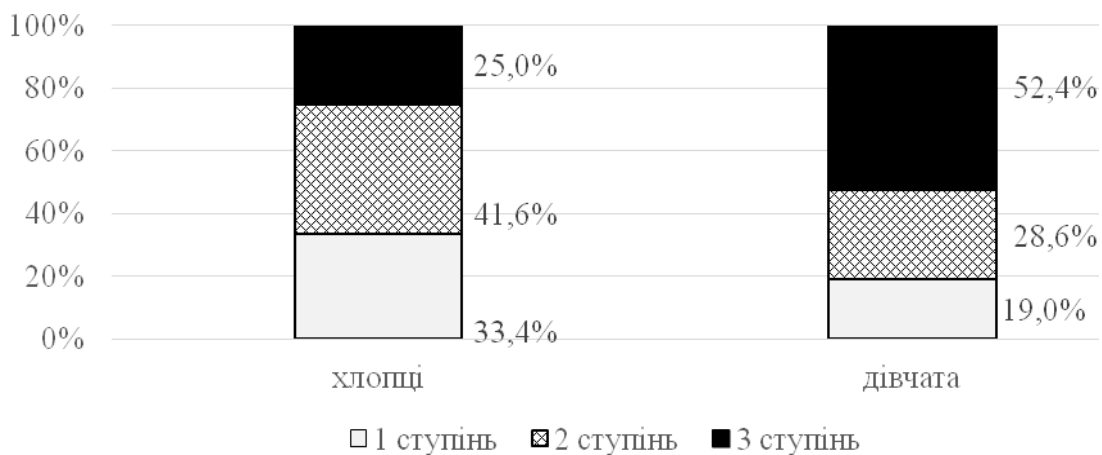


Рисунок 3.18 – Тяжкість діабетичної міопатії в залежності від статі.

### 3.1.4 Оцінка стану периферичного кровопостачання скелетної мускулатури у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за показником кісточно-плечового індексу

Враховуючи вплив нормального периферичного кровообігу на можливість повноцінного функціонування м'язової системи, наступним етапом нашого дослідження було визначення кісточно-плечового індексу (КПІ) до фізичного навантаження та після нього (табл 3.11).

Таблиця 3.11 – Показники кісточно-плечового індексу до та після фізичного навантаження у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання (Me(Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>))

Показник		Група 1 n=35	Група 2 n=49	Група 3 n=53	Контрольна група, n=41
КПІ ліворуч, ум.од.	до ФН	1,02 (0,97;1,09)	1,00 (0,96;1,04)	0,99 <sup>1</sup> (0,96;1,03)	1,09 (1,03;1,15)
	після ФН	0,97 <sup>1</sup> (0,92;0,99)	0,93 <sup>1</sup> (0,96;0,98)	0,92 <sup>1</sup> (0,86;0,99)	1,10 (1,05;1,15)
КПІ праворуч, ум.од.	до ФН	1,03 (0,97;1,08)	1,00 (0,96;1,06)	0,98 <sup>1</sup> (0,94; 1,03)	1,09 (1,04;1,15)
	після ФН	0,97 <sup>1</sup> (0,91;1,02)	0,96 <sup>1</sup> (0,93;1,00)	0,95 <sup>1</sup> (0,87;1,00)	1,10 (1,06;1,12)

Примітка. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; ФН – фізичне навантаження.

Аналіз отриманих результатів показав, що серед обстежених дітей статистично значуща різниця між КПІ ліворуч та праворуч була відсутня. При цьому у всіх дітей контрольної групи показник КПІ у спокої знаходився у межах нормальних або нижніх нормальних значень. Показники КПІ у пацієнтів 1 групи мали тенденцію до зниження в порівнянні зі значеннями контрольної групи, але без статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). В той же час у пацієнтів з тривалістю захворювання 5 і більше років вже у стані спокою були зафіксовано достовірне зниження КПІ ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з групою контролю.

Слід відзначити, що хоча медіана КПІ в 1-й та 2-й групах відповідала нормативним значенням у 22,7 % та 32,65 % пацієнтів даних груп (відповідно),

рівень КПП у стані спокою був гранично низький (0,99-0,9 ум.од), а у 6,0 % та 8,5 % пацієнтів КПП був менше за 0,9 ум. од, що відповідало низькому рівню. Серед дітей 3 групи гранично низькі значення КПП реєструвалися у 51,1 %, а в 11,1 % випадках значення даного показника були низькими.

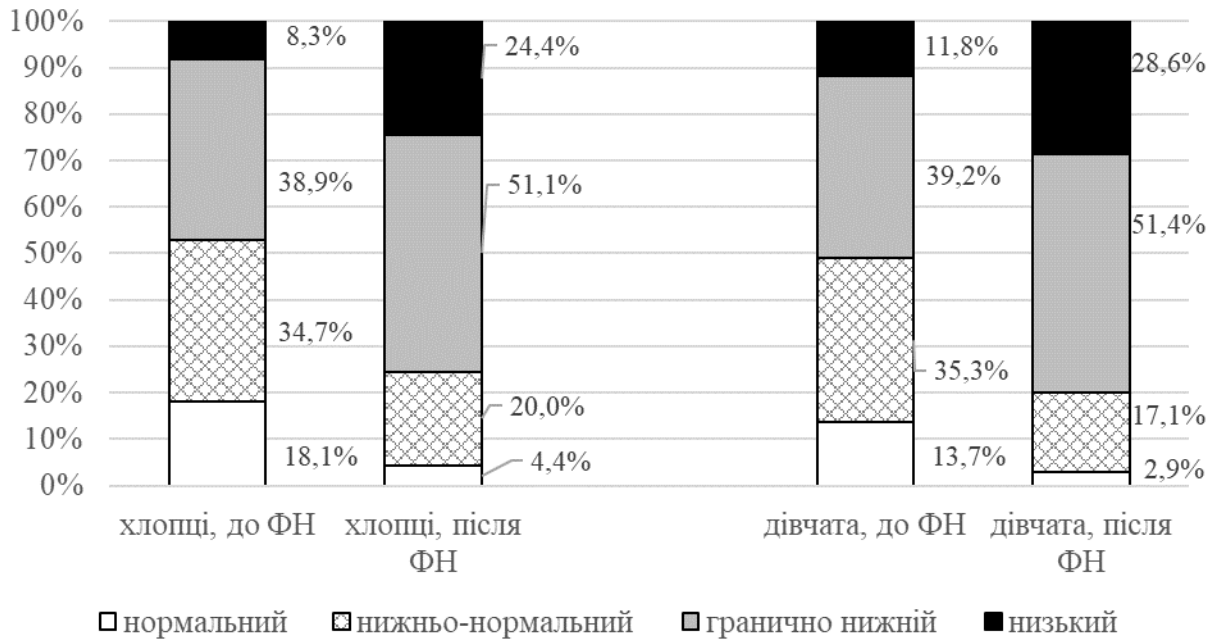
Щодо відповіді на фізичне навантаження, то у контрольній групі його виконання приводило до незначного збільшення даного показника, на 1 % від початкового рівня, а ось у пацієнтів, хворих на ЦД1, навпаки, - до зниження показників КПП в середньому на 6 %. Найнижчі показники отримані серед дітей з тривалістю захворювання 5 і більше років, де гранично низькі значення фіксувались у 35,5 %, а ось низький показник КПП визначався у 41,0 % дітей, хворих на ЦД1. Гранично низькі показники КПП в 1-й групі після фізичного навантаження визначались у 3% пацієнтів, показник КПП менше 0,9 ум.од. – у 5% дітей, у 2-й групі – в 1 % та 6 % обстежених дітей, відповідно. Статистично значуща різниця значень медіани зафіксована у всіх групах обстежених дітей, хворих на ЦД1.

Аналіз показників КПП в залежності від рівня глікемічного контролю виявив, що при погіршенні метаболічного контролю відбувалось зниження КПП у спокої з 1,01 (0,96; 1,08) ум.од серед дітей з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем до 0,98 (0,94;1,04) ум.од. – при субоптимальному, та до 0,99 (0,96;1,05) ум.од – при глікемічному контролі з високим ризиком для життя. Фізичне навантаження також негативно впливало на значення медіани показника КПП. Найгірші результати були отримані у дітей з субоптимальним та глікемічним контролем з високим ризиком для життя, у них майже у 80 % випадків були виявлені гранично низькі та низькі значення КПП зі значенням медіани 0,95 (0,86;0,99) ум.од., в той час як у пацієнтів з глікемічним ідеальним/оптимальним контролем гранично низькі та низькі значення КПП зафіксовані у 30% випадків, медіана склала 0,98(0,91;1,00) ум.од. Слід зазначити, що у дітей, у яких визначався низький рівень КПП після фізичного навантаження, спостерігалось зниження ІСМ ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ). Якщо при значенні КПП вище за 1,0 ІСМ складав  $82,22\pm 1,03$  % та статистично не відрізнявся від показника

контрольної групи –  $81,91 \pm 1,00$  %, то при його значеннях нижче 0,9 ум.од. ІСМ знижувався до  $77,56 \pm 1,47$  % ( $p < 0,05$ ). Зменшення м'язової маси у хворих на ЦД1 супроводжувалося погіршенням функціональних можливостей скелетної мускулатури, що свідчило про розвиток діабетичної міопатії. Нами встановлено, що показники КПП у хворих на ЦД1 до фізичного навантаження не мали статевих відмінностей і статистично не відрізнялися від показників контрольної групи. Так, у хлопців, хворих на ЦД1, значення КПП до фізичного навантаження склали  $1,0$  ( $0,96; 1,05$ ) ум. од. проти  $1,1$  ( $1,03; 1,14$ ) ум. од. в групі контролю ( $p > 0,05$ ). У дівчат даний показник склав  $0,99$  ( $0,96; 1,04$ ) ум. од. проти  $1,08$  ( $1,04; 1,14$ ) ум. од., відповідно ( $p > 0,05$ ). Після фізичного навантаження у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, незалежно від статі, спостерігалось достовірне зниження КПП, який склав  $0,96$  ( $0,90; 0,99$ ) ум. од. у хлопців та  $0,95$  ( $0,88; 0,99$ ) ум. од. у дівчат проти  $1,11$  ( $1,02; 1,16$ ) ум. од. та  $1,10$  ( $1,07; 1,14$ ) ум. од., відповідно, в групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Проведений індивідуальний аналіз КПП у дітей, хворих на ЦД1, показав, що до фізичного навантаження нормальні та нижні нормальні значення даного показника визначалися у  $52,8$  % хлопців та у  $49,0$  % дівчат (рис. 3.16). У  $38,9$  % хлопців та  $39,2$  % дівчат спостерігалися гранично нижні показники КПП. Відповідно, у  $8,3$  % хлопців та  $11,8$  % дівчат КПП був низький. Після фізичного навантаження зміни КПП як у хлопців, так і у дівчат, хворих на ЦД1, були ідентичними (рис. 3.19): у  $75,5$  % хлопців та  $80,0$  % дівчат були визначені гранично низькі та низькі значення КПП.

В подальшому ми провели оцінку КПП у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану скелетної мускулатури (рис. 3.20-3.21). Як свідчить рисунок 3.20, у хворих на ЦД1 дітей, незалежно від стану скелетних м'язів, до фізичного навантаження нормальні та нижні нормальні значення КПП визначалися у  $47,7$ - $59,2$  % випадків.



Примітка. ФН – фізичне навантаження.

Рисунок 3.19 – Показники кісточково-плечового індексу до та після фізичного навантаження у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі.

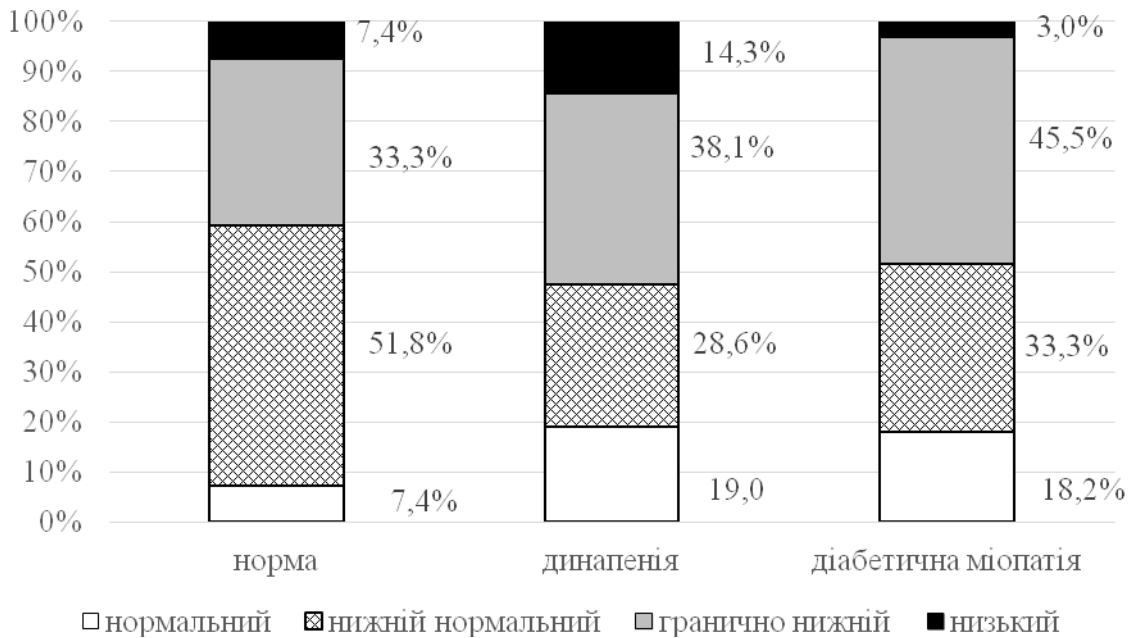


Рисунок 3.20 – Показники кісточково-плечового індексу до фізичного навантаження у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану скелетної мускулатури.

Дозоване фізичне навантаження у дітей, хворих на ЦД1, призводило до суттєвого погіршення периферичного кровообігу у всіх групах, в тому числі при нормальному стані скелетної мускулатури, що свідчило про латентне порушення периферичного кровообігу, яке проявлялося збільшенням реєстрації патологічних варіантів КПІ (рис. 3.21).

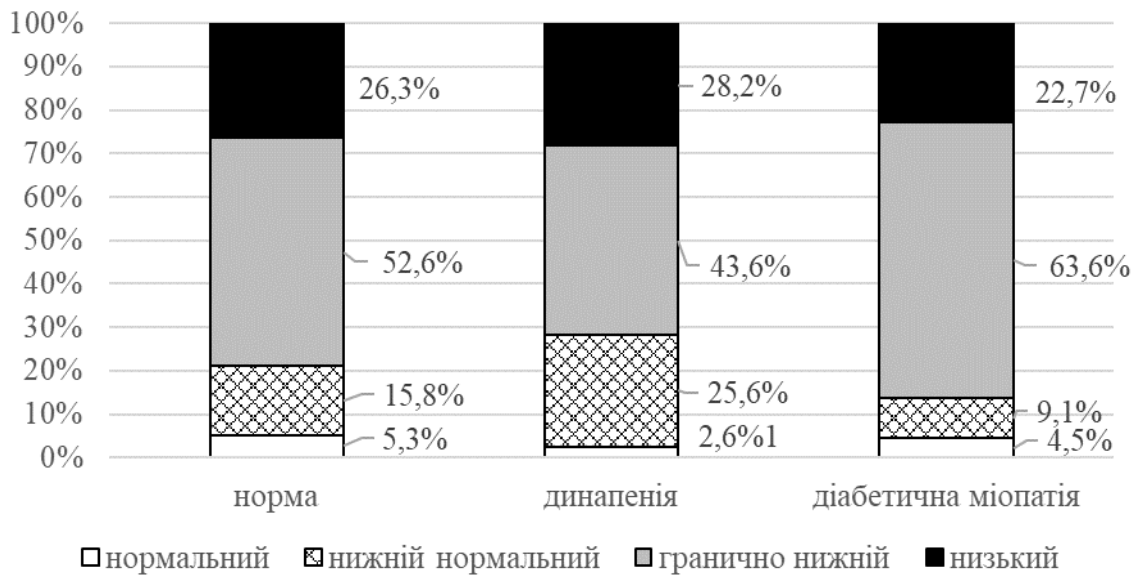


Рисунок 3.21 – Показники кісточно-плечового індексу після фізичного навантаження у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану скелетної мускулатури.

Так, у дітей, у яких не виявлено змін з боку скелетної мускулатури, реєстрація гранично нижніх та низьких значень КПІ зросла з 40,7 % - до фізичного навантаження до 78,9 % - після фізичного навантаження ( $p < 0,05$ ). Аналогічну картину ми спостерігали і в дітей з динапенією, у яких патологічні варіанти КПІ визначалися у 52,3 % випадків до фізичного навантаження та у 71,8 % хворих - після. Найгірші результати були отримані у дітей з діабетичною міопатією, у яких реєстрація патологічних варіантів КПІ збільшилася з 48,5 % - до фізичного навантаження до 86,3 % - після фізичного навантаження ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, починаючи з першого року захворювання, спостерігаються зміни

функціонального стану скелетної мускулатури. Зміни відзначені з боку силових показників, показників, що характеризують роботу стато-кінетичної системи, а також показників витривалості, як статичної, так і динамічної. Хронічна гіперглікемія та латентне порушення периферичного кровообігу виступали одними з причин зниження сили скелетної мускулатури та порушення функціональних можливостей скелетних м'язів. Дані зміни реєструвалися вже на першому році захворювання і в подальшому призводили до зниження і м'язової маси, тобто до розвитку діабетичної міопатії.

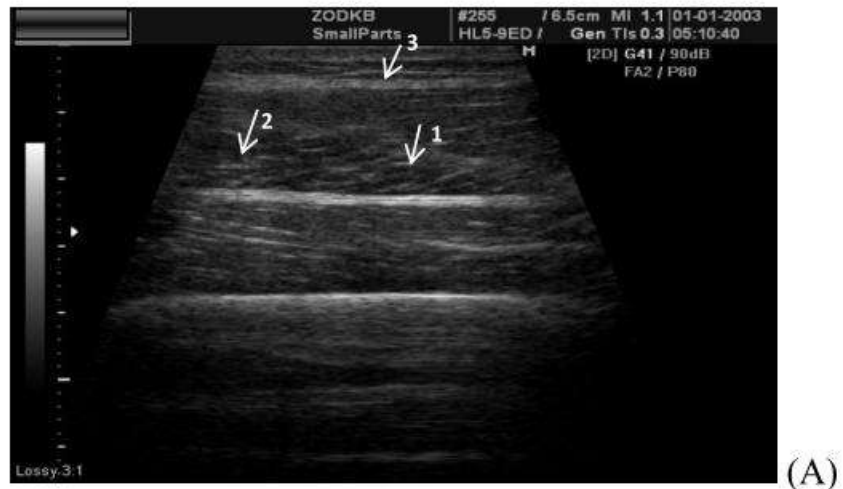
### **3.2 Морфологічні зміни скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за даними сономіографії**

Враховуючи, що поряд з визначенням компонентного складу тіла в діагностиці діабетичної міопатії важливу роль грає оцінка архітектури скелетних м'язів, наступним етапом нашої роботи було проведення ультразвукового сканування скелетних м'язів.

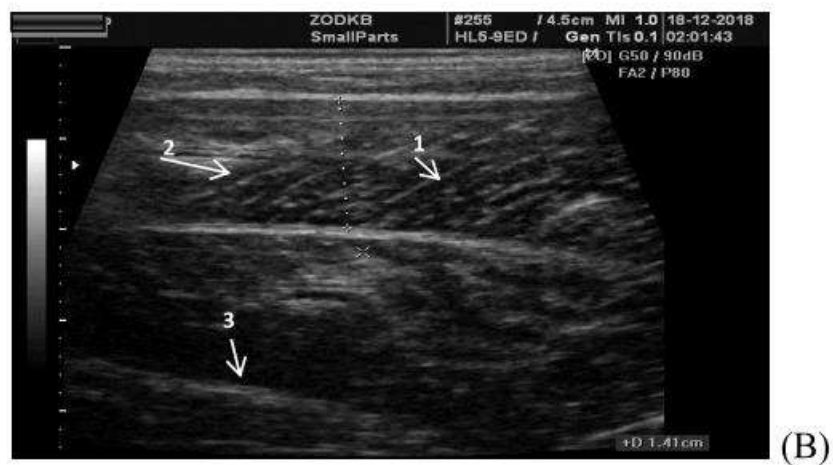
У всіх дітей групи контролю не було відмічено вогнищевих змін м'язів, хід м'язових волокон, їх оболонки та фасції не був порушеним (рис. 3.22).

Передня група м'язів стегна у дітей контрольної групи мала чіткий рівний контур. М'язові волокна візуалізувалися як гіпоехогенні, однорідні за структурою утворення, які відокремлені одне від одного та від навколишніх тканин тонкими гіперехогенними лініями (фасціями). Перимізій розділяв м'язові волокна між собою і визначався як однорідна гіперехогенна лінійна структура з чітким контуром. Епімізій візуалізувався як гіперехогенна лінійна однорідна структура з чітким, рівним контуром, що покриває м'яз з усіх боків (рис. 3.22 (А)). Ехоструктура м'язів задньої групи гомілки була подібною до м'язів стегна (рис. 3.22 (В)). Довжелезні м'язи спини візуалізувалися як гіпоехогенні тяжі, що розташовані відразу після поперекових хребців з обох боків від хребта (рис. 3.22 (С)).

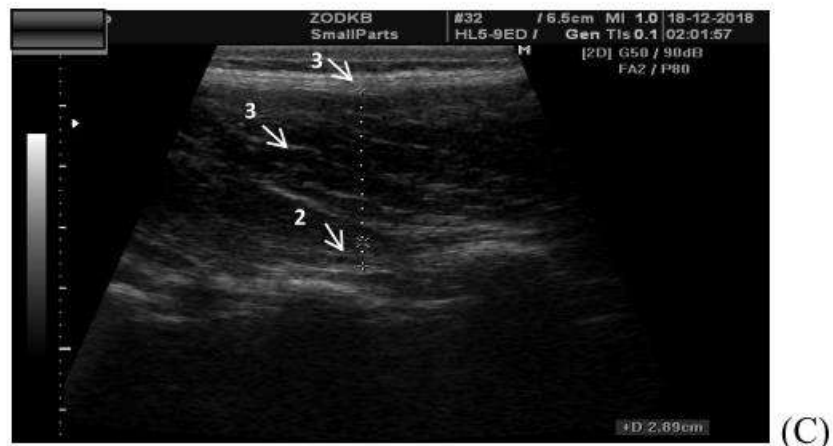




(A)



(B)



(C)

Примітка. 1 – м'язові волокна; 2 – перимізій, 3 – епімізій.

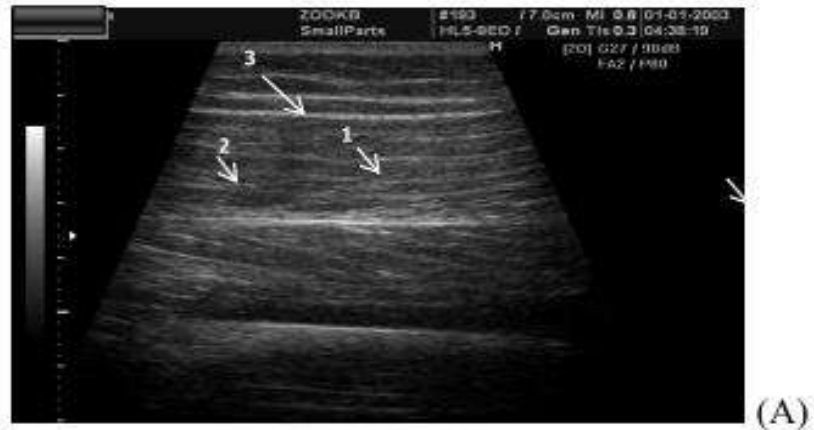
Рисунок 3.22 – Сонограма передньої групи м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В), спини (С) дітей контрольної групи.

У дітей, хворих на ЦД1, при ультразвуковому дослідженні було виявлено структурні зміни м'язів, ступінь вираженості яких різнився в залежності від тривалості перебігу захворювання. Звертав на себе увагу той факт, що перші зміни архітектури скелетних м'язів у дітей відмічалися вже на першому році захворювання на ЦД1 (рис.3.23). Так, у пацієнтів групи 1 відмічалось підвищення ехогенності окремих м'язових пучків, що свідчило про підвищення щільності м'язу. Кількість перимізійних перетинок збільшувалася, за рахунок чого підвищувалася загальна ехогенність м'язів. Натомість зміни з боку епімізію були відсутні.

У пацієнтів групи 2 поряд із підвищенням рівня ехогенності м'язової тканини спостерігалось зменшення гомогенності м'язів та поява неоднорідності їх внутрішньої структури за рахунок потовщення сполучнотканинних утворень. Епімізій візуалізувався як гіперехогенна лінійна структура з чітким, але потовщеним контуром (рис. 3.24).

Найбільш суттєві структурні зміни в скелетних м'язах спостерігалися у хворих з тривалістю захворювання понад 5 років, у яких поряд з вищезначеними змінами порушувалася впорядкованість розташування внутрішньом'язових сполучнотканинних прошарків, за рахунок чого втрачалася характерна смугастість м'язів, що свідчило про їх деструктурованість. В окремих випадках ехогенність м'язів наближалася до ехогенності сполучної тканини (рис. 3.25).

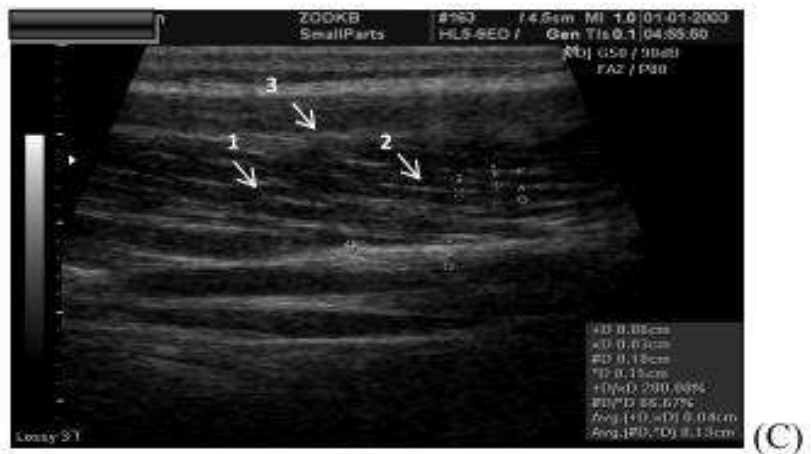
Порівняння кількісних сонографічних параметрів м'язів у дітей, хворих на ЦД1, відносно показників контрольної групи показало достовірне стоншення м'язів передньої групи стегна у дітей 1 групи (табл. 3.12). Дані зміни з боку м'язів на першому році перебігу ЦД1, на наш погляд, пов'язані з переважанням процесів катаболізму білків в дебюті захворювання. Проте ступінь гіпотрофії склав 96,11 (78,09;104,29) %, а коефіцієнт гіпотрофії – 3,89 (-4,29;21,91) %, що статистично не відрізнялося від показників контрольної групи (100,01 (87,54;109,60) % та -0,01 (-9,60;12,46) %, відповідно,  $p > 0,05$ ) (рис. 3.26 (А)-3.27 (А)).



(A)



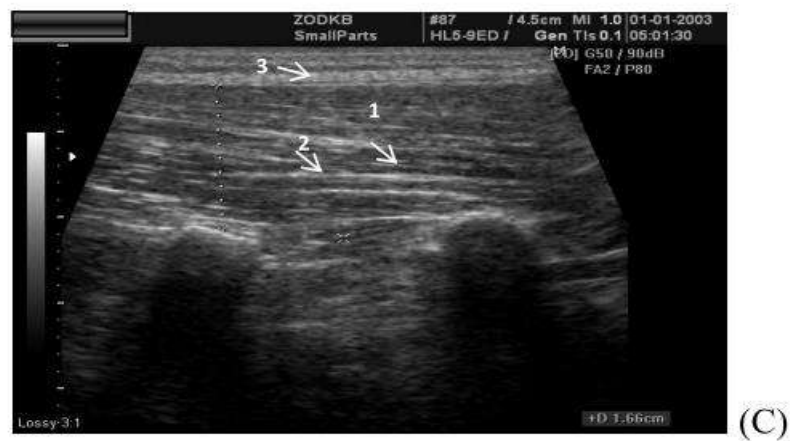
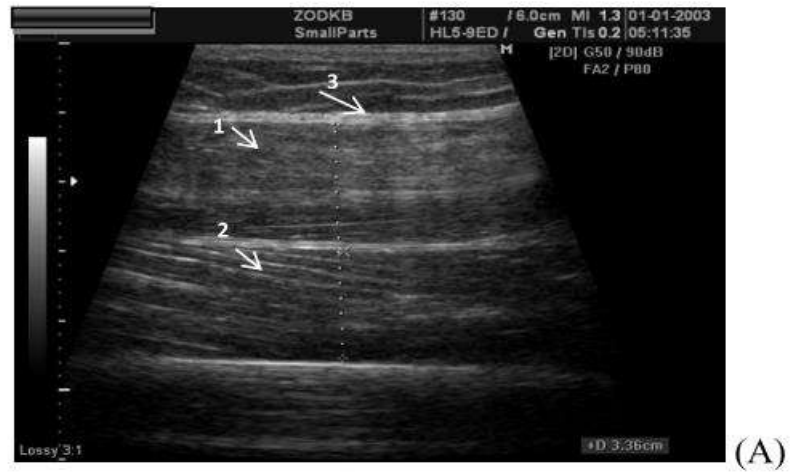
(B)



(C)

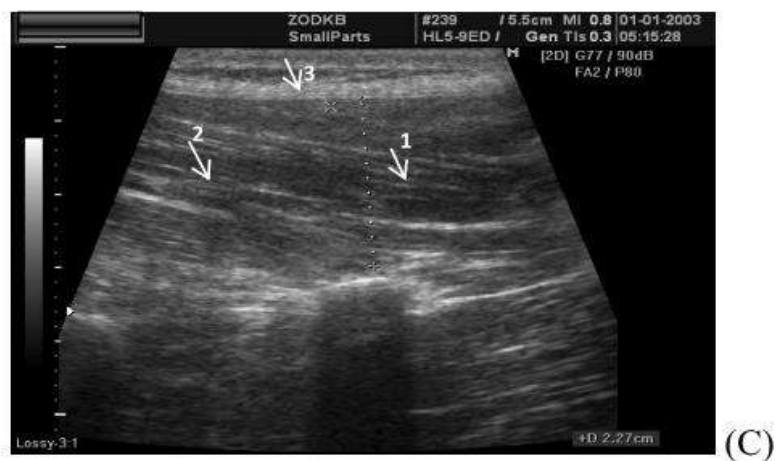
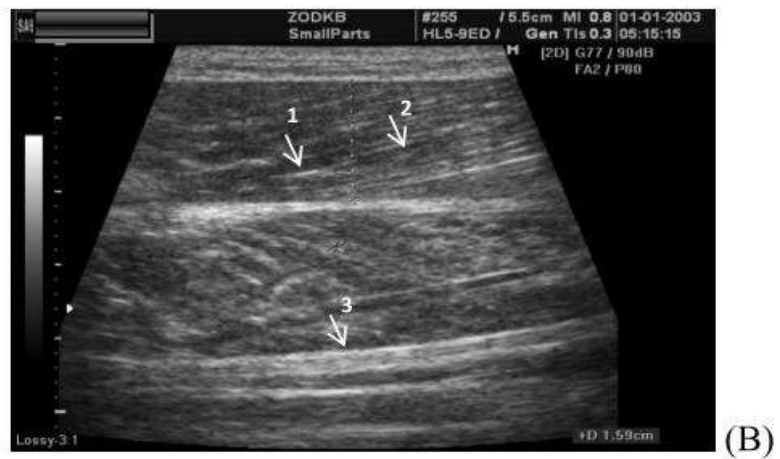
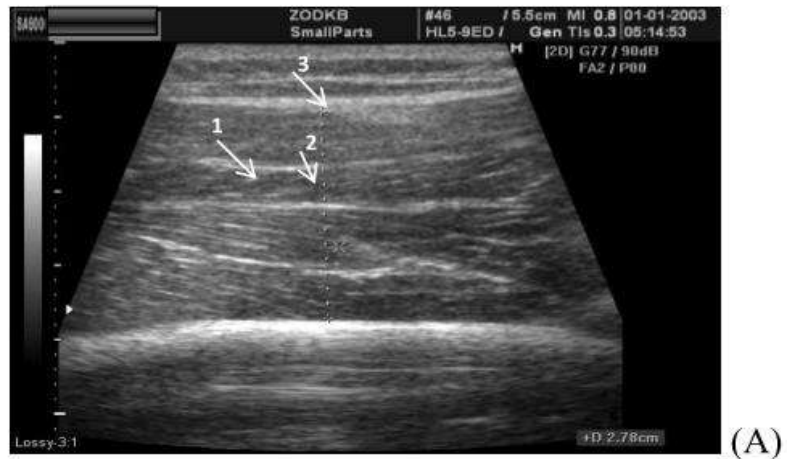
Примітка. 1 – м'язові волокна; 2 – перимізій, 3 – епімізій.

Рисунок 3.23 – Сонограма передньої групи м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В), м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з тривалістю захворювання до 1 року.



Примітка. 1 – м'язові волокна; 2 – перимізій, 3 – епімізій.

Рисунок 3.24 – Сонограма передньої групи м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В) та м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з тривалістю захворювання 1-5 років.



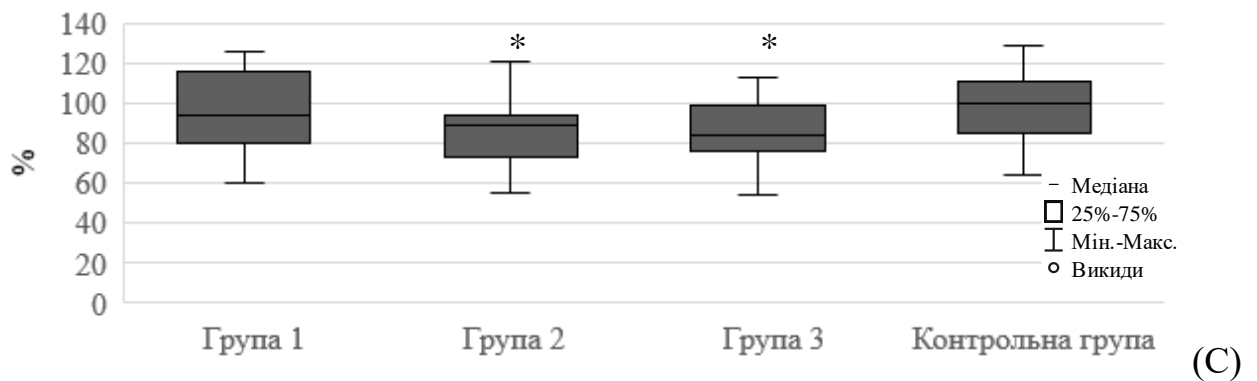
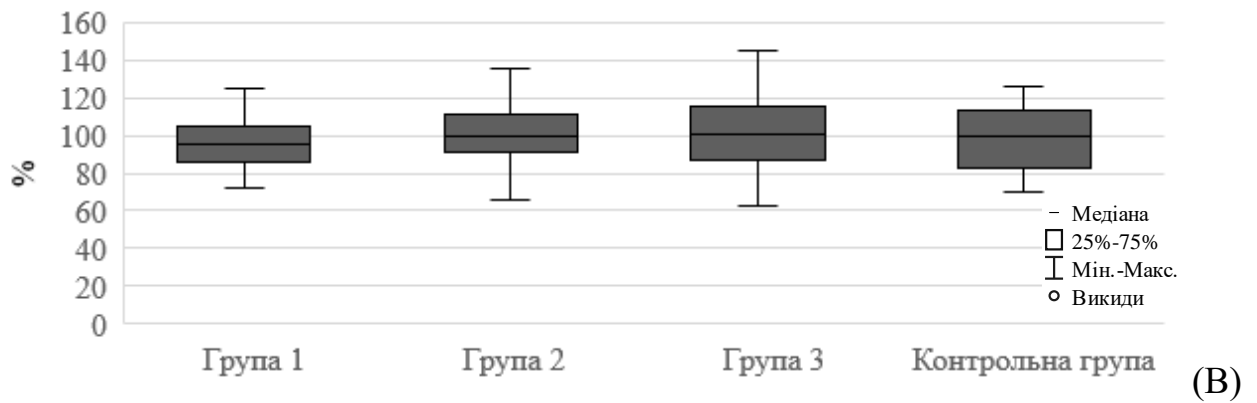
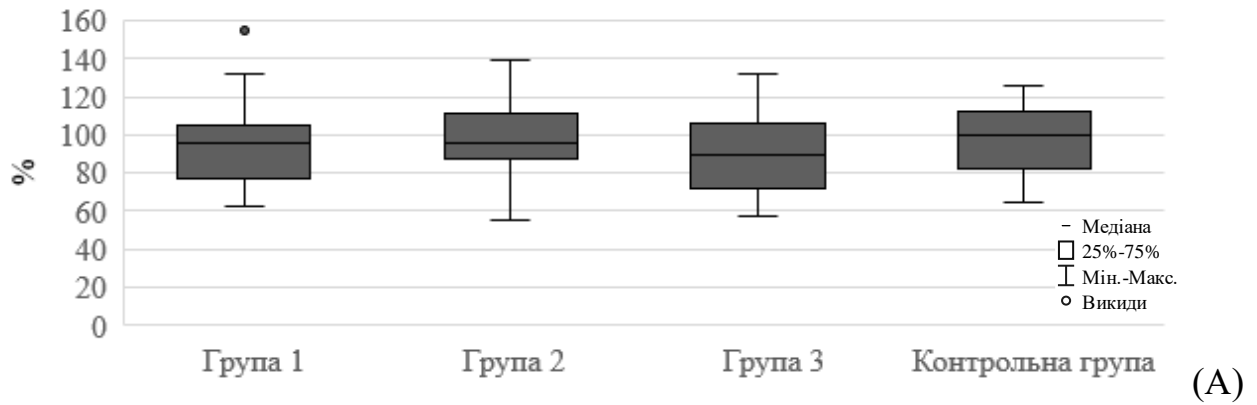
Примітка. 1 – м'язові волокна; 2 – перимізій, 3 – епімізій.

Рисунок 3.25 – Сонограма передньої групи м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В) та м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з тривалістю захворювання понад 5 років.

Водночас, у пацієнтів 2 групи середні показники товщини м'язу передньої групи стегна статистично не відрізнялися від показників контрольної групи. Як і серед пацієнтів 1 групи, у цих пацієнтів ступінь гіпотрофії даної групи м'язів та коефіцієнт гіпотрофії статистично не відрізнялись від значень контрольної групи і склали 95,6 (87,22;111,56) % та 4,4 (-11,56;12,78) %, відповідно (рис. 3.26 (А)-3.27 (А)). В подальшому у хворих з тривалістю ЦД1 понад 5 років спостерігалось поступове зменшення як товщини м'язів в цілому, так і м'язового волокна ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.12).

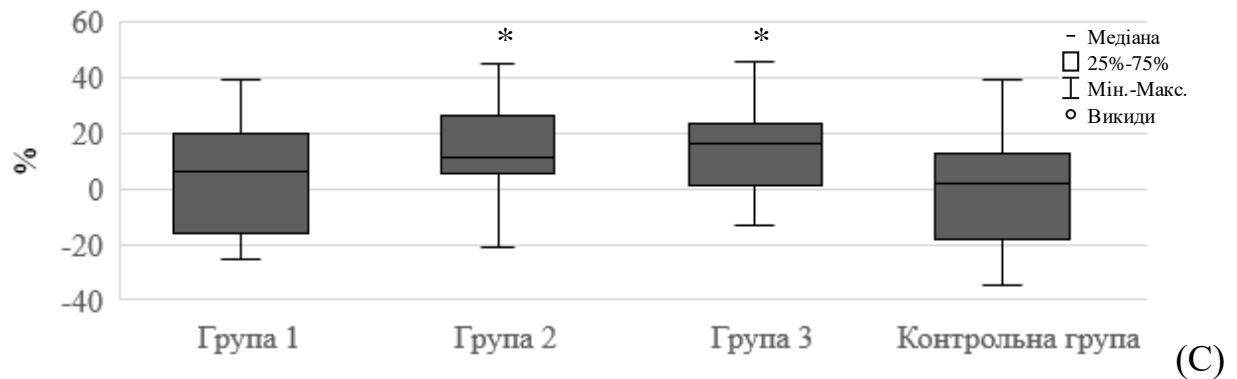
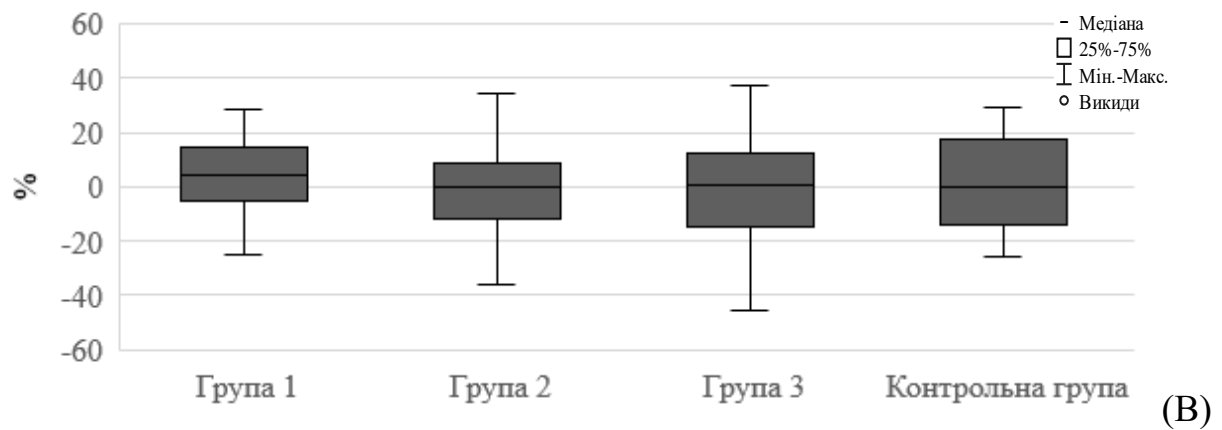
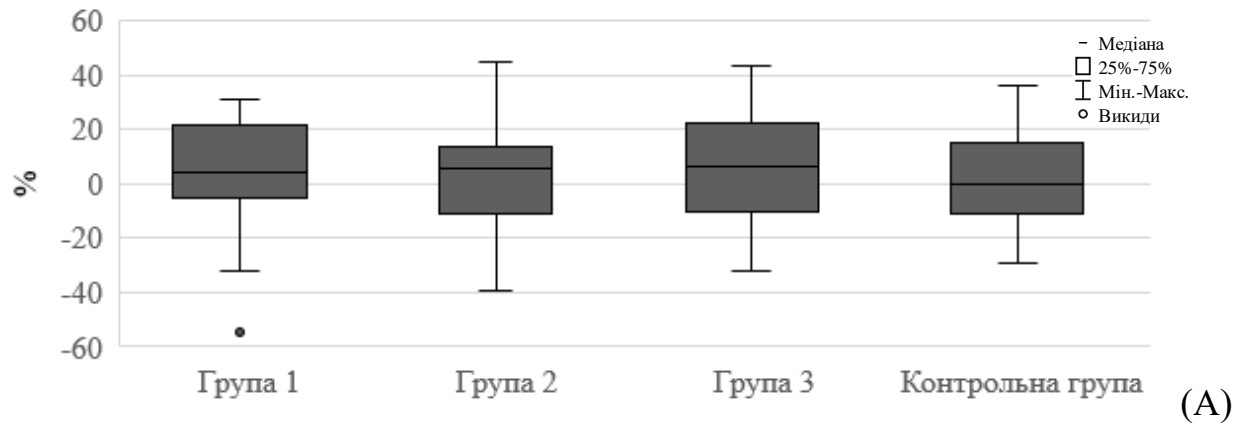
Зазначені зміни відображались на показнику ступеня гіпотрофії, який склав 89,28 (72,15;106,12) %, та супроводжувалися збільшенням коефіцієнта гіпотрофії до 10,72 (-6,13;27,85) % (рис. 3.26 (А)-3.27 (А)). Окрім того, за рахунок стоншення товщини м'язів у пацієнтів третьої групи відбувалося зменшення коефіцієнта співвідношення товщини м'язового волокна до сумарної товщини сполучнотканинних структур ( $p < 0,05$ ). Був встановлений статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між індексом скелетної мускулатури та МСІ передньої групи стегна у дітей з тривалістю цукрового діабету 1 типу 5 і більше років ( $r = +0,35$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналогічні зміни в динаміці захворювання ми спостерігали з боку м'язів задньої групи гомілки. Так, у пацієнтів 1 та 2 груп як товщина м'язів задньої групи гомілки, м'язового волокна, так і рівень м'язово-сполучнотканинного індексу для даної групи м'язів не мали статистичних відмінностей від аналогічних значень контрольної групи. Водночас було відмічено незначне зниження показника ступеня гіпотрофії та підвищення коефіцієнта гіпотрофії у пацієнтів 1 групи, які склали, відповідно, 95,37 (87,97;104,79) % проти 99,99 (85,32;111,63) % в групі контролю та 4,63 (-4,70;12,03) % проти 0,01 (-1,63;14,68) % в контролі, але без статистичної достовірності (рис. 3.26 (В)-3.27 (В)). В групі дітей з тривалістю ЦД1 від 1 до 5 років дані показники також статистично не відрізнялися від значень контрольної групи і склали, відповідно, 99,96 (91,31;110,11) % та 0,04 (-10,11;8,69) % ( $p > 0,05$ ).



Примітка. Група 1 – тривалість ЦД до 1 року. Група 2 – тривалість ЦД від 1 до 5 років. Група 3 – тривалість ЦД більше 5 років. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.26 – Ступінь гіпотрофії м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В) та м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання.



Примітка. Група 1 – тривалість ЦД до 1 року. Група 2 – тривалість ЦД від 1 до 5 років. Група 3 – тривалість ЦД більше 5 років. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.27 – Коефіцієнт гіпотрофії м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В) та м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання.



Таблиця 3.12 – Ультразвукові показники дослідження скелетних м'язів нижніх кінцівок у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання (Me (Q25-Q75))

Показник	Група 1 n=23	Група 2 n=32	Група 3 n=30	Контрольна група, n=22
Передня група м'язів стегна				
Товщина м'язу, см	2,65 <sup>1</sup> (2,00;2,85)	2,8 (2,55;3,25)	2,8 <sup>1</sup> (2,20;3,00)	2,85 (2,48;3,35)
Товщина м'язового волокна, см	0,16 (0,13;0,19)	0,17 (0,13;0,20)	0,16 <sup>1</sup> (0,11;0,17)	0,16 (0,12;0,20)
МСІ, ум.од.	1,17 (1,04;1,33)	1,31 (1,08;1,50)	1,12 <sup>1</sup> (0,89;1,33)	1,31 (1,10;1,39)
Задня група м'язів гомілки				
Товщина м'язу, см	1,40 (1,10;1,50)	1,50 (1,40;1,60)	1,5 (1,4;1,60)	1,50 (1,33;1,68)
Товщина м'язового волокна, см	0,16 (0,14;0,18)	0,17 (0,14;0,19)	0,14 <sup>1</sup> (0,12;0,16)	0,17 (0,15;0,18)
МСІ, ум.од.	1,28 (1,07;1,46)	1,18 (1,06;1,46)	1,17 <sup>1</sup> (0,89;1,45)	1,32 (1,14;1,48)
М'язова група спини				
Товщина м'язу, см	2,40 <sup>1</sup> (2,00;2,80)	2,50 <sup>1</sup> (2,10;2,78)	2,40 <sup>1</sup> (2,10;2,80)	2,70 (2,50;3,13)
Товщина м'язового волокна, см	0,17 (0,19;0,20)	0,20 (0,18;0,20)	0,19 (0,17;0,20)	0,20 (0,19;0,20)
МСІ, ум.од.	1,31 <sup>1</sup> (1,18; 1,46)	1,43 (1,21;1,62)	1,33 <sup>1</sup> (1,17;1,41)	1,46 (1,25;1,54)

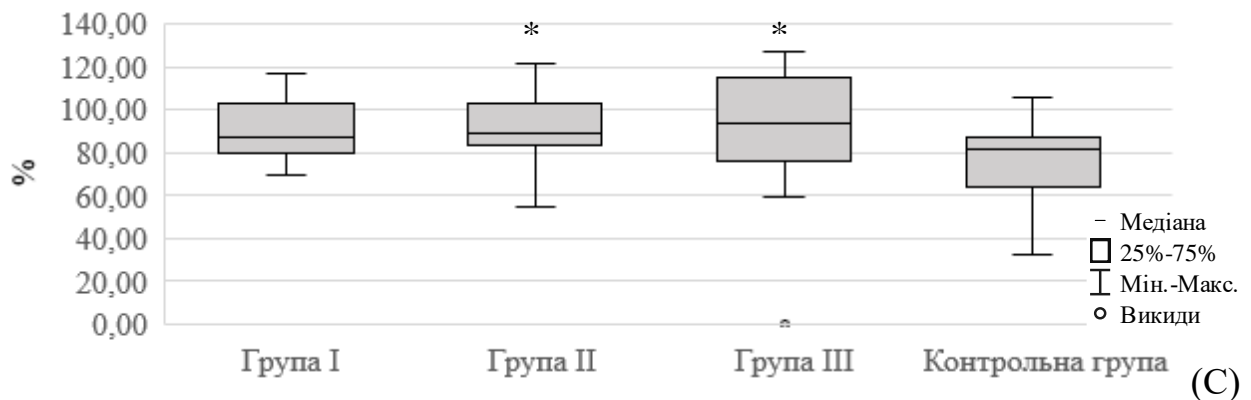
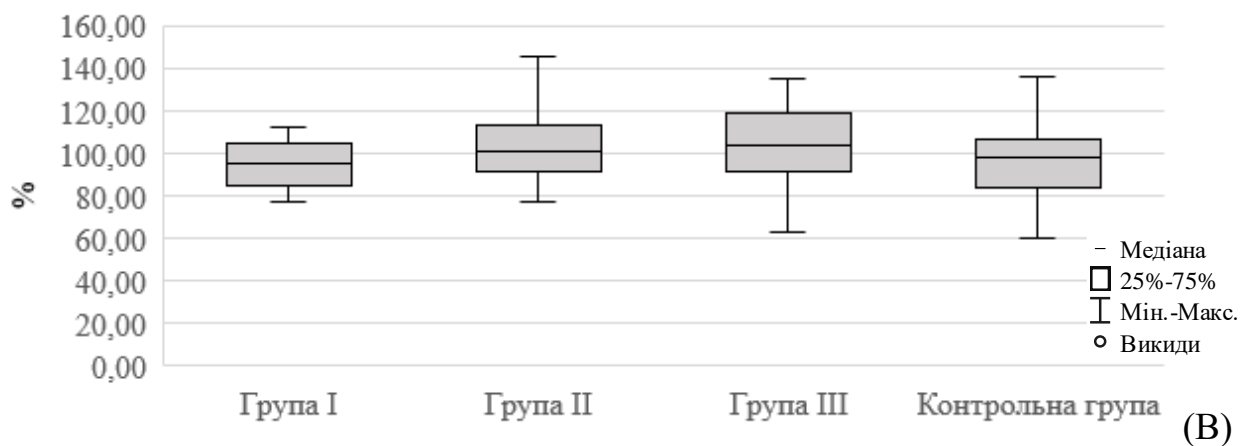
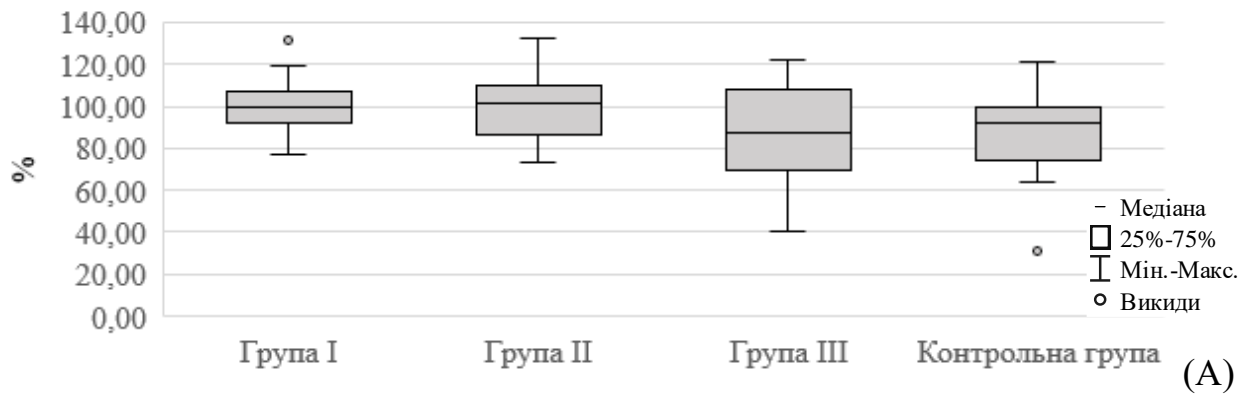
Примітка. <sup>1</sup> - достовірна (p<0,05) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи. МСІ – м'язово-сполучнотканинний коефіцієнт.

В той же час у пацієнтів групи 3 відбувалися зміни з боку м'язів задньої групи гомілки, які характеризувалися стоншенням м'язового волокна та зменшенням м'язово-сполучнотканинного індексу. Проте загальна товщина м'язів задньої групи гомілки у дітей з тривалістю ЦД1 понад 5 років статистично не відрізнялася від параметрів контрольної групи (табл. 3.12). Це підтверджувалося також і відсутністю статистичних відмінностей величини ступеня гіпотрофії (99,54 (89,22;113,04) %) та коефіцієнта гіпотрофії

(0,46 (-13,04;10,78) %) в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи ( $p>0,05$ ). Можна припустити, що збереження загальної товщини даної групи м'язів при зменшенні товщини м'язового волокна поряд з підвищенням загальної ехогенності м'язів у хворих з тривалим перебігом ЦД1 пов'язано із заміщенням частини м'язової тканини жировою та розростанням сполучнотканинних септ.

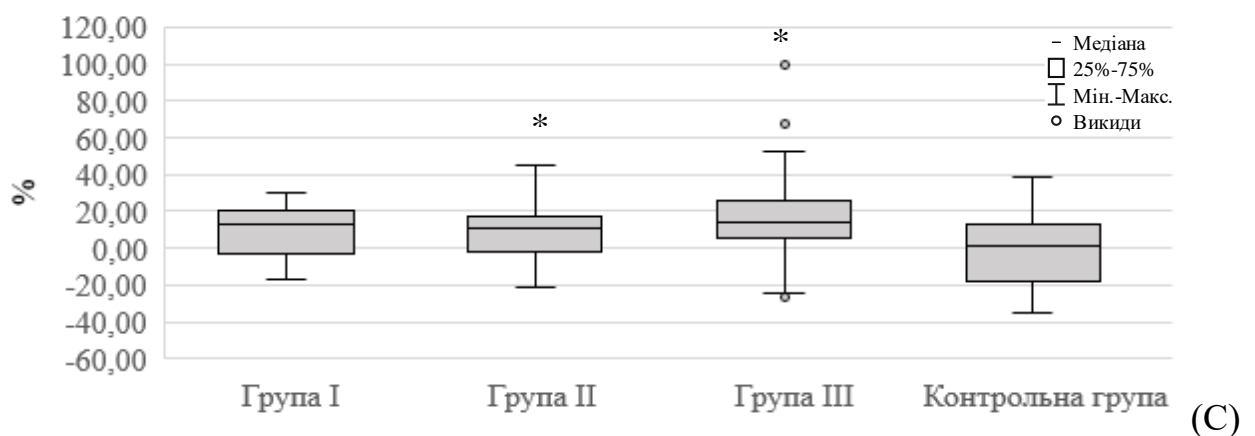
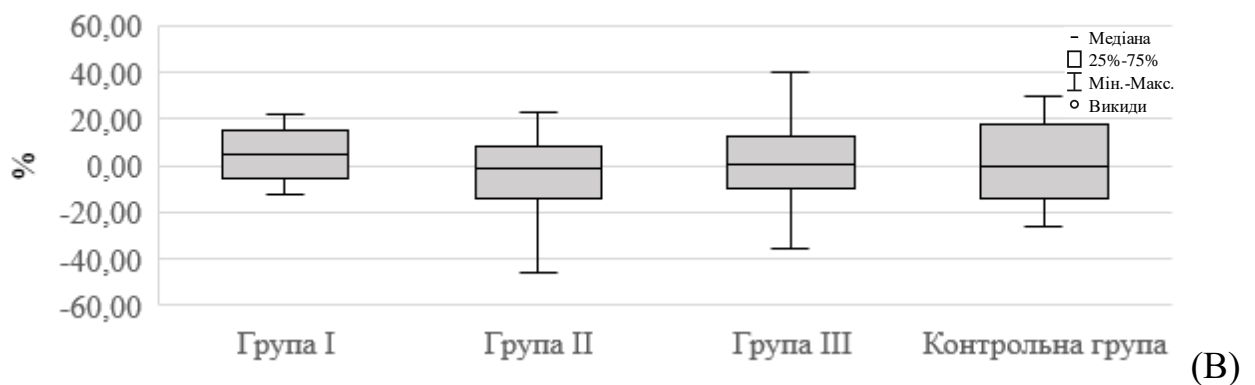
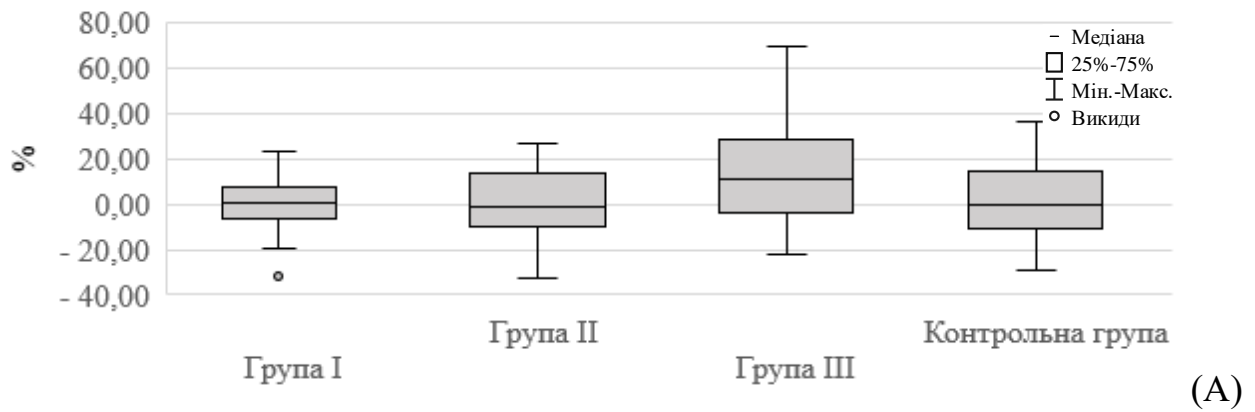
Аналіз результатів проведеного дослідження виявив зниження показників товщини м'язів спини у всіх групах пацієнтів, хворих на ЦД1 (табл. 3.12). Проте, якщо в 1 групі показник ступеня гіпотрофії мав лише тенденцію до зниження в порівнянні з показником контрольної групи, який склав 94,08 (80,59;115,08) % проти 98,36 (90,07;116,45) %, відповідно ( $p>0,05$ ), то у пацієнтів 2 і 3 груп даний показник набував статистичної різниці (88,55 (74,01;94,13) % та 83,87 (76,47;96,50) %, відповідно,  $p<0,05$ ) (рис. 3.26, (С)). Відповідно в динаміці захворювання спостерігалось поступове збільшення коефіцієнта гіпотрофії даної групи м'язів. Так, якщо на першому році захворювання значення даного показника коливалися в межах 5,92 (-15,08;19,41) % проти 1,64 (-16,45;9,93) % в контрольній групі ( $p>0,05$ ), то у пацієнтів 2 групи він збільшився до 11,45 (5,87;25,99) %, набуваючи максимальних значень у хворих 3 групи - 16,47 (3,50;23,53) % ( $p<0,05$ ) (рис. 3.26 (С)-3.27 (С)).

Оскільки скелетна мускулатура бере участь у метаболізмі глюкози, наступним етапом нашої роботи було сонографічне дослідження скелетних м'язів в залежності від стану глікемічного контролю (табл. 3.13). Аналіз отриманих даних показав, що у пацієнтів з ідеальним/оптимальним та субоптимальним глікемічним контролем товщина передньої групи м'язів стегна, товщина м'язового волокна та показник МСІ відповідали показникам контрольної групи ( $p>0,05$ ). Відповідно, нами не було визначено зниження показника ступеня гіпотрофії м'яза в даних групах пацієнтів, який склав в групі I - 99,32 (92,17;105,53) %, а в групі II - 101,07 (86,85;108,7) % проти 100,01 (87,54;109,6) % в контрольній групі ( $p>0,05$ ) (рис 3.28 (А)).



Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний глікемічний контроль. Група II – субоптимальний глікемічний контроль. Група III – глікемічний контроль з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.28 – Ступінь гіпотрофії м'язів стегна (А), м'язу (В) та м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю.



Примітка. Група I – ідеальний/оптимальний глікемічний контроль. Група II – субоптимальний глікемічний контроль. Група III – глікемічний контроль з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.29 – Коефіцієнт гіпотрофії м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В) та м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю.

Таблиця 3.13 – Ультразвукові показники дослідження скелетних м'язів нижніх кінцівок у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану глікемічного контролю (Me (Q25-Q75))

Показник	Група I n=15	Група II n=20	Група III n=35	Контрольна група, n=22
Передня група м'язів стегна				
Товщина м'язу, см	2,75 (2,60;2,95)	2,80 (2,50;3,00)	2,20 <sup>1</sup> (2,20;3,00)	2,85 (2,48;3,35)
Товщина м'язового волокна, см	0,15 (0,12;0,20)	0,17 (0,13;0,19)	0,16 (0,13;0,18)	0,16 (0,12;0,20)
МСІ, ум.од.	1,25 (1,00;1,60)	1,32 (1,11;1,39)	1,16 <sup>1</sup> (0,94;1,35)	1,31 (1,10;1,39)
Задня група м'язів гомілки				
Товщина м'язу, см	1,40 (1,33;1,50)	1,50 (1,40;1,70)	1,50 (1,40;1,60)	1,50 (1,33;1,68)
Товщина м'язового волокна, см	0,17 (0,14;0,19)	0,18 (0,15;0,19)	0,15 (0,13;0,19)	0,17 (0,15;0,18)
МСІ, ум.од.	1,29 (1,10;1,55)	1,44 (1,17;1,55)	1,17 <sup>1</sup> (0,97;1,46)	1,32 (1,14;1,48)
М'язова група спини				
Товщина м'язу, см	2,25 <sup>1</sup> (2,03;2,90)	2,50 <sup>1</sup> (2,18;2,85)	2,50 <sup>1</sup> (2,10;2,80)	2,70 (2,50;3,13)
Товщина м'язового волокна, см	0,20 (0,18;0,20)	0,20 (0,17;0,20)	0,19 (0,18;0,20)	0,20 (0,19;0,20)
МСІ, ум.од.	1,40 (1,16; 1,67)	1,33 <sup>1</sup> (1,27;1,52)	1,33 <sup>1</sup> (1,15;1,45)	1,46 (1,25;1,54)

Примітка. група I – ідеальний/оптимальний глікемічний контроль; група II – субоптимальний глікемічний контроль; група III – глікемічний контроль з високим ризиком для життя;<sup>1</sup> - достовірна (p<0,05) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи. МСІ – м'язово-сполучнотканинний коефіцієнт.

Коефіцієнт гіпотрофії для передньої групи м'язів стегна в групах пацієнтів

з ідеальним/оптимальним та субоптимальним глікемічним контролем також відповідав значенням контрольної групи (0,68 (-5,53;7,83) % та -1,07 (-8,7;13,15) % проти -0,01 (-9,6;12,46) %, відповідно,  $p>0,05$ ) (рис. 3.29(A)). Натомість при наявності у хворих глікемічного контролю з високим ризиком для життя відбувалося достовірне зменшення товщини м'язу стегна в 1,29 раза і, як наслідок, зниження МСІ в 1,13 раза в порівнянні з показниками контрольної групи ( $p<0,05$ ). Зазначені зміни вказують на розвиток гіпотрофії даної групи м'язів, що підтверджувалося зниженням показника ступеня гіпотрофії до 89,12 (72,55;101,79) % та збільшенням коефіцієнта гіпотрофії до 10,88 (-1,79;27,45) %.

При аналізі результатів ультразвукового дослідження задньої групи м'язів гомілки було встановлено, що такі показники сонографії як товщина м'язів та товщина м'язового волокна майже не залежали від стану глікемічного контролю. Це підтверджувалося і відсутністю статистично значущих відхилень величин ступеня гіпотрофії м'язів та коефіцієнта гіпотрофії у дітей, хворих на ЦД1, з різним станом глікемічного контролю від відповідних показників в контрольній групі (рис. 3.28, В - 3.29, В). Так, при ідеальному/оптимальному та субоптимальному глікемічному контролі показник ступеня гіпотрофії склав 95,43 (85,37;103,75) %, при субоптимальному - 100,93 (93,06;113,44) %, при глікемічному контролі з високим ризиком для життя - 99,41 (87,85;109,47) % проти 99,99 (85,32;111,63) % в контрольній групі ( $p>0,05$ ). Коефіцієнт гіпотрофії в залежності від стану глікемічного контролю визначався на рівні 4,57 (-3,75;14,63) %, -0,93 (-13,44;6,94) % та 0,59 (-9,47;12,15) %, відповідно, проти 0,01 (-11,63;14,68) % в контрольній групі ( $p>0,05$ ).

Найсуттєвіші зміни з боку скелетних м'язів в залежності від стану глікемічного контролю, за даними сонографії, було встановлено при дослідженні м'язів спини (табл. 3.13). Навіть при наявності ідеального/оптимального глікемічного контролю було відмічено зменшення товщини м'язу, що зберігалось і у хворих з субоптимальним та глікемічним контролем з високим ризиком для життя. При цьому медіана показника ступеня гіпотрофії у всіх

групах спостереження незалежно від стану глікемічного контролю не досягала 90 % (рис. 3.28(C)). Проте звертало на себе увагу, що якщо у дітей з ідеальним/оптимальним та субоптимальним глікемічним контролем верхній кuartиль даного показника перевищував 100 % і склав, відповідно, 87,44 (80,12;100,75) % та 89,25 (84,72;102,09) % проти 98,36 (90,07;116,45) % в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), то серед дітей з глікемічним контролем з високим ризиком для життя верхній кuartиль показника ступеня гіпотрофії навіть не досягав медіани контрольної групи і склав 85,72 (74,28;94,33) % ( $p < 0,05$ ), що свідчить про більш значні зміни з боку м'язів спини при наявності незадовільного глікемічного контролю. Це підтверджувалося і більш високими значеннями коефіцієнта гіпотрофії даної групи м'язів у дітей з глікемічним контролем з високим ризиком для життя (рис. 3.29(C)), який склав 14,28 (5,67;25,72) % проти 1,64 (-16,45;9,93) % в контрольній групі ( $p < 0,05$ ) та перевищував відповідні величини в групі пацієнтів з ідеальним/оптимальним (12,56 (-0,75; 19,88) % та субоптимальним глікемічним контролем (10,75 (-2,09;15,28) %).

Слід відмітити, що поряд зі змінами кількісних показників скелетних м'язів у дітей, хворих на ЦД1, погіршення стану глікемічного контролю супроводжувалося змінами архітектури скелетних м'язів. Найсуттєвіші зміни спостерігалися у дітей з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, які характеризувались підвищенням ехогенності та зменшенням гомогенності м'язів внаслідок підвищення щільності м'язу, візуалізації епімізію та порушення впорядкованості розташування внутрішньом'язових сполучнотканинних прошарків навіть при нетривалому перебігу ЦД1.

Оскільки діабетична міопатія частіше розвивалася у дівчат, нами також був проведений аналіз сонографічних показників скелетної мускулатури в залежності від статі, який показав, що ехоструктура всіх обстежених м'язів не мала статевих відмінностей.

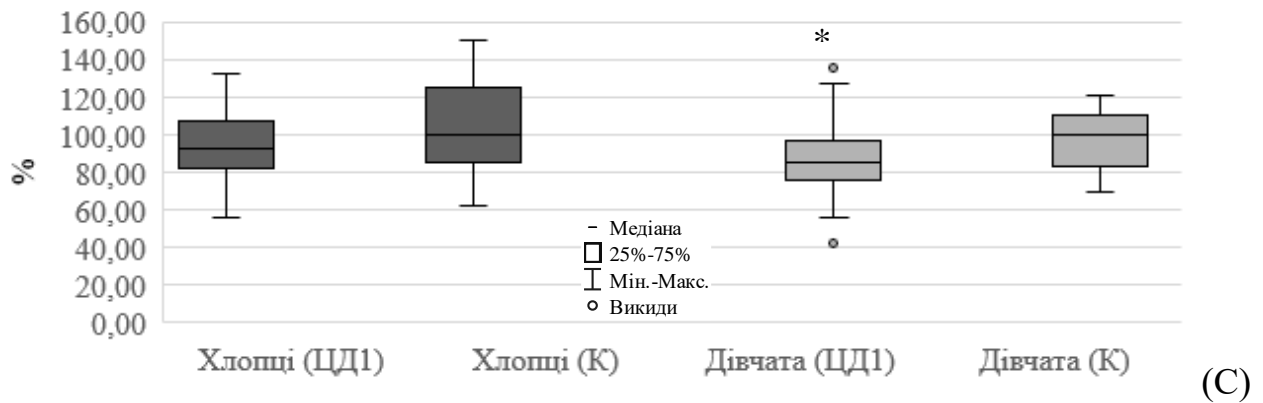
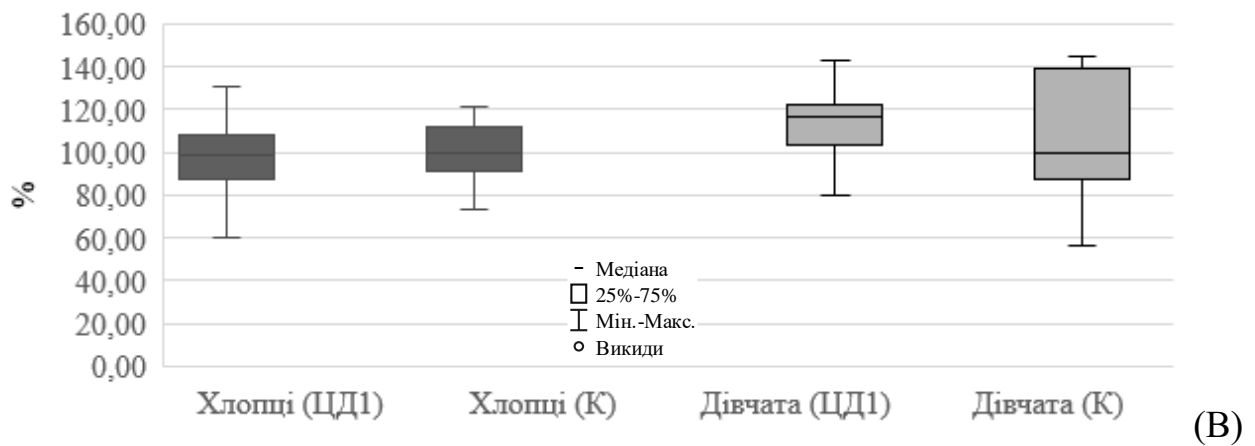
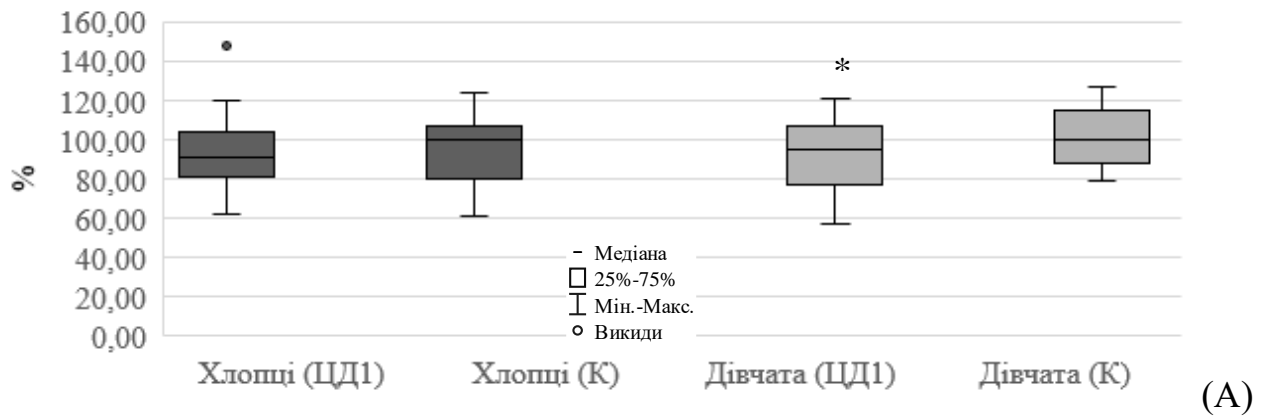
Але кількісні сонографічні показники скелетних м'язів відрізнялися в залежності від статі дитини. Встановлено, що як в контрольній групі, так і у

групі дітей, хворих на ЦД1, відзначалось зниження показників товщини м'язових груп у дівчат в порівнянні з хлопчиками (табл.3.14). Тому в подальшому ми провели порівняння показників, що характеризують стан скелетних м'язів, окремо для хлопців і дівчат.

Аналіз результатів сонографічного дослідження передньої групи м'язів стегна у хлопців встановив достовірне зменшення товщини м'язу в порівнянні з аналогічним показником хлопців контрольної групи (табл. 3.14). Також у хлопців, хворих на ЦД1, спостерігалось зниження показника ступеня гіпотрофії до 91,34 (81,73;104,51) % проти 100,03 (82,62;105,43) % в контрольній групі, але без статистичної різниці ( $p > 0,05$ ). Натомість коефіцієнт гіпотрофії м'язу був достовірно вищим за його значення у хлопців контрольної групи (8,66 (-4,51;18,27) % проти -0,03 (-5,43;17,38) %, відповідно,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.30 (А) - 3.31 (А)). Водночас товщина м'язового волокна та показник МСІ передньої групи м'язів стегна у хлопців, хворих на ЦД1, статистично не відрізнялися від аналогічних величин контрольної групи.

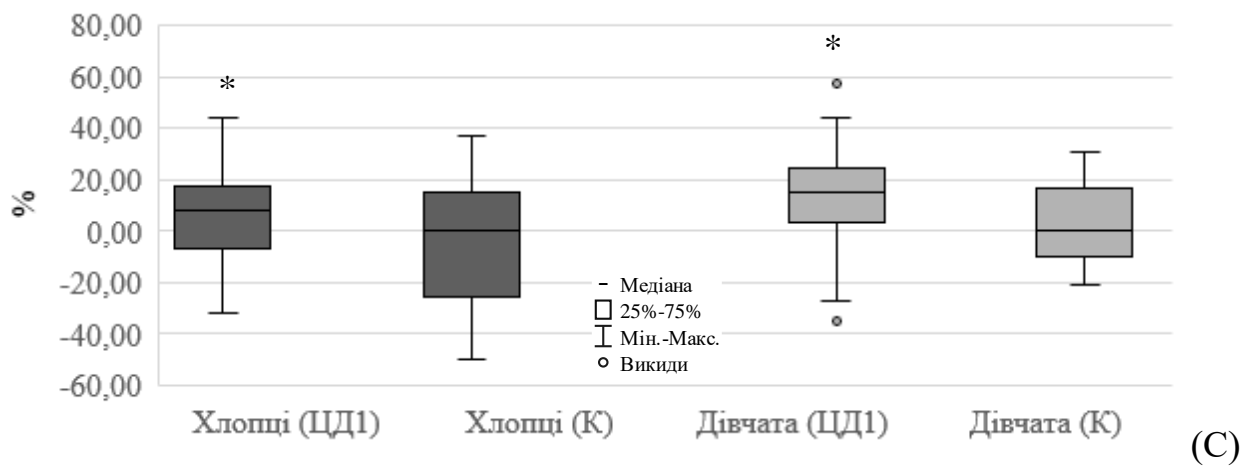
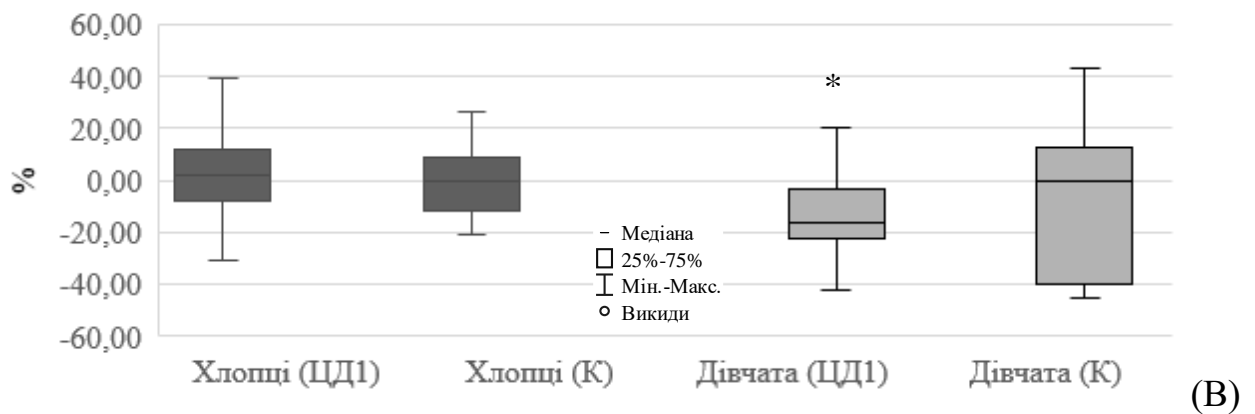
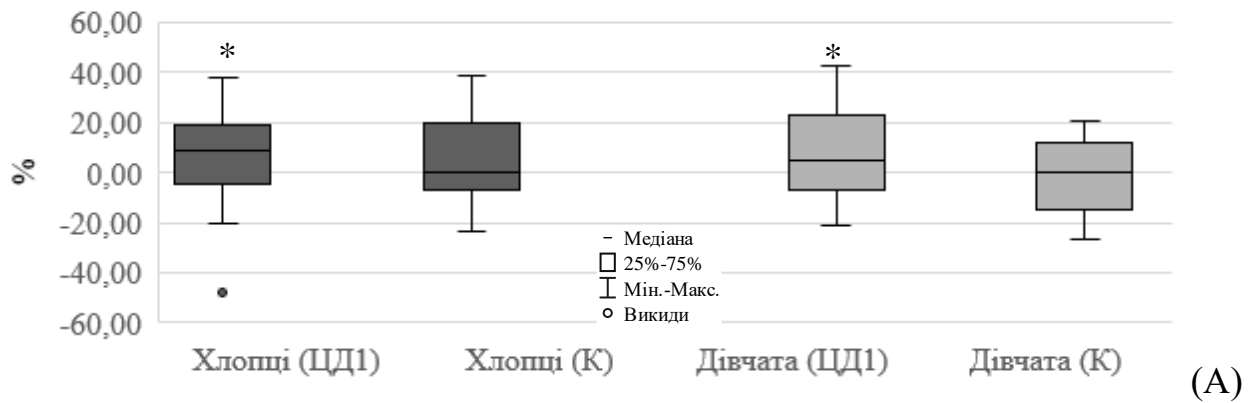
Показники сонографічного дослідження передньої групи м'язів стегна у дівчат, хворих на ЦД1, мали аналогічні зміни (табл. 3.14). Проте, на відміну від хлопців, у дівчат спостерігалось достовірне зниження показника ступеня гіпотрофії м'язу, який склав 94,89 (78,31;102,50) % проти 100,00 (93,40;111,89) % у дівчат контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Значення коефіцієнта гіпотрофії, коливалися в межах 5,11 (-2,50;21,69) % проти 0,1 (-11,89;6,60) %, відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.31 (А)). Також у дівчат, хворих на ЦД1, було встановлено зменшення товщини м'язу в порівнянні з показником дівчат контрольної групи ( $p < 0,05$ ) зі збереженням співвідношення товщини м'язового волокна до сумарної товщини сполучнотканинних структур ( $p > 0,05$ ).





Примітка. Хлопці (ЦД1) – група спостереження; (К) – контрольна група. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 3.30 – Ступінь гіпотрофії м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В) та м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі.



Примітка. Хлопці (ЦД1) – група спостереження; (К) – контрольна група. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної.

Рисунок 3.31 – Коефіцієнт гіпотрофії м'язів стегна (А), м'язів гомілки (В) та м'язів спини (С) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі.

Таблиця 3.14 – Ультразвукові показники дослідження скелетних м'язів нижніх кінцівок у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від статі (Me (Q25-Q75))

Показник	Група спостереження n=85		Контрольна група n=22	
	Хлопчики n=49	Дівчатка n=36	Хлопчики n=13	Дівчатка n=9
Передня група м'язів стегна				
Товщина м'язу (см)	2,75 <sup>1</sup> (2,20;3,00)	2,70 <sup>2</sup> (2,30;2,85)	3,00 (2,55;3,25)	2,80 (2,43;3,00)
Товщина м'язового волокна, см	0,16 (0,12;0,18)	0,16 (0,13;0,18)	0,16 (0,12;0,18)	0,16 (0,13;0,18)
МСІ, ум.од.	1,15 (0,94;1,33)	1,20 (1,06;1,38)	1,17 (0,77;1,33)	1,23 (1,07;1,46)
Задня група м'язів гомілки				
Товщина м'язу (см)	1,40 (1,30;1,50)	1,50 (1,40;1,60)	1,5 (1,4;1,70)	1,40 (1,10;1,50)
Товщина м'язового волокна, см	0,16 (0,14;0,18)	0,15 (0,13;0,19)	0,16 (0,15;0,18)	0,17 (0,14;0,17)
МСІ, ум.од.	1,17 (1,01;1,43)	1,17 <sup>2</sup> (1,00;1,46)	1,20 (1,08;1,42)	1,31 (1,04;1,38)
М'язова група спини				
Товщина м'язу (см)	2,50 <sup>1</sup> (2,10;2,80)	2,45 (2,03;2,88)	2,80 (2,50;3,00)	2,50 (2,30;3,10)
Товщина м'язового волокна, см	0,19 (0,17;0,20)	0,20 (0,18;0,20)	0,20 (0,19;0,20)	0,20 (0,19;0,20)
МСІ, ум.од.	1,33 (1,12; 1,50)	1,35 (1,25;1,52)	1,33 (1,23;1,52)	1,38 (1,26;1,57)

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи у хлопчиків. <sup>2</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи у дівчат; МСІ – м'язово-сполучнотканинний коефіцієнт.

Дослідження задньої групи м'язів гомілки як у хлопців, так і у дівчат, хворих на ЦД1, не виявило достовірної різниці величини товщини м'язів та м'язового волокна в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Також статистичної відмінності не мав показник ступеня гіпотрофії, як в групі хлопців, хворих на ЦД1 (98,34 (88,57;107,68) % проти 100,04 (92,54;107,82) % в контролі,  $p > 0,05$ ), так і в групі дівчат, хворих на ЦД1 (116,74 (103,19;122,33) % проти 100,07 (90,14;134,53) %,  $p > 0,05$ ) (рис. 3.30(B)). Коефіцієнт гіпотрофії м'язів гомілки в групі хлопців, хворих на ЦД1, склав 1,66 (-7,68;11,43) %, що відповідало показникам хлопців контрольної групи – -0,04 (-7,82;7,46) % ( $p > 0,05$ ). У дівчат, які страждають на ЦД1, величина даного показника склала -16,74 (-22,33;-3,19) %, що виявилось нижчим за його значення, отримане у дівчат контрольної групи – -0,07 (-34,53;9,86) %, ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.31(B)). Проте нами було встановлено достовірне зниження МСІ в групі дівчат, хворих на ЦД1, в той час як в групі хлопців, що страждали на ЦД1, МСІ не мав статистичної різниці з аналогічним показником контрольної групи. Отримані дані можуть свідчити про потовщення сполучнотканинного компонента задньої групи м'язів гомілки у дівчат при ЦД1.

Аналіз результатів дослідження м'язів спини у хворих на ЦД1 дітей в залежності від статі показав, що товщина м'язу спини у хлопців була достовірно меншою в порівнянні з показником контрольної групи (табл. 3.14). У дівчат, хворих на ЦД1, спостерігалася лише тенденція до зменшення даного показника, але без статистичної різниці ( $p > 0,05$ ). Проте розрахунок показника ступеня гіпотрофії встановив зворотну тенденцію. Так, в групі хлопців, хворих на ЦД1, медіана даного показника була нижчою за медіану контрольної групи на 7,58 % і склала, відповідно, 92,42 (82,83;106,30) % проти 100,00 (86,72;122,23) %. Коефіцієнт гіпотрофії при цьому склав 7,58 (-6,30;17,17) % проти 0,001 (-22,23;13,28) % в контролі ( $p < 0,05$ ). А в групі дівчат медіана ступеня гіпотрофії м'язів спини була нижчою за значення контрольної групи на 14,42 %, з коливанням в межах 85,16 (77,12;94,89) % проти 99,58 (88,87;103,82) % в контролі, ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.30(C)). Відповідно, коефіцієнт

гіпотрофії м'язів спини у дівчат, хворих на ЦД1, був у 2 рази вищим за даний коефіцієнт у хлопців групи спостереження і склав 14,84 (5,11;22,88) % проти 0,42 (-3,82;11,13) % у дівчат контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що величина товщини м'язового волокна та МСІ як в групі хлопців, так і в групі дівчат, хворих на ЦД1, відповідали значенням контрольної групи (табл. 3.31(С)).

### **Висновки розділу**

Таким чином, отримані дані виявили, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, відбувалися зміни ультразвукової картини скелетних м'язів, яка характеризувалася підвищенням загальної ехогенності м'язів та гетерогенності їх структури за рахунок потовщення епімізію та перимізію, а також зменшенням товщини м'язу та м'язового волокна. Виявлені зміни прогресували в динаміці захворювання та при погіршенні стану глікемічного контролю, що свідчило про розвиток у пацієнтів діабетичної міопатії. Результати проведеного дослідження показали, що більш суттєві зміни з боку скелетних м'язів спостерігалися в м'язах спини, про що свідчить зменшення товщини даної групи м'язів та збільшення МСІ, починаючи вже з 1 року захворювання. Слід зазначити, що виявлені зміни майже не залежали від стану глікемічного контролю та статі пацієнтів. Проте серед дівчат, хворих на ЦД1, в порівнянні з хлопцями, як правило, виявлявся більший ступінь гіпотрофії м'язів. Можна стверджувати, що метод ультразвукової діагностики скелетних м'язів високоінформативний, дозволяє виявити патологічні зміни на ранніх етапах і може бути широко застосований для об'єктивізації стану скелетних м'язів у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали розділу відображені у наукових працях [178-187].

## РОЗДІЛ 4

## РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА МІОКІНІВ У РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ МІОПАТІЇ

### 4.1 Вміст маркерів ушкодження м'язів та оксидативного стресу у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Враховуючи, що креатинфосфокіназа вважається одним з розповсюджених маркерів наявності мікроушкоджень м'язів [188], ми дослідили вміст даного ферменту у дітей, хворих на ЦД1 (табл. 4.1).

Таблиця 4.1. Вміст креатинфосфокінази у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості перебігу захворювання (Me (Q25;Q75))

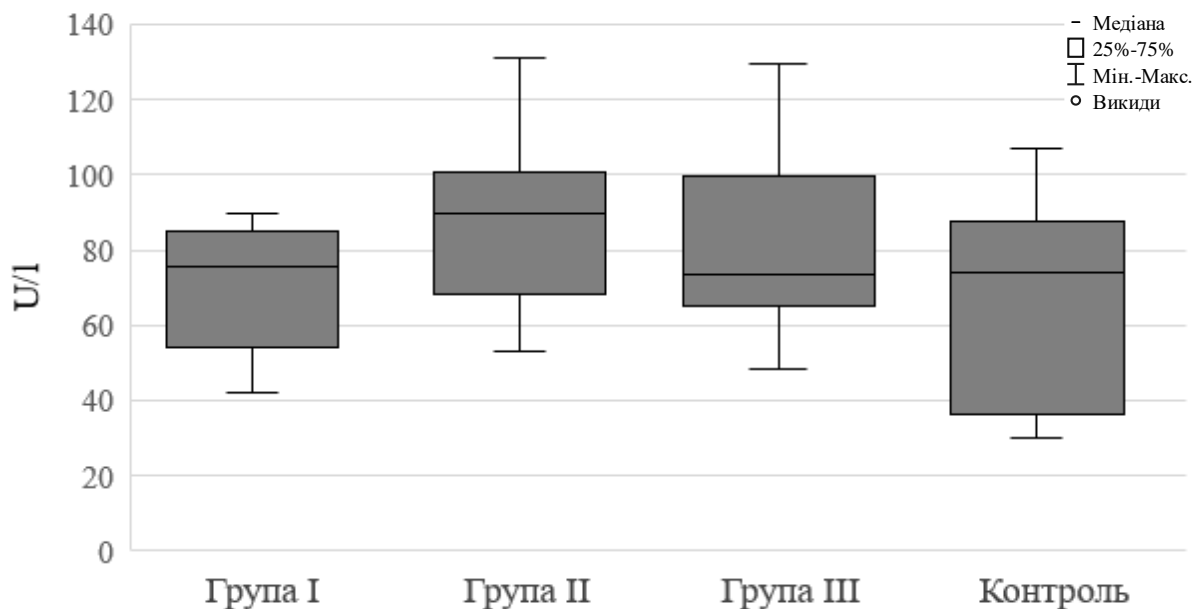
Показник	Група 1, n=35	Група 2, n=49	Група 3, n=53	Контрольна група, n=41
Креатин- фосфокіназа, У/л	98,96 <sup>1</sup> (57,42;164,5)	73,81 (65,56;86,72)	84,81 <sup>1</sup> (67,99;99,51)	74,11 (41,45;87,09)
Індекс пошкодження м'язової тканини, ум. од.	4,2 <sup>1</sup> (3,07; 7,09)	3,4 <sup>1</sup> (3,11; 4,65)	4,2 <sup>1</sup> (2,82; 5,27)	2,74 (2,17; 3,23)

Примітка. 1 – достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи.

В результаті проведеного дослідження було виявлено достовірно високий рівень креатинфосфокінази серед дітей з тривалістю перебігу ЦД1 до 1 року, активність якої була в 1,6 раза вище, ніж в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). В подальшому в динаміці захворювання відмічалось помірне

зниження активності даного ферменту. Проте його вміст у сироватці крові дітей 3 групи залишався статистично вищим в порівнянні за аналогічний показник групи контролю ( $p < 0,05$ ). Також спостерігалось статистично значуще підвищення індексу пошкодження м'язової тканини (ІПМТ) у всіх групах спостереження в порівнянні з групою контролю (табл. 4.1).

Приймаючи до уваги роль гіперглікемії у розвитку низькоінтенсивного хронічного запалення та оксидативного стресу, а також неоднорідність пацієнтів за рівнем глікемічного контролю у групах спостереження, ми проаналізували рівень креатинфосфокінази у дітей, хворих на ЦД1, в залежності від рівня глікемічного контролю (рис. 4.1).



Примітка. Група I – пацієнти з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; група II – пацієнти з субоптимальним глікемічним контролем; група III – пацієнти з глікемічним контролем з високим ризиком для життя.

Рисунок 4.1 – Рівень креатинфосфокінази в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану глікемічного контролю.

За результатами проведеного аналізу було встановлено, що у пацієнтів з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем рівень креатинфосфокінази в сироватці крові не мав статистичної відмінності від показників контрольної

групи і склав 75,44 (62,20; 83,60) U/l проти 74,11 (41,45;87,09) U/l, відповідно ( $p>0,05$ ). А при погіршенні глікемічного контролю у хворих на ЦДІ спостерігалось збільшення активності креатинфосфокінази, рівень якої у пацієнтів з субоптимальним глікемічним контролем склав 89,65(70,42;98,45) U/l. Неочікуваними виявилися результати дослідження креатинфосфокінази у пацієнтів з глікемічним контролем з високим рівнем для життя, у яких медіана її вмісту знаходилася в межах контрольної групи, але нижній та верхній кuartили були вищими аналогічних показників як групи контролю, так і показників в групі пацієнтів з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем - 73,68 (63,87;100,41) U/l. Нами отримано позитивний кореляційний зв'язок між вмістом креатинфосфокінази та рівнем ранкової глюкози в сироватці крові ( $r= +0,50$ ,  $p<0,05$ ).

Поряд зі зростанням рівня креатинфосфокінази при погіршенні глікемічного контролю відбувалося збільшення ІПМТ. Якщо в групі з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем даний показник склав 3,25 (2,89;4,65) ум.од., то при субоптимальному та глікемічному контролі з високим рівнем ризику для життя ІПМТ визначався в межах 4,39 (3,50;5,18) ум.од. та 4,02 (3,09;5,46) ум.од., відповідно ( $p<0,05$ ). Проте слід зазначити, що навіть при ідеальному/оптимальному глікемічному контролі ІПМТ був статистично вищим за його показник в контрольній групі ( $p<0,05$ ), а це вказує на те, що процеси пошкодження м'язів у хворих на ЦДІ відбуваються, хоч і повільніше, навіть за наявності задовільного глікемічного контролю.

В подальшому ми провели аналіз вмісту креатинфосфокінази у дітей, хворих на ЦДІ, в залежності від стану скелетних м'язів. Було встановлено, що у пацієнтів з нормальним ІСМ та збереженою функцією скелетної мускулатури вміст вищезначеного ферменту визначався в межах 78,74 (52,32;96,53) U/l та статистично не відрізнявся від показників контрольної групи (табл. 4.2).

Проте ІПМТ був в 1,2 раза вищим за його значення в групі контролю



( $p < 0,05$ ). Найвищу активність креатинфосфокінази та максимальні значення ППМТ ми спостерігали в групі дітей з динапенією.

Таблиця 4.2 – Вміст креатинфосфокінази у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану м'язової системи, (Me (Q25-Q75))

Показник	Стан м'язової системи у хворих на ЦД1			Контрольна група, n=10
	Норма n=14	Динапенія n=32	Діабетична міопатія n=18	
Креатинфосфокіназа, У/л	78,74 (52,32;96,53)	84,99 <sup>1,2</sup> (67,43;106,45)	71,12 (64,09;99,13)	74,11 (41,45;87,09)
Індекс пошкодження м'язової тканини, ум. од.	3,38 <sup>1</sup> (2,97;3,97)	4,44 <sup>1,2</sup> (3,33;5,27)	4,28 <sup>1,2</sup> (2,81;5,18)	2,74 (2,17; 3,23)

Примітка. <sup>1</sup>- достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником контрольної групи. <sup>2</sup>- достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником групи з нормальним станом м'язової системи.

У хворих, у яких було діагностовано діабетичну міопатію, вміст креатинфосфокінази хоча не мав статистичної відмінності від показників контрольної групи, проте значення ППМТ залишалися високими та перевищували не тільки показники контрольної групи, але і його значення в групі дітей з нормальним ІСМ та збереженою функцією скелетних м'язів ( $p < 0,05$ ). Таким чином, найвищі значення ППМТ спостерігалися серед дітей з низькими показниками функціональних можливостей скелетної мускулатури ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,05$ ).

З огляду на те, що наслідком хронічного місцевого м'язового запалення може виступати системне запалення та оксидативний стрес [189], нами було вивчено рівень гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові в

якості маркерів їх розвитку. Встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу 1 та 2 груп, рівень гомоцистеїну статистично не відрізнявся від показників групи контролю, в той час як при тривалості перебігу ЦД1 понад 5 років вміст гомоцистеїну в сироватці крові достовірно перевищував рівень даного показника як в контрольній групі, так і в групах дітей з меншою тривалістю ЦД1 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Вміст гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості перебігу захворювання (Me (Q25;Q75))

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Контрольна група
Гомоцистеїн, мкмоль/л	17,00 (16,00;18,50) n=10	11,00 (9,00;14,40) n=12	21,5 <sup>2,3</sup> (15,13;58,62) n=13	13,25 (10,63;16,63) n=11
Нітротирозин, нмоль/л	1,75 <sup>3</sup> (1,50;7,00) n=12	3,95 <sup>3</sup> (1,55;19,75) n=18	40,00 <sup>1,2,3</sup> (27,00;54,00) n=17	30,00 (28,00;32,75) n=14

Примітка. <sup>1</sup>- достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником групи 1; <sup>2</sup> – достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником групи 2; <sup>3</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником контрольної групи.

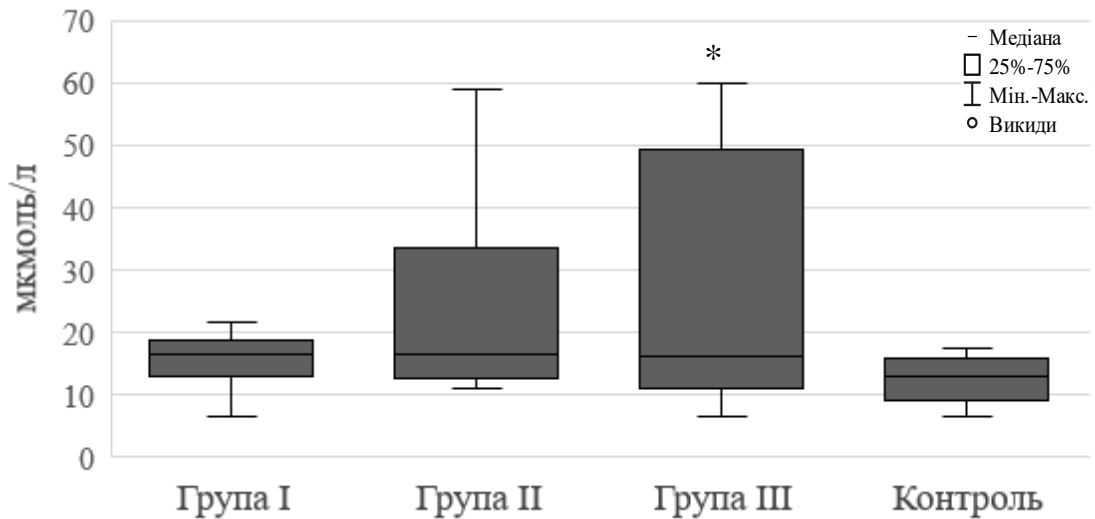
Збільшення вмісту гомоцистеїну у хворих на ЦД1 супроводжувалося зменшенням м'язового компонента, що підтверджувалося встановленим зворотним кореляційним зв'язком рівня гомоцистеїну з індексом скелетної мускулатури ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ) та показником сумарної товщини м'язів ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Визначення концентрації нітротирозину в плазмі крові як маркера пероксинітрит-опосередкованого окислювального пошкодження тканин показало, що зміни його рівня носили різнонаправлений характер в залежності від тривалості перебігу ЦД1. Неочікуваними виявилися результати, які були отримані нами в 1-й та 2-й групі пацієнтів, у яких вміст нітротирозину виявився, відповідно, в 17,0 та 7,5 раза нижчим за його

показники в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). А в групі пацієнтів з тривалістю перебігу ЦД1 понад 5 років рівень нітротирозину був в 1,4 рази вищим, аніж аналогічний показник контрольної групи (табл. 4.3). Слід відзначити, що найвищі значення нітротирозину спостерігалися у пацієнтів з високою активністю креатинфосфокінази ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ) та гіпергомоцистеїнемією ( $r = +0,57$ ,  $p < 0,05$ ), що супроводжувалося зменшенням ІСМ ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ) і сумарної товщини м'язів ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ) та порушенням архітекtonіки скелетних м'язів, що може вказувати на формування діабетичної міопатії.

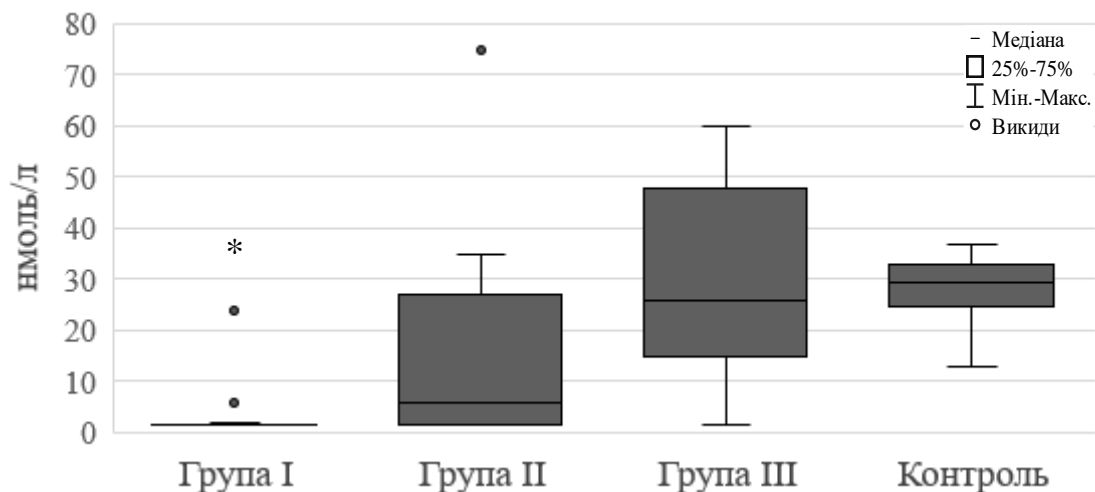
Дослідження гомоцистеїну та нітротирозину в залежності від стану глікемічного контролю показало, що серед дітей, у яких спостерігався глікемічний контроль з високим ризиком для життя спостерігалось статистично значуще підвищення показників рівня гомоцистеїну (19,25 (12,88; 45,13) мкмоль/л проти показника 13,25 (10,00; 16,50) мкмоль/л контрольної групи,  $p < 0,05$  (рис. 4.2), в той час як у дітей з ідеальним/оптимальним та субоптимальним рівнем глікемічного контролю вміст гомоцистеїну склав, відповідно, 16,5 (14,00; 26,25) мкмоль/л та 16,5 (13,38; 17,38) мкмоль/л і не мав статистичної відмінності від його рівня в контрольній групі ( $p > 0,05$ ).

Аналіз вмісту нітротирозину в залежності від стану глікемічного контролю виявив його достовірне зниження майже в 20 разів в групі дітей з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем (1,55 (1,5; 1,65) нмоль/л), в порівнянні з контрольною групою (30,00 (28,00; 32,75) нмоль/л;  $p < 0,05$ ). В подальшому при погіршенні стану глікемічного контролю відмічалось підвищення рівня нітротирозину в сироватці крові з 6,00 (1,9; 19,00) нмоль/л у пацієнтів з субоптимальним глікемічним контролем до 27,00 (21,00; 42,00) нмоль/л при глікемічному контролі з високим ризиком для життя (рис. 4.3).



Примітка. Група I – пацієнти з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; група II – пацієнти з субоптимальним глікемічним контролем; група III – пацієнти з глікемічним контролем з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 4.2 – Рівень гомоцистеїну в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю.



Примітка. Група I – пацієнти з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; група II – пацієнти з субоптимальним глікемічним контролем; група III – пацієнти з глікемічним контролем з високим ризиком для життя. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 4.3 – Рівень нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від рівня глікемічного контролю.

Нами було встановлено, що збільшення вмісту в сироватці крові як гомоцистеїну, так і нітротирозину супроводжувалося зниженням функціональних можливостей скелетної мускулатури та розвитком діабетичної міопатії (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Вміст гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану м'язової системи (Me (Q25;Q75))

Показник	Стан м'язової системи у хворих на ЦД			Контрольна група
	норма	динапенія	Діабетична міопатія	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	15,75 (12,00;17,00) n=10	18,50 <sup>1,2</sup> (12,5;27,50) n=16	17,25 <sup>1,2</sup> (15,88;27,63) n=9	13,25 (10,63;16,63) n=11
Нітротирозин, нмоль/л	1,90 <sup>1</sup> (1,53;6,38) n=13	6,00 <sup>1,2</sup> (1,55;21,00) n=24	37,00 <sup>1,2,3</sup> (24,00;56,00) n=12	30,00 (28,00;32,75) n=14

Примітка. <sup>1</sup>- достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником контрольної групи; <sup>2</sup>- достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником групи з нормальним станом м'язової системи; <sup>3</sup> – достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником групи з динапенією.

#### 4.2 Вміст інтерлейкіну-6 та інтерлікіну-13 у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

З огляду на те, що м'язова система не тільки грає важливу роль в гомеостазі глюкози, а й виконує регулюючі інтеграційні функції, впливаючи на інші системи організму шляхом синтезу і секреції м'язами цитокінів [190], нами було вивчено вміст прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 та протизапального цитокіну інтерлікіну-13 у сироватці крові дітей в динаміці перебігу ЦД1 (табл. 4.5).

Було встановлено, що незалежно від тривалості перебігу захворювання у всіх групах дітей, хворих на ЦД1, медіана рівня ІЛ-6 у сироватці крові була статистично вищою в порівнянні з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.5 – Вміст інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-13 у сироватці крові у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості перебігу захворювання (Me (Q25-Q75))

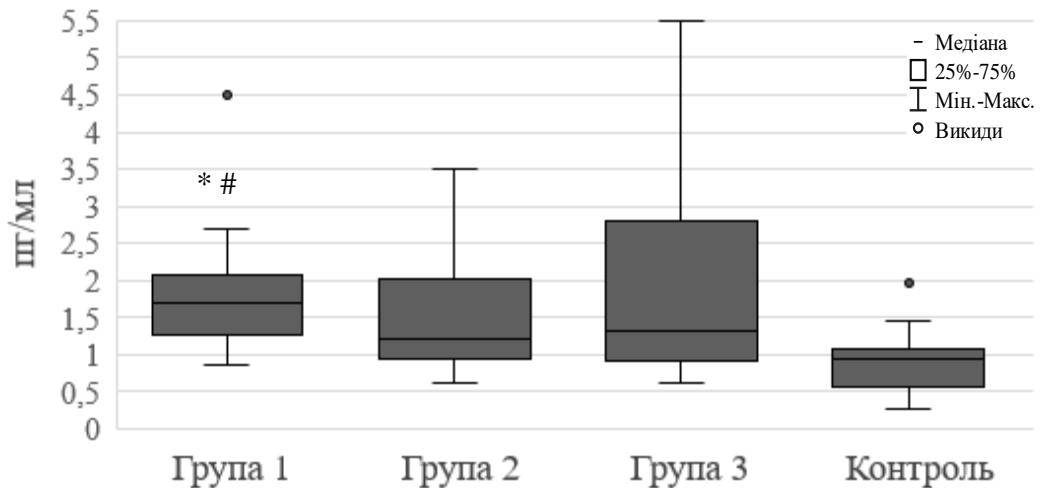
Показник	Група 1, n=16	Група 2, n=19	Група 3, n=20	Контрольна група, n=19
ІЛ-6, пг/мл	1,70 (1,29;2,03) <sup>1</sup>	1,20 (0,99;1,85) <sup>1,2</sup>	1,30 (0,97;2,70) <sup>1,2</sup>	0,96 (0,63;1,32)
ІЛ-13, пг/мл	23,50 (14,75;41,63) <sup>1</sup>	14,00 (11,75;20,00) <sup>2</sup>	15,75 (13,37;27,25) <sup>2</sup>	15,00 (12,25;20,50)
ІЛ-13/ІЛ-6, ум.од.	11,76 (8,53;20,65) <sup>1</sup>	10,83 (7,36;17,02) <sup>1</sup>	11,28 (6,67;18,69) <sup>1</sup>	21,28 (18,57;28,43)

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>2</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником 1 групи.

Найбільш високий вміст ІЛ-6 визначався у пацієнтів 1 групи, рівень якого перевищував не тільки значення контрольної групи, але й показники хворих 2 групи ( $p < 0,05$ ). Діаграму розмаху значень вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в групах спостереження надано на рисунку 4.4.

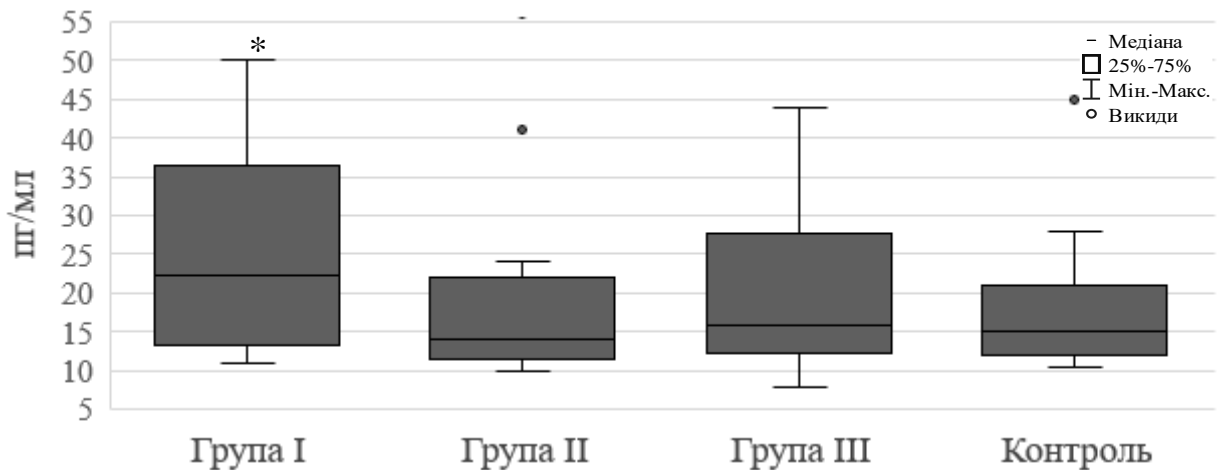
Як представлено на рисунку 4.4, найбільший розмах значень ІЛ-6 було виявлено в групі хворих з тривалістю перебігу ЦД1 понад 5 років. Причому найбільш високий вміст зазначеного цитокіну реєструвався у хворих з низькою м'язовою силою як верхніх ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ), так і нижніх ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ) кінцівок.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-13 у сироватці крові дітей, хворих на ЦД1 (табл. 4.1, рис. 4.5).



Примітка. Група 1 – тривалість ЦД1 до 1 року. Група 2 – тривалість ЦД1 від 1 до 5 років. Група 3 – тривалість ЦД1 більше 5 років. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; # - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником групи 2.

Рисунок 4.4 – Діаграма розмаху значень вмісту ІЛ-6 у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості перебігу захворювання.



Примітка. Група 1 – тривалість ЦД1 до 1 року. Група 2 – тривалість ЦД1 від 1 до 5 років. Група 3 – тривалість ЦД1 більше 5 років. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 4.5 – Діаграма розмаху значень вмісту ІЛ-13 у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості перебігу захворювання.

Аналіз отриманих даних показав, що рівень ІЛ-13 в 1-й групі хворих мав найбільший розмах і був статистично вищим за його показники як в контрольній групі, так і в інших групах хворих на ЦД1 ( $p < 0,05$ ). А у пацієнтів з більш тривалим перебігом захворювання вміст ІЛ-13 у сироватці крові не мав статистичної відмінності від його значень в контрольній групі ( $p > 0,05$ ). Отримані дані можуть свідчити про активацію синтезу ІЛ-13 у хворих на цукровий діабет 1 типу в першій рік захворювання у відповідь на збільшення вмісту прозапального ІЛ-6 – цитокіну, який є регулятором запального процесу і забезпечує мобілізацію запальної відповіді, що підтверджувалося прямим кореляційним зв'язком між вказаними цитокінами на першому році захворювання ( $r = +0,48$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 4.6).

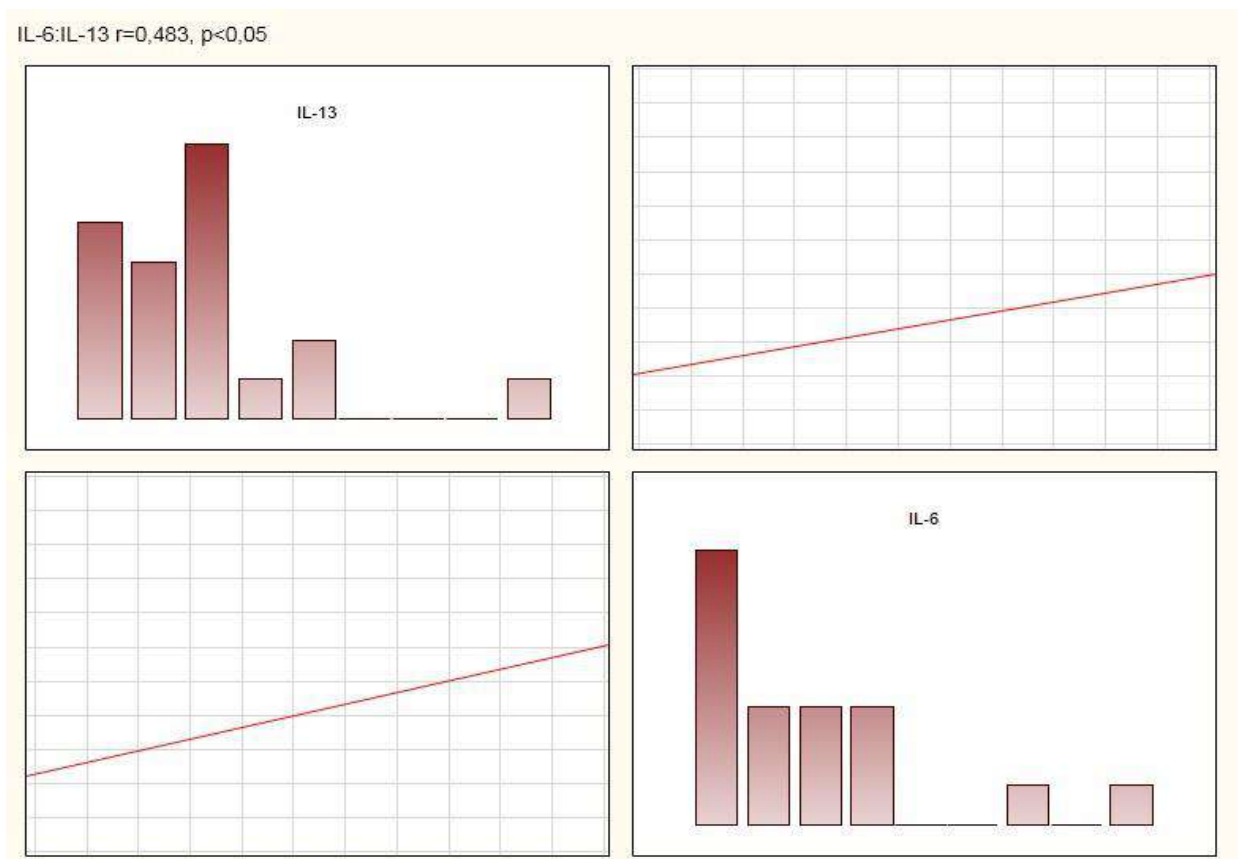


Рисунок 4.6 – Матрична діаграма кореляції Спірмена між ІЛ-6 та ІЛ-13 у хворих на цукровий діабет 1 типу з тривалістю захворювання до 1 року



Проте в подальшому відбувалося зниження вмісту ІЛ-13 і, як наслідок, помірне підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові. Вказана зворотна залежність набувала статистичної значущості у хворих з тривалістю ЦД1 понад 5 років ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 4.7).

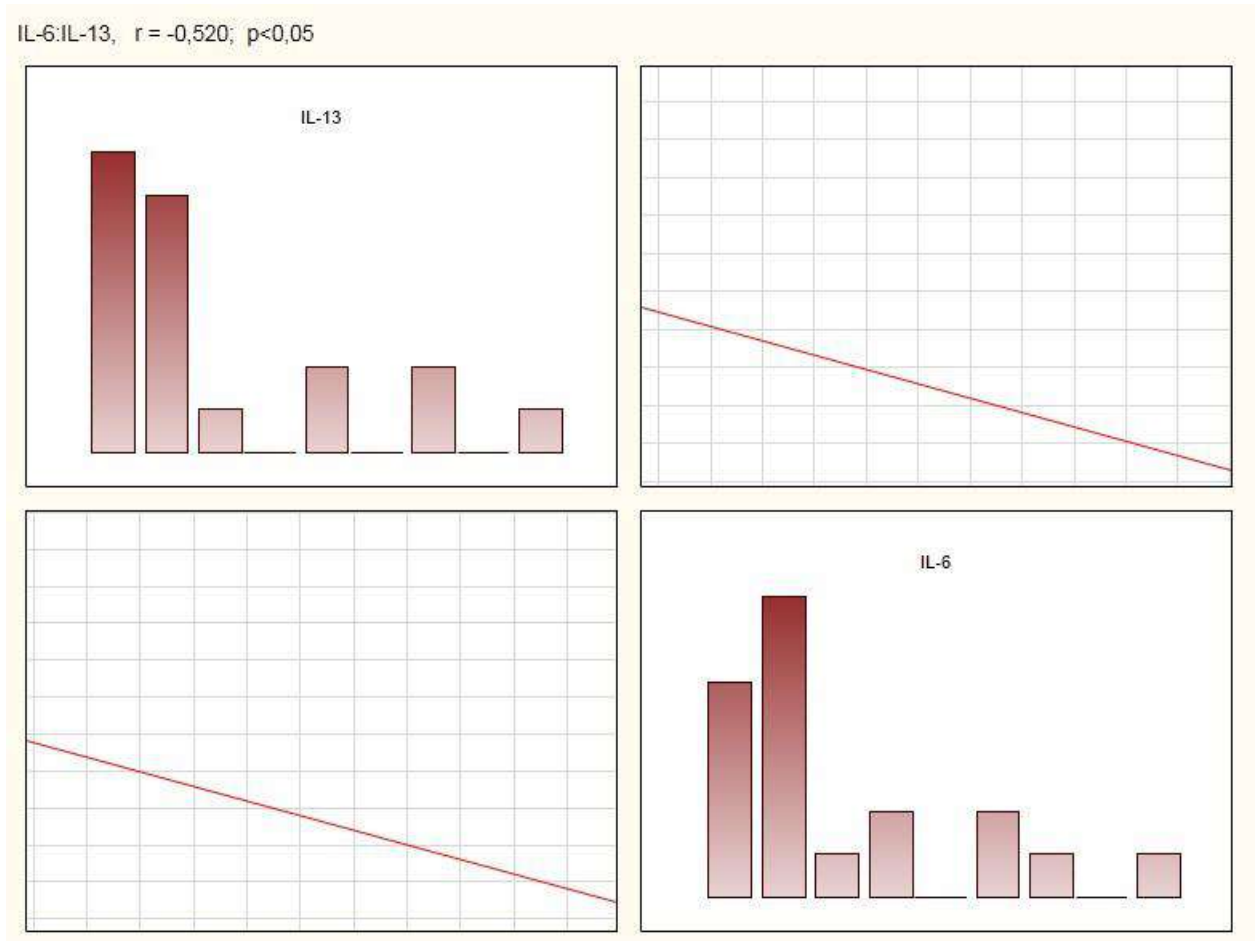
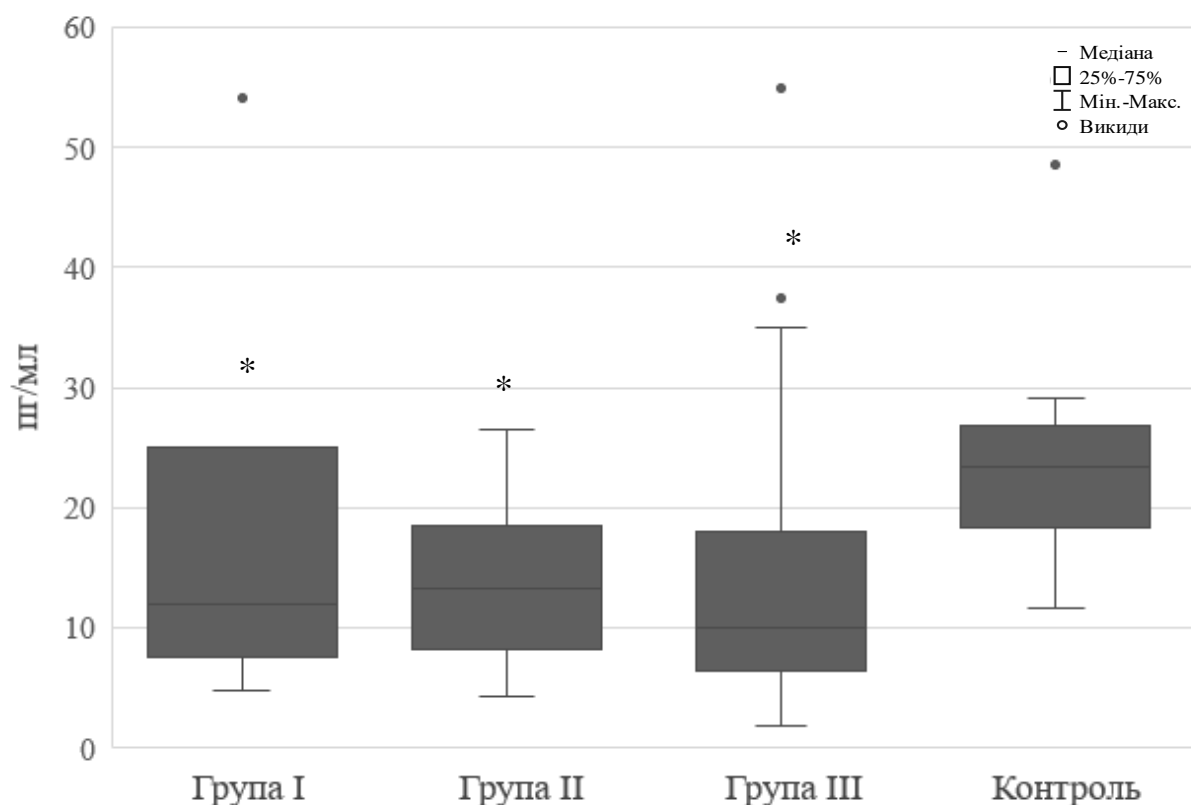


Рисунок 4.7 – Матрична діаграма кореляції Спірмена між ІЛ-6 та ІЛ-13 у хворих на цукровий діабет 1 типу з тривалістю захворювання понад 5 років

Виходячи з отриманих даних, можна припустити наявність порушення рівноваги між проти- та прозапальними цитокинами у дітей з тривалим перебігом ЦД1. Для підтвердження цього припущення нами визначено співвідношення між вмістом ІЛ-13 та ІЛ-6 у дітей груп дослідження (табл. 4.1, рис. 4.8).



Примітка. Група 1 – тривалість ЦД1 до 1 року. Група 2 – тривалість ЦД1 від 1 до 5 років. Група 3 – тривалість ЦД1 більше 5 років. \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи.

Рисунок 4.8 – Діаграма розмаху значень співвідношення ІЛ-13/ІЛ-6 у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості перебігу захворювання.

Аналіз отриманих результатів показав, що середні значення співвідношення ІЛ-13/ІЛ-6 в контрольній групі були вищими за аналогічні показники в групах дітей, хворих на ЦД1 в 1,8-2 рази ( $p < 0,05$ ). Дана закономірність мала місце у всіх групах хворих незалежно від тривалості перебігу захворювання. Причому верхній кuartіль значень даного співвідношення у всіх групах хворих не досягав показника медіани групи контролю. Отже, у хворих на ЦД1 мав місце дисбаланс між рівнями ІЛ-13 та ІЛ-6 і зсув рівноваги в бік останнього вже з перших років захворювання. Вважається, що недостатня активація ІЛ-13 при ЦД1, особливо на початку захворювання, може призвести до розвитку низькорівневого запалення та

прогресування аутоімунної відповіді [191].

З огляду на те, що низькорівневе запалення поряд з хронічною гіперглікемією відіграє одну з провідних ролей у розвитку інсулінорезистентності, ми дослідили у дітей, хворих на ЦД1, вміст у сироватці крові цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-13 в залежності від стану глікемічного контролю (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Вміст інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-13 у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану глікемічного контролю (Me (Q25-Q75))

Показник	Стан глікемічного контролю			Контрольна група, n=19
	Ідеальний/оптимальний, n=12	Субоптимальний n=8	З високим ризиком для життя n=35	
ІЛ-6, пг/мл	1,20 (1,01;1,58) <sup>2</sup>	1,20 (0,94;2,14) <sup>1</sup>	1,55 (1,13;2,25) <sup>1,2</sup>	0,96 (0,63;1,32)
ІЛ-13, пг/мл	15,75 (11,50;28,88)	17,00 (12,38;22,75)	16,50 (12,63;27,0)	15,00 (12,25;20,50)
ІЛ-13/ІЛ-6, ум.од.	11,64 (9,19;17,31) <sup>1</sup>	12,60 (9,94;18,12) <sup>1</sup>	8,33 (6,53;15,91) <sup>1,2</sup>	21,28 (18,57;28,43)

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи. <sup>2</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником групи з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем.

За результатами дослідження було встановлено, що збільшення рівня ІЛ-6 відбувалося при погіршенні стану глікемічного контролю у дітей, хворих на ЦД1 ( $r = +0,55$ ,  $p < 0,05$ ), та супроводжувалося збільшенням ТуG-індексу ( $r = +0,60$ ,  $p < 0,05$ ). Натомість, концентрація ІЛ-13, хоча і мала тенденцію до підвищення вмісту при погіршенні стану глікемічного контролю, проте не мала статистичної різниці з показниками контрольної групи. Тобто у хворих на ЦД1 у відповідь на збільшення вмісту прозапального ІЛ-6 при незадовільному глікемічному контролі належної

активації протизапального ІЛ-13 не відбувалося. У свою чергу, недостатня активація синтезу ІЛ-13 може сприяти вивільненню прозапальних цитокінів із зсувом рівноваги між проти- та прозапальними цитокінами в бік останніх з подальшим формуванням хронічного низькорівневого запалення [192]. Підтвердженням цього є достовірне зниження співвідношення ІЛ-13/ІЛ-6 у хворих на ЦД1 з глікемічним контролем з високим ризиком для життя (табл. 4.6).

Нами було встановлено, що найвищий вміст прозапального ІЛ-6 виявлявся у дітей з діабетичною міопатією. При цьому активації ІЛ-13 не відбувалося, що супроводжувалося закономірним зниженням співвідношення ІЛ-13/ІЛ-6 і свідчило про формування низькорівневого запалення (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Вміст інтерлейкіну-6 та інтерліїкіну-13 у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану м'язової системи (Me (Q25-Q75))

Показник	Стан м'язової системи у хворих на ЦД1			Контрольна група n=19
	Норма n=14	Динапенія n=27	Діабетична міопатія n=15	
ІЛ-6, пг/мл	1,53 (1,14;1,73) <sup>1</sup>	1,40 (1,05;2,23) <sup>1</sup>	1,60 (1,19;3,03) <sup>1,2</sup>	0,96 (0,63;1,32)
ІЛ-13, пг/мл	15,0 (11,50;18,00)	16,00 (12,62;26,50)	15,50 (12,00;24,00)	15,00 (12,25;20,50) <sup>2</sup>
ІЛ-13/ІЛ-6, ум.од.	10,59 (8,02;12,65) <sup>1</sup>	11,67 (7,07;23,23) <sup>1</sup>	10,00 (6,94;16,00) <sup>1</sup>	21,28 (18,57;28,43)

Примітка. <sup>1</sup>- p <0.05 в порівнянні з показником контрольної групи.

<sup>2</sup>- p <0.05 в порівнянні з показником групи з нормальним станом м'язової системи

### 4.3 Вміст міокінів міостатину та іризину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Наступним етапом нашої роботи було визначення у сироватці крові дітей, хворих на ЦД1, рівня міокінів, зокрема міостатину та іризину, в залежності від тривалості захворювання (табл.4.8).

Таблиця 4.8 Вміст міостатину та іризину у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання (Me (Q25-Q75))

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Контрольна група
Міостатин, нг/мл	23,47 (22,27;24,30) n=16	21,61 (20,20; 24,57) n=16	24,13 (22,81; 29,30) <sup>1</sup> n=22	21,28 (18,87; 22,38) n=15
Іризин, нг/мл	1,55 (0,84; 2,00) n=16	1,70 (1,05; 1,83) n=18	2,40 (1,75; 2,85) <sup>1,2</sup> n=19	1,55 (1,45; 2,10) n=19

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи. <sup>2</sup> - достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником 1 групи.

Проведений аналіз отриманих результатів показав, що вміст міостатину в перші п'ять років захворювання статистично не відрізнявся від показників контрольної групи. Натомість у пацієнтів з тривалістю ЦД1 понад 5 років відбувалося достовірне підвищення даного міокіну ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що підвищення концентрації міостатину у дітей, хворих на ЦД1, асоціювалося зі збільшенням вмісту тригліцеридів ( $r = +0,44$ ,  $p < 0,05$ ) та підвищенням індексу TyG ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчило про тісний взаємозв'язок між високим вмістом міостатину та розвитком інсулінорезистентності.

За результатами дослідження було встановлено, що рівень іризину в сироватці крові у дітей, хворих на ЦД1, також різнився в залежності від тривалості перебігу захворювання. Якщо у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп вміст іризину не відрізнявся від його показників в контрольній групі і дорівнював,

відповідно, 1,55 (0,84;2,00) нг/мл та 1,70 (1,05;1,83) нг/мл проти 1,55 (1,45; 2,10) нг/мл ( $p < 0,05$ ), то у пацієнтів 3-ї групи спостерігалось статистично значуще підвищення в сироватці крові вмісту зазначеного міокіну, рівень якого склав 2,40 (1,75;2,85) нг/мл, що перевищувало відповідні показники як хворих з меншою тривалістю захворювання, так і дітей контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

За даними кореляційного аналізу було встановлено, що, починаючи з другого року захворювання, на рівень іризину в сироватці крові впливала м'язова маса. Нами отримано позитивний кореляційний зв'язок між ІСМ та вмістом іризину у хворих 2 групи ( $r = +0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Дана залежність зберігалася і серед дітей 3 групи, але була більш слабкою ( $r = +0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Тобто найнижчий вміст означеного міокіну спостерігався у пацієнтів з низьким ІСМ. В той же час на першому році захворювання на ЦД1, як і в контрольній групі, величина м'язової маси не впливала на рівень іризину в сироватці крові. Також було встановлено різноспрямовану залежність між вмістом іризину в сироватці крові та ультразвуковими показниками скелетних м'язів у хворих на ЦД1. Якщо у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп нами був отриманий позитивний зв'язок між іризином та товщиною м'язів ( $r = +0,38$  та  $r = +0,38$ , відповідно,  $p < 0,05$ ), а також між іризином та МСК ( $r = +0,34$  та  $r = +0,38$ , відповідно,  $p < 0,05$ ), то у хворих 3-ї групи ми спостерігали зворотний зв'язок як між іризином та товщиною м'язів ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ), так і між іризином та МСК ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих результатів показав, що при погіршенні глікемічного контролю у дітей, хворих на ЦД1, відбувалося достовірне підвищення міостатину. Якщо в групах 1 та 2 його вміст у сироватці крові статистично не відрізнявся від показників контрольної групи (23,14 (20,13;23,07) нг/мл та 22,38 (20,84;23,80) нг/мл проти 21,28 (18,87; 22,38) нг/мл, відповідно,  $p > 0,05$ ), то в групі хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя рівень міостатину

помірно збільшувався відносно його показника в контрольній групі і склав 24,02 (22,59;31,55) нг/мл ( $p<0,05$ ) (рис 4.9).

Аналіз вмісту іризину у хворих на ЦД1 в залежності від стану глікемічного контролю показав, що найвищі значення даного міокіну спостерігалися у дітей, у яких мав місце незадовільний метаболічний контроль вуглеводного обміну (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Вміст міокінів сироватки крові у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану глікемічного контролю (Me (Q25-Q75))

Міокін	Ідеальний/ оптимальний	Субопти- мальний	З високим ризиком для життя	Група контролю, n=41
Міостатин, нг/мл	23,14 (20,13;23,07) n=10	22,38 (20,84;23,80) n=12	24,02 (22,59;31,55) <sup>1</sup> n=32	21,28 (18,87; 22,38) n=15
Іризин, нг/мл	1,63 (1,51, 1,81) n=11	1,75 (1,20; 1,80) n=8	2,00 (1,45;2,50) <sup>1,2</sup> n=34	1,55 (1,45; 2,10) n=19

Примітка. <sup>1</sup> - достовірна ( $p<0,05$ ) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи. <sup>2</sup> - достовірна ( $p<0,05$ ) різниця в порівнянні з показником групи з ідеальним/ оптимальним глікемічним контролем.

Так, якщо у дітей, у яких визначався ідеальний/оптимальний та субоптимальний глікемічний контроль, вміст іризину склав, відповідно, 1,63 (1,51, 1,81) нг/мл та 1,75 (1,20; 1,80) нг/мл, то у дітей з глікемічним контролем з високим ризиком для життя його рівень визначався в межах 2,00 (1,45;2,50) нг/мл, що статистично перевищувало вміст даного міокіну як у дітей контрольної групи (1,55 (1,45; 2,10) нг/мл), так і у дітей з більш сприятливим глікемічним контролем ( $p<0,05$ ).

Враховуючи, що міостатин та іризин беруть участь у метаболізмі м'язової тканини, ми провели оцінку вмісту вищезначених міокінів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану м'язової системи

(табл. 4.10 ).

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що вміст міостатину в сироватці крові дітей, хворих на ЦД1, мало залежав від стану м'язової системи і не мав статистичної відмінності від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.10 - Вміст міостатину та іризину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від стану м'язової системи (Me (Q25-Q75))

Показник	Стан м'язової системи у хворих на ЦД1			Контрольна група
	Норма	Динапенія	Діабетична міопатія	
Міостатин, нг/мл	22,59 (20,62; 30,45) n=9	22,70 (20,84; 24,13) n=32	23,91 (21,94; 24,34) n=13	21,28 (18,87; 22,38) n=15
Іризин, нг/мл	1,90 (1,59; 2,35) <sup>1</sup> n=14	1,80 (1,00; 2,40) <sup>1</sup> n=25	1,55 (0,90; 1,80) <sup>2</sup> n=14	1,55 (1,45; 2,10) n=19

Примітка. <sup>1</sup>- достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником контрольної групи. <sup>2</sup>- достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця в порівнянні з показником групи з нормальним станом м'язової системи.

Водночас найвищий вміст іризину спостерігався в групі хворих на ЦД1, у яких не виявлено змін з боку скелетної мускулатури. При погіршенні функціонального стану м'язової системи відбувалося поступове зниження вмісту даного міокіну. Найбільш низькі значення іризину спостерігалися у дітей з діабетичною міопатією. І хоча медіана розмаху даного показника визначалася на рівні значень контрольної групи, проте міжквартильний розмах був нижчим в порівнянні з групою контролю.

### Висновки розділу

Таким чином, отримані дані дозволяють стверджувати, що розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1, відбувався на тлі оксидативного



стресу та хронічного низькоінтенсивного запалення, про що свідчив дисбаланс між проти- та прозапальними інтерлейкінами зі зміщенням рівноваги в бік останніх. Виявлені зміни з боку м'язової системи у дітей, хворих на ЦД1, супроводжувалися зниженням синтезу іризину та формуванням інсулінорезистентності.

Матеріали розділу відображені у наукових працях [171, 179, 193-198].

## РОЗДІЛ 5

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ МІОПАТІЇ У ДІТЕЙ

#### 5.1 Факторний аналіз патогенетичних факторів ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

З метою визначення патогенетичних факторів, які найбільше визначають розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, був проведений факторний аналіз з виділенням головних компонент (факторів), які являють собою сукупність патогенетичних впливів, що мають найбільш сильний вплив на розвиток патологічного процесу. Нами було проаналізовано дані анамнезу захворювання з урахуванням тривалості перебігу ЦД1, статі дитини та її віку, стану глікемічного контролю. Враховувалися наявність чи відсутність хронічних ускладнень, ознаки інсулінорезистентності (вміст тригліцеридів та показник TuG-індексу), стан периферичного кровообігу до та після фізичного навантаження (дані КПП), а також вміст у сироватці крові маркерів оксидативного стресу (нітротирозину, гомоцистеїну) та запалення (інтерлейкінів-6 та -13).

В результаті проведеного факторного аналізу за допомогою методу кам'янистого осипу було виділено 5 факторів, що визначають розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Дані фактори склали 73,33 % від загальної дисперсії (табл. 5.1), причому перші 3 фактори визначали 50,16 % дисперсії.

На підставі проведеного аналізу було сформовано матрицю факторних навантажень (табл. 5.2).

Аналіз виділених факторів в групі дітей з діабетичною міопатією показав, що перший фактор, який визначав 19,54 % дисперсії, зайняв груповий фактор, який об'єднав в собі 2 потенціальних фактори ризику: 1) рівень нітротирозину (факторне навантаження 0,871); 2) рівень гомоцистеїну (0,763). Даний фактор був інтерпретований нами як фактор

«оксидативного стресу».

Таблиця 5.1 - Власні значення факторів та процент загальної дисперсії

Фактори	Власні значення факторів	Процент загальної дисперсії (%)	Накопичені власні значення	Накопичений процент загальної дисперсії (%)
1	2,15	19,54	2,15	19,54
2	1,84	16,69	3,98	36,23
3	1,53	13,93	5,52	50,16
4	1,32	12,04	6,84	62,19
5	1,22	11,14	8,07	73,33

Таблиця 5.2 - Матриця факторних навантажень

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Тривалість цукрового діабету 1 типу				0,605	
Глікований гемоглобін					0,773
КПІ до навантаження			0,747		
КПІ після навантаження			0,858		
Тригліцериди		0,900			
ТуG-індекс		0,927			
Нітротирозин	0,871				
Гомоцистеїн	0,763				
Інтерлейкін-6					0,758
Вік дитини				0,780	
Стать				0,776	

Друге рангове місце при частці дисперсії 16,69 % зайняв груповий фактор, який об'єднав в собі 2 вихідних потенційних фактори ризику і був асоційований зі вмістом тригліцеридів у сироватці крові та рівнем тригліцерид-глюкозного індексу. Даний фактор був інтерпретований як

«фактор інсулінорезистентності».

Груповий фактор третього рангу з часткою дисперсії 13,93 % включав фактори, що в цілому слід інтерпретувати як «стан периферичного кровопостачання». Сюди віднесено показники гомілково-плечового індексу до та після фізичного навантаження.

Четвертий фактор матриці з часткою дисперсії 12,04 % був інтерпретований як «анамнестичний фактор». В даній групі виділені 3 вихідних фактори ризику, які мали найбільше факторне навантаження: вік дитини (факторне навантаження 0,780), стать дитини (факторне навантаження 0,776), тривалість перебігу ЦД1 (0,605).

П'ятий фактор об'єднав в собі показники глікованого гемоглобіну (факторне навантаження 0,773) та інтерлейкіну-6 (факторне навантаження 0,758). Даний фактор, на нашу думку, відображає розвиток хронічного низькорівневого запалення на фоні гіперглікемії і був визначений як «фактор запалення».

Таким чином, проведений факторний аналіз дозволив визначити провідні патогенетичні механізми розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, серед яких пріоритетний вклад мали оксидативний стрес, інсулінорезистентність, порушення периферичного кровообігу, тривалість перебігу ЦД1, жіноча стать, хронічна гіперглікемія та підвищена активність запальних цитокінів.

## **5.2 Математична модель імовірності розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу**

Беручи до уваги можливу роль багатьох факторів у розвитку діабетичної міопатії, їх тісний зв'язок один з одним та взаємопотенціуючу дію, для здійснення можливості прогнозу розвитку даного ускладнення у дітей, хворих на ЦД1, нами було відібрано 29 потенційних предикторів розвитку діабетичної міопатії (скарги з боку м'язової системи, обтяжена спадковість щодо цукрового діабету, вік та стать дитини, тривалість перебігу

захворювання, показники ІМТ, ВЖ, КПП, пізні ускладнення цукрового діабету 1 типу - діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія, діабетична периферична полінейропатія, діабетична автономна нейропатія, діабетична хайропатія, діабетична ліподистрофія; рівні глюкози натще, глікованого гемоглобіну, креатинфосфокінази, лужної фосфатази, холестерину, тригліцеридів, загального білку, загального білірубину, АлАТ, АсАТ, показник тимолової проби, ГГТ, ЛДГ, загальний кальцій у сироватці крові, доза інсуліну на кілограм маси тіла, яку застосовує дитина) з метою виявлення немодифікованих та модифікованих факторів ризику розвитку діабетичної міопатії.

Згідно з проведеним аналізом на підставі розрахунку показника RR, було відібрано 7 предикторів, які можуть впливати на розвиток даного ускладнення у дітей, хворих на ЦД1 (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 - Предиктори розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Фактори ризику	RR	95 % ДІ RR		$\chi^2$	
		min	max	$\chi^2$	p
Стать (дівчата):	2,37	1,34	4,20	9,50	0,003
Вік дитини 15 років та старше	4,79	2,37	9,71	25,78	<0,001
Тривалість цукрового діабету 1 типу понад 1 року	2,62	1,01	6,84	4,89	0,028
Глікований гемоглобін більше 9,0 %	1,99	1,08	3,67	4,49	0,035
Відсоток жиру понад 20,0 %	3,57	1,88	6,78	18,48	<0,001
Наявність периферичної нейропатії	2,37	1,41	3,98	9,44	0,003
Глюкозо-тригліцеридний індекс вище 3,84 од.	2,62	1,41	4,87	10,59	0,002

Інші 22 можливі прогностичні фактори, відносний ризик яких склав 1,0 та менше, були виключені з подальшого аналізу як малозначущі.

Нами було проаналізовано інформативність відібраних факторів та проведено їх ранжування (табл. 5.4)

Таблиця 5.4 – Міра інформативності предикторів розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Предиктори	Інформативність	Рангове місце
Стать (дівчата)	40,1	4
Вік дитини 15 років та старше	100,9	1
Тривалість цукрового діабету 1 типу понад 1 року	9,0	7
Глікований гемоглобін більше 9,0 %	15,0	6
Відсоток жиру понад 20,0 %	81,6	2
Наявність периферичної нейропатії	51,5	3
Тригліцерид-глюкозний індекс вище 3,84 од.	40,0	5
Загальна сума	338,1	

Математична оцінка відібраних предикторів для прогнозування розвитку діабетичної міопатії встановила пріоритетність віку дитини (табл. 5.4). Величина міри Кульбака для даного фактора ризику складає 30 % від загальної суми та займає перше рангове місце. Для прогнозування діабетичної міопатії у дітей певне значення має показник індексу жирової маси, збільшення якого понад 20 % негативно впливає на стан м'язової системи. Даний предиктор займає друге рангове місце за величиною інформативності. Периферична нейропатія як фактор ризику діабетичної

міопатії знаходиться на третій ранговій позиції. Приблизно однакові значення інформативності серед предикторів розвитку діабетичної міопатії мають стать дитини та показник інсулінорезистентності (TuG), які зайняли четверте та п'яте місця, відповідно. Ризик розвитку діабетичної міопатії підвищується у дітей жіночої статі та збільшенні глюкозо-тригліцеридного індексу понад 3,84 од. Величини інформативності інших предикторів формування діабетичної міопатії характеризувалися більш низькою мірою Кульбака. Так, при математичному ранжуванні предикторів встановлено, що малу прогностичність має фактор глікемічного контролю з високим ризиком для життя, який зайняв 6 рангове місце з величиною інформативності 15,0. Мінімальна інформативність серед встановлених факторів ризику була властива тривалості перебігу ЦД1 з мірою інформативності 9,0.

В подальшому на підставі відібраних предикторів діабетичної міопатії було побудовано модель логістичної регресії для індивідуального прогнозування ймовірності розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Коефіцієнти ознак, які були включені в модель, наведені в таблиці 5.5.

За результатами побудованого рівняння логістичної регресії модель прогнозу ймовірності розвитку діабетичної міопатії мала такий вигляд:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-(-22,658 + 0,636 * X_1 - 1,579 * X_2 + 0,003 * X_3 + 0,328 * X_4 + 0,152 * X_5 + 1,491 * X_6 + 0,519 * X_7))).$$

Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і склала 87,6 % (табл. 5.6).

Чутливість моделі виявилася рівною 70,3 %, а специфічність - 94,0 %. Результати Omnibus Test підтвердили статистичну значущість даної моделі ( $\chi^2 = 67,882$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,0001$ ). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту склав  $r = 0,67$ .

Таблиця 5.5 – Ознаки, включені в модель прогнозу ймовірності розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Найменування ознаки	Рівень ознаки	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Wald	p
Вік дитини, роки	X1	0,636	0,178	12,785	0,0003
Стать дитини: 1- хлопчик 2- дівчинка	X2	-1,579	0,835	3,570	0,059
Тривалість цукрового діабету 1 типу, роки	X3	0,003	0,083	0,001	0,971
Індекс жирової маси, %	X4	0,328	0,080	16,632	0,0001
Рівень глікованого гемоглобіну, %	X5	0,152	0,124	1,508	0,219
Глюкозо-тригліцеридний індекс, ум.од.	X6	1,491	0,719	4,239	0,038
Наявність периферичної нейропатії: 1-немає, 2 - є	X7	0,519	0,695	0,558	0,455
	Constant	-22,658	4,304	14,268	

Таблиця 5.6 - Класифікаційна таблиця розрахованої ймовірності розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Діабетична міопатія	Прогнозовано за рівнянням регресії		Відсоток збігу
	Немає	Є	
Немає	93	6	94,0 %
Є	11	26	70,3 %
Загальна відсоткова частка			87,6 %

Примітка. Точка відсікання дорівнює 0,5



Площа під ROC-кривою, що відображає представлене рівняння логістичної регресії, дорівнювала  $0,821 \pm 0,048$  з 95 % довірчим інтервалом  $[0,728; 0,914]$ , індекс Gini склав 64,2 %, що характеризує відмінну якість проведеної класифікації предикторів та високу значущість виділених факторів у розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (рис. 5.1).

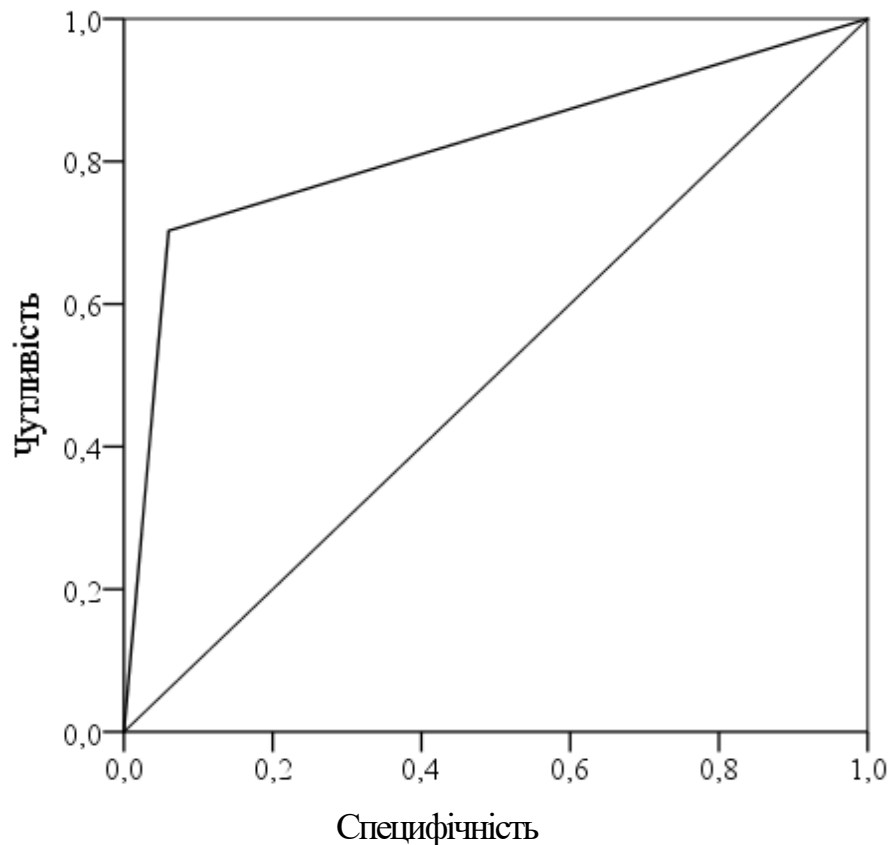


Рисунок 5.1. ROC-крива рівняння логістичної регресії прогнозування розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Для ілюстрації наводимо приклади визначення індивідуального ризику розвитку діабетичної міопатії.

#### Приклад № 1.

Дівчинка Б., 12 років, хворіє на цукровий діабет 1 типу протягом 7 років. Спадковість обтяжена – у діда по лінії матері цукровий діабет 2 типу. Скарг з боку м'язової системи немає. Ріст – 150 см, маса тіла – 37 кг. Індекс

маси тіла – 16,4 кг/м<sup>2</sup>. Індекс жирової тканини – 15,5%. Глікемічний контроль – з високим ризиком для життя. Рівень глікованого гемоглобіну – 10,0 %. Глюкоза натщесерце – 8,6 ммоль/л (154,8 дг/мл), рівень тригліцеридів у сироватці крові – 0,7 ммоль/л (12,6 дг/мл), глюкозо-тригліцеридний індекс – 3,79 од. Оглянута неврологом – патології з боку нервової системи не виявлено. Отримує інсулін в дозі 1,11 Од/кг маси тіла.

При дослідженні стану м'язової системи встановлено помірне зниження статичної та динамічної м'язової витривалості, порушення функції рівноваги при проведенні проб із закритими очима. Індекс кистьової сили склав 41%.

Вирішення рівняння логістичної регресії:

$$Z = 1 / (1 + \exp (-(-22,658 + 0,636*12 - 1,579*2 + 0,003*7 + 0,328*15,5 + 0,152*10 + 1,491*3,79 + 0,519*1))) = 0,00045.$$

За результатами рівняння логістичної регресії – імовірності розвитку діабетичної міопатії немає.

При ультразвуковому дослідженні скелетних м'язів – патології не виявлено. Дитині додатково визначено індекс скелетної мускулатури, показник якого склав 85,7% (норма понад 75,3 %).

*Висновок:* Динапенія.

Приклад № 2.

Дівчинка Т., 17 років, хворіє на цукровий діабет 1 типу протягом 11,5 років. Спадковість щодо цукрового діабету обтяжена – у дядька по лінії батька цукровий діабет 1 типу. Скарг з боку м'язової системи немає. Ріст – 171 см, маса тіла – 64 кг. Індекс маси тіла – 21,9 кг/м<sup>2</sup>. Індекс жирової тканини – 24,8 %. Глікемічний контроль – з високим ризиком для життя. Рівень глікованого гемоглобіну – 13,8 %. Глюкоза натщесерце – 8,4 ммоль/л (151,2 дг/мл), рівень тригліцеридів у сироватці крові – 1,76 ммоль/л (31,68 дг/мл), глюкозо-тригліцеридний індекс – 4,24 од. Оглянута неврологом – діагностовано дистальну полінейропатію нижніх кінцівок. Отримує інсулін в дозі 0,75 Од/кг маси тіла.

При дослідженні стану м'язової системи встановлено помірне зниження статичної та динамічної м'язової витривалості, порушення функції рівноваги при проведенні проб як із закритими, так і відкритими очима. Індекс кистьової сили склав 36 %.

Вирішення рівняння логістичної регресії:

$$Z = 1 / (1 + \exp (-(22,658 + 0,636*17 - 1,579*2 + 0,003*11,5 + +0,328*24,8 + 0,152*13,8 + 1,491*4,24 + 0,519*2))) = 0,92.$$

За результатами рівняння логістичної регресії – висока ймовірність розвитку діабетичної міопатії.

При ультразвуковому дослідженні скелетних м'язів встановлено зменшення товщини скелетних м'язів, підвищення рівня ехогенності м'язової тканини та її деструктурованість за рахунок порушення впорядкованості розташування внутрішньом'язових сполучнотканинних прошарків, що призводило до втрати характерної смугастості м'язів. Показник індексу скелетної мускулатури склав 72,2 % (нижче норми).

*Висновок:* Діабетична міопатія.

В подальшому для виявлення факторів, які найбільше пов'язані з ризиком розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, був проведений відбір найбільш значущих предикторів методом генетичного алгоритму та з урахуванням міри їх інформативності. В результаті проведеного аналізу було виділено 5 факторних ознак із 7 відібраних: вік дитини (X1), стать дитини (1 – хлопчик, 2 – дівчинка) (X2), індекс жирової маси, (X3), глюкозо-тригліцеридний індекс (X4) та периферична нейропатія (1 – немає, 2 – є) (X5).

З виділеними 5 факторами ризику було побудовано друге рівняння логістичної регресії:

$$Z = 1 / (1 + \exp (-(21,831 + 0,606*X1 - 1,496*X2 + 0,319*X3 + +1,772*X4 + 0,594*X5))).$$

При використанні даного рівняння логістичної регресії достовірний прогноз, тобто класифікаційна здатність моделі, визначався у 86,9 %

випадків. Чутливість моделі та її специфічність суттєво не змінилися і склали 70,3 % та 93,0 %, відповідно. Результати Omnibus Test також підтвердили статистичну значущість даної моделі ( $\chi^2 = 66,329$ ;  $df = 5$ ;  $p < 0,0001$ ). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту склав  $r = 0,66$ .

Для оцінки значущості та адекватності побудованої другої моделі прогнозування розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, був використаний метод порівняння ROC-кривих обох рівнянь логістичної регресії. При проведенні аналізу встановлено, що площа під ROC-кривою рівняння логістичної регресії, яка побудована для 5 факторів, склала  $0,816 \pm 0,048$  з 95 % довірчим інтервалом  $[0,723; 0,910]$ . Індекс Gini для другої прогностичної моделі склав 63,2 %. Тобто зменшення числа факторів з 7 до 5 не привело до суттєвої зміни прогностичної якості моделі (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Площі під ROC-кривими моделей прогнозування розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Прогностичні моделі	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	95 % довірчий інтервал		Значущість моделі (p)
			Нижня межа	Верхня межа	
Модель 1 (7 факторів)	0,821	0,048	0,728	0,914	<0,00001
Модель 2 (5 факторів)	0,816	0,048	0,723	0,910	<0,00001

Проведене зіставлення отриманих результатів вказує на високу значущість встановлених факторів у розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на ЦД1, та дозволяє зробити висновок про адекватність обох прогностичних моделей і доцільність їх використання для прогнозування розвитку даного ускладнення.

### Висновки розділу

Таким чином, аналіз отриманих даних дозволив встановити, що на розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу,

впливають як немодифіковані, так і модифіковані фактори ризику. З позиції можливості визначення предикторів прогнозу настання діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, обов'язковим є врахування таких немодифікованих факторів як вік та стать дитини, та в меншій мірі - тривалість перебігу цукрового діабету 1 типу. Згідно з отриманими нами даними встановлено, що ймовірність виникнення діабетичної міопатії вища у дітей старше 14 років, особливо серед дівчат, та при збільшенні тривалості перебігу цукрового діабету 1 типу. Також для визначення прогнозу розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, важливо враховувати такі модифіковані фактори ризику як наявність діабетичної периферичної нейропатії, показник індексу жирової маси та інсулінорезистентність. Певний вплив на розвиток діабетичної міопатії має також стан глікемічного контролю. Встановивши наявність вищеозначених факторів ризику у дитини, хворої на цукровий діабет 1 типу, за допомогою запропонованого рівняння логістичної регресії можна прогнозувати розвиток діабетичної міопатії у даного пацієнта, навіть при відсутності специфічних скарг з боку м'язової системи. Це має певне значення для визначення подальшої тактики ведення хворого, призначення додаткових методів дослідження та проведення лікувально-профілактичних заходів з метою запобігання виникнення та/або прогресування даного ускладнення.

Матеріали розділу відображені у наукових працях [199-201].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значуща роль м'язової тканини в утилізації та забезпеченні достатнього рівня функціонування організму, в тому числі забезпечення ним оптимального метаболічного контролю серед дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та високий ризик розвитку пізніх ускладнень у разі недостатнього глікемічного контролю, що впливають на якісний рівень життя дитини та загальну тривалість життя, спонукало до вивчення стану скелетної мускулатури у даної категорії пацієнтів та можливості ранньої діагностики діабетичної міопатії, з можливістю прогнозування розвитку її виникнення та розробки підходів щодо її профілактики, на основі вивчення факторів ризику її виникнення, морфо-функціонального стану, а також вмісту міокінів у сироватці крові, що і стало метою нашого дослідження.

На початковому етапі був проведений аналіз літературних даних щодо проблеми пізніх ускладнень у дітей, хворих на ЦД1, в тому числі порушень з боку м'язової системи, а саме розвитку діабетичної міопатії та роль стану м'язової системи у розвитку інсулінорезистентності, значення її як ендокринного органу та вплив міокінів на вуглеводний обмін серед дітей, хворих на ЦД1.

Дизайном подальшого дослідження було передбачено проведення етапного відкритого рандомізованого дослідження «випадок-контроль». Для реалізації поставлених задач було обстежено 137 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 11 років до 17 років (середній вік  $14,06 \pm 0,3$  років), що були розподілені на 3 групи в залежності від тривалості захворювання. До 1 групи (тривалість ЦД1 до 1 року) увійшло 35 дітей (середній вік  $13,68 \pm 0,34$  років), до 2 групи (тривалість захворювання на ЦД1 від 1 до 5 років) увійшло 49 дітей (середній вік –  $14,14 \pm 0,29$  років). Група 3 складалась із 53 пацієнтів (середній вік  $14,29 \pm 0,29$  років), у яких тривалість перебігу ЦД1 становила понад 5 років. До групи контролю увійшла

41 умовно здорова дитина (середній вік –  $14,27 \pm 0,34$  років), репрезентативна за статтю, віком та ІМТ. Критеріями для формування групи дослідження були: вік від 11 років до 17 років 11 місяців 29 днів, захворювання на цукровий діабет 1 типу, згода батьків і пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення: діти молодші за 11 років, діти з ожирінням, діти із захворюваннями щитоподібної залози в стадії декомпенсації, діти з гострими запальними процесами, діти з хронічними захворюваннями в стадії загострення, діти зі вродженими вадами розвитку в стадії декомпенсації, діти, що професійно займаються спортом, незгода батьків чи пацієнта на участь у дослідженні.

На першому етапі всім пацієнтам, які знаходились під спостереженням, проводився збір клініко-анамнестичних даних щодо тривалості перебігу ЦД1, сімейного анамнезу до II лінії спорідненості, наявності хронічних ускладнень ЦД1, враховувалась загальна добова доза інсуліну, а також показник глікованого гемоглобіну. При зборі скарг особлива увага приділялося наявності скарг пацієнтів з боку м'язової системи. Дітям усіх зазначених груп проводились загальноклінічні аналізи крові, сечі та біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози крові натщесерце, креатинкінази, лактатдегідрогенази, холестерину, тригліцеридів, амілази, рівня загального білка, креатиніну, сечовини, загального білірубину, рівня печінкових трансаміназ та електролітів сироватки крові. Розраховувався тригліцерид-глюкозний індекс [148] для опосередкованої оцінки інсулінорезистентності. Всім дітям проводилась оцінка фізичного розвитку, що включала визначення ІМТ Кетле [151], м'язової маси з розрахуванням індексу скелетної мускулатури [152-154, 156], жирової маси тіла та відсотку жиру в організмі [155]. Оцінку функціонального стану скелетної мускулатури проводили шляхом визначення стану стато-кінетичної системи (проби на рівновагу в різних модифікаціях пози Ромберга) [157], відсотку втрати м'язової маси (мануальний м'язовий тест Ловетта) [63], сили скелетної мускулатури (кистьова динамометрія) [65] з розрахуванням індексу

кистьової сили [12]. Визначалась статична та динамічна витривалість досліджуваних груп м'язів [158-159], а також проводилась оцінка периферичного кровообігу (кісточково-плечовий індекс до та після фізичного навантаження) [160]. Всім дітям проводилось ультразвукове дослідження м'язів [161, 163] з визначенням м'язово-сполучнотканинного індексу, ступеня та коефіцієнта гіпотрофії [164]. Методом імуноферментного аналізу проводилося визначення рівня міокінів у сироватці крові (міостатин, іризин, ІЛ-6, ІЛ-13) та маркерів оксидативного стресу (нітротирозин, гомоцистеїн).

Аналіз анамнестичних даних показав спадкову обтяженість (I, II лінії спорідненості) у 59 (43,07 %) обстежених дітей, хворих на ЦД1. Скарги з боку м'язової системи у вигляді болю після фізичного навантаження та спазмів в литкових м'язах зустрічалися в поодиноких випадках та фіксувались переважно в 3 групі дітей (14,60 %). Серед пізніх ускладнень ЦД1, які визначались у 70,8 % дітей групи спостереження, найчастіше мала місце ліподистрофія (45,99 %), хайропатія (35,03 %) та периферична нейропатія (19,70 %). Зі збільшенням тривалості захворювання збільшувалась кількість пацієнтів з комбінованими пізніми ускладненнями (3 та більше). Оцінка стану глікемічного контролю показала, що більшість дітей, хворих на ЦД1 (61,31 %), мали глікемічний контроль з високим ризиком для життя. При цьому найвищий відсоток незадовільного глікемічного контролю спостерігався саме у дітей з перебігом захворювання 5 і більше років - 71,70 %.

Оцінка ІСМ показала достовірне зменшення даного показника зі збільшенням тривалості захворювання. На нашу думку, однією з причин зменшення м'язової маси та збільшення частки жирової тканини в організмі у хворих на ЦД1 може виступати незадовільний глікемічний контроль і, як наслідок, хронічна гіперглікемія [202]. Це підтверджувалося як результатами проведеного кореляційного аналізу у дітей, хворих на ЦД1, який показав наявність негативного зв'язку між ІСМ і рівнем глікованого гемоглобіну ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ) та позитивного зв'язку ( $r=+0,49$ ,  $p<0,05$ ) між показником



відсотку жиру в організмі і рівнем глікованого гемоглобіну, так і визначенням показників ІСМ та ВЖ у хворих на ЦД1 в залежності від стану глікемічного контролю. Результати проведеного дослідження показали достовірне зниження ІСМ та підвищення показника ВЖ у дітей при наявності глікемічного контролю з високим ризиком для життя ( $p < 0,05$ ), що свідчить про переважання катаболічних процесів в м'язовій тканині та підвищення активності ліпідного обміну при незадовільному глікемічному контролі. Також було встановлено більш низькі значення ІСМ та збільшення показника відсотку жиру в організмі у дівчат, хворих на ЦД, в порівнянні з хлопцями.

Проведений аналіз рівня ЛДГ показав статистично значуще підвищення рівнів активності даного ферменту у дітей, хворих на ЦД, з тривалістю захворювання до 1 року, що може вказувати на переважання гліколітичного шляху енергозабезпечення у даної категорії пацієнтів. Отримані дані збігаються з даними дослідників Мопасо С. зі співавторами (2018) [203]. За оцінкою співвідношення рівнів креатинкінази та АсАТ, як показника ураження м'язової тканини, визначалось збільшення даного показника майже в 2 рази в порівнянні з контрольною групою в усіх групах спостереження ( $p < 0,05$ ). Найвищі рівні даного показника відмічені у групі з тривалістю ЦД до 1 року. Виявлені зміни у дітей, хворих на ЦД1, можуть бути пов'язані з формуванням хронічного неспецифічного запалення в м'язовій тканині, що призводить до ушкодження м'язів та розвитку діабетичної міопатії [204]. У свою чергу, діабетична міопатія внаслідок послаблення опосередкованого інсуліном поглинання глюкози може виступати однією з причин погіршення глікемічного контролю, розвитку інсулінорезистентності та хронічних ускладнень ЦД1 [205]. Таким чином формується замкнуте коло.

Звертало на себе увагу збільшення TuG, починаючи вже з першого року життя, що вказувало на формування інсулінорезистентності на тлі несприятливого глікемічного контролю. Відсутність метаболічної компенсації призводила до змін білково-ліпідного обміну з подальшим

формуванням інсулінорезистентності. Оцінка TyG в залежності від стану глікемічного контролю свідчила про достовірне підвищення даного показника при незадовільному глікемічному контролі. Окрім того, найвищі значення TyG-індексу були відмічені у дітей з низькими показниками ІСМ ( $r = -0,34, p < 0,05$ ).

На наступному етапі нашого дослідження було проведено оцінку функціонального стану м'язової системи у дітей, хворих на ЦД1. Встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, поряд зі зменшенням м'язової маси відбувалася втрата м'язової сили. Перші ознаки виявлених порушень були відмічені вже на початку захворювання та прогресували в динаміці. Так, за даними ММТ за Ловеттом, зниження сили як верхніх, так і нижніх кінцівок спостерігалось вже на першому році захворювання та набувало статистичної значущості у дітей 2 групи. Якщо частка дітей, які мали нормальну силу м'язів за даними тесту Ловетта в 1 групі становила 93,9 %, то в 2 групі – 23,0 %, а в 3 групі спостереження – лише 12,2 % ( $p < 0,05$ ). Було встановлено, що зниження сили м'язів кінцівок також відбувалося при погіршенні стану глікемічного контролю ( $r = -0,31, p < 0,05$ ). Якщо при ідеальному/оптимальному глікемічному контролі показники сили нижніх кінцівок лише мали тенденцію до зниження, то при субоптимальному та глікемічному контролі з високим ризиком для життя були вірогідно нижчі на 17 % від аналогічних показників групи контролю. При мануальному визначенні тесту Ловетта на верхніх кінцівках визначено, що сила м'язів не залежала від рівня глікемічного контролю та була достовірно нижчою у всіх групах в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ). При оцінці гендерних відмінностей було встановлено достовірне зниження сили верхніх і нижніх кінцівок як серед хлопців, так і серед дівчат, хворих на ЦД1, в порівнянні з відповідними показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Статистично значущої різниці між показниками хлопців та дівчат як у групі спостереження, так і у групі контролю, не встановлено.

Встановлено, що показники більшості проб на рівновагу були вірогідно знижені у дітей, хворих на ЦД1, незалежно від тривалості перебігу захворювання та глікемічного контролю в порівнянні зі значеннями контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Найгірші результати були отримані при проведенні проб на носках із закритими очима, які були в 2,6 раза нижче за аналогічні показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Статистично значущої різниці між показниками проб на рівновагу в залежності від статі встановлено не було як в групі спостереження, так і в контрольній групі.

При оцінці статичної витривалості скелетної мускулатури у дітей, хворих на ЦД1, було встановлено зниження показників максимального часу на утримання заданої пози в усіх групах м'язів в порівнянні з групою контролю, починаючи вже з першого року захворювання, що призводило до зменшення загальної статичної витривалості. Найгірші показники були зафіксовані з боку групи м'язів черевного пресу, які були в 2,5-2,9 раза меншими за аналогічні показники контрольної групи. Звертало на себе увагу, що зі збільшенням тривалості захворювання прогресивно погіршувалася витривалість групи м'язів згиначів шиї, що призводило до поступового зниження загальної статичної м'язової витривалості. Найгірші результати були отримані у пацієнтів 3 групи, у яких показник загальної статичної м'язової витривалості був достовірно нижчим статистичної достовірності не лише відносно показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ), а й відносно показника 1 групи ( $p < 0,05$ ). Зі збільшенням тривалості перебігу ЦД1 відбувалось зниження показника якості м'язів, який в 3 групі був меншим майже в 2 рази в порівнянні з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

На функціональний стан скелетних м'язів суттєво впливав також стан глікемічного контролю. При погіршенні метаболічного контролю прогресивно знижувались показники витривалості всіх груп м'язів, що досліджувалися, в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи. Звертало на себе увагу, що загальна статична витривалість м'язів була в 1,5 раза знижена навіть при ідеальному/оптимальному рівні глікемічного

контролю в порівнянні з показниками контрольної групи, а при глікемічному контролі з високим ризиком для життя даний показник був нижчим в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) відносно контрольних значень та в 1,5-1,6 раза в порівнянні з показниками пацієнтів з ідеальним/оптимальним рівнем глікемічного контролю ( $p < 0,05$ ).

Достовірне зниження показників якості м'язів відмічалось незалежно від рівня глікемічного контролю. Проте з погіршенням метаболічного контролю відбувалось зниження даного показника. Якщо у групі з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем показник якості м'язів становив 2,13 (1,78;2,78) ум.од, то в групах з субоптимальним та глікемічним контролем та з високим ризиком для життя даний показник був нижчим за вищевказані показники на 8,5 % та 19,3 %, відповідно ( $p < 0,05$ ). Був отриманий негативний кореляційний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну та сумарною (загальною) статичною витривалістю ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Гендерних відмінностей всередині як групи спостереження, так і групи контролю, не відмічено. Отже, незадовільний глікемічний контроль за рахунок хронічної гіперглікемії може виступати причиною порушення функціонального стану м'язової системи.

При оцінці показників кистьової динамометрії було встановлено зниження ІКС в 1,3-1,4 раза в групах спостереження в порівнянні з контрольною групою, починаючи вже з першого року захворювання ( $p < 0,05$ ), яке прогресувало в динаміці захворювання, що підтверджувалося достовірною різницею показників 3 групи та 1 групи спостереження ( $p < 0,05$ ). Звертали на себе увагу дані оцінки динамічної витривалості показників ІКС. В той час, як в контрольній групі статистично значущої різниці між показниками ІКС до та після фізичного навантаження не встановлено, в усіх групах спостереження відмічалась не лише статистична різниця між показниками ІКС після фізичного навантаження в порівнянні з показниками групи контролю, а й вірогідне зниження даного показника після фізичного навантаження в порівнянні з його початковими значеннями. Була отримана

пряма кореляційна залежність між значеннями ІКС та ММТ як для верхніх ( $r = +0,31$ ,  $p < 0,05$ ), так і для нижніх ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ) кінцівок, а також зв'язок функціонального стану м'язів кисті і передпліччя із сумарною статичною витривалістю ( $r = +0,43$  та  $r = +0,37$ , відповідно, для лівої та правої верхніх кінцівок,  $p < 0,05$ ) та показником якості м'язів ( $r = +0,53$  та  $r = +0,47$ , відповідно,  $p < 0,05$ ), що відображає зниження сили м'язів одночасно в усіх обстежуваних групах м'язів. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між ІСМ та ІКС ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ) підтверджує вплив втрати м'язової маси на показники м'язової сили у дітей, хворих на ЦД1. Аналогічні результати отримані при аналізі даних показників ІКС в залежності від рівня метаболічного контролю. Статистично достовірне зниження початкового рівня ІКС в порівнянні з групою контролю відмічалось вже при ідеальному/оптимальному рівні глікемічного контролю та прогресувало при погіршенні глікемічного контролю. Визначення стану динамічної витривалості також виявило достовірну різницю між показниками до та після фізичного навантаження при різних станах глікемічного контролю. Проте найбільш виражене зниження ІКС після фізичного навантаження спостерігалось у пацієнтів з глікемічним контролем з високим ризиком для життя в порівнянні як з показниками контрольної групи, так і показниками хворих на ЦД1 з ідеальним/оптимальним рівнем глікемічного контролю ( $p < 0,05$ ), що підтверджує факт негативного впливу хронічної гіперглікемії на функціональний стан м'язової системи у дітей, хворих на ЦД1. Очікувано отримані статеві відмінності серед показників ІКС в контрольній групі і групах спостереження як до, так і після фізичного навантаження. Проте слід відмітити, що більша стомлюваність після фізичного навантаження відмічалась серед дівчат групи спостереження, аніж серед хлопців, про що свідчив показник ІКС1/ІКС2, який у дівчат становив 1,20 (1,13;1,29) ум.од. (аналогічний показник групи контролю - 1,07 (1,04;1,13) ум.од,  $p < 0,05$ ), в той час як серед хлопців, хворих на ЦД1, показник стомлюваності м'язів склав 1,17 (1,10;1,25) ум.од (аналогічний

показник групи контролю 1,08 (1,06;1,10) ум.од.  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у дітей, хворих на ЦД1, спостерігалися поряд зі зниженням ІСМ, функціональні порушення з боку скелетних м'язів. Відомо, що порушення функції скелетної мускулатури виявляються у двох видах. Стан динапенії – стан зниження м'язової сили при збереженні м'язової маси [62], стан діабетичної міопатії - стан, що супроводжується як зниженням м'язової сили, так і зниженням м'язової маси на тлі перебігу ЦД1 [12,61, 206-207].

Враховуючи, що зниження показника кистьової сили, який вважається інтегральним показником загальної м'язової сили [176], виступає діагностичним критерієм динапенії, за допомогою проведеного ROC-аналізу було розраховано порогове значення ІКС у дівчат та хлопців для визначення наявності чи відсутності динапенії. Величина точки відсічення, за якою ІКС у хлопців становив нижню межу норми, склала 49,6 % (площа під ROC-кривою AUC склала  $0,79 \pm 0,049$  (95 % ДІ 0,698 - 0,892,  $p < 0,001$ , чутливість тесту - 74,1 %, специфічність - 63,5 %), а у дівчат - 43,0 % (площа під ROC-кривою склала  $0,825 \pm 0,071$  (95 % ДІ 0,713 - 0,991,  $p < 0,0001$ , чутливість тесту - 73,3 %, специфічність – 74,1 %).

Для діагностики діабетичної міопатії проводився розрахунок оптимальної точки відсічення для показника ІСМ, яка незалежно від статі дитини склала 75,3 % (площа під ROC-кривою -  $0,923 \pm 0,036$  (95 % ДІ 0,853 - 0,992,  $p < 0,0001$ , чутливість тесту - 84,8 %, специфічність – 82,2 %).

Виходячи з отриманих даних, було встановлено, що серед хворих на ЦД1 32 (23,35 %) дитини (10 (17,5 %) дівчат та 22 (27,5 %) хлопців) не мали відхилень з боку м'язової системи, динапенія визначалась у 68 (49,6 %) пацієнтів, серед яких було 24 (42,1 %) дівчини та 44 (55,0 %) хлопці. Діабетичну міопатію діагностовано у 37 (27 %) дітей, в тому числі у 23 (40,4 %) дівчат та 14 (17,5 %) хлопців. Звертав на себе увагу той факт, що нормальний стан скелетних м'язів у дітей, хворих на ЦД1, вже на першому році захворювання визначався менше ніж у половини обстежених дітей. При

збільшенні тривалості захворювання частота виявлення динапенії та діабетичної міопатії прогресивно зростала. Так, на першому році захворювання у 42,85 % дітей ІСМ та ІКС відповідав нормативним показникам, у такої ж кількості дітей визначалася динапенія, діабетична міопатія була діагностована лише у 5 (14,3 %) пацієнтів. Водночас в групі дітей з тривалістю перебігу ЦД1 від 1 до 5 років кількість дітей, у яких не було визначено відхилень з боку м'язової системи, скоротилась на третину і склала 18,4 %, а частота діагностики динапенії та діабетичної міопатії збільшилася до 53,1 % та 28,6 %, відповідно. В 3 групі нормальний стан м'язової системи мали лише 15,1 % пацієнтів. У свою чергу, динапенія в даній групі хворих була діагностована у 50,9 % випадків, а діабетична міопатія – у 34,0 % дітей. Слід зазначити, що зміни з боку м'язової системи у хлопців відбувались за рахунок розвитку динапенії, в той час як серед дівчат динапенія переважала в перші 5 років перебігу ЦД1, а після 5 років достовірно частіше реєструвалась діабетична міопатія (53,8 % проти 14,8 % у хлопців ( $p < 0,05$ )).

Також відмічено, що при погіршенні стану глікемічного контролю стан діабетичної міопатії реєструвався частіше. Так, при ідеальному/оптимальному глікемічному контролі лише у 3 (14,3 %) пацієнтів реєструвалась діабетична міопатія, в той час як при глікемічному контролі з високим ризиком для життя діабетична міопатія зустрічалась в 2,4 раза частіше (34,5 % пацієнтів) ( $p < 0,05$ ). В групі дітей з субоптимальним глікемічним контролем переважно діагностувалася динапенія - 68,8 % пацієнтів, в той час як при ідеальному/оптимальному та глікемічному контролі з високим ризиком для життя даний стан діагностувався у 42,85 % та 44,0 % випадків, відповідно. Було встановлено, що зі збільшенням тривалості ЦД1 та погіршенні глікемічного контролю відбувалося зростання важкості діабетичної міопатії. При цьому найтяжчий перебіг діабетичної міопатії спостерігався у дівчат, у яких важкий ступінь діабетичної міопатії зустрічався в 2 рази частіше, ніж у хлопців ( $p < 0,05$ ).

Для підтримання нормального функціонування м'язової системи безперечна роль відводиться нормальному кровопостачанню, тому з метою визначення прихованих порушень периферичного кровообігу було проведено визначення кісточково-плечового індексу до та після фізичного навантаження, за результатами якого було виявлено, що у стані спокою вже на першому році захворювання показники КПП мали тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). Було встановлено, що в 1 групі пацієнтів у 22,7 % дітей реєструвалися гранично низькі значення КПП, а у 6,0 % пацієнтів визначався низький рівень, в той час як в контрольній групі у всіх дітей визначались нормальні або нижні нормальні показники КПП. При збільшенні тривалості захворювання реєстрація патологічних значень КПП зростала. В групі 2 гранично низькі значення КПП мали місце у третини дітей (32,65 %), а низький рівень КПП спостерігався у 8,5 % пацієнтів даної групи. Найнижчі значення КПП спостерігалися у дітей 3 групи, у яких гранично низькі значення КПП реєструвалися у половини дітей (51,1 %), а в 11,1 % випадків значення цього показника були низькими ( $p < 0,05$ ).

Після виконання фізичного навантаження у контрольній групі було отримано підвищення даного показника на 1 % від початкового рівня, в той час як серед пацієнтів, хворих на ЦД1, навпаки – зниження на 6 %. Найнижчі показники отримані у групі 3, де гранично низькі значення реєструвалися у 35,5 %, а низькі показники КПП у 41,4 %. Погіршення периферичного кровообігу після фізичного навантаження у дітей, хворих на ЦД1, на нашу думку, свідчить про наявність в них латентних порушень периферичного кровопостачання.

При аналізі даних в залежності від рівня глікемічного контролю було встановлено зниження медіани показника КПП в спокої з 1,01 (0,96; 1,08) ум.од при ідеальному/оптимальному глікемічному контролі до 0,98 (0,94; 1,04) ум.од. при субоптимальному та до 0,99 (0,96; 1,05) ум.од – при глікемічному контролі з високим ризиком для життя. Найгірші показники КПП після фізичного навантаження реєструвалися у дітей з



субоптимальним та глікемічним контролем з високим ризиком для життя, де у 80 % випадків фіксувались гранично низькі та низькі значення КПП зі значенням медіани 0,95 (0,86;0,99) ум.од., в той час як у пацієнтів з ідеальним/оптимальним глікемічним контролем реєструвалось значення від 0,99 ум.од і нижче лише у 30% з медіаною 0,98 (0,91;1,00) ум.од. Статевих відмінностей у значеннях показника КПП як в в стані спокою, так і після фізичного навантаження не встановлено. Нами був отриманий позитивний кореляційний зв'язок між показниками ІСМ та КПП ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ), тобто погіршення периферичного кровообігу супроводжувалося зменшенням м'язової маси.

Отримані дані щодо стану скелетної мускулатури свідчать про те, що перші ознаки з'являються вже на першому році захворювання і проявляються погіршенням силових показників стато-кінетичної системи та показників статичної і динамічної витривалості. Головні причини - хронічна гіперглікемія та порушення кровообігу. Зареєстровані зміни в подальшому прогресували та супроводжувались втратою м'язової сили, тобто розвитком діабетичної міопатії. У свою чергу компонентний перерозподіл складу тіла у дітей, хворих на ЦД1, за рахунок збільшення жирової маси, як було показано у дослідженнях, призводить в подальшому до порушення метаболічної відповіді на екзогенний інсулін, тобто провокує розвиток інсулінорезистентності [208]. Рецептори інсуліну в м'язах відіграють основну роль в регуляції глюкози, а самі м'язи є основним місцем утилізації глюкози, тому що для їх роботи необхідне достатнє надходження енергетичного матеріалу, джерелом якого є глюкоза [209]. В роботі Monaco S. et al. було висловлено припущення, що повторні ін'єкції інсуліну призводять до рецидивів періодів внутрішньоклітинної гіперглікемії в міофібрилах, внаслідок чого у хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається більша залежність від гліколітичного обміну через зниження мітохондріальної функції та супутні зміни складу м'язових волокон [61]. В той же час, враховуючи, що інсулін є катаболічним гормоном, який

стимулює синтез білка, включаючи синтез білків м'язів, дефекти передачі його сигналів призводять до зниження синтезу білка і збільшення деградації білка, що в подальшому може призвести до зниження не тільки м'язової сили, а й м'язової маси [210].

Для візуалізації можливих морфологічних змін в структурі м'язової мускулатури наступним кроком нашого дослідження стало проведення сономіографії. Було визначено наявність УЗ-ознак морфологічних змін вже в 1 групі у вигляді підвищення щільності м'язу, підвищення загальної ехогенності м'язів за рахунок перимізієвих перетинок. При збільшенні тривалості ЦД1 відбувалося зменшення гомогенності скелетних м'язів та з'являлась неоднорідність їх внутрішньої структури за рахунок потовщення сполучнотканинних утворень. Найбільш значні зміни архітекτονіки м'язів визначались при тривалості ЦД більше 5 років, при цьому поряд з вищезначеними змінами спостерігалось порушення впорядкованості розташування внутрішньом'язових волокон і сполучнотканинних прошарків, втрачалась характерна смугастість м'язів, що свідчило про їх деструктурованість. Поряд зі змінами архітекτονіки м'язів спостерігалось зменшення їх товщини та збільшення МСІ. Виявлені зміни визначались вже на 1 році захворювання і прогресували в динаміці перебігу ЦД1. Слід зазначити, що виявлені зміни майже не залежали від стану глікемічного контролю. При цьому серед дівчат, хворих на ЦД1, ступінь гіпотрофії м'язів був більш значущим в порівнянні з хлопцями. Виходячи з отриманих даних, можна зазначити, що метод ультразвукової діагностики скелетних м'язів є високоінформативним, який дозволяє виявити патологічні зміни на ранніх етапах та може бути широко застосований для об'єктивізації стану скелетних м'язів у пацієнтів, хворих на ЦД1.

Оскільки роль оксидативного стресу у розвитку пошкодження м'язової тканини доведена [189, 211], наступним кроком нашого дослідження стало визначення рівня маркерів мікроушкоджень м'язів та оксидативного стресу. За результатами отриманих даних встановлено, що найвища активність

креатинкінази у сироватці крові зареєстрована при тривалості ЦД до 1 року (в 1,6 раза більше, ніж в групі контролю ( $p < 0,05$ )), але в динаміці захворювання поступово знижується, проте все одно залишається достовірно вищою за показники контрольної групи. На нашу думку, це може бути пов'язано з формуванням хронічного неспецифічного запалення в м'язовій тканині, що підтримує її ураження, яке розвивається в умовах хронічної гіперглікемії, обумовленої ЦД1 [204]. Підтвердженням цього також було статистично значуще підвищення індексу пошкодження м'язової тканини (ШМТ) у всіх групах спостереження, в порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ), найвищі значення якого спостерігалися при наявності у дитини динапенії або діабетичної міопатії. Проте підвищення показників ШМТ відмічались у дітей, хворих на ЦД1 і при відсутності функціональних порушень з боку м'язової системи ( $p > 0,05$ ), тобто даний показник може служити одним з ранніх проявів ураження м'язової системи у дітей з ЦД1. Характерною особливістю було те, що при аналізі активності креатинкінази в залежності від рівня глікемічного контролю статистично достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою не визначалась. Проте вміст креатинфосфокінази залежав від рівня ранкової глюкози в сироватці крові ( $r = +0,50$ ,  $p < 0,05$ ).

За даними оцінки маркерів оксидативного стресу, найвищі рівні гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові спостерігалися в групі дітей з тривалим (понад 5 років) перебігом ЦД1 та глікемічним контролем з високим ризиком для життя. Активація маркерів оксидативного стресу супроводжувалася зниженням функціональних можливостей скелетної мускулатури, зменшенням ІСМ ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ) і сумарної товщини м'язів ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

Отже, можна зробити висновок про негативний вплив оксидативного стресу на стан м'язової тканини, свідченням чого є підвищення вмісту гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на ЦД1. Відомо, активація оксидативного стресу виступає однією з причин

підтримання хронічного низькоінтенсивного запалення, що призводить до ураження м'язів [212]. Низькі рівні нітротирозину, які були виявлені нами на першому році захворювання на ЦД, на наш погляд, пов'язані з посиленням роботи антиоксидантної системи, що і є обмежуючим фактором для нітрозативного стресу на даному етапі захворювання [213-214]. В роботах деяких авторів було показано, що зниження вивільнення рівня оксиду азоту за рахунок синтезу нітротирозину може викликати пригнічення синтезу гомоцистеїну [215]. Отримані результати узгоджуються з даними досліджень Азізової Г.І із співавторами (2014), в яких встановлено низький рівень оксиду азоту і нітротирозину при компенсації цукрового діабету 2 типу та підвищення інтенсивності оксидативного стресу при декомпенсації захворювання [216]. Та незважаючи на задіяння вищезначених компенсаторних механізмів, довготривала гіпергомоцистеїнемія у поєднанні з хронічною гіперглікемією призводить як до порушення балансу продукції та детоксикації активних форм кисню і виснаження антиоксидантної системи [217], так і до зниженої біодоступності оксиду азоту, з накопиченням його активних форм та гіперпродукції пероксинітриту і нітротирозину [218].

Формуванню замкнутого патогенетичного кола, що призводить до розвитку динапенії з наступним формуванням діабетичної міопатії, сприяє також зниження рівня оксиду азоту, який регулює кровоток в м'язах та при недостатній активації якого формується ішемія тканини, яка погіршує повноцінну функціональну здатність м'язів, як основної тканини для утилізації глюкози, що поряд з розвитком хронічного низькоінтенсивного неспецифічного запалення підтримує стан хронічної гіперглікемії [212]. Тому наступним етапом дослідження було дослідження про- та протизапальної системи з оцінкою маркерів ІЛ-6 та ІЛ-13, оскільки значну роль в їх продукції відіграє саме м'язова система [219-220]. Встановлено, що найбільший показник медіани ІЛ-6 реєструвався у групі з перебігом ЦД1 до 1 року. У відповідь на підвищений вміст прозапального ІЛ-6 відбувалася активація синтезу протизапального ІЛ-13. В подальшому спостерігалось

помірне зниження ІЛ-6 (проте його значення як у 2-й, так і в 3-й групі залишалися достовірно вищими за його значення в групі контролю) та зниження ІЛ-13 (до показників контрольної групи). Тобто у пацієнтів, хворих на ЦД1, відбувалося порушення рівноваги між про- та протизапальними цитокінами, що може свідчити про розвиток хронічного низькоінтенсивного запалення. Найбільш виражені вищезначені зміни спостерігались в групі з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, у яких визначалися найвищі показники ІЛ-6 ( $p < 0,05$ ) на фоні відсутності підвищення вмісту ІЛ-13, тобто належної активації протизапальної системи цитокінів при незадовільному глікемічному контролі не відбувалося. Отримані нами дані узгоджуються з іншими дослідженнями, в яких було показано, що при ЦД1 спостерігається зниження секреції ІЛ-13 та формування низькоінтенсивного хронічного неспецифічного запалення [191-192, 221]. При цьому найвищі рівні прозапального ІЛ-6 були визначені у групі дітей з діабетичною міопатією. Вважається, що хронічне підвищення концентрації циркулюючого ІЛ-6 має пряму шкідливу дію на скелетні м'язи внаслідок пригнічення внутрішньоклітинної передачі сигналів, що призводить до втрати міофібрилярного білку та атрофії м'язів [222]. Крім того, в ряді досліджень було показано, що ІЛ-6 знижує дію та передачу сигналів інсуліну в скелетні м'язи, що призводить до зниження транспорту до них глюкози [223]. Ці дані були підтвержені результатами експериментальної роботи Guimarães J. et al. (2019), в якій було продемонстровано, що більш висока експресія ІЛ-6 мала кореляційні зв'язки з більш низькою експресією рецептора інсуліну у м'язах мишей з діабетом [224].

В іншому дослідженні було показано, що «інсуліноподібний» ефект на метаболізм глюкози в клітинах скелетних м'язів людини надає ІЛ-13, який не тільки збільшує транспорт глюкози, але й підсилює наступні етапи метаболізму глюкози [114]. В експерименті було продемонстровано, що миші, позбавлені ІЛ-13, є гіперглікемічними та гіперінсулініемічними і мають знижене пригнічення вироблення глюкози в печінці, що опосередковане

інсуліном. Одночасно спостерігалось порушення всмоктування глюкози в скелетні м'язи та білу жирову тканину [225]. У дослідженнях Heredia J. et al. (2013) було доведено, що ІІ-13 грає важливу роль в процесах регенерації м'язів, але при цьому не впливає на проліферацію сателітних клітин [226].

Формування хронічного низькорівневого запалення внаслідок дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами може призводити до погіршення регенерації скелетних м'язів [204]. Через атрофію м'язів послаблюється опосередковане інсуліном поглинання глюкози [205]. При цьому і сама глюкоза у високій концентрації здатна змінювати чутливість до інсуліну в м'язах. Гіперглікемія, що викликана зниженням транспорту глюкози в скелетні м'язи, порушує дію інсуліну в печінці та жировій тканині та індукує розвиток інсулінорезистентності [227]. У свою чергу, розвиток резистентності до інсуліну обумовлений системним хронічним уповільненим запаленням, зниженням м'язової сили та м'язової маси у людей [224, 229-230].

На наступному етапі ми провели визначення рівня міокінів у сироватці крові, які можуть впливати на чутливість або толерантність до глюкози м'язової тканини, а саме міостатину та іризину. Отримані результати показали, що при тривалості ЦД більше 5 років та при глікемічному контролі з високим ризиком для життя відбувалось достовірне збільшення міостатину ( $p < 0,05$ ), що також асоціювалось зі збільшенням вмісту тригліцеридів ( $r = +0,44$ ,  $p < 0,05$ ) та підвищенням індексу ТyG ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), а це свідчило про зв'язок високих рівнів міостатину з розвитком інсулінорезистентності. Також при збільшенні тривалості перебігу ЦД1 та при незадовільному глікемічному контролі відбувалось достовірне збільшення вмісту іризину в сироватці крові дітей, хворих на ЦД1 ( $p < 0,05$ ). Нами отримано позитивний кореляційний зв'язок між ІСМ та вмістом іризину у хворих 2 групи ( $r = +0,64$ ,  $p < 0,05$ ) і 3 групи ( $r = +0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Найнижчі рівні іризину спостерігалися у дітей з діабетичною міопатією, в той час як вміст міостатину в сироватці крові дітей, хворих на ЦД1, мало залежав від стану

м'язової системи і не мав статистичної різниці з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Отримані дані можна пояснити інгібуючою дією міостатину на рівень іризину у сироватці крові при розвитку діабетичної міопатії. У свою чергу, пригнічення синтезу іризину, який має протизапальну активність, може призвести до активації прозапальних цитокинів і розвитку інсулінорезистентності [85]. Зважаючи на наявність асоціації між вмістом іризину в сироватці крові і втратою м'язової маси, а також змінами архітектоніки скелетних м'язів, рівень вказаного міокіну може використовуватися в якості діагностичного критерію розвитку діабетичної міопатії у дітей з ЦД1. Водночас знижений рівень іризину в перші 5 років захворювання на ЦД1 може бути пов'язаний з більш низькою експресією та активністю PGC-1 $\alpha$  в міоцитах [231]. Проте дані дослідження проводилися у хворих на цукровий діабет 2 типу. Тому отримані нами дані потребують подальшого вивчення.

В дослідженні Espes D. зі співавт. був визначений негативний кореляційний зв'язок між рівнем іризину та віком маніфестації ЦД1 у дорослих осіб жіночої статі [232]. Нами не виявлено достовірної різниці між рівнями іризину у дітей в залежності від статі. Враховуючи однаковий середній вік у всіх групах дослідження, можна зробити висновок, що діти з тривалістю ЦД1 більше 5 років мали більш ранній вік маніфестації ЦД1. Не виключено, що підвищення рівня іризину при тривалому перебігу ЦД1 може бути пов'язано з розвитком резистентності до іризину, але це питання потребує подальшого вивчення [233]. Нами встановлений позитивний кореляційний зв'язок між вмістом іризину та добовою дозою екзогенного інсуліну ( $r = +0.40$ ,  $p < 0,05$ ). Відомо, що втрата м'язової маси супроводжується розвитком інсулінорезистентності, в тому числі і при цукровому діабеті 1 типу, тому збільшення вмісту іризину у сироватці крові при тривалому перебігу ЦД1 може носити компенсаторний характер, враховуючи здатність даного міокіну збільшувати толерантність до глюкози та знижувати інсулінорезистентність [90, 234]. Це припущення збігається з

даними Li M. et al. (2015) and Zhang R. et al. (2020), якими відмічалася позитивна кореляція сироваткового рівня іризину з розвитком інсулінорезистентності незалежно від віку та ІМТ [ 235-236].

В подальшому за допомогою проведеного факторного аналізу нами були визначені 5 провідних патогенетичних факторів ризику розвитку діабетичної міопатії. Перший фактор позначався як фактор «оксидативного стресу» і включав в себе рівень нітротирозину та рівень гомоцистеїну. Другий груповий фактор інтерпретувався як «фактор інсулінорезистентності» і включав в себе рівень тригліцеридів та значення ТуG-індексу. Груповий фактор третього рангу визначався як «стан периферичного кровопостачання». До нього віднесено показники кісточно-плечового індексу до та після фізичного навантаження. Четвертий «анамнестичний» фактор об'єднав три вихідних фактори: вік і стать дитини та тривалість ЦД1. П'ятий фактор – «фактор запалення», відображав розвиток хронічного низькоінтенсивного запалення і включав в себе рівень глікованого гемоглобіну та вміст ІЛ-6.

Прогностична модель розвитку діабетичної міопатії, до якої увійшли 7 предикторів: вік дитини, стать дитини, тривалість ЦД1, індекс жирової маси, рівень глікованого гемоглобіну, глюкозо-гліцеридний індекс, наявність периферичної нейропатії, була побудована на підставі рівняння логістичної регресії. Визначені фактори були відібрано з 29 потенційних предикторів розвитку діабетичної міопатії за допомогою визначення показника відносного ризику (RR) та інформативності ознак. Класифікаційна здатність моделі склала 87,6 %, чутливість моделі виявилася рівною 70,3 %, а специфічність - 94,0 %. Результати Omnibus Test підтвердили статистичну значущість даної моделі ( $\chi^2 = 67,882$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,0001$ ). Проведений ROC-аналіз підтвердив хорошу якість класифікації предикторів (AUC –  $0,821 \pm 0,048$  з 95 % довірчим інтервалом [0,728; 0,914]). Зменшення числа факторних ознак з 7 до 5 (вік дитини, стать дитини, індекс жирової маси, глюкозо-тригліцеридний індекс та наявність периферичної нейропатії)

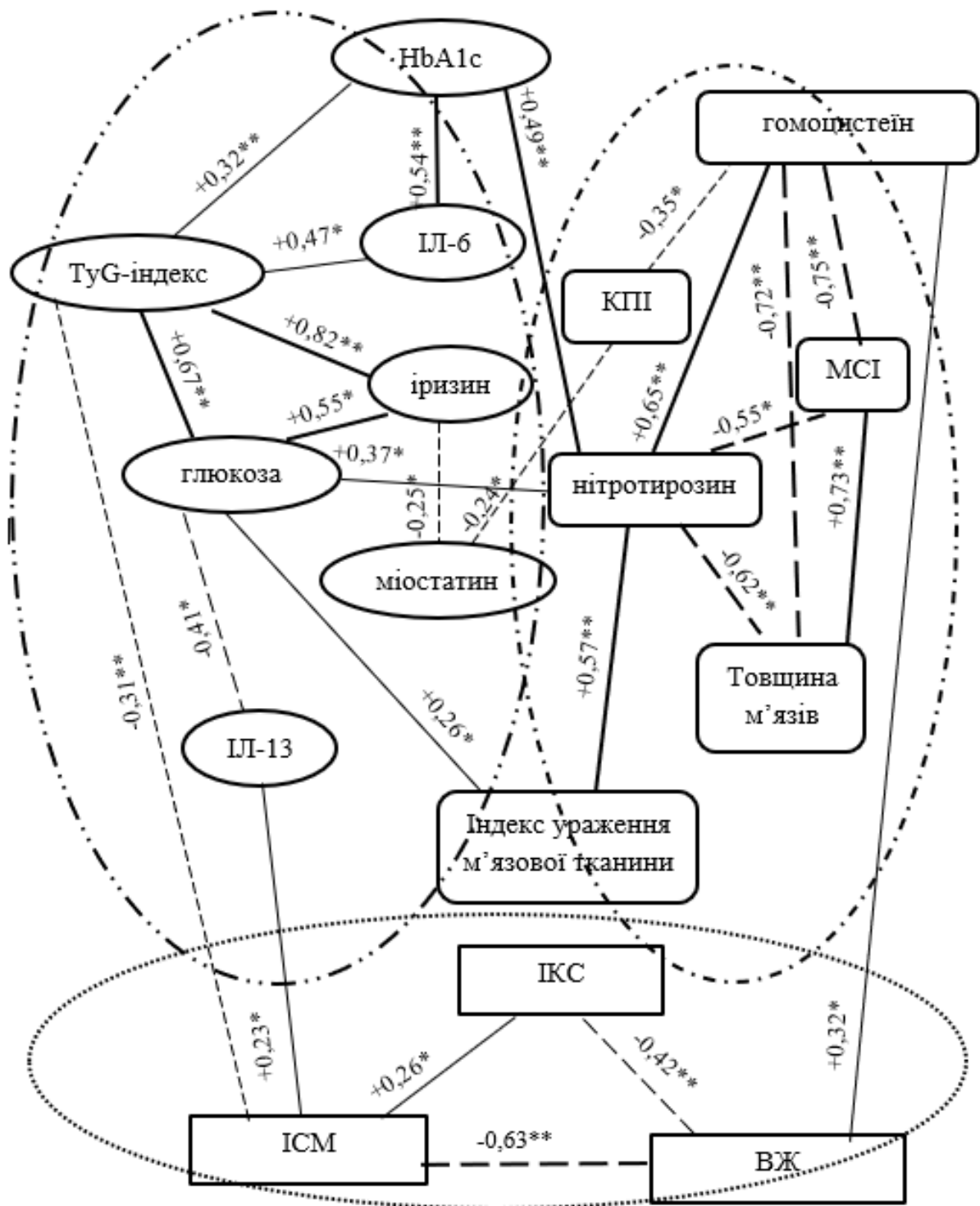


не призвело до суттєвої зміни прогностичної якості моделі (класифікаційна здатність моделі склала 86,9 %, чутливість – 70,3 %, специфічність – 93 %). Площа під ROC-кривою рівняння логістичної регресії для 5 факторів склала  $0,816 \pm 0,048$  з 95 % довірчим інтервалом [0,723; 0,910], що підтверджувало високу значущість виділених факторів у розвитку діабетичної міопатії.

Для аналізу залежностей між показниками, що вивчалися, та визначення причинно-наслідкового зв'язку між ними було побудовано кореляційну плеяду за підсумками отриманих результатів (рис. 6.1).

За підсумками отриманих результатів та ґрунтуючись на результатах проведеного кореляційного аналізу, можна зробити висновок, що провідним фактором, який відіграє основну роль в розвитку діабетичної міопатії у дітей, виступала хронічна гіперглікемія, яка є пусковим механізмом розвитку патології (рис.6.1) У відповідь на неї відбувалося посилення експресії ІЛ-6 та підвищення вмісту цитокіну в крові [237]. Крім того, гіперглікемія супроводжувалася також гальмуванням синтезу ІЛ-13, однією з функцій якого є пригнічення синтезу ІЛ-6 [238]. Внаслідок недостатньої активації синтезу ІЛ-13 збільшувалося вивільнення прозапальних цитокінів, в тому числі й ІЛ-6 [192], що виступає однією з причин формування хронічного низькоінтенсивного запалення, яке, в свою чергу, призводить до погіршення регенерації скелетних м'язів [204]. В експерименті доведено, що ІЛ-13 пригнічує вироблення глюкози печінкою та збільшує поглинання глюкози клітинами скелетних м'язів *in vitro*, грає захисну роль при розвитку інсулінорезистентності [119].

Недостатній синтез ІЛ-13 у хворих на ЦД1 супроводжувався формуванням хронічної гіперглікемії, наслідком якої на тлі низькоінтенсивного запалення є розвиток інсулінорезистентності та порушення утилізації глюкози м'язами, що призводить до ще більшої гіперглікемії, прискорення зниження м'язової маси та м'язової сили.



Примітка. 1. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; ІСМ – індекс скелетної мускулатури, ВЖ – відсоток жиру в організмі, ІКС – індекс кистьової сили, МСІ – м'язово-сполучнотканинний індекс, TG-індекс – тригліцер-глюкозний індекс, HbA1c – глікований гемоглобін.

Рисунок 6.1 Пляда кореляційних зв'язків факторів розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Для поліпшення процесу утилізації глюкози м'язами відбувалася компенсаторна активація синтезу іризину, враховуючи здатність даного міокіну збільшувати толерантність до глюкози та знижувати інсулінорезистентність [234], вміст якого поступово підвищувався у дітей, хворих на ЦД1.

Іншим напрямом патогенезу формування діабетичної міопатії виступає викликаний хронічною гіперглікемією оксидативний стрес, який супроводжується підвищенням рівня в сироватці крові нітротирозину та гомоцистеїну. Одним з наслідків оксидативного стресу є розвиток ендотеліальної дисфункції, що призводить до дисбалансу між вазодилататорами та вазоконстрикторами із зсувом балансу в бік останніх, що тягне за собою розвиток судинних ускладнень, погіршення периферичного кровообігу та гіпоксемію тканин, в тому числі і м'язів [239]. Підтвердженням цього було зниження кісточково-плечового індексу у дітей, хворих на ЦД1, у відповідь на розвиток оксидативного стресу. Погіршення периферичного кровообігу в умовах оксидативного та нітрозативного стресу негативно впливало на стан скелетних м'язів, що підтверджувалося збільшенням індексу ураження м'язової тканини, зменшенням товщини м'язів та порушенням їх архітекtonіки за рахунок збільшення сполучнотканинного компонента та збільшенням відсотку жирової маси.

Проведений кореляційний аналіз показав, що порушення периферичного кровообігу супроводжується активацією синтезу міостатину, що в умовах хронічної гіперглікемії призводило до м'язової деградації. Отримані нами результати узгоджуються з іншими дослідженнями, в яких виявлено збільшення експресії міостатину в умовах хронічної гіпоксемії при різних патологічних процесах [240]. Посилення синтезу міостатину у дітей, хворих на ЦД1, сприяло пригніченню синтезу іризину, рівень якого, незважаючи на його підвищений вміст, вірогідно, був недостатнім для засвоєння глюкози крові в умовах розвитку інсулінорезистентності.

Наслідком описаних патологічних процесів у дітей, хворих на ЦД1, було зменшення м'язової маси за рахунок збільшення жирової маси та порушення функції скелетної мускулатури, тобто формування діабетичної міопатії, що призводило до порушення стабільного контролю над рівнем глюкози, оскільки інсуліноіндукований захват глюкози відбувається в скелетних м'язах. Окрім того, в дослідженнях Kim K., Park S. M. (2018) доведено, що підвищені рівні внутрішньоміоцелюлярних ліпідів підвищують інсулінорезистентність скелетних м'язів [241]. Таким чином, формується замкнуте коло. Встановлені патогенетичні механізми розвитку діабетичної міопатії необхідно враховувати при плануванні профілактичних та терапевтичних заходів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з метою попередження розвитку та прогресування даного ускладнення.

На сьогодні не зареєстровано жодного препарату для цільового лікування діабетичної міопатії. Проте, враховуючи дані патогенезу, основним напрямком терапії, спрямованим на профілактику та лікування діабетичної міопатії, повинна виступати корекція гіперглікемії. Гіперглікемія прискорює зниження м'язової маси, а збільшення концентрації кінцевих продуктів глікування за рахунок їх накопичення в скелетних м'язах сприяє зниженню м'язової сили у дітей, хворих на ЦД1 [242]. У відповідності з цим, досягнення цільового рівня глікемічного контролю є основою профілактики та лікування діабетичної міопатії у дітей, для чого рекомендується проведення регулярного контролю глікованого гемоглобіну та самоконтролю глікемії з подальшою оцінкою отриманих даних та корекцією дози препаратів інсуліну і схеми їх введення [243].

Зважаючи на те, що однією з причин ураження скелетних м'язів і формування діабетичної міопатії виступає оксидативний стрес, в терапію дітей, хворих на ЦД1, необхідно включати антиоксидантні препарати. Препаратом вибору для патогенетичної терапії діабетичної міопатії може стати альфа-ліпоева кислота, оскільки вона стабілізує не тільки оксидативний стрес, але й метаболізм глюкози у пацієнтів, хворих на ЦД1 [244]. Альфа-

ліпоєва кислота має інсуліноміметичні властивості, оскільки вона поліпшує засвоєння глюкози м'язовою тканиною за рахунок впливу на транспортери GLUT-4 та безпосередньо на рецептор інсуліну [245].

Окрім антиоксидантних ефектів були описані також і протизапальні ефекти альфа-ліпоєвої кислоти [246-247]. В наукових дослідженнях було доведено, що альфа-ліпоєва кислота інгібує активність фактора транскрипції NFκB, що приводить до зниження секреції прозапальних цитокінів, в тому числі й інтерлейкіну-6 [248-249].

Нині існує досвід застосування α-ліпоєвої кислоти в терапії багатьох ускладнень ЦД1 [250-251]. Проведені експериментальні дослідження показали, що введення альфа-ліпоєвої кислоти щурам зі стероїдною міопатією компенсувало підвищену втомлюваність і приводило до підвищення швидкості відновлення м'язів після виконання стомлюючої роботи [252]. Проте достовірні відомості відносно впливу α-ліпоєвої кислоти на масу і функцію м'язів у хворих на ЦД1 наразі відсутні, ця проблема потребує подальшого вивчення.

Ще однією властивістю альфа-ліпоєвої кислоти, яка дозволяє патогенетично обґрунтувати необхідність її застосування в терапії діабетичної міопатії, є активація під її впливом окислення вільних жирних кислот та зниження тригліцеридів крові, що сприятиме зниженню інсулінорезистентності внаслідок посилення засвоєння глюкози, пов'язаного з інсуліном [253].

Подолання інсулінорезистентності є важливим компонентом зниження ризику розвитку діабетичної міопатії. Розвиток інсулінорезистентності часто пов'язаний зі зниженою фізичною активністю. Якщо м'яз малоактивний, погіршується кровопостачання і потрапляння речовин до нього знижується [254].

Існують роботи, в яких встановлено взаємозв'язок між зниженням фізичної активності і втратою м'язової маси і сили [255]. Під впливом таких чинників, як гіподинамія та високий вміст глюкози, клітини-сателіти м'язової

тканини можуть перетворюватися в адипоцити, сприяючи розвитку жирової інфільтрації м'язів, що, в свою чергу, призводить до зменшення м'язової і збільшення жирової маси, і відповідно, до зниження фізичних можливостей скелетної мускулатури [256]. Тому провідна роль в лікуванні діабетичної міопатії з метою відновлення м'язової маси та сили відводиться дозованим фізичним навантаженням [242]. Під час фізичного навантаження м'язи активно працюють і поглинають глюкозу з крові. Регулярна фізична активність сприяє посиленню активності транспортера глюкози в клітині GLUT-4, і, таким чином, зниженню інсулінорезистентності [257]. Згідно з рекомендаціями ISPAD 2018 року, всім дітям і підліткам, хворим на ЦД1, у віці від 6 до 18 років необхідна регулярна фізична активність тривалістю 60 хвилин або більше щодня, яка повинна включати аеробну активність, від помірної до інтенсивної, вправи для зміцнення м'язової та кісткової тканини. Рекомендований рівень фізичних навантажень вибирається індивідуально під контролем рівня глікемії [258].

Режим рухової активності тісно пов'язаний з мікроциркуляцією, оскільки процеси ангиогенезу і ремоделювання судин, що лежать в основі довгострокових адаптаційних перетворень, значною мірою опосередковуються через дію специфічних білків (зокрема VEGF), експресія яких посилюється під час фізичного навантаження і в період відновлення [259-260]. Зараз для розвитку сили та аеробних можливостей м'язів рекомендовані стато-динамічні вправи, в процесі яких відбувається вплив на всі типи м'язових волокон, особливо на повільні (окислювальні м'язові волокна) [261]. Збільшення швидкості метаболізму під час скорочення м'язів може супроводжуватися підвищенням кровотоку більш ніж в 100 разів. Тренування на витривалість, що супроводжуються тривалими м'язовими навантаженнями низької інтенсивності, приводять до збільшення щільності капілярної мережі в м'язових волокнах, перш за все, в окислювальних, в яких капілярний розподіл є більш однорідним, аніж в гліколітичних [262]. Фізичні навантаження низької інтенсивності підвищують рівень антиоксидантних

білків за рахунок активації ендogenous антиоксидантних ферментів, що є стимулом для синтезу м'язового білка [263-264]. Специфікою вправ є те, що в одному русі поєднується два режими м'язових скорочень: динамічний і статичний, що приводить до неповного розслаблення м'язів. Для цього важливо дотримуватись повільного темпу виконання, неповної амплітуди та короткочасних зупинок (на 0,5–1 секунд) у процесі виконання вправи [261]. Така методика виконання фізичних вправ сприяє відновленню динамічного і статичного стереотипу в роботі скелетних м'язів та економичності у м'язових зусиллях при підтримці рівноваги [261]. Слід відмітити, що стато-динамічні вправи практично не мають протипоказань і підходять для будь-якого віку. Відмінностями стато-динамічних вправ також є те, що тренувальний ефект зберігається протягом семи днів, що має перевагу перед іншими технологіями. Виконання фізичних вправ протягом мінімум 20 хвилин на тиждень значно підвищує м'язову масу, силу та знижує функціональні обмеження [261]. Тобто при виконанні комплексу стато-динамічних вправ витрачається менше часу, ніж при традиційному тренуванні, і не потрібно спеціального обладнання. [265].

Починати стато-динамічні тренування найкраще з одного підходу з мінімальною кількістю вправ (1-2) з поступовим збільшенням кількості підходів і вправ, а також застосуванням обтяжувачів для досягнення найкращого ефекту. підвищення показників людського здоров'я. Задля запобігання травм та порушень формування опорно-рухового апарату початкова вага обтяжувачів для дітей повинна становити 0,2 кг, з послідовним їх збільшенням з інтервалом 0,1 кг. Максимальна вага дитячих обтяжувачів не повинна перевищувати 0,5 кг [266].

На підставі отриманих даних було складено діагностично-лікувальний алгоритм дії лікаря, спрямований на ранню діагностику, профілактику розвитку, прогресування діабетичної міопатії та підвищення ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на ЦД1 (рис. 6.2).

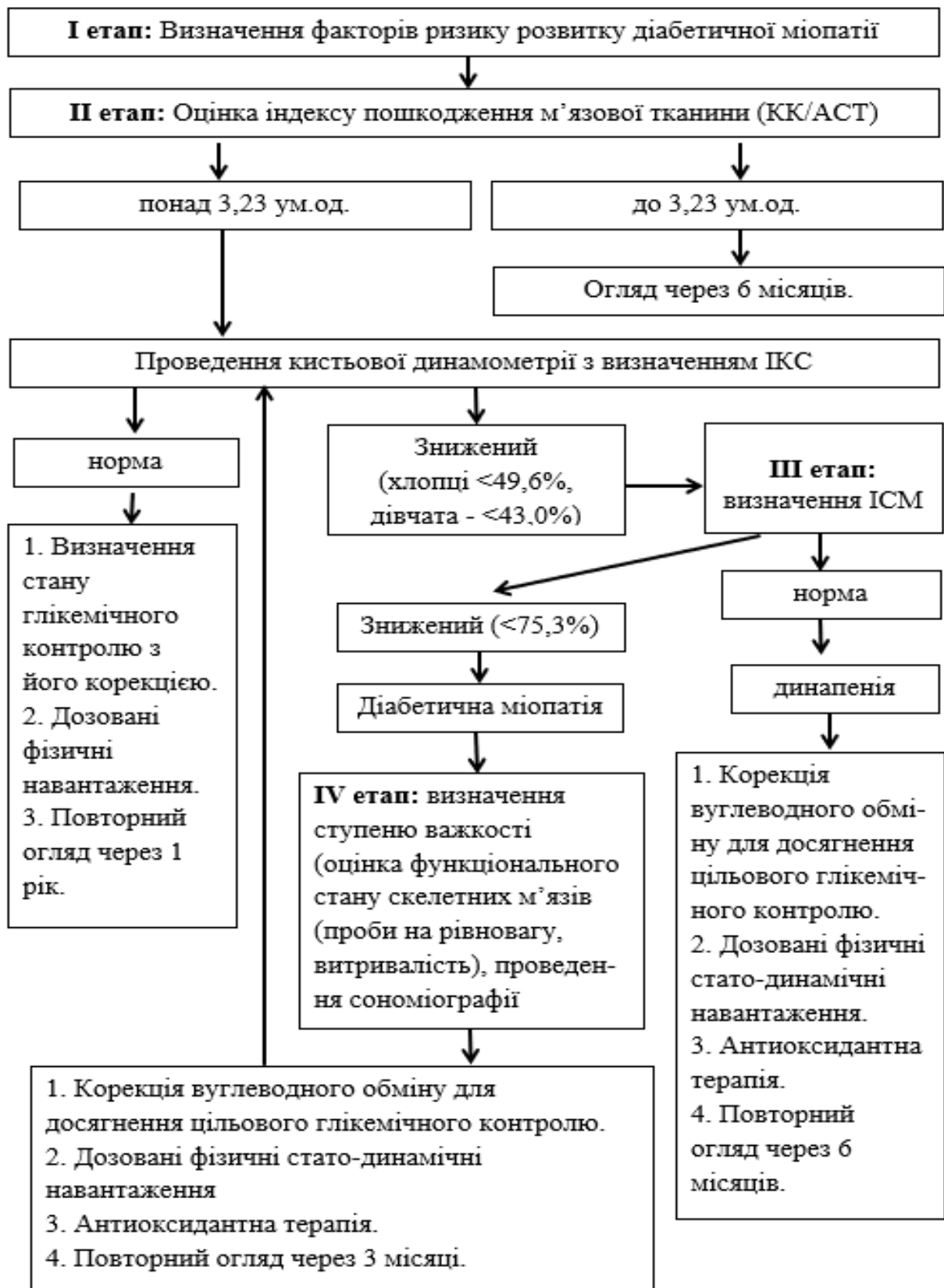


Рисунок 6.2 – Діагностично-лікувальний алгоритм дії лікаря щодо діагностики, профілактики розвитку та прогресування діабетичної міопатії.



На першому етапі проводиться визначення предикторів діабетичної міопатії, при наявності яких 3 та більше дитину відносять до групи високого ризику щодо розвитку даного ускладнення. Другий етап включає визначення індексу ураження м'язової тканини. При його значенні у дитини більше ніж 3,23 ум.од. проводять оцінку м'язової сили за допомогою кистьової динамометрії з подальшою оцінкою вірогідності розвитку діабетичної міопатії. На третьому етапі (оцінка м'язової маси) підтверджується діагноз діабетичної міопатії або динапенії. На четвертому етапі проводиться оцінка м'язової функції та визначається важкість діабетичної міопатії.

При відсутності змін з боку м'язової системи для попередження розвитку діабетичної міопатії лікувальні заходи повинні бути спрямовані на досягнення цільового рівня глікемічного контролю. При зниженні індексу кистьової сили та індексу скелетної мускулатури дітям, хворим на ЦД1, з метою профілактики розвитку та прогресування діабетичної міопатії додатково призначається альфа-ліпоева кислота.

Таким чином, своє своєчасне виявлення групи ризику щодо розвитку діабетичної міопатії, а також рання діагностика змін з боку м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, дозволить у повному обсязі реалізувати лікувально-профілактичні заходи виявлених порушень, що буде сприяти зниженню темпів прогресування діабетичної міопатії, поліпшенню стану глікемічного контролю та попереджувати розвиток інсулінорезистентності.

## ВИСНОВКИ

Стан м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, тісно пов'язаний з рівнем метаболічного контролю, оскільки скелетна мускулатура утилізує майже половину глюкози, яка потрапляє до організму, переважно інсулінозалежним шляхом. Саме тому достатній обсяг м'язової тканини та висока функціональна здатність скелетних м'язів, в тому числі ендокринна, сприяє кращому вуглеводному обміну в організмі за рахунок підтримання оптимального глікемічного контролю, що, у свою чергу, сприяє зменшенню розвитку пізніх ускладнень цукрового діабету 1 типу. У дисертаційній роботі представлені дані щодо частоти і ступеня порушення з боку м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, а також підходи до ранньої діагностики діабетичної міопатії та обґрунтовані шляхи її профілактики і лікування.

1. Розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, має місце в 27 % випадків (в тому числі у 40,4 % дівчат та 17,5 % хлопців), у 49,6 % випадків (42,1 % серед дівчат та 55,0 % серед хлопців) зміни з боку скелетної мускулатури відбуваються за рахунок динапенії. Серед патогенетичних факторів ризику розвитку порушень м'язової системи пріоритетний вклад належить таким факторам: тривалість цукрового діабету 1 типу (факторне навантаження 0,605), рівень глікованого гемоглобіну (факторне навантаження 0,773), стан периферичного кровопостачання (факторне навантаження 0,741 та 0,858), інсулінорезистентність (факторне навантаження 0,900), активація оксидативного (факторне навантаження 0,763) та нітрозативного (факторне навантаження 0,871) стресу, формування хронічного низькоінтенсивного запалення (факторне навантаження 0,758), вік дитини старше 15 років (факторне навантаження 0,780), жіноча стать дитини (факторне навантаження 0,776).

2. Зі збільшенням тривалості перебігу захворювання та незадовільному стані глікемічного контролю у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, має місце погіршення функціонального стану скелетної

мускулатури, що проявляється у порушенні функції рівноваги, зниженні сили м'язів, зниженні статичної і динамічної витривалості м'язової системи.

3. За даними сономіографії, розвиток діабетичної міопатії супроводжується змінами архітектоніки м'язів у вигляді підвищення загальної ехогенності м'язів, гетерогенності їх структури за рахунок потовщення епімізію та перимізію, деструктурованості м'язів, а також зменшення товщини як самого м'язу, так і м'язового волокна. Перші ознаки порушення архітектоніки м'язів визначаються вже на першому році захворювання і прогресують в динаміці цукрового діабету 1 типу.

4. Розвиток діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, супроводжується збільшенням у сироватці крові рівнів маркерів оксидативного стресу, а саме гомоцистеїну і нітротирозину, формуванням низькоінтенсивного неспецифічного запалення, що проявляється дисбалансом між про- та протизапальними цитокінами (за рахунок підвищення вмісту інтерлейкіну-6 та відсутності активації синтезу інтерлейкіну-13), підвищенням рівня міостатину і зниженням рівня іризину. Виявлені зміни прогресують при збільшенні тривалості цукрового діабету 1 типу та погіршенні глікемічного контролю.

5. Найбільш інформативні критерії прогнозування розвитку діабетичної міопатії: жіноча стать (RR 2,37, 95 % ДІ 1,34-4,20), вік дитини 15 років і старше (RR 4,79, 95 % ДІ 2,37-9,71), тривалість цукрового діабету 1 типу понад 1 року (RR 2,62, 95 % ДІ 1,01-6,84), глікований гемоглобін більше 9,0 % (RR 1,99, 95 % ДІ 1,08-3,67), індекс жирової маси понад 20,0 % (RR 3,57, 95 % ДІ 1,88-6,78), наявність периферичної нейропатії (RR 2,37, 95 % ДІ 1,41-3,98), глюкозо-тригліцеридний індекс вище 3,84 од. (RR 2,62, 95 % ДІ 1,41-4,87).

6. Алгоритм ранньої діагностики діабетичної міопатії повинен включати проведення кистьової динамометрії з визначенням індексу кистьової сили та індексу скелетної мускулатури. Додатковими критеріями наявності діабетичної міопатії і її важкості є порушення функціонального

стану скелетної мускулатури (зміни показників рівноваги та статичної витривалості м'язів) та зміни ультразвукової картини м'язів. Терапевтичними заходами, спрямованими на профілактику розвитку і прогресування діабетичної міопатії, є досягнення цільових значень рівня глікованого гемоглобіну, застосування альфа-ліпоєвої кислоти та виконання у якості фізичного навантаження стато-динамічних вправ.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики діабетичної міопатії дітям, хворим на цукровий діабет 1 типу, які мають фактори ризику (жіноча стать, вік дитини 15 років і старше, тривалість цукрового діабету 1 типу понад 1 року, рівень глікованого гемоглобіну більше 9,0 %, індекс жирової маси понад 20,0 %, наявність периферичної нейропатії, рівень глюкозо-тригліцеридного індексу вище 3,84 од.), необхідно визначати м'язову силу за допомогою кистьової динамометрії з визначенням індексу кистьової сили. При значенні індексу кистьової сили у хлопців менше 49,6 %, а у дівчат менше 43 % проводити визначення індексу м'язової сили. При зниженні даного показника менше ніж 75,3 %, незалежно від статі, діагностується діабетична міопатія. При зниженні показників індексу кистьової сили і показників індексу м'язової сили більше ніж 75,3 % та вище - діагностується динапенія. При наявності у дитини діабетичної міопатії, доцільно проводити сономіографію та дослідження показників рівноваги, статичної витривалості м'язів для визначення ступеня важкості міопатії.

2. Оцінку ризику розвитку діабетичної міопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу проводити з використанням математичної моделі прогнозування за розробленою методикою

$$Z = 1 / (1 + \exp(-(-22,658 + 0,636 * X1 - 1,579 * X2 + 0,003 * X3 + 0,328 * X4 + 0,152 * X5 + 1,491 * X6 + 0,519 * X7))),$$

де X1 – вік дитини у роках;

X2 – стать дитини (1-хлопчик, 2-дівчинка);

X3 – тривалість цукрового діабету 1 типу, роки;

X4 – індекс жирової маси, %;

X5 – рівень глікованого гемоглобіну, %;

X6 – глюкозо-тригліцеридний індекс, ум.од.;

X7 – наявність периферичної нейропатії (1 - немає, 2 – є).

При отриманні показника Z більше за 0,5 діагностується діабетична міопатія.

3. При відсутності порушень з боку м'язової системи з метою профілактики розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, необхідно проводити корекцію вуглеводного обміну з досягненням цільових значень рівнів глікованого гемоглобіну та у вигляді дозованого фізичного навантаження рекомендувати стато-динамічні вправи з повторним оглядом через 1 рік або при появі скарг. У разі виявлення динапенії або діабетичної міопатії для поліпшення стану скелетної мускулатури та попередження прогресування змін з боку м'язової системи рекомендується додатково призначати курси альфа-ліпоєвої кислоти 2-3 рази на рік з повторною оцінкою стану м'язової системи, при наявності динапенії - 1 раз на півроку, у випадку діабетичної міопатії – 1 раз на 3 місяці.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Зелінська Н. Б. Хвороби ендокринної системи у дітей в Україні та надання спеціалізованої допомоги педіатричним пацієнтам у 2020 році. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2021. №. 2. С. 4-14. DOI: <http://doi.org/10.30978/UJPE2021-2-4>
2. Lopez-Bastida J. et al. Social economic costs of type 1 diabetes mellitus in pediatric patients in Spain: CRYSTAL observational study. *Diabetes research and clinical practice*. 2017. Vol. 127. P. 59-69. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.02.033>
3. Mönkemöller K. et al. The association between socio - economic status and diabetes care and outcome in children with diabetes type 1 in Germany: The DIAS study (diabetes and social disparities). *Pediatric diabetes*. 2019. Vol. 20. №. 5. P. 637-644. <https://doi.org/10.1111/pedi.12847>
4. DiMeglio L. A., Evans-Molina C., Oram R. A. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2018. Vol. 391. №. 10138. P. 2449-2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
5. Almeida A. C., Leandro M. E., Pereira M. G. Adherence and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: the moderating role of age, gender, and family support. *Journal of clinical psychology in medical settings*. 2020. Vol. 27. №. 2. P. 247-255. <https://doi.org/10.1007/s10880-019-09662-y>
6. Honka M.-J., Latva-Rasku A., Bucci M., Virtanen K. A., Hannukainen J. C., Kalliokoski K. K., Nuutila P. Insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle, adipose tissue and liver: a positron emission tomography study. *European journal of endocrinology*. 2018. Vol. 178. №. 5. P. 523-531. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0882>.
7. Jaiswal N. et al. The role of skeletal muscle Akt in the regulation of muscle mass and glucose homeostasis. *Molecular Pmetabolism*. 2019. Vol. 28. P. 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.08.001>.

8. Tabara Y. et al. Advanced glycation end product accumulation is associated with low skeletal muscle mass, weak muscle strength, and reduced bone density: the Nagahama study. *The Journals of Gerontology: Series A.* – 2019. Vol. 74. №. 9. P. 1446-1453. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly233>
9. Rudrappa S. S. et al. Human skeletal muscle disuse atrophy: effects on muscle protein synthesis, breakdown, and insulin resistance—a qualitative review. *Frontiers in physiology.* 2016. Vol. 7. P. 361. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00361>.
10. Mori H. et al. High prevalence and clinical impact of dynapenia and sarcopenia in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: Findings from the Impact of Diabetes Mellitus on Dynapenia study. *Journal of diabetes investigation.* 2021. Vol. 12. №. 6. P. 1050-1059. <https://doi.org/10.1111/jdi.13436>
11. Tamura Y. et al. Associations between sarcopenia and white matter alterations in older adults with diabetes mellitus: A diffusion tensor imaging study. *Journal of diabetes investigation.* 2021. Vol. 12. №. 4. P. 633-640. <https://doi.org/10.1111/jdi.13379>
12. Дыдышко Ю.В., Шепелькевич А.П. Возможности оценки состояния мышечного компонента в норме и при сахарном диабете. *Медицинская панорама.* 2015. №5. P. 45-50.
13. Chen W. et al. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *Journal of Cellular Physiology.* 2021. Vol. 236. №. 4. P. 2393-2412. <https://doi.org/10.1002/jcp.30033>
14. Coleman S.K., Rebalka I.A., D'Souza D.M., Deodhare N., Desjardins E.M., Hawke T.J. Myostatin inhibition therapy for insulin-deficient type 1 diabetes. *Sci Rep.* 2016. № 6. P. 32495. <https://doi.org/10.1038/srep32495>.
15. Marshall J.P.S., Estevez E., Kammoun H.L., King E.J., Bruce C.R., Drew B.G., Qian H., Iliades P., Gregorevic P., Febbraio M.A., Henstridge D.C. Skeletal muscle-specific overexpression of heat shock protein 72 improves skeletal muscle insulin-stimulated glucose uptake but does not alter whole body



metabolism. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Vol. 20, No 8. P. 1928-1936. doi: 10.1111/dom.13319.

16. Efthymiadou A., Vasilakis I.A., Giannakopoulos A. et al. Myostatin serum levels in children with type 1 diabetes mellitus. *Hormones.* 2021. P. 1-6. <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00317-y>

17. Faienza M.F., G. Brunetti, L. Sanesi, G. Colaianni, M. Celi, L. Piacente, G. D'Amato, E.Schipani, S. Colucci, M. Grano, High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practic.* 2018. Vol. 141. P. 10-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.046>

18. Yano N., Zhao Y. T., Zhao T. C. The Physiological Role of Irisin in the Regulation of Muscle Glucose Homeostasis. *Endocrines.* 2021. Vol. 2, № 3. P. 266-283. <https://doi.org/10.3390/endocrines2030025>

19. Ivanov V.V., Shahrstova E.V., Stepovaja E.A., et al. Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: the role of adipocyte xanthine oxidase. *Bjulleten' sibirskoj mediciny.* 2017. Vol. 16, № 4. P. 134–143. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-134–143

20. Alghazeer R. et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences.* 2018. Vol. 10, №. 6. P. 198. DOI: 10.4103/ijmbs.ijmbs\_59\_18

21. Federation I. D. IDF diabetes atlas ninth. 2019. Dunia: IDF. <https://diabetesatlas.org/en/>

22. Гойда Н. Г. и др. Цукровий діабет серед дитячого населення в областях України: ризик виникнення та можливості профілактики. – 2020. Громадське здоров'я в Україні: реалії, тенденції та перспективи: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ждана В. М. та проф. Голованової І. А. Полтава: ТОВ «Фірма «Техсервіс», 2020. 279 с.

23. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2018. С. 66-69.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf?ua=1>.

24. Vodolazhsky M. L. et al. Актуальні питання стану та тенденції розвитку дослідницьких робіт за напрямком «Дитяча діабетологія». *Ендокринологія*. 2019. Т. 24. №. 2. С. 153-158. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-2.153>

25. Лобода А.М., Шандиба І.О. Можливості діагностики та попередження розвитку діабетичної нефропатії у дітей із цукровим діабетом 1-го типу. *Здоровье ребенка*. 2019. №14(5). С. 329-336. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177410>

26. Chiang J. L. et al. Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41, № 9. P. 2026-2044. <https://doi.org/10.2337/dci18-0023>

27. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes care*. 2016. Vol. 32. №. 8. P. 1036-1050. doi: 10.2337/dc15-1990.

28. Nathan D. M. Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia*. 2021. Vol. 64. P. 1049–1058. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05397-4>.

29. Dabelea D. et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *Jama*. 2017. Vol. 317. №. 8. P. 825-835. doi:10.1001/jama.2017.0686

30. Сафарова С.К. Ремоделирование костной ткани при сахарном диабете 1-го типа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17, №. 3. P. 115-131. <https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2018-3-115-121>

31. Журавлёва Л. Ю. Прогнозирование риска развития нарушений минеральной плотности костной ткани при сахарном диабете 1 типа. *Уральский медицинский журнал*. 2020. №. 1. С. 29-35.

32. Ивченко Л. Г. и др. Разработка и обоснование алгоритма оценки метаболизма костной системы у детей с сахарным диабетом первого типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018. Т. 25. №. 5. С. 35-47. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-35-47
33. Shah V. N. et al. Bone health in type 1 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2018. Vol. 25. №. 4. P. 231. doi: 10.1097/MED.0000000000000421
34. Zhu Q. et al. Association between type 1 diabetes mellitus and reduced bone mineral density in children: a meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2021. Vol. 32. №. 6. P. 1143-1152.
35. Hirata Y. et al. Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI insight*. 2019. Vol. 4, №. 4 P. e124952. doi: 10.1172/jci.insight.124952
36. Mesinovic J. et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019. Vol. 12. P. 1057. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05715-3>
37. Dimitriadis G. D. et al. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 1. P. 159. <https://doi.org/10.3390/nu13010159>
38. Tishkevich K., Abdulqader A. N. H. N., Bashun N. Z. Research of a human body composition: historical background. *Сахаровские чтения 2019 года: экологические проблемы XXI века: материалы 19-й международной научной конференции, г. Минск, Республика Беларусь*. 2019. г. Минск, 2019. Ч. 3. С. 504-507.
39. Maratova K. et al. Muscle functions and bone strength are impaired in adolescents with type 1 diabetes. *Bone*. 2018. Vol. 106. P. 22-27. doi:10.1016/j.bone.2017.10.005

40. Hamilton C.R., Dobson H.L., Marshall J. Diabetic amyotrophy: clinical and electronmicroscopic studies in six patients. *Am J Med Sci.* 1968. № 256. P. 81–90.
41. Awad EA, Kottke FJ. Changes in muscle ultrastructure in diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil.* 1970. № 51. P. 683–687.
42. Ca<sup>^</sup>mpeanu L., Ca<sup>^</sup>mpeanu S., Ionescu M. D. Ultrastructural alterations of the striated muscle cells in diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat.* 1971. № 8. P. 680–710. <https://doi.org/10.1007/BF01550895>
43. Reske-Nielsen E, Harmsen A, Vorre P. Ultrastructure of muscle biopsies in recent, short-term and long-term juvenile diabetes. *Acta Neurol Scand.* 1977. №55. P. 345–362. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1977.tb05654.x>
44. Teixeira F. J. et al. Focus: Nutrition and Food Science: Effects of Alpha-hydroxy-isocaproic acid upon Body Composition in a Type I Diabetic Patient with Muscle Atrophy—A Case Study. *The Yale journal of biology and medicine.* 2018. Vol. 91, № 2. P. 161.
45. D'Souza D.M., Zhou S., Rebalka I.A., et al. Decreased satellite cell number and function in humans and mice with type 1 diabetes is the result of altered notch signaling. *Diabetes.* 2016. Vol. 65. P. 3053–3061.
46. Faienza M. F. et al. Vascular and Myocardial Function in Young People with Type 1 Diabetes Mellitus: Insulin Pump Therapy Versus Multiple Daily Injections Insulin Regimen. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2021. Issue 10, № 1055. DOI: 10.1055/a-1523-7574
47. Hagag A. A. et al. Evaluation of physical fitness in children with type 1 diabetes. *Int. J. Physiother. Res.* 2017. Vol. 5. P. 2332-2336.
48. Tyagi O. et al. Neural Signatures of Handgrip Fatigue in Type 1 Diabetic Men and Women. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2020. Vol. 14. P. 477. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.564969>
49. Cruz-Jentoft A. J., Sayer A. A. Sarcopenia. *The Lancet.* 2019. Vol. 393. №. 10191. P. 2636-2646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)

50. Izzo A. et al. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021. Vol. 13. №. 1. P. 183. <https://doi.org/10.3390/nu13010183>
51. Petermann-Rocha F. et al. New versus old guidelines for sarcopenia classification: What is the impact on prevalence and health outcomes? *Age and ageing*. 2020. Vol. 49. №. 2. P. 300-304. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz126>
52. Chen L. K. et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020. Vol. 21, №. 3. P. 300-307. e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
53. Ling, C.H.Y. et al. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study *Can. Med. Assoc. CMAJ: Canadian Medical Association journal*. 2010. Vol. 182, № 5. P. 429-435. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.091278>
54. Ramsey K. A. et al. The association of objectively measured physical activity and sedentary behavior with skeletal muscle strength and muscle power in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2021. Vol. 67. P. 101266. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101266>
55. Mori H., Kuroda A., Araki M., Suzuki R., Taniguchi S., Tamaki M., et al. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016. Vol. 8, № 3. P. 377-382 <https://doi.org/10.1111/jdi.12582>
56. Gianoudis J. Bailey C.A., Daly R.M. Associations between sedentary behavior and body composition, muscle function and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Osteoporosis Int*. 2015. Vol. 26(2). P. 571–579. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2895-y>
57. Huo Y.R., Suriyaarachchi P, Gomez F et al. Phenotype of sarcopenic obesity in older individuals with a history of falling. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016. Vol. 65. P. 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.04.003>

58. Akishita M. et al. Definitions and diagnosis of sarcopenia. *Geriatrics & gerontology international*. 2018. Vol. 18. P. 7-12. DOI: 10.1111/ggi.13311
59. Dent E. et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *The journal of nutrition, health & aging*. 2018. Vol. 22, № 10. P. 1148-1161. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>
60. Arai H. Sarcopenia diagnostic criteria update by EWGSOP: what has been changed? *Eur Geriatr Med*. 2018. Vol. 9. P. 733–734. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0117-4>. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0117-4>
61. Monaco C. M. F., Perry C. G. R., Hawke T. J. Diabetic Myopathy: current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder. *Current opinion in neurology*. 2017. Vol. 30, № 5. P. 545-552. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000479>
62. Chulvi Medrano I. et al. ¿ Puede el entrenamiento de fuerza prevenir y controlar la dinapenia pediátrica? *Retos. Nuevas Tendencias en Educación Física, Deporte y Recreación*. 2018. Vol. 33. P. 298-307.
63. Ольховик А. В. Діагностика рухових можливостей у практиці фізичного терапевта : навч. посіб. Суми : Сумський держ. ун-т, 2018. 146 с.
64. Баландин В.А., Ахметов С.М., Чернышенко Ю.К., Кузнецов А.О., Величко А.И. Классификация и состав тестов, характеризующих координационные способности детей и подростков 7-12 лет. *Физическая культура, спорт - наука и практика*. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-i-sostav-testov-harakterizuyuschih-koordinatsionnye-sposobnosti-detey-i-podrostkov-7-12-let> (дата обращения: 23.09.2021).
65. Пронина Н. В. «Исследование и количественная оценка функционального состояния скелетных мышц методом динамометрии» по дисциплине «Физика, математика» для студентов медицинских и

фармацевтических специальностей: метод. указания и задания к лаб. работе. Симферополь, 2016. 11 с.

66. Hecker M., Wagner A. H. Role of protein carbonylation in diabetes. *Journal of inherited metabolic disease*. 2018. Vol. 41, №. 1. P. 29-38. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0104-9>.

67. Monaco C. M. F., Gingrich M. A., Hawke T. J. Considering type 1 diabetes as a form of accelerated muscle aging. *Exercise and sport sciences reviews*. 2019. Vol. 47, № 2 P. 98-107. doi: 10.1249/JES.0000000000000184

68. Cree-Green M, Newcomer BR, Brown MS, et al. Delayed skeletal muscle mitochondrial ADP recovery in youth with type 1 diabetes relates to muscle insulin resistance. *Diabetes*. 2015. Vol. 64. P. 383–392. <https://doi.org/10.2337/db14-0765>

69. Heyman E. et al. Muscle oxygen supply and use in type 1 diabetes, from ambient air to the mitochondrial respiratory chain: is there a limiting step? *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, № 1. P. 209-218. <https://doi.org/10.2337/dc19-1125>

70. Zabielski P., Lanza I.R., Gopala S., et al. Altered skeletal muscle mitochondrial proteome as the basis of disruption of mitochondrial function in diabetic mice. *Diabetes*. 2016. Vol. 65. P. 561–573. <https://doi.org/10.2337/db15-0823>

71. Almurthi M. M. et al. Reduced lower-limb muscle strength and volume in patients with type 2 diabetes in relation to neuropathy, intramuscular fat, and vitamin D levels. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39, № 3. P. 441-447. <https://doi.org/10.2337/dc15-0995>

72. Stouge A. et al. MRI of skeletal muscles in participants with type 2 diabetes with or without diabetic polyneuropathy. *Radiology*. 2020. Vol. 297, №. 3. P. 608-619. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192647>

73. Orlando G., Balducci S., Bazzucchi I., Pugliese G., Sacchetti M. The impact of type 1 diabetes and diabetic polyneuropathy on muscle strength and fatigability. *Acta Diabetol*. 2017. Vol. 54, №. 6. P. 543-550. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0979-9>.

74. Yang Q. et al. Correlation between diabetic peripheral neuropathy and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot disease: a cross-sectional study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2020. Vol. 13. P. 377. doi: 10.2147/DMSO.S237362
75. Reeves N.D., Orlando G., Brown S.J.. Sensory-Motor Mechanisms Increasing Falls Risk in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Vol. 57, № 5. P. 457. doi: 10.3390/medicina57050457.
76. Muramatsu K. Diabetes Mellitus-Related Dysfunction of the Motor System. *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, № 20. P. 7485. doi: 10.3390/ijms21207485
77. Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Юсупова М.М., Марченкова М.С. Диабетическая амиотрофия: взгляд невролога. *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 13. С. 22–29. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-13-22-29
78. Karstoft K., Pedersen B. K. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2016. Vol. 19, № 4. P. 270-275. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000283>
79. Al-Mansoori L., Al-Jaber H., Prince M.S. et al. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation*. 2021. Vol. 434, № 1. P. 1-14. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z>
80. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997. Vol. 387. P. 83-90. DOI: 10.1038/387083a0
81. Chen P. R., Lee K. Invited review: Inhibitors of myostatin as methods of enhancing muscle growth and development. *Journal of animal science*. 2016. Vol. 94, № 8. P. 3125-3134. <https://doi.org/10.2527/jas.2016.0532.er>
82. Camporez J. P. G. et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. Vol. 113, № 8. P. 2212-2217. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525795113>



83. Tsoriev T. T., White Z. E., Rozhinskaya L. Y. The role of myokines interstitial interaction and regulation of metabolism: a review of literature. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016. Vol. 19, № 1. P. 28-34. <https://doi.org/10.14341/osteo2016128-34>

84. Lu Y. et al. Reduced skeletal muscle fiber size following caloric restriction is associated with calpain-mediated proteolysis and attenuation of IGF-1 signaling. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2017. Vol. 312, № 5. P. R806-R815. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00400.2016>

85. Dong J., Dong Y., Dong Y., Chen F., Mitch W.E., Zhang L. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Vol. 40, № 3. P. 434-442. doi: 10.1038/ijo.2015.200.

86. Takahashi H., Sato K., Yamaguchi T., Miyake M., Watanabe H., Nagasawa Y., Kitagawa E., Terada S., Urakawa M., Rose MT., McMahon C.D., Watanabe K., Ohwada S., Gotoh T., Aso H. Myostatin alters glucose transporter-4 (GLUT4) expression in bovine skeletal muscles and myoblasts isolated from double-muscled (DM) and normal-muscled (NM) Japanese shorthorn cattle. *Domest Anim Endocrinol*. 2014. Vol. 48. P. 62-68. DOI: 10.1016/j.domaniend.2014.01.007

87. Sánchez-Duarte S., Márquez-Gamiño S., Montoya-Pérez R., Villicaña-Gómez E.A., Vera-Delgado K.S., Caudillo-Cisneros C, Sotelo-Barroso F., Melchor-Moreno M.T., Sánchez-Duarte E. Nicorandil decreases oxidative stress in slow- and fast-twitch muscle fibers of diabetic rats by improving the glutathione system functioning. *J Diabetes Investig*. 2021. Vol. 12. № 7. P. 1152-1161. doi: 10.1111/jdi.13513.

88. Dial A. G. et al. Muscle and serum myostatin expression in type 1 diabetes. *Physiological reports*. 2020. Vol. 8, № 13. P. e14500. <https://doi.org/10.14814/phy2.14500>

89. Perakakis N. et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews endocrinology*. 2017. Vol. 13, № 6. P. 324-337. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
90. Boström P., Wu, M. P. Jedrychowski et al. A PGC1-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012. Vol. 481, № 7382, P. 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
91. Arhire L. I., Mihalache L., Covasa M. Irisin: a hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 524. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00524>
92. Grygiel-Gorniak B., Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017. Vol. 21. №. 20. P. 4687-4693.
93. Bonfante I. L. P. et al. Combined training, FNDC5/irisin levels and metabolic markers in obese men: A randomised controlled trial. *European journal of sport science*. 2017. Vol. 17. №. 5. P. 629-637. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1296025>
94. Weber-Rajek M. et al. A randomized-controlled trial pilot study examining the effect of pelvic floor muscle training on the irisin concentration in overweight or obese elderly women with stress urinary incontinence. *BioMed research international*. 2019. Vol. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7356187>
95. Espes D, J. Lauand P. O. Carlsson. Short Report: Pathophysiology Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet. Med*. 2015. Vol. 32. P. 1172–1176. DOI: 10.1111/dme.12731
96. Elizondo-Montemayor L, Mendoza-Lara G, Gutierrez-DelBosque G, et al. Relationship of circulating irisin with body composition, physical activity, and cardiovascular and metabolic disorders in the pediatric population. *Int J Mol Sci* 2018. № 19. P. E3727. <https://doi.org/10.3390/ijms19123727>
97. Londhe P, Guttridge DC. Inflammation induced loss of skeletal muscle. *Bone* 2015. № 80. P. 131-42. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.015>

98. Schiaffino, S., Pereira, M. G., Ciciliot, S., & Rovere - Querini, P. Regulatory T cells and skeletal muscle regeneration. *The FEBS journal*. 2017 Vol. 284(4). P. 517-524. <https://doi.org/10.1111/febs.13827>
99. Peake J. et al. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise immunology review*. 2015. – Vol. 21. P. 8-25.
100. Severinsen M. C. K., Pedersen B. K. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocrine reviews*. 2020. Vol. 41. №. 4. P. 594-609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
101. Li G., Liu Z., Liu Y., Xu Z., Chen J., & Chen, Z. IL-6 improves myogenesis in long-term skeletal muscle atrophy via the JAK/STAT3 signalling pathway. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2017. № 10(4). P. 4023-4034
102. Васина А. Ю., М. Д. Дидур, А. А. Иыги, В. И. Утехин, Л. П. Чурилов Мышечная ткань как эндокринный регулятор и проблема гиподинамии. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2014. Т. 11 № 2. С. 5-15
103. Колпакова Е. М. Двигательная активность и её влияние на здоровье человека. *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. 2018. №. 1 (8).
104. Soares V. et al. Acute changes in interleukin-6 level during four days of long-distance walking. *Journal of Inflammation Research*. 2020. Vol. 13. P. 871. doi: 10.2147/JIR.S281113
105. Kurauti M. A. et al. Interleukin-6 increases the expression and activity of insulin-degrading enzyme. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. №. 1. P. 1-12. <https://doi.org/10.1038/srep46750>
106. Ellulu M. S. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science: AMS*. 2017. Vol. 13. №. 4. P. 851. doi: 10.5114/aoms.2016.58928

107. Balakrishnan A., Satyamoorthy K., Joshi M. B. Inflammation induced insulin resistance is associated with DNA methylation changes in vascular endothelial cells. *Canadian Journal of Biotechnology*. 2017. Vol. 1. – №. Special. P. 104. DOI: <https://doi.org/10.24870/cjb.2017-a90>
108. Remuzgo-Martínez S. et al. THU0219 Beneficial effect of anti-IL-6 blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in patients with rheumatoid arthritis. – 2018/ <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.6998>
109. Hundhausen C., Roth A., Whalen E., et al. Enhanced T cell responses to IL-6 in type 1 diabetes are associated with early clinical disease and increased IL-6 receptor expression. *Sci Transl Med*. 2016. Vol. 8. № 356. P. 356ra119-356ra119. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad9943
110. Salih Nuhair R., Naeem Salman A., & Raysan AL-Rekaby, H. Some cytokines Levels (TGFβ1, IL-4, IL-6, and IL-17) in sera Patients with Diabetes Mellitus Type1, Type 2 in Nassiriya city. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2019. Vol. 2. № 4. P. 42-48. <https://jsc.i.utq.edu.iq/index.php/main/article/view/65>
111. Rosa J.S., Oliver S.R., Flores R.L., Ngo J., Milne G.L., Zaldivar F.P., Galassetti P. R. Altered inflammatory, oxidative, and metabolic responses to exercise in pediatric obesity and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011 Vol.12. № 5. P. 464-72. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00724.x.
112. Rosa J.S., Flores R.L., Oliver S.R., Pontello A.M. Resting and exercise-induced IL-6 levels in children with Type 1 diabetes reflect hyperglycemic profiles during the previous 3 days. *J Appl Physiol*. 2010.Vol. 108. № 2. P. 334-42. doi: 10.1152/jappphysiol.01083.2009.
113. Pastore I. et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Cardiovascular Risk Onset in Children and Adolescents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. №. 14. P. 4928. <https://doi.org/10.3390/ijms21144928>
114. Jiang, L. Q., Franck, N., Egan, B., Sjögren, R. J., Katayama, M., Duque-Guimaraes, D., & Krook, A. Autocrine role of interleukin-13 on skeletal muscle glucose metabolism in type 2 diabetic patients involves microRNA let-7.

*American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013. Vol. 305(11). P. E1359-E1366. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00236.2013>

115. Stanya K.J., Jacobi D., Liu S., Bhargava P., Dai L., Gangl M.R., Inouye K., Barlow J.L., Ji Y., Mizgerd J.P., Qi L., Shi H., McKenzie A.N., Lee C.H. Direct control of hepatic glucose production by interleukin-13 in mice. *J Clin Invest*. 2013. № 123. P. 261–271. <https://doi.org/10.1172/JCI64941>.

116. Rutti S., C. Howald, C. Arous, E. Dermitzakis, P. A. Halban, and K. Bouzakri. IL-13 improves beta-cell survival and protects against IL-1beta-induced beta-cell death. *Molecular Metabolism*. 2016. Vol. 5, № 2. P. 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.11.003>

117. Kwon H., S. Laurent, Y. Tang, H. Zong, P. Vemulapalli, and J. E. Pessin, Adipocyte-specific IKK $\beta$  signaling suppresses adipose tissue inflammation through an IL-13-dependent paracrine feedback pathway. *Cell Reports*. 2014. Vol. 9, № 5. P. 1574–1583. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.068>

118. Minchenko D. O, V. V. Davydov, O. A. Budreiko et al. The expression of CCN2, IQSEC, RSPO1, DNAJC15, RIPK2, IL13RA2, IRS1, and IRS2 genes in blood of obese boys with insulin resistance. *Fiziologicheskii Zhurnal*. 2015. Vol. 61, № 1, P. 10–18. DOI: 10.15407/fz61.01.010

119. Martínez-Reyes C. P. et al. Serum levels of interleukin-13 increase in subjects with insulin resistance but do not correlate with markers of low-grade systemic inflammation. *Journal of diabetes research*. 2018. Vol. 2018, Article ID 7209872, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/7209872>

120. Garneau L., & Aguer C. Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2019 Vol. 45. № 6. P. 505–516. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.006>

121. Serbănescu L. et al. Effect of aerobic exercise on glycemic control. *Medicina Sportiva: Journal of Romanian Sports Medicine Society*. 2021. Vol. 17. №. 1. P. 3318-3321. doi: 10.1016/j.jcjd.2018.08.193.

122. Цыганкова О. В. и др. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. *Ожирение и метаболизм*. 2018. Т. 15. №. 2. С. 3-10.

123. Tagi V. M., Giannini C., Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 342. doi: 10.3389/fendo.2019.00342

124. Cho Y. H., Craig M. E., Donaghue K.C. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr. Diabetes*. 2014. Vol. 15. № 1. P. 18-26. <https://doi.org/10.1111/pedi.12112>

125. Солнцева А. В., Волкова Н. В. Проблема инсулинорезистентности у детей с сахарным диабетом 1 типа. Часть 1. *Украинский журнал детской эндокринологии*. 2019. №. 1. С. 16-24. DOI: <http://doi.org/10.30978/UJPE2019-1-16>

126. Otto-Buczowska E., Jainta N. Pharmacological treatment in diabetes mellitus type 1–insulin and what else? *International journal of endocrinology and metabolism*. 2018. Vol. 16. №. 1. P. e13008. doi: 10.5812/ijem.13008

127. Chan C. L., Pyle L. The role of glycemia in insulin resistance in youth with type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2017. Vol. 18. № 6. P. 470-477. <https://doi.org/10.1111/pedi.12422>

128. Purnell J. Q., Zinman B., Brunzell J. D.; DCCT / EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. 180-187. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077487>

129. Van der Hoogt M. Protein and fat meal content increase insulin requirement in children with type 1 diabetes — Role of duration of diabetes. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2017. Vol. 10. P. 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2017.10.002>

130. Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015. Vol. 64. № 12. P. 1629-1639. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.002>
131. Urniaż A. J. Physical activity and the level of HbA1c in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Advances in Rehabilitation*. 2018. Vol. 32. №. 3. P. 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.002>
132. Quirk H., Glazebrook C., Blake H. A physical activity intervention for children with type 1 diabetes-steps to active kids with diabetes (STAK-D): a feasibility study. *BMC pediatrics*. 2018. Vol. 18. №. 1. P. 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1036-8>
133. De Lima V. A. et al. Physical activity levels of adolescents with type 1 diabetes physical activity in T1D. *Pediatric exercise science*. 2017. Vol. 29. №. 2. P. 213-219. DOI: <https://doi.org/10.1123/pes.2016-0199>
134. Van der Aa M. P. et al. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017. Vol. 30. №. 2. P. 123-131. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0242>
135. Barrett E. J. et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 102. №. 12. P. 4343-4410. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01922>
136. Shi Y., Vanhoutte P. M. Macro - and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of diabetes*. 2017. Vol. 9. №. 5. P. 434-449. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12521>
137. Luc K. et al. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J. Physiol. Pharmacol*. 2019. Vol. 70. №. 6. P. 809-824. DOI: 10.26402/jpp.2019.6.01
138. Bykov IM, Ivchenko LG, Domenjuk DA, Kostjukova NJu, Storozhuk AP, Ilidzhev DM. Features of free radical oxidation and antioxidant protection in children with type 1 diabetes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017. № 24(4). P. 27-38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti->

svobodnoradikalnogo-okisleniya-i-antioksidantnoy-zaschity-u-detey-s-saharnym-diabetom-pervogo-tipa

139. Suprun Je.V., Tereshhenko S.V. The role of endothelial dysfunction in the formation of complications of diabetes mellitus and the prospects for its correction with an interleukin-1 receptor antagonist. *Visnik naukovih doslidzhen'*. 2017. № 2. P. 5-12. doi: 10.11603/2415-8798.2017.2.7612

140. Kusters Y.H., Barrett E.J. Muscle microvasculature's structural and functional specializations facilitate muscle metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2016. №310(6). P. E379-E387. doi: 10.1152/ajpendo.00443.2015.

141. Newsholme P. et al. Oxidative stress pathways in pancreatic  $\beta$ -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2019. Vol. 317. №. 3. P. C420-C433. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00141.2019>

142. Dimova R. et al. The relationship between glucose variability and insulin sensitivity and oxidative stress in subjects with prediabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2019. Vol. 158. P. 107911. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107911>

143. Martin C, Krogvold L, Farik S, et al. An immunohistochemical study of nitrotyrosine expression in pancreatic islets of cases with increasing duration of type 1 diabetes and without diabetes. *Histochem Cell Biol*. 2017. № 147. P. 605–623. doi:10.1007/s00418-016-1533-5.

144. Feng Y, Shan MQ, Bo L, Zhang XY, HuJ. Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015. № 8(8). P.12529-38. PMID: PMC4612848

145. Lemos V. et al. The NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylase SIRT2 attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction and improves insulin sensitivity in hepatocytes. *Human molecular genetics*. 2017. Vol. 26. №. 21. P. 4105-4117. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx298>



146. Elghobashy A. A. et al. Trace elements and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2018. Vol. 11. P. 85. doi: 10.2147/DMSO.S157348

147. Domenyuk D.A., Zelensky V.A., Samedov F.V., Anfinogenova, O.I., Konnov, V.V. Biochemical Aspects of Oxidative Stress Development in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Arch Pharma Pract*. 2019. № 10(4). P. 1-9.

148. Dikaiakou E. et al. Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents. *Endocrine*. 2020. № 70(1). P. 58-64. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02374-6>

149. Чиркин, А. А. Активность креатинкиназы в сыворотке крови лиц, занимающихся спортом. *Лабораторная диагностика Восточная Европа*. 2014. №. 3. С. 47-55.

150. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям з ендокринологічними захворюваннями: Наказ МОЗ України від 27.04.2006 №254.

151. Щербакова А.М. Физическое развитие детей и подростков: методические рекомендации. Витебск: ВГУ им. П.М.Машерова, 2017. 56 с.

152. Peters A.M. H.L.R.Snelling, D.M. Glass, N.J. Bird Estimation of lean body mass in children. *British journal of anaesthesia*. 2011. Vol. 106(5). P. 719-723. doi: 10.1097/01.SA.0000410700.55371.0f

153. Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1984. №247(4). P.632-636. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632>

154. Deurenberg, P. Weststrate J. A., Seidell J. C. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction. *British Journal of Nutrition*. 1991. №65(02). P.105. doi:10.1079/bjn19910073

155. Akay A. F. Gedik A., Tutus A. Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success. *International Urology and Nephrology*. 2007. №39(3). P.727–730. doi:10.1007/s11255-006-9133-2

156. Janssen I. Heymsfield S.B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. № 50. P. 889-896. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>

157. Марченкова Л. Опарина Л., Паршакова Л. Физическая культура. Использование координационных упражнений на занятиях со студентами специальной медицинской группы. Новосибирск: Litres, 2018. – 38 с

158. Голубова Т.Н., Садовская Ю.Я. Оценка функционального состояния и статической выносливости мышц туловища студентов КГМУ. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта.* 2007. № 6. С.79-82.

159. Васильева А.А. Коновалова Т.Г. Оценка силовой выносливости мышц спины и пресса как способ контроля профилактики сколиоза студентов 3 курса 2-ой функциональной группы Ел. доступ: <https://sibac.info/journal/student/42/122149>.

160. Crawford F., Welch K., Andras A., Chappell F.M. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. Issue 9. № CD010680. doi: 10.1002/14651858.CD010680.pub2.

161. Лябис О.И. Состояние скелетных мышц у детей при лечении глюкокортикоидными гормонами по данным эхографии. *Ультразвуковая диагностика.* 2000. Т. 4. С. 29.

162. Улановская Е.В. Возможности метода ультразвукового исследования в ранней диагностике профессионального миофиброза. *Лучевая диагностика и терапия.* 2016. №. 3. С. 69-72. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2016-3-69-72>

163. Власенко С.В. Ультразвуковая диагностика структурных изменений мышечной ткани у больных с поражением периферических структур нервно-мышечной системы. *Таврический журнал психиатрии.* 2015. Т. 19. №. 3. С. 31-34.

164. Сокол В. К. Оцінка структурно-функціонального стану м'язів у разі наслідків переломів кісток гомілки за даними ультразвукового дослідження. Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т. 18. № 2 (68). С. 148–153. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.28>.

165. Тихомиров Н.П. Методы эконометрики и многомерного статистического анализа: Уч. / Н.П. Тихомиров, Т.М. Тихомирова, О.С. Ушмаев. – М.: Экономика, 2011. – 647 с.

166. Литвин А. А., Калинин А. Л., Тризна Н. М. Использование данных доказательной медицины в клинической практике (сообщение 3—диагностические исследования). *Проблемы здоровья и экологии*. 2008. №. 4 (18). С. 12-19.

167. Леонов В. П. Логистическая регрессия в медицине и биологии [Электронный ресурс]. *Биометрика – журнал для медиков и биологов, сторонников доказательной медицины*.

168. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. *Український журнал телемедицини та медичної телематики*. 2012. Т.10. №2. С. 69-76.

169. Сорокин А. С. К вопросу валидации модели логистической регрессии в кредитном скоринге. *Вестник евразийской науки*. 2014. №2 (21). С.81. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-validatsii-modeli-logisticheskoy-regressii-v-kreditnom-skoringe>

170. Мэйз Э. Руководство по кредитному скорингу. Минск: Гревцов Паблицер, 2008. 464 с

171. Пашкова О.Є., Чудова Н.І., Литвиненко О.С. Роль міокінів у розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2021. Т.38. №2. С. 19-26. doi: <http://doi.org/10.30978/UJPE2021-2-19>

172. Чудова Н.И. Содержание биохимических маркеров мышечной деятельности у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. Студенческая медицинская наука XXI века. V форум молодежных научных обществ:

материалы XX междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и в форума молодежи. науч. обществ (Витебск, 28-29 окт. 2020 г.). Витебск, 2020. С.345-348 ([https://elib.vsmu.by/bitstream/123/22921/1/smn\\_20\\_2020.pdf](https://elib.vsmu.by/bitstream/123/22921/1/smn_20_2020.pdf) )

173. Чудова Н.І. Роль діабетичної міопатії в розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021*: зб тез доп. 81 Всеукр. наук.-практ. конф. Мол. вчених та студ. з міжнар. уч. (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.). Запоріжжя, 2021. С.76-77.

174. Luka'cs A, Mayer K, Juha'sz E, et al. Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012; № 13. P. 432–437. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00848.x.

175. Nadeau K.J., Regensteiner J.G., Bauer T.A., et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. № 95. P. 513–521. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1756>

176. Rijk J.M., Roos P.R., Deckx L. et al. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr. Gerontol. Intern*. 2016. № 16 (1). P. 5–20. <https://doi.org/10.1111/ggi.12508>

177. Гуляев Н.И., Ахметшин И.М., Гордиенко А.В., и др. Саркопения в клинике внутренних болезней. *Военно-медицинский журнал*. 2018. Т. 339. №12. С. 24-30. doi: 10.17816/RMMJ73123

178. Pashkova O. Ye, Chudova N. I. Evaluation of function condition of muscle system in children with diabetes mellitus. *Патологія*. 2020. Т. 17. №2(49). С. 164-169. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212770>

179. Pashkova O. E., Chudova N. I., Stoiak H. V. Irizin as a marker of diabetic myopathy in children with diabetes type 1. *Проблеми ендокринної патології*. 2020. № 1(71). С. 49-57. <https://doi.org/10.21856/J-Per.2020.1.07>

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

фармації – 2019: матеріали наук-практ конф молодих вчен. та студ з міжнар. уч. (м.Запоріжжя, 13-17 травня 2019р.). Запоріжжя. 2019. С.118-119.

181. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Оцінка статичної витривалості скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет. *Український міжвідомчий збірник. Охорона здоров'я дітей та підлітків*. 2019. № 2(28). С. 59.

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

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

184. Чудова Н.І. Оцінка силової витривалості скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали наук.-практ. конф з міжнар уч. Дев'ятнадцяті Данилевські читання. (м. Харків, 27-28 лютого 2020р.)*. Харків, 2019. С.181-182

185. Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Вплив гіперглікемії на функціональний стан м'язової системи у дітей. *Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник*. 2020. № 1(29). С. 84-85.

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

187. Chudova N., Pashkova O., Kamenshchyk A. The effect of hyperglycemia on the state of muscle tissue in children with type 1 diabetes mellitus. *LIMC: Book for abstr. 7<sup>th</sup> Lublin internat. med. Congr. for stud. and young doct.* (Lublin, 26-28 Nov 2020). Lublin, 2020. P. 216.

188. Гунина Л. М., Дмитриев А. В. Формирование алгоритма диагностики синдромов микроповреждения мышц и отсроченной мышечной болезненности у спортсменов. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5, № 4 (26). С.414-425. doi: 10.26693/jmbs05.04.414.

189. Sun Z., Yan B., Yu W. Y., Yao X., Ma X., Sheng G., Ma Q. Vitexin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via the suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis and the activation of FOXO3a. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016. Vol. 12, № 3. P. 1879-1884. doi: 10.3892/etm.2016.3518

190. Васина А. Ю., Чурилов Л. П., Утехин В. И., Строев Ю. И., Бабак С. В., Ларионова В. И., Разорёнова Т. С. Особенности миокиновой регуляции и метаболомики у юных спортсменов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани марфаноподобного фенотипа. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2017. Т. 14. № 1. P. 49-61.

191. Usero L., Sánchez A., Pizarro E., Xufré C., Martí M., Jaraquemada D., & Roura-Mir C. Interleukin-13 pathway alterations impair invariant natural killer T-cell-mediated regulation of effector T cells in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016. Vol. 65. № 8. P. 2356-2366. <https://doi.org/10.2337/db15-1350>

192. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual review of physiology*. 2010. № 72. P. 219-246. doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846

193. Пашкова О.С., Чудова Н.И. Окисляющий стресс как фактор ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей. *Здоров'я дитини*. 2021. Т.16. №.1. С. 39-45. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.226448>

194. Pashkova O. E., Chudova N. I. The Pathogenetic Role of Pro- and Anti-Inflammatory cytokines in developing of diabetic myopathy in children.

*Biological Markers and Guided Therapy*. 2019. Vol. 6, No 1, P. 69 - 84  
<https://doi.org/10.12988/bmgt.2019.948>

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

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

197. Chudova N.I. Pathogenetic role of nitrotyrosine in development of diabetic myopathy in children. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя*: матеріали наук.-практ. конф молод. Вчен. за участю міжнар. спец, присв Дню науки. (м. Харків, 23 травн. 2019р.). Харків, 2019. С. 75.

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

199. Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. *Здоров'я дитини*. 2021. Т.16. № 2. С. 49-56. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229878

200. Chudova N. I., Pashkova O. Y. Risk factors for developing diabetic myopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *World Science*. 2021. Т. 66. №. 5. P.29-33. [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30052021/7587](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30052021/7587)

201. Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет: пат. 138547 Україна: МПК (2019.01) А61В 5/00 А61В 8/00 G01N 33/50 (2006.01). № u 2019 06786; заявл. 18.06.2019 ; опубл 25.11.2019, Бюл. № 22, 2019р. (патент на корисну модель)

202. Балаболкин М. И., Креминская М. В., Клебанова Е. М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2 типа. *Клиническая медицина*. 2007. №7. С. 20-27.

203. Monaco C.M.F. Altered mitochondrial bioenergetics and ultrastructure in the skeletal muscle of young adults with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. № 6. P. 1411-1423. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4602-6>

204. Perandini, L. A. Chronic inflammation in skeletal muscle impairs satellite cells function during regeneration: can physical exercise restore the satellite cell niche. *The FEBS Journal*. 2018. Vol. 285. № 11. P. 1973-1984. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.14417>.

205. Biensø R. S., Ringholm S., Kiilerich K., Aachmann-Andersen N. J., Krogh-Madsen R., Guerra B. GLUT4 and Glycogen Synthase are key players in bed rest-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2012. № 61. P. 1090–1099. doi: 10.2337/db11-0884

206. Hernández-Ochoa E. O., Llanos P., Lanner J. T. The underlying mechanisms of diabetic myopathy. 2017. Vol. 2017. Article ID 7485738. 3 p. <https://doi.org/10.1155/2017/7485738>

207. Hernández-Ochoa E. O., Vanegas C. Diabetic myopathy and mechanisms of disease. *Biochemistry & pharmacology: open access*. 2015. Vol. 4. №. 5. P. e179. doi: 10.4172/2167-0501.1000e179

208. Corbin K. D., Driscoll K. A., Pratley R. E., Smith S. R., Maahs D. M., Mayer-Davis E. J., & Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACTION). Obesity in type 1 diabetes: pathophysiology, clinical impact, and mechanisms. *Endocrine reviews*. 2018. Vol. 39. № 5. P. 629-663. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00191>

209. Carnagarin R., Dharmarajan A. M., & Dass C. R. Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle – A focus on the molecular mechanisms of



insulin resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015. № 417(C). P. 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.004>

210. Umegaki, Hiroyuki. Sarcopenia and diabetes: Hyperglycemia is a risk factor for age - associated muscle mass and functional reduction. *Journal of diabetes investigation*. 2015. № 6.6. P. 623-624. doi: 10.1111/jdi.12365

211. Aluganti Narasimhulu C., Singla D. K. Amelioration of diabetes - induced inflammation mediated pyroptosis, sarcopenia, and adverse muscle remodelling by bone morphogenetic protein - 7. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2021. Vol. 12. №. 2. P. 403-420. doi: 10.1002/jcsm.12662.

212. Veeranki S., Tyagi S.C. Defective homocysteine metabolism: potential implications for skeletal muscle malfunction. *Int J Mol Sci*. 2013. No 14. P. 15074–15091. doi:10.3390/ijms140715074

213. Kurutas E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition journal*. 2015. Vol. 15, No 1. P. 71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.

214. Pisoschi A. M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2015. № 97. P. 55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040

215. Zhang X., Li H., Jin H., Ebin Z., Brodsky S., Goligorsky M. S., et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2000. Vol. 279, No 4. P. F671-F678.

216. Азизова Г. И. К., Дадашова А. Р. К., Амирова М. Ф. К. Биомаркеры оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. *Universum: медицина и фармакология*. 2014. № 6 (7). С. 1-9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-oksidativnogo-stressa-i-sostoyanie-antioksidantnoy-sistemy-pri-saharnom-diabete-tipa-2> (дата звернения: 19.11.2020).

217. Sirdah M. M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: A rationale for antioxidant supplementation. *Diabetes &*

*Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015. Vol. 9, No 1. P. 55–64.  
doi:10.1016/j.dsx.2014.05.001

218. Dong Y., Sun Q., Liu T., Wang H., Jiao K., Xu J., Wang W., et al. Nitrate stress participates in endothelial progenitor cell injury in hyperhomocysteinemia. *PloS one*. 2016. Vol. 11, № 7. doi: 10.1371/journal.pone.0158672

219. Rogeri P. S. et al. Crosstalk between skeletal muscle and immune system: which roles do IL-6 and glutamine play? *Frontiers in Physiology*. 2020. № 11. P. 1286. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.582258>

220. Knudsen N. H. et al. Interleukin-13 drives metabolic conditioning of muscle to endurance exercise. *Science*. 2020. Vol. 368. № 6490. P. 470. DOI: 10.1126/science.aat3987

221. Rydén A, Faresjö M. Altered immune profile from pre-diabetes to manifestation of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013. № 100. P. 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.014>

222. Haddad F., Zaldivar F., Cooper D.M., Adams G.R. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol*. 2005. № 98. P. 911–917. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01026.2004>

223. Kim H. J., Higashimori T., Park S. Y. et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes*. 2014. Vol. 53. № 4. P. 1060–1067. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.1060>

224. Guimarães J. P. T., Filgueiras L. R., Martins J. O., Jancar S. Leukotriene Involvement in the Insulin Receptor Pathway and Macrophage Profiles in Muscles from Type 1 Diabetic Mice. *Mediators of Inflammation*. 2019. Vol. 2019. P. 1–8. doi:10.1155/2019/4596127.

225. Stanya K.J., Jacobi D., Liu S., Bhargava P., Dai L., Gangl M.R., Inouye K., Barlow J.L., Ji Y., Mizgerd J.P., Qi L., Shi H., McKenzie A.N., Lee C.H. Direct control of hepatic glucose production by interleukin-13 in mice. *J Clin Invest*. 2013. № 123. P. 261–271. <https://doi.org/10.1172/JCI64941>

226. Heredia J.E., Mukundan L., Chen F.M., Mueller A.A., Deo R.C., Locksley R.M., Rando T.A., Chawla A. Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration. *Cell*. 2013. № 153. P. 376–388. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.053>

227. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Пушкарев В.В. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. Киев: Медкнига, 2018. 260 с.

228. Guimarães J. P. T., Filgueiras L. R., Martins J. O., Jancar S. Leukotriene Involvement in the Insulin Receptor Pathway and Macrophage Profiles in Muscles from Type 1 Diabetic Mice. *Mediators of Inflammation*. 2019. № 2019. P. 1–8. doi:10.1155/2019/4596127.

229. Kalyani R. R., Tra Y., Yeh H. C., Egan J. M., Ferrucci L., Brancati F. L. Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older, u.s. adults with diabetes mellitus: results from the national health and nutrition examination survey, 1999-2002. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013. № 61. P. 769–775. doi: 10.1111/jgs.12204.

230. Leenders M., Verdijk L. B., van der Hoeven L., Adam J. J., van Kranenburg J., Nilwik R., et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013. № 14. P. 585–592. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.006.

231. Liu J.J., Wong M.D., Toy W.C. et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013. № 27. P. 365–369. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002>

232. Espes D., Lau J., Carlsson P. O. Short Report: Pathophysiology Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2015. № 32. P. 1172–1176. doi: 10.1111/dme.12731.

233. Цориев Т. Т., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. Роль миокинов в межклеточном взаимодействии и регуляции обмена веществ: обзор литературы. *Остеопороз и остеопатии*. 2016. № 1. P. 28-34.

234. Mamo Gizaw<sup>1</sup>, Pandi Anandakumar, Tolessa Debela A Review on the Role of Irisin in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmacopuncture*. 2017. Vol. 20. № 4. P. 235-242. DOI: <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.029>

235. Minyan Li, Mengliu Yang, Xiaoxin Zhou, Xia Fang, Wenjing Hu, Wei Zhu, Cong Wang, Dongfang Liu, Shengbing Li, Hua Liu, Gangyi Yang, Ling Li, Elevated Circulating Levels of Irisin and the Effect of Metformin Treatment in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. Vol. 100, Issue 4. P. 1485–1493. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2544>

236. Zhang R., Fu T., Zhao X., Qiu Y., Hu X., Shi H., Yin X. Association of circulating irisin levels with adiposity and glucose metabolic profiles in a middle-aged Chinese population: a cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020. № 13. P. 4105. doi: 10.2147/DMSO.S275878

237. Lee E. G. et al. Interleukin 6 function in the skin and isolated keratinocytes is modulated by hyperglycemia. *Journal of immunology research*. 2019. Vol. 2019, ID 5087847, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2019/5087847>

238. Сташкевич Д.С. Филиппова Ю.Ю, Бурмистрова Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учеб. пособ. Челябинск: Цицеро, 2016. 82 с.

239. Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д., Кириязи Т. С., Иванов, А. Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы эндокринологии*. 2020. Т. 66. № 1. С.47-55.

240. Nielsen T. L., Vissing J., & Krag, T. O. Antimyostatin Treatment in Health and Disease: The Story of Great Expectations and Limited Success. *Cells*. 2021. Vol. 10. № 3.P. 533. <https://doi.org/10.3390/cells10030533>

241. Kim K., Park S. M. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8. № 1. P 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21168-5>

242. Онучина Ю.С., Гурьева И.В. Взаимосвязь саркопении и сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7. № 4. С. 32–41. doi: 10.24411/2304-9529-2018-14004.

243. DiMeglio L. A., Acerini C. L., Codner E., Craig M. E., Hofer S. E., Pillay K., Maahs D. M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018. Vol. 19. № S27. P.105–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>

244. Аметов А.С., Косян А.А. Роль и место нарушенного окислительно-восстановительного баланса в развитии диабетической невропатии и антиоксидантные эффекты альфа-липоевой кислоты. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 9, № 2. С. 70–79. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-70-79>

245. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А., Морозова Е.В. Терапевтические возможности альфа-липоевой кислоты. *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15. № 12. С. 40–45. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-12-40-45>.

246. Rahimlou M., Asadi M., Banaei Jahromi N., Mansoori A. Alpha-lipoic acid (ALA) supplementation effect on glycemic and inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2019. № 32. P. 16–28. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.03.015>

247. Mendoza-Núñez V.M., García-Martínez B.I., Rosado-Pérez J., Santiago-Osorio E., Pedraza-Chaverri J., Hernández-Abad V.J. The effect of 600 mg alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress, inflammation, and RAGE in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Oxidative Med Cell Longev*. 2019. № 12. P. 3276958. <https://doi.org/10.1155/2019/3276958>

248. Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso C, et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res*. 2017. Vol. 66. № 11. P. 947–59. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1079-6>

249. Isenmann E., Trittel L. Diel P. The effects of alpha lipoic acid on muscle strength recovery after a single and a short-term chronic supplementation - a study in healthy well-trained individuals after intensive resistance and endurance training. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020. № 17. P. 61-73. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00389-y>.

250. Mahdavi R, Khabbazi T, Safa J. Alpha lipoic acid supplementation improved antioxidant enzyme activities in hemodialysis patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2019. Vol. 89. № 3-4. P. 161. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000552>

251. Deng L., Du C., Song P., Chen T., Rui S., Armstrong D. G., Deng W. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. Vol 2021. P. 11. <https://doi.org/10.1155/2021/8852759>.

252. Труш В. В., Соболев В. И. Эффективность  $\alpha$ -липоевой кислоты в компенсации расстройств сократительной функции скелетной мышцы, вызванных длительным введением дексаметазона, в модельных экспериментах на животных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020. Т. 64. № 4. С. 69-78. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2020.04.69-78>.

253. Гарифулина Л. М., Ашурова М. Д., Гойибова Н. С. Совершенствование терапии метаболического синдрома у подростков при помощи применения  $\alpha$ -липоевой кислоты. *Наука, техника и образование*. 2018. Т. 10. № 51. С. 69-72.

254. Макишева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №1. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-2.pdf> . DOI: 10.12737/18557.

255. Larsson L., Degens H., Li M., Salviati L., Lee Y. I., Thompson W., Sandri M. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiological reviews*. 2019. Vol. 99. № 1. P. 427-511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00061.2017>

256. Gerwin L., Rossmannith S., Haupt C., Schultheiß J., Brinkmeier H., Bittner R. E. Kröger. Impaired muscle spindle function in murine models of muscular dystrophy. *The Journal of physiology*. 2020. Vol. 598. № 8. P. 1591-1609. <https://doi.org/10.1113/JP278563>

257. Li H., Ou L., Fan J., Xiao M., Kuang C., Liu X., & Xu, Y. Rab8A regulates insulin - stimulated GLUT 4 translocation in C2C12 myoblasts. *FEBS letters*. 2017. Vol. 591. № 3. P. 491-499. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12555>

258. Adolfsson P. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018. Vol. 19, Issue S27. P. 205-226. DOI: <https://doi: 10.1111/pedi.12755>

259. Ma C, Wang J, Liu H, et al Moderate exercise enhances endothelial progenitor cell exosomes release and function. *Med Sci Sports Exerc*. 2018. Vol. 50. № 10. P. 2024-2032. doi: 10.1249/MSS.0000000000001672.

260. Buffa S., Borzì D., Chiarelli R., Crapanzano F., Lena A. M., Nania M. Biomarkers for vascular ageing in aorta tissues and blood samples. *Exp. Gerontol*. 2019. Vol. 128. P. 110741. DOI: <https://doi: 10.1016/j.exger.2019.110741>.

261. Репникова Е. А. Статодинамические упражнения как оздоровительный фактор занятий физической культурой со студентами. *Экономика и управление: проблемы, решения*. 2019. Т. 4. № 12. – С. 38-44.

262. Артеменко Ю. Ю. Компенсаторные механизмы системы микроциркуляции при нагрузках на выносливость. *Естествознание: исследования и обучение: материалы научн.-практ. конф., г. Ярославль, 5-6 марта 2020 г. Ярославль, 2020. С. 15-19*

263. Михайлов П. В. Возрастные изменения физической работоспособности, гемореологии и микроциркуляции у лиц с разным

уровнем двигательной активности: дис. д-ра биол. наук: 03.03.01. Ярославль, 2020. 297 с.

264. Busquets-Cortés C., Capó X., Bibiloni M. D. M., Martorell M., Ferrer M. D. et al. Peripheral blood mononuclear cells antioxidant adaptations to regular physical activity in elderly people. *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 10. P. E1555. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10101555>.

265. Пустынский А. Л. Статодинамические упражнения как система оздоровления организма человека. *Актуальные проблемы развития физической культуры и спорта в Восточной Сибири*: мат. XII Областной научн.-практ.конф студентов, магистров, аспирантов и молодых ученых (г.Иркутск, 19 апр. 2019г). Иркутск, 2019. С.339-342.

266. Утяжелители для тренировок: выбираем и пользуемся правильно. URL: [https://graciasport.ru/articles/poleznye\\_sovety/utyazheliteli-dlya-trenirovok/9](https://graciasport.ru/articles/poleznye_sovety/utyazheliteli-dlya-trenirovok/9) (дата обращения 29.11.2021).



## ДОДАТОК А1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Рання діагностика діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.Є., Чудова Н.І.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет» № u201906786 від 25.11.2019р., Бюл. №22.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2020р. в КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №6»  
( назва лікувально-профілактичної установи )  
Дніпропетровської міської ради
5. Строки впровадження з 02.2020 - 08.2020
6. Загальна кількість спостережень 16
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	92%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_ немає \_\_\_\_\_

« 5 » 08 2020р.

Відповідальний за впровадження доц. Кореток О.Є. Лоп  
(посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А2



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу.  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії. м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.Є., Чудова Н.І.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. Здоровье ребенка. 2021. Т.16. № 2. С. 49-55. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229879>.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2021р. в КМП «Миколаївська дитяча клінічна лікарня №6»  
( назва лікувально-профілактичної установи )  
*Дніпропетровської обласної лікарні*
5. Строки впровадження з 05.2021 по 09.2021
6. Загальна кількість спостережень 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	92%

8. Зауваження, додатки немає

« 3 » 09 2021р.

Відповідальний за впровадження доц. Корсун О.С.  
( посада, підпис, ПІБ )

## ДОДАТОК АЗ

  
 Генеральний директор КУ «Закордонна клінічна лікарня «Запорізька»  
 ЗАПОРІЗЬКА ОБЛАСТЬ  
 БОБЕНКО О.В.  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 «09» листопада 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Рання діагностика діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.С., Чудова Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Пашкова О.С., Чудова Н.І. Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет» № u201906786 від 25.11.2019р., Бюл. №22.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КУ «ЗОНДА» ЗОР, інформаційно-методичне відділення  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 14.01.2019р. по 06.12.2019р.
6. Загальна кількість спостережень 27
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93%

8. Зауваження, додатки немає

«06» грудня 2019 р.

Відповідальний за впровадження Соломен О.В., с.п.  
(посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня "Золотої ліщини" обласного центру "Золотої ліщини" обласного центру "Борзятко Ю.В."  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 «27» XII 2020р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання діагностичних проб для ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу.  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії. м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.С., Чудова Н.І.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Pashkova O. Ye, Chudova N. I. Evaluation of function condition of muscle system in children with diabetes mellitus. Патологія. 2020. Т. 17, №2(49). С. 164-169. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212770>  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2020р. в КНП "ЗОКДА "ЗОР емфороминологічне гігієнічне"  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 21.07.2020 по 23.12.2020
6. Загальна кількість спостережень 33
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93%

8. Зауваження, додатки немає

« 25 XI 2020р.

Відповідальний за впровадження Соловйов О.В., Сус  
(посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А5



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Рання діагностика діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет  
 ( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.Є., Чудова Н.І.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет» № u201906786 від 25.11.2019р., Бюл. №22.  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2020р. в КНП «ІЗММСД №3 Миколаївської ради  
 ( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 01.2020 по 09.2020
6. Загальна кількість спостережень 27
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

« 9 » 09 2020р.

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

Заступник головного  
лікаря з медичної частини.

Віталій Мозина І.В.  
 (посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А6



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Рання діагностика діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет  
( назва пропозиції для впровадження )
- Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.Є., Чудова Н.І.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
- Джерело інформації : Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет» № u201906786 від 25.11.2019р., Бюл. №22.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
- Впроваджено за 2020р. в КНП ШМІР «Міска дитяча лікарня №2»  
( назва лікувально-профілактичної установи )
- Строки впровадження з 03.2020 по 08.2020
- Загальна кількість спостережень 17
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

« 28 » 08 2020р.

Відповідальний за впровадження Мерієм Іванівною директор ШМІР Н.І.Тригубенко  
(посада, підпис/ПІБ)

## ДОДАТОК А7



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Рання діагностика порушень функціонального стану скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Леженко Г.О., Чудова Н.І., Тисленко В.Г  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Тисленко, В. Г. Стан м'язової витривалості у дітей, хворих на цукровий діабет / В. Г. Тисленко, Н. І. Чудова // Актуальні питання сучасної медицини і фармації : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, 13–17 травня 2019 р. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. – С. 118-119.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2019р. в КЧ Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 06.2019р по 11.2019
6. Загальна кількість спостережень 41
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Поліпшення: - діагностики - якості медичної допомоги	35%	39%
Зменшення: - частоти ускладнень; - інвалідності		

8. Зауваження, додатки немає

« 02 » 12 2019р.

Відповідальний за впровадження зав. відділення ендокр Черевко Г.І.  
(посадка, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А8



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Рання діагностика діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет.  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії. м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.Є., Чудова Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет» №01 201906786 від 25.11.2019р., Бюл. №22.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 20*19-20*р. в ДЦ, ДЗЗДТ НАММ України  
(назва лікувально-профілактичної установи) *м. Тернопіль*
5. Строки впровадження з 11.2019 по 01.2020
6. Загальна кількість спостережень 38
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93%

8. Зауваження, додатки немає

«*28*» *02* 20*20*р.

Відповідальний за впровадження зав. відділенням ендокр Лебезук Л.П.  
(посада, підпис, ПІБ)



## ДОДАТОК А9

Україна  
Управління забезпечення медичного  
обслуговування у сфері охорони здоров'я  
Чернівецької міської ради  
Комунальна некомерційна організація  
«МІСЬКА ДИТЯЧА КЛІНІКА»  
Ідентифікаційний код: 44210000  
м. Чернівці, вул. Буковинська, 4  
тел 53-06-75

« 19 » 11 20 20 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Рання діагностика діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії. м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.Є., Чудова Н.І.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет» № u201906786 від 25.11.2019р., Бюл. №22.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2020р. в КМД «Міська дитяча клінічна лікарня»  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 09 березня по 11.2020
6. Загальна кількість спостережень 80
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

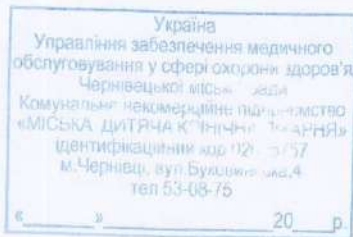
Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності		
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93%

8. Зауваження, додатки немає

« 19 » 11 20 20 р.

Відповідальний за впровадження проф. Володимир М. В. СЗ  
( посада, підпис, ПІБ )

## ДОДАТОК А10



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу.  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізькій державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, 69035. Пашкова О.С., Чудова Н.І.  
( установи-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації : Пашкова О. С., Чудова Н. І. Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. *Здоров'я ребенка*. 2021. Т.16. № 2. С. 49-55. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229879>.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2021 р. в КНП Міська дитяча клінічна лікарня Чернівецької обласної ради  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 06.2021 по 10.2021
6. Загальна кількість спостережень 52
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічній показники та ін.	95%	92%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_ немає \_\_\_\_\_

«11» \_\_\_\_\_ 2021 р.

Відповідальний за впровадження проф. Володимир Г. В. СР  
(посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного  
медичного університету,професор  В.А. Візір»  20 21 р.

## АКТ

## впровадження у навчальний процес

**Назва впровадження:** «Прогнозування розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу»

**1. Установа-розробник, автори:** Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Пашкова О.Є., Чудова Н.І.

**Джерело інформації:** Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. *Здоров'я дитини*. 2021. Т.16. № 2. С. 49-56. doi: [10.22141/2224-0551.16.2.2021.229878](https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229878)

**2. Базова установа, що проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет

**3. Термін впровадження:** 09.2021. – 12.2021

В педагогічний процес кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів I медичного та II медичного факультетів 5-го курсу за темою «Цукровий діабет у дітей».

**4. Ефективність впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.

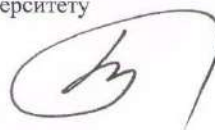
**5. Зауваження, пропозиції:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедрою госпітальної педіатрії

Запорізького державного медичного університету

д.мед.н., професор Леженко Г.О.



»  2021 р.

## ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ  
ДИСЕРТАЦІЇ

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

6. Pashkova O. E., Chudova N. I. The Pathogenetic Role of Pro- and Anti-Inflammatory cytokines in developing of diabetic myopathy in children. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2019. Vol. 6, No 1, P. 69 - 84 <https://doi.org/10.12988/bmgt.2019.948>. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка даних та підготовка статті до друку).

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

8. Чудова Н.И. Содержание биохимических маркеров мышечной деятельности у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. *Студенческая медицинская наука XXI века. V форум молодежных научных обществ: материалы XX междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и v форума молодеж. науч. обществ (Витебск, 28-29 окт. 2020 г.)*. Витебск, 2020. С.345-348 ([https://elib.vsmu.by/bitstream/123/22921/1/smn\\_20\\_2020.pdf](https://elib.vsmu.by/bitstream/123/22921/1/smn_20_2020.pdf)) (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка одержаних даних та описання результатів дослідження).

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

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

11. Чудова Н.І, Тисленко В.Г. Стан м'язової витривалості у дітей, хворих на цукровий діабет. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2019: матеріали наук-практ конф молодих вчен. та студ з міжнар. уч. (м.Запоріжжя, 13-17 травня 2019р.).* Запоріжжя. 2019. С.118-119. *(Здобувачем проведено обстеження хворих та підготовка тез до друку).*

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

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

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

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

16. Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Особливості м'язової діяльності у дітей, хворих на цукровий діабет, в динаміці захворювання: *Проблеми ендокринної патології: тези доп. ІХ з'їзду ендокрин України, що присв 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.*

Данилевського НАМН України» (м.Харків 19-22 листопада 2019р.). Харків, 2019. С. 201-202. *(Здобувачем проведено статистична обробка даних та підготовка статті до друку).*

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

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

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

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

*пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

22. Спосіб ранньої діагностики діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет: пат. 138547 Україна: МПК (2019.01) A61B 5/00 A61B 8/00 G01N 33/50 (2006.01). № и 2019 06786; заявл. 18.06.2019; опубл 25.11.2019, Бюл. № 22, 2019р. (патент на корисну модель) *(Автору належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів).*



**ДОДАТОК В****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. «Гіпергомоцистеїнемія як фактор ризику розвитку діабетичної міопатії» (Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», 28 лютого - 1 березня 2019 р., м. Харків). - публікація тез, стендова доповідь.
2. «Особливості ультразвукової картини скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет, в динаміці захворювання» (Науково-практична конференція присвячена 90-річчю з дня народження академіка Б.Я.Резника «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», 11-12 квітня 2019 р., м. Одеса) - публікація тез, усна доповідь.
3. «Зміни іризину в умовах дефіциту функції скелетної мускулатури та м'язової маси у дітей, хворих на цукровий діабет» (Науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2019», 13-17 травня 2019р., м. Запоріжжя: ЗДМУ) - публікація тез, усна доповідь.
4. «Стан м'язової витривалості у дітей, хворих на цукровий діабет» (Науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2019», 13-17 травня 2019р., м. Запоріжжя: ЗДМУ) - публікація тез, стендова доповідь.
5. «Pathogenetic role of nitrotyrosine in development of diabetic myopathy in children.» (Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», 23 травня 2019 р., м. Харків: ХНМУ). публікація тез, стендова доповідь - публікація тез, стендова доповідь.
6. «Іризин як маркер діабетичної міопатії у дітей, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет» (XXI Всеукраїнська науково-практична

конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» Сидельниковські читання), 18-20 вересня 2019 р, м. Львів) - публікація тез, стендова доповідь.

7. «Оцінка статичної витривалості скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет» (науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Прогнозування формування хронічної соматичної та психічної патології», 14-15 листопада 2019 р., м. Харків) - публікація тез, усна доповідь.

8. «Зміни з боку м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет, за даними ультразвукової діагностики» (XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 15 листопада 2019 р., Запоріжжя: ЗМАПО) - публікація тез, усна доповідь.

9. «Оцінка силової витривалості скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет» (Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» Дев'ятнадцяті Данилевські читання, 27-28 лютого 2020 р., М.Харків) - публікація тез, стендова доповідь.

10. «Вплив гіперглікемії на функціональний стан м'язової системи у дітей» (Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», , 17-18 грудня 2020 р. м. Харків у режим онлайн) - публікація тез, усна доповідь.

11. «The effect of hyperglycemia on the state of muscle tissue in children with type 1 diabetes mellitus» (7th Lublin international medical congress, 26th to 28th of November 2020, Lublin, Poland) - публікація тез, стендова доповідь.

12. «Значення кісточно-плечового індексу в оцінці ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет» (VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю

проблеми сьогодення в педіатрії) 18 лютого 2021 р., м. Харків) - публікація тез, усна доповідь.

13. «Роль діабетичної міопатії в розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет» (81 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» on-line 15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя) - публікація тез, усна доповідь.

14. «Предиктори формування діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу» (XXIII Всеукраїнська науково – практичної конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) 15-17 вересня 2021 р. – стендова доповідь