

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

**ФУРДЕЛА Вікторія Богданівна**

УДК 616.379-008.64-06:616.12-021.1-085]-053.2

**КАРДІОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ  
У ДІТЕЙ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ**

14.01.10 — педіатрія

**Автореферат**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль — 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник — член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор  
**Сміян Іван Семенович.**

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Острополець Савелій Савелійович**,  
Донецький державний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України,  
професор кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти;

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник **Большова-Зубковська Олена  
Василівна**, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України,  
керівник відділу дитячої ендокринної патології.

Провідна установа — Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України,  
кафедра педіатрії №4, м. Київ.

Захист відбудеться 06 червня 2006 року о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради  
Д 58.601.02 у Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського за  
адресою: 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Тернопільського державного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий 04 травня 2006 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Павлишин Г. А.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Цукровий діабет – одне з найпоширеніших метаболічних захворювань, яке за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я набирає характеру епідемії. Проте актуальність проблеми ЦД зумовлена не лише його поширеністю. Прогноз цього захворювання визначається специфічними серцево-судинними ускладненнями: кардіоміопатією та ангіопатіями різної локалізації, які займають перше місце у структурі інвалідності й смертності хворих з ЦД (Боднар П.М., Михальчишин Г.П., 2003). У порівнянні із загальною популяцією, частота виникнення серцево-судинних порушень при цьому захворюванні збільшується у 2 – 8 разів, зростає з віком хворих та тривалістю ЦД (Гончар І.В., 2005). Як відомо, ЦД I типу у 85 % хворих виникає у дитинстві (Большова-Зубковська О.В., 2003). Логічно припустити, що процес формування діабетичного серця розпочинається на ранніх етапах захворювання, тобто в дитячому віці, хоча явних специфічних клінічних проявів у цей час ще не спостерігається.

Як показав аналіз публікацій, проблема діагностики та лікування діабетичних кардіоваскулярних ускладнень у дітей є актуальним предметом дослідження науковців (Алімова І.Л. та ін., 2004; Іванов Д.А. та ін., 2005; Зубкова С.Т., Музь В.А., 1999; Казакова Л.В. та ін., 2001; Кузнєцова О.В., Філаретова О.В., 2000; Didangelos T.P. та ін., 2003; Schanwell C. та ін., 2002). Проте результати досліджень досить суперечливі, що зумовлено різними цілями, підходами до їх вирішення та підбору хворих. Тому визначення чітких принципів діагностики і лікування цих порушень у дітей потребує подальшого розроблення.

Не менш актуальною на сьогоднішній день є проблема вегетативних розладів. Майже немає форм патології, в патогенезі яких не брала б участі вегетативна нервова система. Обов'язковим і часто вирішальним є вегетативний вплив на організацію адаптаційних процесів та підтримання внутрішнього гомеостазу (Вейн А.М., 2000), особливо при таких важких хронічних захворюваннях як ЦД. Діабетична автономна нейропатія – специфічне ураження вегетативної нервової системи, яке спричиняє швидке порушення працездатності, зумовлює безболівову форму інфаркту міокарда, у п'ять разів підвищує ризик летальності хворих на ЦД (Єфімов А.С. та ін., 2000; Сергієнко О.О. та ін., 2000).

Діти особливо схильні до розвитку вегето-судинних змін. Вегетативна дисфункція розвивається у 20 – 45 % дітей (Острополец С.С., 2003), що пов'язане з анатомо-фізіологічними особливостями дитячого організму та гормональними перебудовами у підлітковому періоді (Майданник В.Г. та ін., 2005; Квашніна Л.В. та ін., 2003). Будь-який стрес, особливо важке захворювання, може спричинити вегетативний дисбаланс. Проте в літературі зустрічаються лише поодинокі дослідження вегетативного гомеостазу та його ролі у патогенезі діабетичних

ускладнень у дітей (Зубкова С.Т. та ін., 1999; Казакова Л.В. та ін., 2001; Massin M.M. та ін., 1999), що потребує подальшого доопрацювання та уточнення.

Отже, саме рання доклінічна діагностика діабетичної міокардіопатії та ангіопатій різної локалізації у дітей і вчасно розпочаті профілактично-лікувальні заходи у цьому віці дадуть можливість попередити або призупинити прогресування ураження серця і судин у подальшому, підвищити якість життя хворих, знизити показники інвалідності і смертності у молодому працездатному віці.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до Комплексної програми «Цукровий діабет» (Указ Президента України №545/99 від 21.05.99) та як фрагмент науково-дослідної міжкафедральної теми Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського «Вторинний остеопороз: патогенетичні механізми формування та прогресування, клініко-інструментальні та біохімічні маркери ранньої діагностики, профілактика і лікування» (номер держреєстрації 0101U00315). Автор була співвиконавцем цієї теми, зокрема дослідила взаємозв'язок негативного кальцієвого балансу (гіпокальціємії та остеопенії) при ЦД I типу з кардіоваскулярними ускладненнями у дітей.

Тема дисертації затверджена Вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол №9 від 18 лютого 2003 р.) і Проблемною комісією МОЗ і АМН України «Охорона здоров'я дітей шкільного віку і підлітків» (протокол №3 від 22 червня 2004 р.).

**Мета дослідження:** на основі комплексного клініко-інструментального обстеження дітей з ЦД I типу дослідити взаємозв'язок між вегетативним дисбалансом, кальцієвим обміном і кардіоваскулярними ускладненнями, удосконалити діагностику серцево-судинних порушень та розробити нові підходи до їх лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити вегетативний гомеостаз у дітей з ЦД I типу.
2. На підставі комплексного клініко-інструментального обстеження хворих розробити діагностичні критерії стадій розвитку діабетичної міокардіопатії у дітей.
3. Оцінити вплив вегетативного дисбалансу на розвиток діабетичних серцево-судинних ускладнень у дітей.
4. Дослідити вплив порушення кальцієвого обміну на розвиток кардіоваскулярних ускладнень ЦД I типу у дітей.
5. Доповнити схему медикаментозної корекції діабетичних кардіоваскулярних ускладнень у дітей.

*Об'єкт дослідження* — цукровий діабет I типу у дітей.

*Предмет дослідження* — кардіоваскулярні ускладнення ЦД I типу у дітей.

*Методи дослідження.* Клініко-інструментальне обстеження дітей включало анамнестичне і фізикальне дослідження; кардіоінтервалографію з кліноортостатичною пробою для оцінки вегетативного гомеостазу; електрокардіографію для визначення електричної активності серця; інтегральну реографію для оцінки центральної гемодинаміки; ехокардіографію для аналізу морфометрії серця та серцевої діяльності; доплерографію трансмітрального потоку крові як критерій діастолічної функції лівого шлуночка; реовазографію гомілок і капіляроскопію нігтьового ложа для оцінки периферичної гемодинаміки. Кальцієвий обмін аналізували за показниками загального кальцію, іонізованого кальцію в плазмі крові та мінеральної щільності кісткової тканини за даними двофотонної рентгенівської денситометрії поперекового відділу хребта. Аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На підставі комплексного клініко-інструментального обстеження досліджено стадійний перебіг діабетичної міокардіопатії у дітей, запропоновано діагностичні критерії трьох стадій розвитку цього ускладнення, встановлено закономірне наростання симпатикотонічних впливів, гіпокальціємії та остеопенії з поглибленням кардіоваскулярних ускладнень і розроблена ефективна схема патогенетичної терапії діабетичної міокардіопатії у дітей у поєднанні з іншими діабетичними ускладненнями.

Встановлено, що вегетативна дисфункція у дітей з ЦД I типу розвивається вдвічі частіше у хворих пубертатного віку і не залежить від статі й тривалості захворювання.

Вперше доведено, що з прогресуванням діабетичної периферичної полінейропатії у дітей слабнуть парасимпатичні й посилюються симпатичні впливи, зростає напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів. Діагностовано субклінічну діабетичну автономну нейропатію серця з парасимпатичною недостатністю у дітей і виділено групу ризику з виникнення цього ускладнення.

Встановлена залежність між наростанням симпатикотонічних впливів, поглибленням гіпокальціємії, розвитком остеопорозу та прогресуванням кардіоваскулярних ускладнень у дітей з ЦД I типу.

Розроблено на основі комплексного клініко-інструментального обстеження діагностичні критерії трьох стадій розвитку діабетичної міокардіопатії у дітей.

Вперше виявлено, що з наростанням тривалості ЦД і погіршенням якості компенсації метаболічних процесів при постійній стимуляції серця симпатичними впливами виникає поступове виснаження і порушення функції міокарда з розвитком гіпокінетичного типу центральної гемодинаміки та зниженням потужності скорочення серцевого м'яза.

Клінічно підтверджена ефективність метаболічної терапії (мілдронату та ізодибуту) при поєднанні діабетичної міокардіопатії з іншими ускладненнями ЦД у дітей.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі проведених досліджень для виявлення ранніх ознак діабетичної міокардіопатії у дітей рекомендовано у клінічній практиці

використовувати комплекс інструментальних методів (ехокардіографію з доплерографією трансмітрального потоку, інтегральну реографію та кардіоінтервалографію з кліноортостатичною пробою), розроблено діагностичні критерії трьох стадій розвитку діабетичної міокардіопатії у дітей, що дає можливість своєчасно діагностувати це ускладнення й проводити профілактично-лікувальні заходи. Обґрунтована доцільність контролю вегетативного гомеостазу та обміну кальцієм при обстеженні дітей з ЦД I типу. Розроблена схема поєднаного застосування мілдронату й ізодибуту в лікуванні діабетичної міокардіопатії у дітей і клінічно доведена її ефективність, особливо при поєднаних ускладненнях ЦД. Результати дисертації впроваджені в роботу Тернопільської обласної клінічної дитячої комунальної лікарні, поліклінічних відділень Монастириської та Гусятинської центральних районних лікарень. Основні положення й наукові розробки дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедр педіатрії медичного факультету та факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно проаналізувала й узагальнила основні результати наукових досліджень, які виконані вітчизняними та зарубіжними фахівцями з даної тематики, обґрунтувала актуальність та обсяг досліджень, провела підбір хворих, клінічне обстеження практично здорових дітей контрольної групи та доповнила комплекс клініко-інструментального та лабораторного дослідження дітей, хворих на ЦД I типу. Самостійно виконувала капіляроскопію нігтьового ложа, комплекс серцевих проб і тестів. Статистично опрацювала й проаналізувала результати досліджень, інтерпретувала їх, розробила схему метаболічної терапії виявлених порушень. Висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи сформульовані за участю наукового керівника. Поглиблене дослідження функціонального стану серцево-судинної системи у дітей проводилося на базі сертифікованої міжкафедральної науково-клінічної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (атестат акредитації – серія КДЛ №001484 від 3.10.2003 р.) та відділу функціональної діагностики Тернопільської обласної клінічної комунальної лікарні за допомогою працівників цих закладів та безпосередньої участі дисертанта.

Усі основні результати, наведені в дисертації, отримані автором особисто. В працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать: збір і систематизація матеріалів, проведення досліджень, статистичне оброблення й аналіз результатів, підготовка публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи були оприлюднені на таких наукових конференціях і конгресах: V, VI і VIII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2001, 2002, 2004); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2002); XLV Підсумковій (міжрегіональній) науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та

експериментальної медицини» (Тернопіль, 2002); 1-й Міжнародній конференції «Аналіз варіабельності ритму серця в клінічній практиці» (Київ, 2002); IV Українській конференції молодих вчених, присвяченій пам'яті академіка Володимира Веніаміновича Фролькіса (Київ, 2003).

У повному обсязі дисертація доповідалась і схвалена на міжкафедральному засіданні кафедр педіатрії медичного факультету і факультету післядипломної освіти та патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (Тернопіль, 2006).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 4 – у наукових журналах, включених ВАК України до переліку фахових видань, 7 – у матеріалах конференцій та конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках і складається зі вступу, 6 розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового й практичного використання отриманих результатів, списку використаних джерел (усього 276 найменувань) і додатків. Робота містить 23 рисунки і 41 таблицю. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки розміщені на 57 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети обстежено 80 дітей (34 хлопці і 46 дівчат), хворих на ЦД I типу, віком від 9 до 16 років з тривалістю захворювання від манифестації до 12 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в II дитячому відділі Тернопільської обласної клінічної дитячої комунальної лікарні та 30 дітей контрольної групи відповідного віку і статі.

Діагноз ЦД у дітей формулювався відповідно до класифікації Комітету експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я з ЦД (1999 р.), клінічної класифікації ЦД (Єфімов А.С., 1983 р.) та клінічної класифікації діабетичних ангіопатій (Єфімов А.С., 1973 р., 1989 р.), прийнятих в Україні.

Дослідження охоплювало аналіз скарг, особливостей спадкового анамнезу та перебігу ЦД, повне фізикальне обстеження, загальноприйняті при цьому захворюванні та додаткові параклінічні методи діагностики.

Стан компенсації метаболічних процесів при ЦД за останні 4 – 6 тижнів визначали за концентрацією гліколізованого гемоглобіну в крові набором реактивів фірми PLIVA-Lachema a.s.

Оцінка електричної активності серця проводилася за результатами електрокардіографії в 12 відведеннях за традиційною методикою (Осколкова М.К., Куприянова О.О., 2001).

Аналіз морфологічних, кінетичних і гемодинамічних показників роботи серця здійснювався за даними ехокардіографії з доплерографією трансмітрального потоку крові. Дослідження проводилося на апараті Aloka SSD 2000 (Японія) з давачем з частотою 2,5 МГц за стандартною

методикою (Воробйов А.С., Бутаєв Т.А., 1999). До обстеження було залучено 63 дитини з ЦД із задовільною ЕхоКГ візуалізацією, без тяжких супутніх захворювань, клапанного ураження серця й артеріальної гіпертензії.

Показники центральної гемодинаміки та стан кровонаповнення судин гомілок досліджували за даними відповідно інтегральної реографії та реовазографії гомілок, проведених за допомогою апарату УСРГ-01 та комплексу програмно-апаратного автоматизованого аналізу реограм CARDIO, розробленого ТОВ "Талекс" та Інститутом ПАГ АМН України.

Гемодинамічні порушення на рівні мікроциркуляторного русла досліджували методом капіляроскопії нігтьового ложа четвертого пальця лівої руки за допомогою капіляроскопа М 70-А за стандартною методикою. Для об'єктивізації оцінки виявлених змін мікроциркуляторного русла проводився підрахунок у балах судинного, внутрішньосудинного, периваскулярного та загального капіляроскопічного індексів (Філіпова Н.В. та ін., 2001).

З метою оцінки вегетативного гомеостазу використовували кардіоінтервалографію з кліноортостатичною пробою за допомогою апарата УСЕКГ-01 та комплексу програмно-апаратного автоматизованого аналізу ЕКГ CARDIO за загальноприйнятою методикою (Кубергер М.Б. та ін., 1985). Для діагностики діабетичної автономної нейропатії серця проводили тести серцево-судинних рефлексів (коефіцієнт 30:15 та ортостатичну пробу), рекомендовані конференцією в Сан-Антоніо з діабетичної нейропатії (1992). Артеріальний тиск вимірювали методом Короткова за стандартною методикою.

Загальний кальцій визначали за допомогою набору фірми PLIVA-Lachema a.s. для фотометричного визначення кальцію в сироватці крові. Іонізований кальцій вираховували за формулою Годорова (Шустов С.Б., Халімов Ю.Ш., 2001). Мінеральну щільність кісткової тканини оцінювали за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії поперекового відділу хребта на апараті фірми «Lunar Corp.» (США). Наявність остеопенії визначали за показником Age-Matched відповідно до рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я меж коливань мінеральної щільності кісткової тканини (Сміян С.І., Масик О.М., 2001).

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики (Пилипенко М.І. та ін., 2001) шляхом обчислення середнього арифметичного значення та його похибки ( $M \pm m$ ), критерію Стьюдента ( $t$ ), рівня значимості ( $p$ ), коефіцієнта лінійної кореляції ( $r$ ) та коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ) за допомогою програми електронних таблиць Excel версії 2003 року корпорації Microsoft на комп'ютері AMD Sempron 2500+.

Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 9 від 18. 02.2006 р.) засвідчено, що проведені наукові дослідження дітей відповідають етичним вимогам відповідно до наказу № 231 МОЗ України від 01.11.2001 р.



**Результати дослідження та їх обговорення.** Комплексний аналіз КІГ з КОП показав, що у 76,3 % дітей при ЦД розвивається вегетативна дисфункція, що збігається з даними інших дослідників (Зубкова С.Т., Музь В.А., 1999, Vinic A.I. та ін., 2003). При цьому дослідження залежності розвитку вегетативної дисфункції від віку хворих, статі, тривалості ЦД та якості компенсації у дітей нами проведене вперше.

Встановлено, що у дітей віком 8 – 10 років порушення вегетативного гомеостазу при ЦД розвивається у кожного другого хворого, тоді як після 11 років, тобто в період раннього пубертату, вегетативна дисфункція виникає достовірно частіше в 1,8 рази. Частота виникнення вегетативних порушень при ЦД не залежить ( $p > 0,05$ ) від статі й тривалості захворювання, проте змінюється їхній характер: прогресивно слабнуть парасимпатичні впливи та істотно підсилюється активність симпатичних впливів. На перевагу симпатикотонічної ланки ВНС з вираженим впливом адренергічних чинників на процеси регуляції при ЦД I типу також вказували інші дослідники у дітей (Зубкова С.Т., Музь В.А., 1999) та дорослих (Чернишова Т.Е., 2003).

Встановлено також, що в дітей з розвитком і поглибленням проявів периферичної полінейропатії наростає тахікардія ( $ЧСС = (91,7 \pm 5,4)$  проти  $(76,8 \pm 1,5)$  уд/хв,  $p < 0,01$ ), різко слабне активність парасимпатичних впливів ( $\Delta X = (0,08 \pm 0,01)$  проти  $(0,17 \pm 0,01)$  с,  $p < 0,001$ ) та посилюється симпатизація в організмі ( $АМ_0 = (38,1 \pm 9,1)$  проти  $(16,5 \pm 1,0)$  %,  $p < 0,05$ ) за даними КІГ, що може свідчити про трансформацію вегетативних порушень в автономну нейропатію.

На підставі проведених кардіоваскулярних тестів у п'яти (6,3 %) дітей нами діагностовано субклінічну ДАНС з парасимпатичною недостатністю. Наші дослідження підтверджують більшу інформативність коефіцієнта 30:15 (Казакова Л.В., 2000) для виявлення ДАНС у дітей, оскільки власне він характеризує стан парасимпатичної ланки ВНС. У 13 (16,3 %) дітей, незалежно від ВВТ, спостерігалася гіперсимпатикотонічна ВР; знижені компенсаторні можливості – у 10 дітей і у трьох хворих – неприйнятно високий рівень активації симпатичних впливів на серце при навантаженні, відсутність функціонального резерву, що загрожує стресовим пошкодженням тканин. Це свідчить про інертність парасимпатичної ланки ВНС, її неспроможність протистояти наростанню симпатизації в організмі. Оскільки кардіоваскулярні тести у цих хворих були в межах норми, ми вважали за доцільне віднести їх до групи ризику з виникнення ДАНС.

Аналіз результатів ІРГ показав, що у дітей з ЦД домінуючим (69,0 %) є гіперкінетичний тип ЦГ, який має компенсаторний характер: внаслідок збільшення УО, ХОК та зниження ЗПОС підвищується перфузійний тиск, притік крові до міокарда, мозку, нирок та інших органів в умовах їхньої гіпоксії та енергетичної недостатності (Зелінський Б.А., 1984). Проте з наростанням тривалості ЦД та погіршенням якості компенсації наростає частота гіпокінетичного типу (до 38,9 %), що збігається з даними літератури (Іванов Д.А. та ін., 2005).

Проведений кореляційний аналіз зв'язку між показниками ІРГ та КІГ дав нам змогу вперше дослідити залежність типу ЦГ від вегетативного гомеостазу при ЦД у дітей. Зокрема встановлено, що в діабетиків з тривалістю захворювання до одного року посилення тонуусу симпатичної ланки ВНС і напруженість адаптаційно-приспосувальних механізмів безпосередньо зумовлюють збільшення ЧСС ( $r=+0,49$ ,  $p<0,05$ ), ПССМ ( $r=+0,51$ ,  $p<0,05$ ), ХОК ( $r=+0,50$ ,  $p<0,05$ ) та зниження ЗПОС ( $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ). На проміжку від одного до п'яти років тривалості ЦД у дітей зберігається пряма залежність ЧСС від ВВТ ( $r=+0,55$ ,  $p<0,01$ ) та показників ІН ( $r=+0,62$ ,  $p<0,01$ ), КМ ( $r=+0,61$ ,  $p<0,01$ ) як у вихідному положенні, так і при навантаженні, й обернена залежність від ступеня ВЗД ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ). Разом з тим, напруженість адаптаційно-приспосувальних механізмів і ступінь активності симпатичної ВНС ведуть до зниження УІ ( $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ) і тенденції до зниження ПССМ ( $r=+0,20$ ,  $p>0,05$ ), ХОК ( $r=+0,17$ ,  $p>0,05$ ) та підвищення ЗПОС ( $r=+0,20$ ,  $p>0,05$ ), що може вказувати на ослаблення серцевого м'яза і неспроможність адекватно відповідати на стимулюючі впливи симпатичної ланки ВНС. Після п'яти років захворювання у дітей ЧСС тісно корелює з показниками КІГ ( $r=+0,70$ ,  $p<0,001$ ), проте утримується обернена залежність зменшення УІ при наростанні величин ІН ( $r=-0,33$ ,  $p<0,05$ ), КМ ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ), ПАПР ( $r=-0,51$ ,  $p<0,01$ ), ВПР ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ) і ВР ( $r=-0,36$ ,  $p<0,05$ ) в ортостазі, тенденція до зниження ПССМ, ХОК. Посилення симпатизації та напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів у цих хворих не стимулює ЦГ, а, навпаки, достовірно веде до розвитку гіпокінетичного типу гемодинаміки.

Тобто, в процесі безперервної гіперфункції міокарда виникає мобілізація енергетичних і структурних резервів міокардіоцитів з подальшим виснаженням та порушенням функції серця, і позитивний хронотропний та інотропний ефект симпатичної ВНС з компенсаторного перетворюється у деструктивний.

Враховуючи виявлені неоднорідні зміни в серці при індивідуальному аналізі результатів ЕхоКГ та доплерографії трансмітрального потоку крові у дітей з ЦД, всі хворі були розподілені на 4 групи (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ЕхоКГ у хворих на ЦД різних груп

Показник	Група				
	контрольна (n=30)	I (n=27)	II (n=22)	III (n=10)	IV (n=4)
Ve, м/с	0,787±0,005	0,769±0,007 к	0,743±0,016 к	0,862±0,019 к, I, II	0,955±0,025 к, I, II, III
Va, м/с	0,368±0,004	0,366±0,007	0,501±0,013 к, I, ,	0,406±0,027 <sup>II</sup>	0,318±0,013 к, I, II, III

Ve/Va	2,14±0,01	2,11±0,03	1,51±0,06 к <sup>I</sup> ,	2,20±0,14 <sup>II</sup>	3,03±0,13 к, I, II, III
IVRT, с	0,80±0,01	0,80±0,01	0,94±0,02 к <sup>I</sup> ,	0,78±0,02 <sup>II</sup>	0,65±0,04 к, I, II, III
Tdes, с	1,44±0,03	1,42±0,04	1,58±0,04 к <sup>I</sup> ,	1,36±0,05 <sup>II</sup>	1,03±0,08 к, I, II, III
ЧСС за хв	75,8±1,3	73,2±1,5	81,2±2,3 к <sup>I</sup> ,	83,4±2,4 <sup>к,I</sup>	94,0±2,5 I, II, III
ДЛП, мм	23,9±0,4	23,4±0,7	24,0±0,5	25,7±0,7 <sup>к,I</sup>	26,3±0,4 к, I, II
ТМШПД, мм	6,5±0,1	7,2±0,2 <sup>к</sup>	7,4 ±0,2 <sup>к</sup>	7,3±0,2 <sup>к</sup>	6,4±0,3 <sup>II,III</sup>
ТЗСЛШД, мм	6,9±0,1	7,1±0,2	7,5±0,2 <sup>к</sup>	7,4±0,4	6,8±0,2
КСРЛШ, мм	24,9±0,5	26,9±0,7 <sup>к</sup>	25,3±0,7	26,6±1,0	32,0±0,5 к, I, II, III
КДРЛШ, мм	40,6±0,8	42,9±1,0	39,8±0,9 <sup>I</sup>	40,4±1,2	42,3±0,5
КДРПШ, мм	15,2±0,3	14,0±0,6	14,5±0,4	14,5±0,9	14,8±0,4
КСО, мл	22,5±1,1	27,4±1,6 <sup>к</sup>	23,8±1,9	26,6±2,7	41,3±1,6 к, I, II, III
КДО, мл	73,4±3,2	84,1±4,5	70,5±3,9 <sup>I</sup>	72,5±5,2	79,5±2,6
УО, мл	50,8±2,2	56,7±3,0	46,7±2,5 <sup>I</sup>	45,5±3, <sup>I</sup>	38,3±2,1 к, I
УІ, мл/м <sup>2</sup>	38,3±0,8	42,0±1,0 <sup>к</sup>	35,3±1,1 к <sup>I</sup> ,	33,8±1,5 <sup>I</sup>	30,1±1,2 к, I, II
ХОК, л/хв	3,6 ±0,1	4,1±0,2 <sup>к</sup>	3,8±0,2	3,8±0,2	3,6±0,3
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	2,7±0,1	3,1±0,1 <sup>к</sup>	2,9±0,1	2,8±0,1	2,9±0,2
ФВ, %	68,9±0,7	67,7±0,7	66,4±1,3	62,1±1,6 <sup>к,I</sup>	48,3±1,6 к, I, II, III
ΔS, %	38,5±0,5	37,4±0,6	36,5±0,9	33,1±1,2 <sup>I</sup> к, I, II	24,5±0,6 к, I, II, III
Δр	0,332±0,002	0,333±0,003	0,376±0,006 к <sup>I</sup> ,	0,374±0,009 к <sup>I</sup> ,	0,315±0,002 к, I, II, III

Примітка. Достовірність різниці (<0,05—<0,001) показників з контрольною (к), першою (<sup>I</sup>), другою (<sup>II</sup>) та третьою (<sup>III</sup>) групами

У першу групу ввійшли 27 хворих без ознак ДДЛШ. У другу групу відібрано 22 хворих (34,9 %) з ознаками гіпертрофічного типу ДДЛШ, який свідчить про підвищений вклад передсердя у діастолічне наповнення ЛШ та порушення розслаблення міокарда в період діастолі, що підтверджується достовірно меншими КДРЛШ і КДО, УО та УІ порівняно з діабетиками першої групи, достовірно більшими ТМШПд і ТЗСЛШд порівняно з контрольною групою. Істотне підвищення показника  $\Delta p$  порівняно з першою групою вказує на внутрішньоміокардіальне напруження в діастолу.

Описані зміни слід розцінювати як початкові прояви ДМП. Оскільки морфометричні показники дітей другої групи, а також показники, які характеризують внутрішньосерцеву гемодинаміку і скоротливу здатність ЛШ, не різняться статистично від контрольної групи і не виходять за межі вікової норми (Воробйов А.С., Бутаєв Т., 1999), доцільно використовувати доплерографію як обов'язкове обстеження для виявлення ДДЛШ – доклінічної ознаки ДМП у дітей.

У третю групу ввійшло 10 (15,9 %) хворих з ознаками псевдонормального типу ДДЛШ. Усі вони мали достовірно підвищений показник  $V_e$ , а також нормальний або знижений показник  $V_a$ , нормальні або вкорочені IVRT і Tdes, що не вплинуло на загальну тенденцію групи. Достовірно вищим порівняно з контрольною та першою групами зберігається показник  $\Delta p$ , що вказує на жорсткість міокарда в період діастолі. Разом з тим, у цих дітей спостерігається тахікардія, розширення ЛП, зменшення УО (УІ), СІ. Також проявилось достовірне зниження скоротливої здатності ЛШ за показниками ФВ і  $\Delta S$  порівняно з контрольною групою та дітьми без ознак ДДЛШ. Проте вказані зміни не виходять за межі допустимої для дітей норми.

Лише у 4 (6,3 %) діабетиків з усіх обстежених, які склали четверту групу, виявлено рестриктивний тип ДДЛШ, що вказує на істотні порушення серцевої гемодинаміки. У цих дітей спостерігається дилатація лівих камер серця, що проявляється збільшенням КСРЛШ, КСО і зменшенням УО та УІ порівняно з попередніми групами обстежених дітей. Істотно знижується скоротлива функція ЛШ: показники ФВ та  $\Delta S$  достовірно менші порівняно з показниками усіх попередніх груп обстежених та допустимих меж норми.

Порівнявши дані ІРГ цих хворих, встановлено прогресивне зниження від першої до четвертої групи скоротливої здатності міокарда за показником ПССМ:  $(1,54 \pm 0,06)$ ,  $(1,45 \pm 0,13)$ ,  $(1,31 \pm 0,11)$ ,  $(1,02 \pm 0,13)$  Вт відповідно і наростання гіпокінетичного типу гемодинаміки у цих групах: 11,1; 13,6; 60,0; 100 %.

Виявлено, що у дітей першої групи у ВВТ (за даними КІГ) обидві ланки ВНС врівноважені у значної частини хворих (48,2 %). У подальшому в дітей з ДДЛШ симпатичні впливи на серцеву діяльність переважають, причому стрімко зростає частка гіперсимпатикотонії у ВВТ в усіх групах хворих: 14,8; 22,7; 60,0 і 75,0 % відповідно, що вказує на причинно-наслідкову залежність встановлення типу ДДЛШ від вегетативної інервації серця і підтверджено кореляційним аналізом

зв'язків між показниками КІГ та ЕхоКГ. Виявлено, що морфометричні (ДАо, ДЛП, ТМШПд, ТЗСЛШд, КСРЛШ, КДРЛШ, КДЛПШ) та об'ємні показники (КСО, КДО, УО, ХОК) при ЦД у дітей тісно корелюють з віком хворих ( $r=(+0,57) - (+0,65)$ ,  $p<0,01$ ) і не залежать від вегетативного гомеостазу ( $r=(+0,01) - (+0,22)$ ,  $p>0,05$ ), тоді як показники трансмітрального потоку крові більше залежать від вегетативної інервації, ніж від віку обстежених. Досить вагомо впливає ВНС на величини ФВ та  $\Delta S$  ( $r=(-0,34) - (-0,38)$ ,  $p<0,05$ ), тобто скоротлива здатність міокарда у дітей при ЦД слабне з посиленням симпатичної інервації, що вказує на деструктивний вплив останньої і підтверджує дані ІРГ.

При клінічному аналізі хворих із зазначених вище груп виявлено залежність розвитку типів ДДЛШ від тривалості захворювання у цих дітей, що підтверджено методами кореляційно-регресійного аналізу ( $r=+0,56$ ,  $p<0,01$ ). Встановлена також залежність типу ДДЛШ від якості компенсації і метаболічних процесів в організмі ( $r=+0,32$ ,  $p<0,01$ ), розвитку мікроангіопатії (за даними капіляроскопії) ( $r=+0,60$ ,  $p<0,001$ ), полінейропатії ( $r=+0,49$ ,  $p<0,01$ ) і катаракти ( $r=+0,53$ ,  $p<0,01$ ).

Аналізуючи скарги хворих і дані клінічного обстеження, нами встановлено достовірне наростання тахікардії, розширення перкуторних меж серця у дітей IV групи, тенденцію до збільшення частоти скарг на слабкість, втомлюваність, задишку при навантаженні. Результати ЕКГ статистично не різняться між групами хворих за винятком дихальної аритмії, притаманой діабетикам без ознак ДДЛШ, а в усіх дітей з рестриктивним типом ДДЛШ ритм серця стає ригідним, що підтверджує ослаблення вагусних впливів на серце у цих хворих.

Отже, комплексне клініко-інструментальне обстеження з паралельною оцінкою діастолічної та систолічної функцій серця, параметрів ЦГ за даними ЕхоКГ та ІРГ, а також показників вегетативного гомеостазу у дітей з ЦД показало, що ДМП має різний ступінь вираженості. Це дало нам можливість виділити три стадії розвитку ДМП у дітей та вперше обґрунтувати критерії їх діагностики.

Досліджена роль вегетативних порушень у патогенезі інших судинних ускладнень ЦД у дітей. За даними капіляроскопії нігтьового ложа ознаки мікроангіопатії діагностовано у 66 (82,5 %) хворих: доклінічної стадії – у 48,8 % і функціональної – у 33,7 % хворих. Результати кореляційного аналізу свідчать, що характер і тяжкість мікроциркуляторних порушень досить тісно корелюють зі ступенем активності симпатичної ланки ВНС (за показниками АМо ( $r=(+0,41) - (+0,51)$ ,  $p<0,01$ ), ПАПР ( $r=(+0,40) - (+0,53)$ ,  $p<0,01$ ), ВПР ( $r=(+0,38) - (+0,50)$ ,  $p<0,01$ )) та напруженістю адаптаційно-компенсаторних механізмів (за показником ІН ( $r=(+0,32) - (+0,47)$ ),  $p<0,01$ ). Загалом у дітей без МАП та з I стадією МАП домінує у вихідному вегетативному тонусі ейтонія (42,9 % і 44,7 % відповідно), а у хворих з II стадією з переважанням вазоспазму та веностазу – гіперсимпатикотонія (42,1 % та 66,7 % відповідно).

На підставі комплексного аналізу даних об'єктивного обстеження хворих та РВГ діабетичну ангіопатію судин нижніх кінцівок діагностовано у 53 (69,7 %) дітей: доклінічної стадії – у 59,2 % і функціональної – у 10,5 % хворих. З'ясовано, що прояви ДАНК у дітей поглиблюються з наростанням в організмі вегетативних порушень. Кореляційний аналіз зв'язку показників КІГ та РВГ гомілок показав, що з наростанням симпатикотонії у ВВТ (за показниками АМо, ПАПР і ВПР) у дітей з ЦД знижується венозний відтік ( $r=(-0,41) - (-0,51)$ ,  $p<0,05-0,01$ ), підвищується тонус дрібних судин ( $r=(+0,33)-(+0,41)$ ,  $p<0,01$ ), подовжується період повільного наповнення ( $r=(-0,32)-(-0,39)$ ,  $p<0,01$ ), зменшується середня швидкість повільного наповнення ( $r=(-0,29)-(-0,35)$ ,  $p<0,05-0,01$ ). Тонус артерій розподілу достовірно не змінюється від вегетативних зрушень. Описані зміни підтверджені й кореляційно-регресійним аналізом. Подібну закономірність було простежено за результатами оклюзійної венозної плетизмографії гомілок у підлітків (Музь В.А., Зубкова С.Т., 2001). Загалом у більшості дітей без ДАНК (56,5 %) у ВВТ обидві ланки ВНС врівноважені, а з I і II стадією ДАНК – переважають симпатикотонічні впливи (55,6 % і 75,0 % відповідно).

Нами проведені дослідження порушень кальцієвого обміну при ЦД у дітей і його ролі у розвитку кардіоваскулярних ускладнень. У більшості хворих спостерігався негативний кальцієвий баланс. У середньому рівень  $Ca^{2+}$  в сироватці крові у дітей з ЦД був достовірно нижчим порівняно з дітьми контрольної групи ( $0,82\pm 0,02$ ) і ( $1,01\pm 0,01$ ) ммоль/л відповідно, ( $p<0,001$ ), так само, як і концентрація Ca ( $2,13\pm 0,04$ ) та ( $2,53\pm 0,02$ ) ммоль/л в контролі, ( $p<0,001$ ). При індивідуальному аналізі у 38 (63,3 %) хворих за величиною  $Ca^{2+}$  ( $\leq 0,85$  ммоль/л) діагностовано гіпокальціємію. Ознаки діабетичної остеопатії діагностовано у 60,8 % хворих, при цьому остеопенію I ступеня виявлено у 17,7 % хворих, II ступеня – у 13,7 %, III ступеня – у 7,8 % та остеопороз – у 21,6 %. З наростанням остеопенічних змін, спостерігається тенденція до поглиблення гіпокальціємії при ЦД, що збігається з даними інших дослідників (Косарева О.В., 2003, Сміян І.С., Сахарова І.Є., 2002).

Результати кореляційно-регресійного аналізу свідчать, що з наростанням гіпокальціємії знижується УО ( $r=+0,48$ ,  $p<0,001$ ), ХОК ( $r=+0,50$ ,  $p<0,001$ ), зменшується КДО ( $r=+0,44$ ,  $p<0,001$ ) та посилюється внутрішньоміокардіальне напруження ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ), тобто порушується розслаблення міокарда. Спостерігається також пряма кореляція між остеопатією і ДМП у цих дітей ( $r=+0,35$ ,  $p<0,05$ ).

За даними реовазографії гомілок встановлено кореляційні зв'язки між рівнем  $Ca^{2+}$  та показником тону артерій опору ( $r=-0,36$ ,  $p<0,05$ ), середньою швидкістю повільного наповнення ( $r=+0,39$ ,  $p<0,05$ ), показником тону артерій розподілу ( $r=-0,32$ ,  $p=0,05$ ) і максимальною швидкістю швидкого наповнення ( $r=+0,36$ ,  $p<0,05$ ), що свідчить про підвищення тону артерій різного калібру при наростанні гіпокальціємії в крові. Кореляційно-регресійний аналіз показав

залежність мікроциркуляторних порушень від рівня  $\text{Ca}^{2+}$  в крові, а саме: наростання ЗКІ при поглибленні гіпокальціємії ( $R^2=0,59$ ,  $R^2_{\text{критич.}}=0,444$ ).

Розподіливши усіх хворих на три групи залежно від наявності й тяжкості кардіоваскулярних ускладнень та проаналізувавши результати інструментальних обстежень у цих хворих, нами встановлено, що діти з важкими ускладненнями дещо старші, тривалість ЦД значно більша порівняно з дітьми I та II груп, вдвічі рідше у них зустрічається ейтонія у ВВТ та втричі частіше – гіперсимпатикотонія. У третини хворих III групи ВР – асимпатикотонічна ( $(27,8\pm 10,6)$  проти  $(5,8\pm 4,0)$  % хворих II групи  $p<0,001$ ), у них рідше зустрічається нормальна ВР ( $(48,5\pm 8,4)$  та  $(16,7\pm 8,8)$  % відповідно,  $p<0,01$ ). Спостерігається також тенденція до наростання частоти недостатнього ВЗД при важких ускладненнях порівняно з іншими групами хворих. Остеопороз частіше ( $(38,9\pm 11,5)$  %) зустрічається у дітей з важкими ускладненнями, ніж у хворих з помірними ( $(8,6\pm 4,7)$  %,  $p<0,001$ ) кардіоваскулярними ускладненнями. Простежується тенденція до зниження концентрації загального та іонізованого кальцію в сироватці крові з наростанням тяжкості ускладнень.

Виходячи з наведеного вище, можна сказати, що порушення кальцієвого обміну в організмі дітей при ЦД і напруження вегетативного гомеостазу є взаємопов'язаними, негативно впливають на функціонування всієї серцево-судинної системи і відіграють важливу роль у розвитку ангіопатій та ДМП.

На підставі проведених досліджень нами запропоновано застосовувати для лікування ДМП у дітей кардіопротектори, як протидію деструктивному впливу на міокард надмірної симпатичної інервації, та інгібітори альдоредуктази. Відомо, що останні запобігають внутрішньоклітинному нагромадженню сорбітолу, але не впливають на виведення чи нейтралізацію вже утвореного (Єфімов А.С. та ін., 2002), а отже, більш ефективні саме з профілактичною метою. Проводилася терапія мілдронатом в дозі 8 – 10 мг/кг на добу в два прийоми та ізодибутотом дітям 9 – 12 років у дозі 0,5 г двічі на день і дітям старшим 12 років у дозі 0,5 г тричі на день перед їдою загальним курсом чотири тижні. Повторні курси двічі на рік з перервою на три місяці. Крім цього, усі діти отримували постійну інсулінотерапію препаратами Актрапід НМ і Протафан НМ фірми Ново Нордск (Данія) в традиційному або базис-болусному режимі.

Для апробації запропонованої схеми лікування було обстежено 26 дітей, які мали ознаки ДМП. В основну групу (А) відібрано 16 дітей, які поряд з базовою інсулінотерапією отримували комбінацію вказаних препаратів. У групу порівняння (Б) увійшло 10 дітей, які отримували виключно інсулін. Групи дітей не різнилися за віком, тривалістю ЦД, концентрацією гліколізованого гемоглобіну та потребою в добовій дозі екзогенного інсуліну. Якість компенсації метаболічних порушень залишалася стабільною протягом усього періоду спостереження. Потреби в корекції дози інсуліну під час лікування не виникало. Хворі добре переносили призначені меди-

каменти, побічних проявів терапії вказаними дозами препаратів не зафіксовано. Ефективність застосованої терапії оцінювали за результатами клінічного та інструментального обстеження. Після проведеного лікування спостерігалось покращання самопочуття хворих, зменшення скарг та обмінних порушень на ЕКГ.

За даними ЕхоКГ у 68,8 % хворих після проведеного лікування відбулася нормалізація діастолічної функції ЛШ, про що свідчить збільшення КДО ((79,1±2,9) проти (68,7±4,02) мл до лікування,  $p < 0,05$ ), нормалізація швидкісних параметрів ТМПК ( $V_a$ , IVRT) та величини внутрішньоміокардіального напруження ((0,334±0,005) проти (0,358±0,007) відповідно,  $p < 0,05$ ). Істотно зріс УО ((52,9±2,7) проти (44,9±2,9) мл, відповідно,  $p < 0,05$ ), зафіксована також тенденція до посилення скоротливої здатності ЛШ (за показниками ФВ та  $\Delta S$ ).

У хворих групи Б явище діастолічної ригідності дещо посилювалося, що проявилось зростанням  $V_a$  ((0,472±0,019) та (0,415±0,027) м/с,  $p < 0,01$ ), зростанням КСРЛШ ((28,0±1,0) та (24,6±0,8) мм,  $p < 0,05$ ) порівняно з первинним обстеженням та групою контролю на тлі підвищеного внутрішньоміокардіального напруження (0,348±0,008). Ці зміни вказують на посилений вклад передсердь у діастолічне наповнення ЛШ та порушення розслаблення міокарда. Спостерігалась тенденція до погіршення скоротливої здатності ЛШ (за ФВ і  $\Delta S$ ) у динаміці, особливо з групою контролю.

За даними ІРГ у хворих основної групи після лікування простежено збільшення УО (з (42,5±3,6) до (55,8±2,61) мл,  $p < 0,05$ ) та ХОК (з (33,7±1,8) до (39,8±3,3) л/хв,  $p < 0,05$ ), а також тенденцію до зниження величин ЗПОС (з (2030±183) до (1478±89) (дин·с)/см<sup>-5</sup>,  $p > 0,05$ ), що характерно для гіперкінетичного типу ЦГ. Відмічено нормалізацію величини ПССМ у цих хворих ((1,44±0,17) та (1,69±0,13) Вт відповідно,  $p > 0,05$ ). У групі порівняння достовірних зрушень у показниках ЦГ не спостерігалось, за винятком тенденції до зниження ПССМ ((1,23±0,14) та (1,20±0,12) Вт,  $p > 0,05$ ).

Після проведеного лікування, за даними РВГ, спостерігалась статистично достовірна ( $p < 0,01$ ) динаміка низки показників, які свідчать про зниження тону судин дрібного калібру, підвищення кровонаповнення судин крупного калібру, нормалізацію венозного відтоку в нижніх кінцівках, що зумовлене як покращанням функціональної здатності міокарда у цих дітей, так і безпосереднім впливом на судини призначених препаратів. У групі Б достовірної різниці між цими показниками при первинному і повторному обстеженні не зафіксовано.

У дітей групи А після лікування зменшився загальнокапіляроскопічний індекс ((13,8±1,3) проти (10,7±0,9) балів,  $p > 0,05$ ). Після терапії калібр мікросудин ставав рівномірнішим, зменшувалася звивистість бранш і кількість мікроаневризм, проявлялося більше рядів капілярів, кровотік у них пришвидшувався, покращувалася загальна видимість. При цьому у хворих групи порівняння в динаміці значних змін мікроциркуляторного русла не встановлено.



При контрольному дослідженні у вегетативному гомеостазі після лікування в середньому по групі А істотних достовірних зрушень не відбулося, хоча намітилася тенденція до ослаблення симпатизації більш явно в ортостазі. У групі порівняння при монотерапії інсуліном вегетативні порушення чітко прогресують. Статистично достовірно підвищилися ЧСС (на 24 %), показник АМо (на 57 %) з одночасним зниженням показника  $\Delta X$  (на 60 %), що вказує на переважання впливів симпатичної ланки ВНС та ослаблення вагусних впливів на серцеву діяльність. Показник ПАПР зріс на 84 %, а ВПР – вдвічі, що також засвідчує ослаблення активності *n. vagus*. І як результат описаних зрушень – виражене напруження регуляторних механізмів організму вже у вихідному положенні: ІН збільшився в 4,7 рази. При навантаженні дисбаланс ланок ВНС проявився ще більше. Стабілізацію вегетативного гомеостазу з деякою тенденцією до покращання після проведеного лікування також можна розцінити як позитивний вплив цих засобів.

Нами спостерігалось зменшення скарг на затерпання та оніміння рук і ніг, підвищення поверхневої чутливості, нормалізація рефлексів у дітей з початковими проявами периферичної полінейропатії і регресування часткового помутніння кристалика у хворих після проведеної терапії мілдронатом та ізодибутотом.

Таким чином, проведені нами дослідження довели, що призначення метаболічних препаратів (мілдронату та ізодибуту) у дітей з початковими проявами ДМП на тлі базової інсулінотерапії позитивно впливає на функціонування серцево-судинної системи: сприяє нормалізації діастолічної функції ЛШ та покращанню периферичної гемодинаміки. Встановлено також тенденцію до регресування ознак вегетативних порушень, периферичної полінейропатії та катаракти у цих хворих. Все це дає підстави надавати перевагу вказаним препаратам у виборі схеми лікування хворих з поєднаними ускладненнями ЦД з огляду на спільні ланки патогенезу останніх.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі: удосконалення діагностики кардіоваскулярних ускладнень ЦД I типу у дітей шляхом комплексного клініко-інструментального обстеження й доповнення схеми їх лікування метаболічними препаратами (мілдронатом та ізодибутотом) для запобігання формуванню і прогресуванню діабетичних ускладнень з боку серцево-судинної системи.

1. Комплексний аналіз результатів кардіоінтервалографії з кліноортостатичною пробою показав, що у 76,3 % дітей при ЦД розвивається вегетативна дисфункція, яка вдвічі частіше зустрічається у дітей пубертатного віку і не залежить від статі й тривалості захворювання. З наростанням декомпенсації метаболізму і тривалості ЦД I типу у дітей змінюється характер вегетативних порушень: прогресивно слабнуть парасимпатичні впливи й істотно підсилюється

активність симпатичних впливів, що вносить свій вклад у розвиток міокардіопатії та порушення периферичної гемодинаміки у дітей при доклінічній та функціональній стадіях мікроангіопатії та ангіопатії нижніх кінцівок.

2. Встановлений чіткий взаємозв'язок показників вегетативного гомеостазу з проявами діабетичної периферичної полінейропатії у дітей: з прогресуванням останньої наростає тахікардія, різко слабнуть парасимпатичні та посилюються симпатичні впливи, зростає напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів, що свідчить про трансформацію функціональних вегетативних порушень в автономну нейропатію. На підставі проведених кардіоваскулярних тестів (ортостатичний тест і коефіцієнт 30:15) та кардіоінтервалографії в ортостазі у 6,3 % дітей діагностовано субклінічну діабетичну автономну нейропатію серця з парасимпатичною недостатністю, а 16,3 % дітей становлять групу ризику з виникнення цього ускладнення.

3. У дітей з ЦД I типу домінуючим (46,0 %) є гіперкінетичний тип центральної гемодинаміки. З наростанням тривалості захворювання (понад 5 років) і погіршенням якості компенсації метаболічних процесів при постійній стимуляції серця симпатичними впливами виникає поступове виснаження і порушення функції міокарда з розвитком гіпокінетичного типу центральної гемодинаміки (у 38,9 % дітей) та зниженням потужності скорочення серцевого м'яза.

4. На підставі комплексного інструментального обстеження дітей з ЦД I типу (ехокардіографії з доплерографією трансмітрального потоку, інтегральної реографії та кардіоінтервалографії з кліноортостатичною пробою) виділено три стадії розвитку міокардіопатії у дітей. Перші дві стадії, відповідно до розроблених нами критеріїв, можна діагностувати лише із застосуванням інструментальних методів. Аналіз клінічних та електрокардіографічних даних у визначенні стадії розвитку діабетичної міокардіопатії у дітей має додаткове значення.

5. Порушення периферичної гемодинаміки при доклінічній та функціональній стадіях мікроангіопатії та ангіопатії нижніх кінцівок корелюють з наростанням негативного кальцієвого балансу. Встановлено, що остеопороз частіше зустрічається у дітей з важкими кардіоваскулярними ускладненнями (38,9 %), ніж у хворих з помірними ускладненнями (8,6 %).

6. Призначення метаболічних препаратів (мілдронату та ізодибуту) у дітей з діабетичною міокардіопатією на тлі базової інсулінотерапії позитивно впливає на функціонування серцево-судинної системи загалом, а саме: сприяє нормалізації діастолічної функції лівого шлуночка та посиленню скоротливої здатності міокарда, переходу до гіперкінетичного типу центральної гемодинаміки й покращанню периферичної гемодинаміки. Після проведеної метаболічної терапії стабілізуються з тенденцією до регресування вегетативні порушення, зменшуються клінічні прояви периферичної полінейропатії та початкове помутніння кришталика.

7. Мілдронат та ізодибут доцільно включати в схему лікування діабетичної міокардіопатії, особливо у дітей з поєднаними ускладненнями ЦД з огляду на спільні ланки патогенезу останніх.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. З метою ранньої діагностики діабетичної міокардіопатії у дітей рекомендовано проводити комплексне клініко-інструментальне обстеження з оцінкою діастолічної та систолічної функцій лівого шлуночка за даними ехокардіографії і доплерографії трансмітрального потоку крові; показників центральної гемодинаміки за даними інтегральної реографії та вегетативного гомеостазу за результатами кардіоінтервалографії з кліноортостатичною пробою.

2. Оцінку стадії розвитку діабетичної міокардіопатії у дітей рекомендовано проводити за такими критеріями:

I стадія – підвищене внутрішньоміокардіальне напруження ( $\Delta p=0,376\pm 0,006$ ), гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка (за даними трансмітрального потоку крові), гіперкінетичний тип центральної гемодинаміки, потужність скорочення серцевого м'яза (за даними інтегральної реографії) в межах норми ( $(1,45\pm 0,13)$  Вт), зустрічаються всі типи вихідного вегетативного тонусу (за даними кардіоінтервалографії), у 54,0 % діагностується мікроангіопатія різної локалізації;

II стадія – тахікардія, дилатація лівого передсердя, жорсткість міокарда в діастолу ( $\Delta p=0,374\pm 0,009$ ), псевдонормальний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка, гіпокінетичний (40 %) або гіперкінетичний (60 %) типи гемодинаміки, потужність скорочення серцевого м'яза знижена ( $(1,31\pm 0,11)$  Вт), переважно гіперсимпатикотонія у вихідному вегетативному тонусі, у 20 % хворих діагностується діабетична автономна нейропатія серця та у 60 % – мікроангіопатія різної локалізації;

III стадія – тахікардія, розширення перкуторних меж серця, розширення лівих порожнин серця (за даними ехокардіографії), зниження скоротливої здатності міокарда ( $ФВ<50\%$ ,  $\Delta S<30\%$ ), рестриктивний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка, гіпокінетичний тип гемодинаміки, істотно знижена потужність скорочення серцевого м'яза ( $(1,02\pm 0,13)$  Вт), гіперсимпатикотонія у вихідному вегетативному тонусі, у 100 % хворих діагностується діабетична автономна нейропатія серця та мікроангіопатія різної локалізації.

3. У комплексному обстеженні дітей, хворих на ЦД I типу, слід проводити оцінку показників вегетативного гомеостазу за даними кардіоінтервалографії з кліноортостатичною пробою та кальцієвого обміну (концентрації загального й іонізованого кальцію у сироватці крові та мінералізації кісткової тканини) як додаткових критеріїв ступеня тяжкості кардіоваскулярних ускладнень.

4. У комплексному лікуванні ранніх проявів діабетичної міокардіопатії у дітей рекомендуємо застосовувати поєднання двох метаболічних препаратів: мілдронату в дозі 8 – 10 мг/кг на добу в два прийоми та ізодибуту дітям 9 – 12 років у дозі 0,5 г двічі на день і дітям старшим 12 років у дозі 0,5 г тричі на день перед їдою загальним курсом чотири тижні. Повторні курси – двічі на рік з перервою на три місяці.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сміян І.С., Фурдела В.Б. Взаємозв'язок кардіоваскулярних ускладнень цукрового діабету з кальцієвим гомеостазом у дітей // Педіатрія, акушество та гінекологія. – 2003. – №5. – С. 38–40. *(Зібрала й систематизувала матеріал, проаналізувала результати дослідження, підготувала статтю до друку).*

2. Фурдела В.Б. Структура діабетичних кардіоваскулярних ускладнень у дітей // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – №1. – С. 54–56.

3. Фурдела В.Б. Оцінка ефективності комбінованого призначення мілдронату та ізодибуту в дітей з початковими проявами діабетичної міокардіопатії // Практична медицина. – 2005. – №3 (том XI). – С. 77–81.

4. Фурдела В.Б. Ультразвукова діагностика діабетичної міокардіопатії у дітей // Перинатологія та педіатрія. – 2006. – №1. – С. 71–79.

5. Кіндрацька В.Б. Стан серцево-судинної системи при цукровому діабеті у дітей // Тези доп. 5-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 47.

6. Кіндрацька В.Б. Особливості вегетативного гомеостазу у дітей з цукровим діабетом // Тези доп. 6-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 62.

7. Кіндрацька В.Б. Можливості функціональних методів дослідження в діагностиці діабетичних кардіальних ускладнень у дітей // Зб. наук. праць XLV підсумкової (міжрегіональної) науково-практичної конференції «Здобутки клінічної і експериментальної медицини». – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 105.

8. Сміян І.С., Кіндрацька В.Б. Стан вегетативної нервової системи при цукровому діабеті у дітей // Тези доп. 1-ї Міжнародної конференції «Аналіз варіабельності ритму серця в клінічній практиці». – Київ: Вид-во Ін-ту геронтології, 2002. – С. 106–107. *(Дослідила й статистично обробила отримані результати, написала тези).*

9. Сміян І.С., Кіндрацька В.Б. Оцінка функціонування серцево-судинної системи у дітей з інсулінзалежним цукровим діабетом / Матер. всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання

дитячої кардіоревматології» // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2002. – Т.8, №1. – С. 27. *(Дослідила й статистично обробила отримані результати, написала тези).*

10. Фурдела В.Б. Особливості центральної гемодинаміки у дітей з цукровим діабетом // Тези доп. IV Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка Володимира Веніаміновича Фролькіса. – Київ, 2003. – С. 58.

11. Фурдела В.Б. Прояви діабетичної міокардіопатії у дітей // Матер. 8-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених, приуроченого до 150-ліття від дня народження І. Я. Горбачевського. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 100.

## АНОТАЦІЯ

**Фурдела В.Б.** Кардіоваскулярні ускладнення цукрового діабету у дітей та їх медикаментозна корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, 2006.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики кардіоваскулярних ускладнень цукрового діабету у дітей та розробленню їх медикаментозної корекції.

На основі комплексного клініко-інструментального обстеження у 76,3 % хворих виявлено вегетативну дисфункцію з посиленням активності симпатичної інервації серцевої діяльності, простежено стадійний перебіг діабетичної міокардіопатії. У 57 % хворих на підставі доплерокардіографії трансмітрального потоку крові діагностовано діастолічну дисфункцію лівого шлуночка як ранню доклінічну ознаку діабетичного ураження серця. Запропоновано діагностичні критерії трьох стадій розвитку діабетичної міокардіопатії у дітей.

Встановлено закономірне наростання симпатикотонічних впливів, гіпокальціємії та остеопенії з поглибленням кардіоваскулярних ускладнень. Розроблено ефективну схему патогенетичної терапії діабетичної міокардіопатії у дітей. Рекомендовано застосовувати поєднання метаболічних препаратів (мілдронату та ізодибуту) в комплексному лікуванні діабетичної міокардіопатії в дітей у комбінації з іншими діабетичними ускладненнями.

**Ключові слова:** діти, інсулінзалежний цукровий діабет, кардіоваскулярні ускладнення, медикаментозна корекція.

## АННОТАЦІЯ

**Фурдела В.Б.** Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета у детей и их медикаментозная коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Тернополь, 2006.

Диссертация посвящена усовершенствованию ранней доклинической диагностики диабетической миокардиопатии у детей школьного возраста, выяснению роли вегетативных нарушений и кальциевого обмена в развитии кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета I типа у детей и улучшению их медикаментозной коррекции.

На основании клинического обследования и результатов кардиоинтервалографии с клиноортостатической пробой установлено, что в 76,3 % детей, больных сахарным диабетом I типа, диагностируются вегетативные нарушения, которые чаще возникают у детей пубертатного возраста независимо от пола больных и длительности заболевания. С ухудшением компенсации метаболизма и нарастанием длительности диабета у детей изменяется характер вегетативных нарушений: прогрессивно ослабевают парасимпатические влияния и существенно усиливается симпатoadреналовая активность. Показано, что нарастание симпатикотонии при сахарном диабете у детей предопределяет ухудшение расслабления и сокращения миокарда, переход к гипокинетическому типу гемодинамики, прогрессирование микроциркуляторных изменений по данным капилляроскопии ногтевого ложа, а также повышение тонуса сосудов мелкого калибра на основании данных реовазографии голени.

Установлено, что с прогрессированием диабетической периферической полинейропатии у детей нарастает тахикардия, резко ослабевают парасимпатические и возрастают симпатические влияния, что свидетельствует о трансформации функциональных вегетативных нарушений в автономную нейропатию. На основании сердечно-сосудистых тестов (коэффициент 30:15 и ортотест), а также кардиоинтервалографии в ортостазе у 6,3 % детей диагностировано субклиническую диабетическую автономную нейропатию сердца, 16,3 % пациентов составляют группу риска по возникновению этого осложнения.

У детей с сахарным диабетом I типа доминирует (46,0 %) гиперкинетический тип центральной гемодинамики. С нарастанием длительности заболевания (более 5 лет) и ухудшением метаболических процессов в организме при постоянной стимуляции сердца симпатическими влияниями возникает постепенное истощение и нарушение функции миокарда с развитием гипокинетического типа центральной гемодинамики (у 38,9 % больных) и снижение мощности сокращения сердечной мышцы.

На основании данных углубленного клинико-инструментального обследования детей с сахарным диабетом I типа, которое включало в себя оценку вегетативного гомеостаза, показателей

центральной гемодинамики, систолической и диастолической функций сердца, выделено и обосновано критерии трёх стадий развития диабетической миокардиопатии у детей. Первые две стадии можно диагностировать только на основании инструментальных методов. Анализ клинических и электрокардиографических данных при установлении стадии развития диабетической миокардиопатии у детей имеет только вспомогательный характер.

Эти данные обуславливают необходимость проведения прицельного обследования больных детей, что позволит своевременно диагностировать у них диабетическое поражение сердца.

Нарушения периферической гемодинамики при доклинической и функциональной стадиях микроангиопатии и ангиопатии нижних конечностей, а также развитие диастолической дисфункции левого желудочка коррелируют с возрастанием гипокальциемии. Установлено, что остеопороз чаще встречается у детей с тяжёлыми кардиоваскулярными осложнениями (38,9 %), чем у больных с умеренными осложнениями (8,6 %).

Разработано эффективную схему патогенетической терапии (совместного применения милдроната и изодибута) у детей с диабетической миокардиопатией. Метаболическая терапия способствует нормализации диастолической функции, повышению сократительной функции миокарда, переходу к гиперкинетическому типу центральной гемодинамики и улучшению периферической гемодинамики. На фоне метаболической терапии стабилизируются с тенденцией к регрессу вегетативные нарушения, уменьшаются клинические симптомы периферической полинейропатии и начальное помутнение хрусталика. Полученные результаты позволяют рекомендовать апробированную схему лечения в педиатрическую практику.

Рекомендовано применять милдронат и изодибут для комплексного лечения диабетической миокардиопатии у детей, особенно в сочетании последней с другими диабетическими осложнениями.

**Ключевые слова:** дети, инсулинзависимый сахарный диабет, кардиоваскулярные осложнения, медикаментозная коррекция.

## ANNOTATION

**Furdela V.B.** Cardiovascular complications of diabetes mellitus in children and it's medicamentous correction. – Manuskript.

Thesis for a scientific degree of candidate of medical sciences by speciality 14.01.10 – pediatrics. – I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, 2006.

Thesis is devoted to improvement of diagnostics cardiovascular complications of diabetes mellitus in children and elaboration of their medicamentous correction. The vegetative dysfunction with intensification of the sympathetic innervation heart's activity has been found in 76,3 % of the patients.

Diastolic dysfunction of the left ventricle as early preclinical syndrom of the heart complication has been found in 57 % of the patients whis the doppler echocardiography of transmitral blood flow. The three stages' diagnostic criteria of the diabetic cardiomyopathy in children has been proposed. Increase of the sympathetic activity, the low calcium level in the blood and osteopenia with cardiovascular complications has been established. For the treatment of early preclinical symptom of the diabetic cardiomyopathy in children together with other diabetic complications apply a combination of metabolic drags (mildronat and isodibut) in complex treatment diabetic cardiomyopathy in children has been recommended.

**Key words:** childrens, insulin dependet diabets, cardiovascular complications, medicamentous correction.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВВТ – вихідний вегетативний тонус
- ВД – вегетативна дисфункція
- ВЗД – вегетативне забезпечення діяльності
- ВНС – вегетативна нервова система
- ВПР – вегетативний показник ритму
- ВР – вегетативна реактивність
- ДАНК – діабетична ангіопатія нижніх кінцівок
- ДАНС – діабетична автономна нейропатія серця
- ДДЛШ – діастолічна дисфункція лівого шлуночка
- ДМП – діабетична міокардіопатія
- ЕКГ – електрокардіографія
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ЗПОС – загальний периферичний опір судин
- ІН – індекс напруження
- КІГ – кардіоінтервалографія
- КМ – коефіцієнт монотонності
- КОП – кліноортостатична проба
- КДО – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка
- КДРЛШ – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка
- КДРПШ – кінцеводіастолічний розмір правого шлуночка
- КСО – кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка
- КСРЛШ – кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка
- ЛП – ліве передсердя



ЛШ – лівий шлуночок

МАП – мікроангіопатія

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової системи

ПАПР – показник адекватності процесів регуляції

ПССМ – потужність скорочення серцевого м'яза

СІ – серцевий індекс

ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу

ТМПК – трансмітральний потік крові

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу

УІ – ударний індекс

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ХОК – хвилинний об'єм крові

ЦД – цукровий діабет

ЦГ – центральна гемодинаміка

АМо – амплітуда моди

Са – кальцій загальний

Ca<sup>2+</sup> – іонізований кальцій

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення

Мо – мода

Δр – внутрішньоміокардіальне напруження

ΔS – фракція вкорочення

Tdes – час сповільнення потоку крові в період діастолічного наповнення

Va – швидкість пізнього діастолічного наповнення

Ve – швидкість раннього діастолічного наповнення

ΔX – варіаційний розмах