



5545130835412922

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СПІЛЬНИК МАРГАРИТА СЕРГІЇВНА

УДК 616.718.7+616.728.5]-007.248-02:616.379-008.64]-053.2-037-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ
ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ ТА ЇЇ РОЛЬ В ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
I ТИПУ У ДІТЕЙ

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

_____ М.С. Спільник

Науковий керівник: **Леженко Геннадій Олександрович**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2026



АНОТАЦІЯ

Спільник М.С. Предиктори розвитку діабетичної периферичної полінейропатії та її роль в перебігу цукрового діабету I типу у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я) – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та прогнозування розвитку діабетичної периферичної полінейропатії на підставі визначення предикторів її виникнення, особливостей клінічного перебігу та патогенетичних механізмів її розвитку у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

В дисертаційній роботі наведені дані власних досліджень 103 дітей (загальноклінічні, лабораторно-біохімічні, функціональні, імуноферментні, статистичні методи дослідження), хворих на цукровий діабет 1 типу віком від 10 років до 17 років 11 місяців 29 днів (основна група) та 34 умовно здорових дітей без порушень вуглеводного обміну (контрольна група), репрезентативних за віком і статтю по відношенню до основної групи.

Розподіл дітей в основній групі відбувався за тривалістю перебігу цукрового діабету: 1 група (64 дитини, середній вік $12,98 \pm 0,31$ років) – пацієнти з тривалістю захворювання до 5 років, 2 група (39 дітей, середній вік $14,54 \pm 0,32$ років) – пацієнти з тривалістю цукрового діабету 1 типу 5 та більше років.

За результатами проведеного клінічного обстеження встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, при збільшенні тривалості захворювання та погіршенні стану глікемічного контролю частота реєстрації неврологічних порушень зростала. Найчастішими видами неврологічних



порушень у хворих на цукровий діабет дітей були порушення сенсорної чутливості (35,5%) та зниження рефлексів з нижніх кінцівок (30,6%). Доведено, що в якості скринінгових методів діагностики діабетичної периферичної полінейропатії у дітей необхідно для використання двох шкал - Шкали клінічного неврологічного обстеження (CNE) та Модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії.

Діабетичну периферичну полінейропатію (ДПН) було діагностовано у 53 (51,4%) дітей, хворих на ЦД 1 типу, в тому числі у 45,3% дітей 1 групи та 61,5% дітей 2 групи, серед яких 24,5% дітей мали асимптоматичну ДПН, що потребує проведення скринінгу даного ускладнення, незалежно від наявності скарг, починаючи з першого року захворювання.

Встановлено, що у дітей з діагностованою ДПН достовірно частіше спостерігалось зменшення м'язової маси, підвищення вмісту холестерину та ліпопротеїдів в сироватці крові та збільшення TuG в порівнянні з аналогічними показниками як контрольної групи, так і групи дітей без ДПН, що може вказувати на формування в них інсулінорезистентності. Виявлено, що при розвитку ДПН у дітей з тривалістю цукрового діабету понад 5 років в 2,3 рази частіше спостерігалось зниження глибоких сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок аніж серед дітей з тривалістю захворювання до 5 років (53,0% та 23,0%, відповідно, $p < 0,05$), що свідчило про залучення в патологічних процес при прогресуванні цукрового діабету як великих, так і дрібних нервових волокон. Доведено, що при наявності глікемічного контролю з високим ризиком для життя в клінічній картині ДПН відбувався розвиток неврологічного дефіциту трьох типів (моторного, сенсорного та вегетативного).

Доведено, що збільшення тривалості цукрового діабету супроводжувалося порушенням мікроциркуляції, на що вказувало зниження кісточно-плечового індексу (КПІ), низькі значення якого асоціювалося з розвитком ДПН ($r = -0,46$, $p < 0,05$). За допомогою ROC-аналізу визначено порогове значення КПІ у дітей, хворих на цукровий діабет, що асоціювалося з



ризиком розвитку ДПН. Доведено, що значення КПІ менше 1,0 після виконання дозованих фізичних вправ можна розглядати в якості додаткового скринінгового показника для початкової оцінки ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

При дослідженні нейроспецифічних білків (фетуїн-А, GABA, S100 та копептин) в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет I типу, встановлено, що вміст фетуїну-А та GABA незалежно від тривалості перебігу цукрового діабету був достовірно вищим за аналогічні показники контрольної групи. Рівні білку S100 та копептину в перші п'ять років перебігу цукрового діабету статистично не відрізнялися від показників контрольної групи ($p > 0,05$). При збільшенні тривалості захворювання відбувалося достовірне підвищення даних специфічних білків як в порівнянні з контрольною групою, так і з аналогічними показниками дітей I групи ($p < 0,05$).

Встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет, у яких була відсутня ДПН спостерігалось зростання вмісту фетуїну-А в 1,6 разів та GABA в 2,4 рази в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), в той час як вміст білку S100 та копептину в групі дітей без ознак ДПН достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Зростання ступеню вираженості неврологічного дефіциту супроводжувалося низькою різноспрямованих змін показників, що вивчалися: відбувалося прогресивне зниження рівня фетуїну-А ($r = -0,43$, $p < 0,05$) та GABA ($r = -0,40$, $p < 0,05$) та зростання вмісту білку S100 ($r = 0,63$, $p < 0,05$) та копептину ($r = 0,52$, $p < 0,05$) в сироватці крові обстежених дітей з ДПН.

За допомогою проведеного факторного аналізу нами були визначені провідні патогенетичні фактори ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, як модифіковані, так і немодифіковані, серед яких найбільш пріоритетний вклад мали стать та вік дитини, тривалість перебігу цукрового діабету 1 типу, ранній вік маніфестації захворювання, глікований гемоглобін, стан глікемічного контролю, порушення ліпідного обміну, інсулінорезистентність, зниження м'язової маси, порушення периферичного



кровообігу. Розрахунок інформативності (I) дозволив визначити 8 немодифікованих та модифікованих факторів розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет, які мали найбільшу чутливість та специфічність. До них відносяться: тривалість ЦД понад 3,5 років – I = 2,97, 95% ДІ [1,33; 6,62]; глікований гемоглобін понад 8,74% – I = 3,88, 95% ДІ [1,65; 9,11]; глікемічний контроль з високим ризиком для життя – I = 3,11, 95% ДІ [1,36; 7,09]; холестерин понад 4,56 ммоль/мл – I = 9,92, 95% ДІ [4,03; 24,43]; тригліцериди понад 1,05 ммоль/л – I = 3,57, 95% ДІ [1,88; 6,78]; TyG-індекс вище 3,89 од. – I = 4,39, 95% ДІ [1,62; 11,91]; КПІ після навантаження менше 0,93 ум.од. – I = 8,38, 95% ДІ [2,95; 23,81]; індекс скелетної мускулатури менше 79% – I = 3,42, 95% ДІ [8,01; 14,29]. На підставі відібраних предикторів було побудовано прогностичну модель ймовірності розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет I типу, за допомогою рівняння логістичної регресії. Розроблена математична модель прогнозування дозволила з 87,4% вірогідності передбачити розвиток ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет (чутливість моделі - 87,2%, специфічність - 87,5%). Розроблено діагностичну шкалу з визначенням трьох груп індивідуального прогнозу ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

Обґрунтовано та розроблено математичну модель прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет I типу, за допомогою рівняння множинної регресії, яка дозволяє з точністю 81,7% спрогнозувати ступінь вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримані нові дані щодо частоти розвитку та особливостей клінічного перебігу діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу. Уточнено дані щодо факторів ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу. Показана роль гамма-аміномасляної кислоти, фетуїну А, S100, копептину у патогенезі розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих



на цукровий діабет 1 типу. Доведена можливість комплексного застосування шкали клінічного неврологічного обстеження та Модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії в неінвазійній діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії у дітей. Розроблено прогностичну модель розвитку та шкалу визначення групи індивідуального прогнозу ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Показано діагностичну значущість специфічних білків S100 та GABA в визначенні ступеня виразності неврологічного дефіциту.

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтовано необхідність застосування шкали клінічного неврологічного обстеження та Модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії в неінвазійній діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії у дітей. Розроблено математичну модель та прогностичну матрицю для комплексної оцінки ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, які дозволяють спрогнозувати можливість розвитку та виділити групи ризику з різним ступенем ймовірності настання події. Розроблено рівняння множинної регресії використанням рівнів специфічних білків S100 та GABA, що дозволить оптимізувати прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діяльність ендокринологічного відділення КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя), відділення ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків. Національної академії медичних наук України» (м. Харків), педіатричних відділень КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради (м. Чернівці), КНП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» (м. Полтава), КНП Миколаївської міської ради «Міська дитяча лікарня №2» м. Миколаїв), , що підтверджують відповідні акти впровадження.

Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-



5545130835412922

фармацевтичного університету, на кафедрі педіатрії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, на кафедрі педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету.

Публікації результатів досліджень

За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, із них 5 статей (3 статті – у наукових фахових видання України, що включені до наукометричної бази Scopus та 2 – у наукових фахових виданнях України категорії Б), 7 тез доповідей.

Ключові слова: *цукровий діабет, глікемічний контроль, інсулінорезистентність, неврологічний стан, бактеріальна інфекція, діабетична нейропатія, фактори ризику, предиктори, біомаркери, діагностика, факторний аналіз, прогноз, прогностичне значення, діти, підлітки*



ABSTRACT

SpilnIk M.S. Predictors of diabetic peripheral polyneuropathy and its role in the course of type 1 diabetes mellitus in children. – Qualifying research paper, manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 "Pediatrics" (22 Health Care) - Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The dissertation is devoted to increasing the efficiency of diagnostics and prognosis of the development of diabetic peripheral polyneuropathy based on the identification of predictors of its occurrence, characteristics of the clinical course and pathogenetic mechanisms of its development in children with type 1 diabetes mellitus.

The dissertation presents the data of our own research of 103 children (general clinical, laboratory-biochemical, functional, immunoenzyme, statistical research methods) with type 1 diabetes mellitus aged from 10 years to 17 years 11 months 29 days (main group) and 34 conditionally healthy children representative by age and gender in relation to the main group.

The distribution of children in the main group was based on the duration of diabetes mellitus: Group 1 (64 children, average age 12.98 ± 0.31 years) – patients with a disease duration of up to 5 years, Group 2 (39 children, average age 14.54 ± 0.32 years) – patients with a duration of type 1 diabetes mellitus of 5 or more years.

A clinical examination revealed that the incidence of neurological disorders increased in children with type 1 diabetes mellitus with increasing disease duration and deteriorating glycemic control. The most common neurological disorders in children with diabetes were sensory impairment (35.5%) and decreased reflexes in the lower extremities (30.6%). It has been proven that two scales – the Clinical



Neurological Examination (CNE) scale and the modified pediatric general neuropathy assessment – are necessary for screening for diabetic peripheral polyneuropathy in children.

Diabetic peripheral polyneuropathy (DPN) was diagnosed in 53 (51.4%) children with type 1 diabetes, including 45.3% of children in group 1 and 61.5% of children in group 2, among whom 24.5% of children had asymptomatic DPN, which requires screening.

The findings indicated that children diagnosed with DPN were more likely to experience decreased muscle mass, elevated serum cholesterol and lipoprotein levels, and elevated TyG levels compared to both the control group and the group of children without DPN, which may indicate the development of insulin resistance. It was demonstrated that with the development of DPN, children with diabetes mellitus duration of over 5 years were 2.3 times more likely to experience decreased deep tendon reflexes in the lower extremities than children with diabetes duration of up to 5 years (53.0% and 23.0%, respectively, $p < 0.05$), indicating the involvement of both large and small nerve fibers in the pathological process. The results showed that with high-risk glycemic control, the clinical picture of DPN was characterized by the development of three types of neurological deficit (motor, sensory, and autonomic).

It was shown that increased diabetes duration was accompanied by impaired microcirculation, indicated by a decrease in the osteo-brachial index (OBI), low values of which were associated with the development of DPN ($r = -0.46$, $p < 0.05$). Using ROC analysis, a threshold OBI value was determined in children with diabetes, which was associated with the risk of developing DPN. Evidence suggests that an OBI value of less than 1.0 after performing measured physical exercise can be considered as an additional screening indicator for the initial assessment of the risk of developing DPN in children with type 1 diabetes.

A study of neuron-specific proteins (fetuin-A, GABA, S100, and copeptin) in the blood serum of children with type 1 diabetes mellitus revealed that fetuin-A and GABA levels were significantly higher than those in the control group, regardless



of the duration of diabetes mellitus. Levels of S100 and copeptin during the first five years of diabetes mellitus did not statistically differ from those in the control group ($p > 0.05$). As the disease duration increased, these specific proteins significantly increased compared to both the control group and similar indicators in children in Group 1 ($p < 0.05$).

It was established that in children with diabetes mellitus who did not have DPN, there was an increase in the content of fetuin-A by 1.6 times and GABA by 2.4 times compared to the control group ($p < 0.05$), while the content of S100 protein and copeptin in the group of children without signs of DPN did not differ significantly from the indicators of the control group ($p > 0.05$). The increase in the severity of neurological deficit was accompanied by a number of multidirectional changes in the studied parameters: there was a progressive decrease in the level of fetuin-A ($r = -0.43$, $p < 0.05$) and GABA ($r = -0.40$, $p < 0.05$) and an increase in the content of S100 protein ($r = 0.50$) ($r = 0.52$, $p < 0.05$) in the blood serum of the examined children with DPN.

Using factor analysis, we identified 4 leading pathogenetic risk factors for the development of DPN in children with type 1 diabetes mellitus. Among these, the most significant contributions were: gender and age of the child, duration of type 1 diabetes mellitus, early age of disease onset, glycated hemoglobin, glycemic control, impaired glycemic control, impaired muscle mass, and impaired peripheral circulation. Calculating the information content (I) allowed us to identify 8 unmodified and modified factors for the development of DPN in children with diabetes mellitus, each with the highest sensitivity and specificity.

These include: diabetes duration over 3.5 years – $I = 2.97$, 95% CI [1.33; 6.62]; glycated hemoglobin over 8.74% – $I = 3.88$, 95% CI [1.65; 9.11]; glycemic control with high risk to life – $I = 3.11$, 95% CI [1.36; 7.09]; cholesterol over 4.56 mmol/ml – $I = 9.92$, 95% CI [4.03; 24.43]; triglycerides over 1.05 mmol/l – $I = 3.57$, 95% CI [1.88; 6.78]; TyG index over 3.89 units – $I = 4.39$, 95% CI [1.62; 11.91]; The KPI after exercise is less than 0.93 conventional units - $I = 8.38$, 95% DI [2.95; 23.81]; the skeletal muscle index is less than 79% $I = 3.42$ 95% DI [9.01; 14.29].



Based on the selected predictors, a prognostic model for the probability of developing DPN in children with type 1 diabetes was constructed using a logistic regression equation. The developed mathematical prediction model predicted the development of DPN in children with diabetes with 87.4% probability (model sensitivity – 87.2%, specificity – 87.5%). A diagnostic scale was developed that defines three individual risk prognostic groups for developing DPN in children with type 1 diabetes.

A mathematical model for predicting the severity of neurological deficit in children with diabetes mellitus has been substantiated and developed using a multiple regression equation, which allows predicting the severity of neurological deficit in children with type 1 diabetes mellitus with an accuracy of 81.7%.

Scientific novelty of the obtained results

New data on the incidence and clinical features of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus were obtained. Risk factors for diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus were clarified. The role of gamma-aminobutyric acid, fetuin A, S100, and copeptin in the pathogenesis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus was demonstrated. The possibility of combining the clinical neurological examination scale and the modified pediatric assessment of general neuropathy in the non-invasive diagnosis of peripheral diabetic polyneuropathy in children was proven. A prognostic model for the development and a scale for determining the individual risk prognosis group for DPN in children with type 1 diabetes mellitus were developed. The diagnostic significance of specific proteins S100 and GABA in determining the severity of neurological deficit was demonstrated.

Practical significance of the results

The need for using a clinical neurological examination scale and a modified pediatric assessment of general neuropathy in the non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children is substantiated. A mathematical model and prognostic matrix have been developed for a comprehensive risk assessment of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus. These



models allow for predicting the likelihood of its development and identifying risk groups with varying degrees of probability. A multiple regression equation using levels of specific S100 and GABA proteins has been developed to optimize prediction of the severity of neurological deficit.

The results of the dissertation work have been implemented in the activities of the endocrinology department of the Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital of the Zaporizhzhia, Regional Puberty Institute of the State Institution "Institute of Child and Adolescent Health. National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv), pediatric departments of the KNP "City Children's Clinical Hospital" of the Chernivtsi City Council (Chernivtsi), KNP "Children's City Clinical Hospital of the Poltava City Council" (Poltava), KNP Nikolaev City Council "City Children's Hospital No. 2" (Nikolaev).

The theoretical provisions of the dissertation are used in the educational process at the Department of Hospital Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, the Department of Pediatrics of the V.N. Karazin Kharkiv National University, and the Department of Pediatrics No. 2 of the Poltava State Medical University.

Publications: On the topic of the dissertation, 12 scientific papers were published, including 5 articles (3 articles in Ukrainian scientific publications included in the Scopus scientometric database and 2 in Ukrainian scientific publications of category B), 7 abstracts.

Key words: *Diabetes mellitus, glycemic control, insulin resistance, neurological condition, bacterial infection, diabetic neuropathy, risk factors, predictors, biomarkers, diagnosis, factor analysis, prognosis, prognostic value, children, adolescents*



**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Lezhenko H., Spilnik M. Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Здоров'я дитини*. 2024. Т. 19, №8. С. 488–494. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>. (Спільник М.С. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Леженко Г.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).
2. Lezhenko H., Spilnik, M. The importance of some specific proteins in the pathogenesis and diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children. *Здоров'я дитини*. 2025. Т. 20, №1. С. 41–47. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.1.2025.1788> (Спільник М.С. - відбір пацієнтів, обстеження, аналіз та інтерпретація даних, літературний пошук, оформлення статті, збір та компонування даних; Леженко Г.О. - концепція дослідження, остаточне затвердження статті).
3. Lezhenko, H., Spilnik, M. Predictors of development and progression of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Здоров'я дитини*. 2025. Т. 20, №7. С. 507–513. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.7.2025.1916> (Спільник М.С. - збір даних; аналіз та статистична обробка даних, написання статті; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті; остаточне затвердження статті).
4. Lezhenko H., Spilnik M. Prediction of the course variants of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. №3. С. 15-25. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJPE2025-3-15> (Спільник М.С. - збір та компонування даних; аналіз та інтерпретація даних; написання статті;



- Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті; остаточне затвердження статті).*
5. Spilnik M.S., Lezhenko H.O., Zakharchenko N.A. Peripheral blood flow disorders and its role in the development of diabetic peripheral polyneuropathy in children. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. №1. С. 10-16. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJPE2025-1-10> (*Спільник М.С. – обстеження, аналіз та інтерпретація даних; написання статті; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті; остаточне затвердження статті; Захарченко Н.А. - літературний пошук, статистична обробка даних; переклад та оформлення статті).*
 6. Спільник М.С., Савченко Д.С. Особливості клініко-параклінічних проявів периферичної діабетичної нейропатії у дітей. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : збір. матеріалів ІХ науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (м. Харків, 29 лютого 2024 р.). Харків, 2024. С. 48. (*Спільник М.С. – проведено літературний пошук, обстеження, статистична обробка даних; Савченко Д.С. – дизайн дослідження, підготовка до друку);*
 7. Спільник М.С., Савченко Д. С., Леженко Г. О. Гастроінтестинальні прояви діабетичної нейропатії у дітей. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання)* : збір. матеріалів науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією (м. Харків, 21 - 22 березня 2024 р.). Харків, 2024. С. 95-96. (*Спільник М.С. – проведено збір матеріалу, статистична обробка даних; Савченко Д.С. – літературний пошук, підбір пацієнтів, підготовка до друку; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи);*
 8. Спільник М.С., Савченко Д.С. Роль копептину в ранній діагностиці дистальної діабетичної полінейропатії у дітей. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024* : збір. тез доповідей 84 Всеукраїнської науково-



- практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю (м. Запоріжжя, 23 – 24 травня 2024 р.). Запоріжжя: ЗДМФУ, 2024. С. 53-54. (Спільник М.С. – літературний пошук, збір та аналіз матеріалу; Савченко Д.С. – статистична обробка даних, підготовка до друку)
9. Спільник М.С. Особливості перебігу периферичної діабетичної нейропатії у дітей. *Ендокринна патологія у віковому аспекті* : збір. матеріалів науково-практичної конференції з онлайн трансляцією (м. Харків, 21 - 22 листопада 2024 р.). Харків, 2024. С.184.
 10. Леженко Г.О. Спільник М.С. Значення білка S100 у неінвазивній діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії. *Сучасна дитяча ендокринологія* : матеріали VII науково-практичної конференції (м. Львів, 24 - 25 квітня 2025 р.). *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. №1. С.60. (Спільник М.С. – літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних; підготовка до друку; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи)
 11. Спільник М.С. Можливість використання білку S100 в діагностиці периферичної діабетичної полінейропатії у дітей. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : збір. матеріалів ювілейної X науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю (м. Харків, 27 лютого 2025 р.). Харків, 2025. С. 52-53.
 12. Спільник М.С., Леженко Г.О. Додаткові критерії діагностики діабетичної периферичної полінейропатії. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять четверті Данилевські читання)* : збір. матеріалів науково-практичної конференції (м. Харків, 20 – 21 березня 2025 р.). Харків, 2025. С. 177. (Спільник М.С. – збір матеріалу, статистична обробка даних; підготовка до друку; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи)



ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Епідеміологія діабетичної нейропатії.....	27
1.2 Фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку діабетичної нейропатії.....	29
1.3 Клінічні прояви діабетичної нейропатії.....	35
1.4 Діагностика діабетичної нейропатії.....	36
1.5 Біомаркери діабетичної полінейропатії.....	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1 Методи дослідження.....	49
2.1.1 Дизайн дослідження та загальноклінічні методи обстеження.....	49
2.1.2 Клінічний метод.....	51
2.1.3 Лабораторні методи дослідження.....	54
2.1.4 Імуноферментні дослідження.....	55
2.1.5 Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	55
2.2 Клінічна характеристика дітей, що знаходилися під спостереженням.....	60
2.2.1 Клінічна характеристика хворих в залежності від тривалості перебігу цукрового діабету.....	61
2.2.2 Клінічна характеристика хворих в залежності від наявності чи відсутності діабетичної периферичної полінейропатії нижніх кінцівок.....	73
2.2.3 Стан кровопостачання нижніх кінцівок у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за результатами кісточно-плечового індексу.....	78



РОЗДІЛ 3 ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ СПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ В ПАТОГЕНЕЗИ РОЗВИТКУ ТА ДІАГНОСТИЦІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ У ДІТЕЙ.....	86
РОЗДІЛ 4 ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ У ДІТЕЙ.....	95
4.1 Факторний аналіз патогенетичних чинників розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.....	95
4.2 Математична модель ймовірності розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.....	100
4.3 Прогнозування розвитку ступеню вираженості неврологічного дефіциту у дітей з використанням рівняння множинної регресії....	108
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	115
ВИСНОВКИ.....	132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	136
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	157
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	165
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	168
ДОДАТОК Г ШКАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУВАЛИСЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ	170



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГАМК	–	гама-аміномасляна кислота
ЗПА	–	захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок
ДІ	–	довірчий інтервал
ДНП	–	діабетична периферична полінейропатія
I	–	інформативність ознаки
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІСМ	–	індекс скелетної мускулатури
КПІ	–	кісточно-плечовий індекс
ММ	–	м'язова маса
МПЗШН	–	модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії
МТ	–	маса тіла
ПК	–	прогностичний коефіцієнт
ПШОР	–	педіатрична шкала оцінки рівноваги
ЦД	–	цукровий діабет
AUC	–	площа під ROC-кривою
CNE	–	шкала клінічного неврологічного обстеження
GABA	–	гама-аміномасляна кислота
HbA1c	–	глікований гемоглобін
Me	–	медіана
PKC	–	протеїнкіназа C
Q [25%;75%]	–	межі інтерквартильного відрізка
TyG-індекс	–	тригліцерид-глюкозний індекс



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За оцінками Міжнародної діабетичної федерації, 425 мільйонів людей у всьому світі хворіють на цукровий діабет, що робить його найбільшою глобальною епідемією 21 століття. Щороку діагностується від 1 до 35 нових випадків цукрового діабету I типу у дітей (молодше 14 років) на 100 000 населення [103]. Серед ускладнень цукрового діабету, що призводять до зниження якості життя та інвалідизації пацієнтів із цукровим діабетом, найбільш поширеною є розвиток діабетичної нейропатії, зумовленої ураженням периферичної та вегетативної нервової системи [23].

Діабетична периферична полінейропатія (ДПН) є найпоширенішою формою діабетичної нейропатії, яка вражає приблизно 30% осіб, хворих на цукровий діабетом, а її щорічна частота становить приблизно 2%. На думку експертів, без успішного втручання з очікуваних 9,7 мільярдів людей, які проживатимуть у 2050 році, одна третина матиме цукровий діабет, а половина з них - нейропатію [53]. Натомість дані щодо поширеності діабетичної нейропатії серед дітей, хворих на цукровий діабет I типу, дуже різняться у зв'язку з частою відсутністю скарг та складністю її діагностики [18].

На сьогодні залишається багато суперечок щодо причин розвитку різних неврологічних ускладнень цукрового діабету [6]. Основною причиною діабетичної полінейропатії вважається гіперглікемія, що запускає каскад клітинних патологічних процесів. І навіть нормалізація рівня глюкози крові не завжди забезпечує зупинку їх розвитку та прогресування, що вказує на необхідність подальшого вивчення патогенетичних взаємозв'язків при діабетичній нейропатії. Другим фактором ризику розвитку діабетичної нейропатії виступає тривалість діабету [145].

Діабетична периферична полінейропатія є унікальним нейродегенеративним розладом периферичної нервової системи, що переважно вражає сенсорні аксони, вегетативні аксони і пізніше, меншою



мірою, моторні аксони. Проте, як цукровий діабет впливає на нейрони, залишається дискусійним. Рядом дослідників висунуто припущення про те, що не тільки гіперглікемія є основним патогенетичним фактором у розвитку діабетичної полінейропатії у хворих, але також значну роль відіграє дисліпідемія та ряд інших факторів [83].

Хоча єдиного точного визначення ДПН не існує, простим визначенням для клінічної практики є наявність симптомів та/або ознак дисфункції периферичних нервів у людей з діабетом після виключення інших причин. У клінічних умовах існує кілька різних підходів до оцінки ДПН, і вибір тесту залежить від мети тестування. Однак, щоб повністю оцінити пошкодження та фенотип діабетичної периферичної нейропатії, сенсорні дефіцити повинні бути виявлені на ранній стадії. Для оцінки структури та функції периферичної нервової системи існує безліч методів тестування, кожен з яких має свої переваги та недоліки. Більшість запропонованих діагностичних тестів зосереджені на оцінці симптомів і ознак нервових дисфункцій, що призводить до пізньої діагностики даного ускладнення та перешкоджає початку терапії на ранній стадії захворювання, яке могло б запобігти наслідкам діабетичної периферичної нейропатії. Метод пункційної біопсії шкіри з імуногістохімічним фарбуванням дрібних нервових волокон значно покращив діагностику ДПН [156]. Однак, поряд з відносно високою вартістю, цей метод займає багато часу, вимагає гістологічної лабораторії та може призвести до інфекції та кровотечі [105]. Серед перспективних методів ранньої діагностики ДПН найпомітнішим є конфокальна мікроскопія рогівки, яка оцінює невеликі пошкодження волокон у рогівці, тканині тіла, яка найбільш щільно іннервована [137]. Даний метод може забезпечити легкий і точний тест для виявлення ранньої діабетичної нейропатії. Проте однією з основних проблем, що обмежує застосування конфокальної мікроскопії рогівки в діагностиці ДПН, є аналіз зображень. На сьогоднішній стандартні критерії кількісної оцінки змін нерву рогівки, особливо в дитячому віці, відсутні, що не дозволяє використовувати даний метод в повсякденній практиці [44]. Тому існує



потреба пошуку методів ранньої діагностики ДПН у дітей. Нажаль, в даний час в рутинній клінічній практиці не існує простих маркерів для раннього виявлення ДПН в дитячому віці.

Таким чином, на сьогоднішній день відсутнє повне розуміння механізмів, за допомогою яких реалізується розвиток ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Не викликає сумнівів той факт, що рання діагностика та своєчасне втручання важливі для запобігання розвитку діабетичної полінейропатії. Проте діагностика даного ускладнення цукрового діабету, визначення її поширеності залишаються складними. Думки щодо ефективності розширення обстеження для ранньої діагностики та початку лікування до перших проявів та прогресування хвороби різняться. Більшість методів, які застосовуються для діагностики ДПН, переважно використовуються серед дорослого населення і є непридатними для використання в дитячому віці. Окрім того, більшість з них виявляють хворобу на пізній стадії. Тому існує потреба в виявленні надійних біомаркерів для моніторингу початку та прогресування ранніх нейропатичних змін у дітей. Все це диктує необхідність проведення додаткових наукових досліджень з метою визначення додаткових предикторів, патофізіологічних механізмів розвитку та пошуку надійних ранніх діагностичних маркерів ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в межах науково-дослідної роботи «Прогнозування перебігу найбільш поширених запальних захворювань дитячого віку» (№ державної реєстрації 0121U107520). Автором дисертаційної роботи проведено комплексне обстеження включених у дослідження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних.



Мета дослідження: Підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку діабетичної периферичної полінейропатії на підставі визначення предикторів її виникнення, особливостей клінічного перебігу та патогенетичних механізмів її розвитку у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

Задачі дослідження:

1. Уточнити основні клінічні прояви діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.
2. Дослідити роль глікемічного контролю та тривалість перебігу цукрового діабету I типу в виникненні діабетичної периферичної полінейропатії у дітей.
3. Визначити фактори ризику та предиктори розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.
4. Встановити біохімічні маркери ступеню неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.
5. Розробити математичну модель прогнозування виникнення діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

Об'єкт дослідження: діабетична периферична полінейропатія у дітей хворих на цукровий діабет I типу .

Предмет дослідження: Клініко-анамнестичні дані, рівень глікемічного контролю, інсулінорезистентність, фактори ризику, предиктори розвитку та особливості перебігу діабетичної периферичної полінейропатії, вміст гамма-аміномасляної кислоти, фетуїну A, S100, копептину у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

Методи дослідження

Клінічні: дані анамнезу життя та захворювання, аналіз скарг на момент госпіталізації, об'єктивні методи обстеження, оцінка м'язової маси дитини, визначення кісточно-плечового індексу. Функціональні методи: оцінка сили м'язів, визначення рефлексу ахіллового сухожилля та колінного рефлексу, оцінка сенсорної чутливості, оцінка больової чутливості за допомогою



монофіламенту, дослідження вібраційної чутливості за допомогою градуйованого камертону, дослідження температурної чутливості за допомогою пробірок з гарячою та холодною водою, тести на рівновагу. Лабораторні: загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічні: визначення рівня глюкози, глікованого гемоглобіну, холестерину, тригліцеридів в сироватці крові. Імуноферментні - визначення вмісту гама-аміномасляної кислоти, фетуїну А, S100, копептину в сироватці крові. Статистичні (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, факторний аналіз, кластерний аналіз, використання логістичної та множинної регресії для формування математичної моделі, ROC-аналіз за допомогою пакетів програм «Excel», «STATISTICA 13.0» № JPZ8041382130ARCN10-J.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримані нові дані щодо частоти розвитку та особливостей клінічного перебігу діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, а саме: ДПН реєструється у 53 (51,4%) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в тому числі у 28,1% дітей в перші 5 років перебігу захворювання, серед яких 13 дітей з 53 (24,5%) мали безсимптомний перебіг ДПН. Домінуючим проявом ДПН в перші 5 років захворювання були сенсорні симптоми, які зустрічалися у 80,7% пацієнтів, та вегетативні порушення (50,0%). У дітей з тривалістю ЦД 1 типу більше 5 років переважали сенсорні (76,9%), вегетативні порушення (69,2%) та зниження глибоких сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок (53,0%).

Уточнено дані щодо факторів ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Показана роль гамма-аміномасляної кислоти, фетуїну А, S100, копептину у патогенезі розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Доведена можливість комплексного застосування шкали клінічного неврологічного обстеження та Модифікованої педіатричної оцінки загальної



нейропатії в неінвазійній діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії у дітей.

Розроблено прогностичну модель розвитку та шкалу визначення групи індивідуального прогнозу ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Показано діагностичну значущість специфічних білків S100 та GABA в визначенні ступеня виразності неврологічного дефіциту.

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтовано необхідність застосування шкали клінічного неврологічного обстеження та Модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії в неінвазійній діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії у дітей.

Розроблено математичну модель та прогностичну матриці для комплексної оцінки ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, які дозволяють спрогнозувати можливість розвитку та виділити групи ризику з різним ступенем ймовірності настання події.

Розроблено рівняння множинної регресії використанням рівнів специфічних білків S100 та GABA, що дозволить оптимізувати прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діяльність ендокринологічного відділення КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя), відділення ендокринної патології та статевого дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків. Національної академії медичних наук України» (м. Харків), педіатричних відділень КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради (м. Чернівці), КНП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» (м. Полтава), КНП Миколаївської міської ради «Міська дитяча лікарня №2» м. Миколаїв), , що підтверджують відповідні акти впровадження.



Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, на кафедрі педіатрії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, на кафедрі педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертанткою проведено інформаційний пошук та проаналізовано літературні дані за темою дисертаційної роботи, розроблено дизайн дослідження. Здійснення підбір, клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Дослідження крові методом імуноферментного аналізу було проведено на базі навчально-наукового медико-лабораторного центру (директор – д. мед. н., професор Щербина Р.О.) за безпосередньою участю дисертантки. Авторка систематизувала та статистично опрацювала отримані результати досліджень, написала всі розділи дисертації та оформила їх. Особисто підготувала до друку наукові праці та забезпечила впровадження наукових актів у роботу лікувально-профілактичних закладів України. Ідеї та розробки співавторів дисертантом використані не були.

Апробація роботи

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Харків, 2024, 2025), ІХ науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2024), 84-й Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024» (Запоріжжя, 2024), науково-практичній конференції з онлайн трансляцією «Ендокринна патологія у віковому аспекті», (Харків, 2024), науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» (Одеса, 2024, 2025), X науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю



«Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2025), XVII науково-практичній конференції «Сучасна дитяча ендокринологія» (Львів, 2025).

Апробація дисертаційної роботи відбувалася на спільному засіданні кафедр госпітальної педіатрії, факультетської педіатрії, дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 12 лютого 2026 року.

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, із них 5 статей (3 статті – у наукових фахових видання України, що включені до наукометричної бази Scopus та 2 – у наукових фахових виданнях України категорії Б), 7 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 177 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 24 таблицями, 23 рисунками та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 182 джерела: 15 кирилицею та 167 латиницею, та 4 додатків.



РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

За оцінками Міжнародної діабетичної федерації, 425 мільйонів людей у всьому світі хворіють на цукровий діабет, що робить його найбільшою глобальною епідемією 21 століття [92]. Щороку діагностується від 1 до 35 нових випадків цукрового діабету I типу у дітей (молодше 14 років) на 100 000 населення. У різних країнах за останні два десятиліття рівень захворюваності на цукровий діабет I типу зріс принаймні вдвічі [103]. Серед ускладнень цукрового діабету, що призводять до зниження якості життя та інвалідизації пацієнтів із цукровим діабетом, найбільш поширеною є група клінічних синдромів, зумовлених ураженням периферичної та вегетативної нервової системи [23]. Ці синдроми, які зазвичай називають різними формами діабетичної нейропатії, спричинені дифузним та вогнищевим ураженням нервової системи та зустрічаються приблизно у половини всіх осіб з діабетом [53]. Діабетична нейропатія впливає на людей безліччю способів, включаючи втрату чутливості, втрату рівноваги, сильний біль, виразки на стопах та ампутації. Люди з ДН відчують депресію та тривогу, погану якість життя та погіршення повсякденного функціонування. ДН також впливає на вегетативну нервову систему, що супроводжується серцевою недостатністю та навіть раптовою серцевою смертю [170].

1.1 Епідеміологія діабетичної нейропатії

Дані щодо поширеності діабетичної нейропатії різняться в різних дослідженнях. Так, проведене перехресне дослідження у період з 2015 по 2020 рік серед 473 пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу з Великої Британії, показало, що поширеність діабетичної нейропатії становила 26,6% [60]. Аналогічні результати були отримані іранськими дослідниками, за даними яких поширеність нейропатії серед підлітків, хворих на цукровий діабет 1



типу, становила 28,2% усіх випадків [176]. В той же час, за даними Американської діабетичної асоціації, рівень поширеності діабетичної нейропатії коливається від 8% до 63% при діабеті 1 типу та від 13% до 51% при діабеті 2 типу [22]. Така статистика показує значне зростання випадків діабетичної нейропатії як серед дорослого населення, так і у дітей, що вимагає нехайної уваги до уповільнення прогресування даного ускладнення серед пацієнтів, хворих на цукровий діабет. Темпи прогресування діабетичної нейропатії залежать не тільки від тривалості цукрового діабету, а й від групи, що досліджується, та методів її визначення [35, 119, 122, 165]. На думку експертів, без успішного втручання з очікуваних 9,7 мільярдів людей, які проживатимуть у 2050 році, одна третина матиме цукровий діабет, а половина з них - нейропатію [53].

Найпоширенішою формою діабетичної нейропатії є периферична полінейропатія, яка зустрічається у третини хворих на цукровий діабет, зокрема у молоді [53, 170, 173]. Нещодавній огляд показав, що рівень поширеності діабетичної периферичної полінейропатії (ДПН) у різних країнах Південно-Східної Азії коливається від 33 до 58% серед пацієнтів з діабетом [63]. Подібну поширеність ДПН (38%) серед хворих на цукровий діабет 2 типу у В'єтнамі встановлено даними обсерваційного дослідження DiabCare [17].

Слід зауважити, що при оцінці захворюваності та поширеності ДПН серед населення, дані епідеміологічних досліджень, в перш за все, залежать від типу цукрового діабету (1-го або 2-го), на який страждають пацієнти. Частота нейропатії, як правило, вища в осіб, які страждають на цукровий діабет 2 типу (6100 на 100 000 людино-років), аніж у хворих на цукровий діабет 1 типу (2800 на 100 000 людино-років) [57, 173]. С.С. Hansen et al. (2023) вважають, що на поширеність ДПН, частота реєстрації якої за даними авторів коливалася від 20% до 30% як для діабету 1, так і для 2 типу, впливають також й географічні регіони, в яких проводилися дослідження [173]. В той же час, більшість дослідників вважають, що орієнтовна поширеність ДПН протягом життя перевищує 50% [35, 122, 165]. Деякі дослідники вважають, що поширеність



ДПН є набагато вищою, якщо включити безсимптомну нейропатію, і складає 45% при цукровому діабеті 2 типу та 54% - при цукровому діабеті 1 типу [53].

Дослідження поширеності ДПН серед дітей та молоді обмежені та їх важко узагальнити на загальну популяцію з діабетом через варіабельність тестів, що використовуються для діагностики нейропатії в різних дослідженнях [55]. За даними різних авторів поширеність ДНП у дітей з ЦД1 коливається від 3 до 62% [55, 133]. Така різниця в даних пов'язано з тим, що більшість дітей та молоді з ранньою ДСП мають субклінічну нейропатію, яка не діагностується, якщо не проведено чутливі тести та/або детальні неврологічні обстеження [54]. Згідно результатів проведеного систематичного огляду щодо поширеності діабетичної нейропатії у дітей, опублікованому в 2022 році, і який охоплював дослідження, опубліковані за останні 15 років, поширеність ймовірної діабетичної периферичної нейропатії коливалася від 13,5 до 62%; субклінічної діабетичної периферичної нейропатії - від 22 до 88%; підтвердженої діабетичної периферичної нейропатії - між 2,6 і 11%. Поширеність вегетативної серцевої нейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, становила 4–39% [18]. Таким чином, на сьогоднішній день дані щодо поширеності діабетичної нейропатії серед дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, дуже різняться і залежать від використаних методів скринінгу та характеристик досліджуваних популяцій.

1.2 Фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку діабетичної нейропатії

Патогенез діабетичної нейропатії є складним у зв'язку з поліетіологічністю її природи [96]. Основні метаболічні порушення у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, які сприяють розвитку діабетичної нейропатії, починаються з розвитку інсулінодефіциту, що призводить до порушення регуляції глюкози та, згодом, до гіперглікемії та дисліпідемії [64, 137]. У здорової людини інсулін індукує вивільнення нейротрофічних та нейропротекторних факторів, що забезпечують виживання нейронів, а також



C-пептиду, який відновлює структуру та функцію дефектних аксонів. У пацієнтів з ЦД1, коли рівень інсуліну падає, натрій-калієва АТФаза та оксид азоту порушуються, що призводить до нейрональної дисфункції, оксидативного стресу, набряку аксонів та апоптозу [128]. Гіперглікемія (як хронічна, так і епізодична), яка розвивається в наслідок інсулінодефіциту, на сьогоднішній день вважається основною причиною діабетичної нейропатії, в тому числі і ДПН [128, 137]. Зв'язок між підвищеним рівнем глюкози в сироватці крові й порушенням нервової провідності підтверджений багатьма дослідженнями [20, 89, 128]. Підвищений гліколіз у відповідь на надлишок глюкози порушує низку метаболічних шляхів та запускає каскад клітинних патологічних процесів за допомогою активізації альтернативних шляхів окислення глюкози, формування оксидативного і нітрозативного стресу, залучення ростових і судинних факторів, що спричиняє ураження нейронів [128, 137].

Сьогодні вважається, що оксидативний та нітрозативний стрес є ключовим патогенетичним механізмом у формуванні діабетичної нейропатії [126, 149]. У фізіологічних умовах нейрони мають здатність нейтралізації реактивних форм кисню та азоту. Оскільки O_2^- і H_2O_2 є продуктами мітохондріального транспортного ланцюга, дії супероксиддисмутази, каталази і глутатіону достатньо для видалення цих метаболічних продуктів. Гіперглікемія збільшує мітохондріальну активність та подальшу продукцію O_2^- та реактивних форм азоту, що сприяють накопиченню даних метаболітів у нейроні з формуванням прогресуючої дисфункції клітинних органел, мембран та ядра [89]. Крім того, вільні кисневі радикали індукують активацію протеїнкінази С (PKC) та призводять до підвищення PKC-опосередкованої продукції активних форм кисню. У свою чергу глюкозостимульована активація PKC призводить до підвищення рівнів NADPH-залежної оксидази, що посилює оксидативний стрес і дегенеративні зміни нервового волокна. Збільшення кількості активних форм кисню у поєднанні зі зниженням продукції АТФ може пошкодити мітохондрії та ДНК, а також зменшити



кровопостачання, зрештою прискорюючи апоптоз нейронів [128].

Було доведено, що добре контрольований рівень глюкози затримує розвиток та прогресування діабетичної нейропатії при цукровому діабеті 1 типу [53, 58]. Проте дані інших вчених свідчать, що навіть нормалізація рівня глюкози крові при цукровому діабеті не забезпечує зупинку розвитку та прогресування даного ускладнення, що вказує на необхідність подальшого вивчення патогенетичних взаємозв'язків при діабетичній нейропатії [57]. В той же час, швидке та тривале зниження рівня глюкози в крові також може призвести до діабетичної нейропатії, викликаній лікуванням. Це відбувається, якщо HbA1c швидко знижується протягом 3 місяців, що значною мірою впливає на сенсорні та вегетативні волокна [160].

Другим фактором ризику розвитку діабетичної нейропатії виступає тривалість діабету. Добре відомо, що ризик розвитку нейропатії зростає з тривалістю діабету та віком [180]. Останні наукові дані свідчать, що окрім тривалості цукрового діабету та поганого глікемічного контролю, які вважаються основними факторами пошкодження нервів при даному захворюванні, існує декілька факторів ризику розвитку діабетичної нейропатії у дітей, які мають багатофакторну етіологію та взаємозв'язані між собою [55]. Інші незалежні фактори ризику включають вік пацієнта, розлади харчової поведінки, куріння, артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію, підвищений індекс маси тіла, споживання алкоголю, високий ріст та інші супутні захворювання, які ще більше посилюють ризик виникнення діабетичної нейропатії [55, 57].

Багато літературних джерел підтверджують негативний вплив дисліпідемії на нервові волокна, що призводить до соматичної та вегетативної нейропатії [113]. Дисліпідемія, особливо тригліцериди, та холестерин володіють нейротоксичною дією [88]. Дисліпідемія прискорює прогресування нейропатії навіть у пацієнтів на ранніх стадіях діабету, а зміни ліпідного профілю сироватки крові є одними з біологічних характеристик діабетичної нейропатії [34, 113]. Механізми, за допомогою яких ліпіди плазми впливають



на розвиток діабетичної нейропатії, на сьогоднішній день до кінця не з'ясовані, але певні фактори можуть бути задіяні. По-перше, пацієнти з дисліпідемією характеризуються інсулінорезистентністю та хронічним запальним станом, що також може сприяти інсулінорезистентності, яка позитивно пов'язана з периферичною нейропатією [100]. По-друге, пошкодження нейронів, спричинене дисліпідемією, пов'язане з вільними жирними кислотами та окисленими ліпопротеїнами низької щільності [88]. Оксидативний стрес, індукований окисленими ліпопротеїдами низької щільності, опосередковує пошкодження нейронів, індукованої дисліпідемією. Було показано, що вільні жирні кислоти безпосередньо пошкоджують клітини Шванна, а також можуть спричинити вивільнення прозапальних факторів з адипоцитів та макрофагів [112]. Окрім того, високий рівень вільних жирних кислот призводить до інсулінорезистентності та гіперглікемії, а також індукують мітохондріальну дисфункцію та накопичення активних форм кисню через β -окислення та ліпідну токсичність [88]. По-третє, демієлінізація, спричинена порушеннями ліпідного профілю, є ще одним потенційним механізмом ліпід-індукованого пошкодження нервів. Раніше в експериментальному дослідженні було показано, що руйнування мієліну з фокальною демієлінізацією відбувається у мишей, яких годували з високим вмістом жиру [86]. Таким чином, інсулінорезистентність, запалення, оксидативний стрес та демієлінізація є можливими механізмами, що пов'язують порушення ліпідного профілю з діабетичною нейропатією. Тому рівні ліпідів слід визначати як рутинні лабораторні маркери для прогнозування ризику її розвитку [34]. В той же час, у низці досліджень було продемонстровано, що ні гіперліпідемія, ні прийом ліпідознижувальних препаратів не були пов'язані з діабетичною нейропатією у дорослих, хворих на цукровий діабет, внаслідок чого було зроблено висновок, що метаболізм ліпідів може відігравати незначну роль у патогенезі даного ускладнення діабету [91, 168]. В зв'язку з чим до кінця залишається не вирішеним питання: чи пов'язана дисліпідемія у пацієнтів з діабетом з розвитком діабетичної нейропатії та яка прогностична цінність рівнів ліпідів



сироватки крові для ризику виникнення даного ускладнення [34].

У периферичних нервових тканинах, де глюкоза поглинається інсулінонезалежними транспортерами глюкози, більша частина глюкози транспортується з кровоносних судин до периферичних нервових тканин відповідно до градієнта концентрації [38]. Гематонервовий бар'єр, що локалізується в ендоневральній кровоносній судині периферичного нерва, - є суворою бар'єрною системою, яка стабілізує внутрішнє середовище периферичних нервів та відіграє вирішальну роль у підтримці та гомеостазі нерва та прилеглих структур. Порушення даної системи грає одну з провідних ролей у виникненні та прогресуванні ДПН [31, 166]. При ДПН, гіперглікемія безпосередньо спричиняє клітинну дисфункцію в периферичних нервових тканинах, таку як посилення поліольного метаболічного шляху. Крім того, індукується порушення функції гематонервового бар'єру, що призводить до різних патологічних станів, включаючи порушення бар'єрної функції, індукцію місцевого запалення, поганий кровообіг, гіпоксію та пошкодження клітин Шванна та нейронів. У пацієнтів з ДПН при гістологічному дослідженні зразків литкового нерва було виявлено аномальні судинні знахідки, що характеризувалися набряком судинних ендотеліальних клітин у дрібних кровоносних судинах в ендоневрії, що утворює гематонервовий бар'єр, і звуженим судинним просвітом через перекриття та потовщення множинних базальних пластинок [166]. Також було досліджено, що живильні артерії й ендоневральні судини мають потовщені стінки та звужений просвіт за рахунок дуплікації базальної мембрани, фенестрації та дегенерації ендотелію й перицитів, а також інші ознаки діабетичної мікроангіопатії [6].

Надмірна кількість молекул глюкози також сприяє утворенню кінцевих продуктів глікування. Коли вони зв'язуються з рецепторами, надмірне виробництво активних форм кисню призводить до розвитку запалення, яке обмежує приплив крові до периферичних нервів [107]. Кінцеві продукти глікування, впливаючи на мікросудини, збільшують проникність судин, перешкоджають вазодилатації, стимулюють вироблення цитокінів та



посилюють рівень оксидативного стресу, що призводить до ще більшого обмеження кровотоку до нервів [152]. Отримані результати вказують на те, що при ДПН відбувається ішемічне ураження нейронів через виражене звуження просвіту судин на додаток до метаболічного порушення периферичних нервів внаслідок гіперглікемії [166]. В свою чергу, гіпоксичне середовище, яке виникає внаслідок мікрovasкулярних змін в ендоневрії, призводить до порушення функції клітин Шванна, сприяючи активації запальних каскадів, що призводять до нейродегенерації [152]. В той же час, в дослідженні J.M. Jende et al (2022), в якому перше вивчався зв'язок між параметрами мікросудинної перфузії нервів, параметрами нервової провідності *in vivo* та основними клінічними показниками нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), показано, що саме зниження проникності мікросудин, але не об'єму крові в мікросудинах, сприяє ішемії нервів, що призводить до їх демієлінізації та пошкодження аксонів [153].

Таким чином, патогенез діабетичної нейропатії ще повністю не з'ясований, але гіперглікемія, порушення ліпідного обміну та інсулінорезистентність наразі вважаються ініціюючими факторами для низки патофізіологічних змін при ДПН, що призводить до різноманітних патогенних метаболічних механізмів, які спричиняють оксидативний стрес, наслідком якого є одночасне пошкодження нервів та мікросудин [128]. У сукупності ці механізми сприяють виникненню діабетичної нейропатії. Недостатність кровопостачання периферичних нервів вважається можливим додатковим патологічним механізмом розвитку діабетичної нейропатії. Проте, не дивлячись на певну роль порушення кровопостачання у механізмі розвитку ДПН, наразі все ще існують суперечки щодо того, яку роль відіграють зміни мікросудин у розвитку діабетичної ДПН, а саме - зміни мікросудин є ініціюючим фактором, чи вони сприяють лише подальшому розвитку ДПН [61, 83, 181]. Тому питання про те, чи зміни мікросудин передують розвитку ДПН, чи діють пізніше під час розвитку ДПН, все ще досліджується.



1.3 Клінічні прояви діабетичної нейропатії

Фенотип діабетичної нейропатії є гетерогенним з різноманітними клінічними проявами; деякі пацієнти з діабетичною нейропатією мають мало скарг, але їх фізикальне обстеження виявляє легку або помірно тяжку втрату чутливості. З іншого боку, у пацієнтів може бути тяжкий нейропатичний дефіцит без симптомів [57, 127].

Спектр типів діабетичних нейропатій відрізняється залежно від типу залучених волокон (наприклад, мієлінізованих, немієлінізованих, вегетативних, соматичних), розподілу залучених нервів і механізмів нейропатії [160]. Первинні клінічні форми діабетичної нейропатії поділяються на три великі категорії з урахуванням патофізіології та анатомії: 1) сенсорна 2) вогнищева або мультифокальна, 3) вегетативні нейропатії [56]. Симптоми можуть бути спорадичними або постійними, але можуть бути виснажливими та у багатьох людей призводити до депресії, порушень сну та загального зниження якості життя [139].

Найпоширенішою формою серед діабетичних нейропатій є дистальна симетрична полінейропатія або діабетична периферична нейропатія (ДПН), на яку припадає близько 75% діабетичних нейропатій [57]. Перебіг захворювання є хронічним та прогресуючим, наслідком якого є поява у пацієнтів з діабетом болю різного ступеня, рухової дисфункції, постуральної нестабільності, порушень ходи паралічу нервів, виразок, опіків, інфекцій, гангрени та хвороби Шарко [180]. Найпоширенішим типом ДПН є дистальна сенсорна нейропатія, яка вражає дистальні аксони великих мієлінізованих волокон, частіше сенсорних, ніж моторних, і часто протікає безсимптомно. Наступною за поширеністю є нейропатія дистальних дрібних волокон, яка значною мірою вражає немієлінізовані волокна та має фенотип синдрому горіння ніг. Діабетична нейропатія радікулоплексного суглоба викликає слабкість і біль у проксимальному відділі, як правило, у нижній кінцівці, і має комбінацію імунних, запальних і судинних механізмів. Залучаються нервові корінці і сплетення. Ці пацієнти мають проксимальну слабкість з підгострим початком,



часто з сильним болем та вегетативною недостатністю [160].

Діабетична нейропатія може прогресувати від легкого оніміння до дизестезії, болю та алодинії [98]. Зазвичай перші прояви починаються в стопах та нижніх кінцівках, а потім поширюється проксимально [137]. Крім того, також може порушуватися рухові функції, що призводить до слабкості, атрофії, порушення ходи та втрати координації, що свідчить про ураження великих нервів [98].

Ураження периферичної нервової системи є поширеним ускладненням у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, але, на відміну від дорослих, полінейропатія пацієнта не має клінічних проявів у дітей з діабетом та часто носить субклінічний перебіг [18].

Вегетативні нейропатії — це клас діабетичної нейропатії, які мають схожу дифузну патофізіологію з дистальною сенсорною нейропатією, але відрізняються тим, що вони переважно несенсорні [85]. Зазвичай вони впливають на серцево-судинну, сечостатеву та шлунково-кишкову системи. Пацієнти також можуть страждати від судомоторної дисфункції, неусвідомлення гіпоглікемії та порушення функції зіниці [57].

Діабетична вегетативна (автономна) нейропатія виникає, коли відбувається поширене ураження вегетативних немієлінізованих волокон, і пацієнти можуть бути непрацездатними через ортостатичну гіпотензію, а також нейрогенне ураження сечового міхура та кишечника [160]. Діабетична вегетативна нейропатія може виникнути протягом перших років після діагностики цукрового діабету, але часто залишається недіагностованою [56].

1.4 Діагностика діабетичної нейропатії

Діабетична периферична нейропатія часто протікає безсимптомно на ранніх стадіях; однак, як тільки з'являються симптоми та явні порушення, це неможливо усунути. Тому рання діагностика та своєчасне втручання є важливими для запобігання розвитку та прогресуванню діабетичної нейропатії. Діагностика ДПН на сучасному етапі залишається складною [21].



Думки щодо ефективності розширення скринінгів, щоб забезпечити ранню діагностику та початок лікування до початку та прогресування захворювання, різняться. У клінічних умовах існує кілька різних підходів до оцінки ДПН, і вибір тесту залежатиме від мети обстеження [21].

Хоча єдиного точного визначення діабетичної нейропатії не існує, простим визначенням для клінічної практики є наявність симптомів та/або ознак дисфункції периферичних нервів у людей з діабетом після виключення інших причин [57]. Виходячи з цього, діагностичні тести зосереджені на оцінці симптомів і ознак нервових дисфункцій.

Американська діабетична асоціація рекомендує лікарям проводити скринінг на діабетичну нейропатію через п'ять років після дебюту цукрового діабету 1 типу і далі щорічно та під час встановлення діагнозу в осіб із цукрового діабету 2 типу. Скринінг на діабетичну нейропатію має велике значення, оскільки приблизно у 50% пацієнтів перебіг діабетичної нейропатії є безсимптомним [57].

У клінічних умовах існує кілька різних підходів до оцінки діабетичної периферичної нейропатії, і вибір тесту залежатиме від мети тестування. У клініці зазвичай достатньо встановити, чи є у пацієнта симптоми нейропатії за допомогою монофіламентного тестування [116]. Однак, щоб повністю оцінити пошкодження та фенотип діабетичної периферичної нейропатії, сенсорні дефіцити повинні бути виявлені на ранній стадії. Ці точні біомаркери доступні для моніторингу перебігу діабетичної периферичної нейропатії і для використання в клінічних випробуваннях потенційних нових методів лікування.

Для оцінки структури та функції периферичної нервової системи існує безліч методів тестування, кожен з яких має свої переваги та недоліки. Тести біля ліжка, які використовуються для діагностики діабетичної периферичної нейропатії, включаючи мононитку вагою 10 г, тест на дотик та тестування порогу сприйняття вібрації за допомогою вібратора, камертона або автоматизованих пристроїв, таких як нейробіотезіометр, в перш за все,



залежить від суб'єктивної реакції пацієнтів та переважно використовується для виявлення втрати захисної чутливості стопи та ризику виразки. Таким чином, ці тести мають тенденцію діагностувати діабетичної периферичної нейропатії, коли вона вже добре встановлена. Пізня діагностика перешкоджає потенційним перевагам інтенсивного багатофакторного втручання на ранній стадії захворювання, яке могло б запобігти наслідкам діабетичної периферичної нейропатії [21].

Загальноприйнятими критеріями є критерії груп експертів на Міжнародному симпозіумі з діабетичної нейропатії в Торонто, 2009 р., які рекомендували використовувати дослідження нервової провідності для діагностики діабетичної периферичної нейропатії [52]. Мінімальними діагностичними критеріями для типової діабетичної сенсорної периферичної нейропатії є: (1) можливий — наявність симптомів (зниження чутливості, позитивні нейропатичні сенсорні симптоми) або ознак (симетричне зниження дистальної чутливості або однозначне зниження або відсутність гомілковостопних рефлексів) переважно в пальцях ніг, стопи або ноги; (2) вірогідний — наявність поєднання симптомів і ознак нейропатії; (3) підтверджено — наявність аномалій нервової провідності як з наявністю комбінації симптомів, так і ознак нейропатії, і якщо результати нервової провідності нормальні, можна використовувати інші підтвержені вимірювання функції тонких волокон; та (4) субклінічний — відсутність нейропатичних симптомів або ознак, але підтверджена нейропатія дослідженням нервової провідності або іншими перевіреними методами. Однак потреба в експертах-спеціалістах та обладнанні робить дослідження нервової провідності невідповідним як скринінговий тест. Таким чином, він використовується лише для підтвердження будь-якої можливої/імовірної діабетичної нейропатії, виявленої після скринінгу за допомогою інших заходів [158].

Найчастіше скринінг на діабетичну периферичну нейропатію передбачає збір анамнезу на наявність невропатичних симптомів та огляд стоп разом із



скринінговим тестом [158]. Традиційні скринінгові тести є швидкими та легкими; однак, як і дослідження нервової провідності, вони лише оцінюють функцію великих волокон і не можуть виявити будь-які ранні зміни в малих нервових волокнах. Крім того, у проведеному багаточентровому дослідженні, зосередженому на використанні монофіламентного тестування в якості широко використовуваного скринінгового тесту на діабетичну периферичну нейропатію, описано низьку діагностичну його ефективність та високий рівень хибнонегативних результатів (60%), при якому більше половини випадків ДПН були пропущені, в зв'язку з чим автори не рекомендували використовувати монофіламентний тест для діагностики периферичної нейропатії [65]. Це лише один із прикладів недоліків поточних скринінгових тестів.

Для скринінгу діабетичної периферичної нейропатії доступні різні клінічні системи оцінки, які включають оцінку симптомів. Ці системи можуть підвищити діагностичну точність за допомогою сукупної оцінки різних комбінованих тестів і є корисними інструментами для допомоги в діагностиці діабетичної периферичної нейропатії разом із кількісними показниками. Кожна анкета має систему оцінки, яка може діагностувати, а в деяких випадках і стратифікувати тяжкість захворювання. Серед таких анкет найчастіше використовуються: Шкала неврологічних симптомів (NSS) — це 17 запитань, заснована на інтерв'ю оцінка сенсорних, моторних і вегетативних функцій, яка використовується для скринінгу ДПН [144], Інші системи оцінки симптомів зосереджені лише на болю та диференціації нейропатії від інших причин.

Враховуючи переконливі докази про те, що при діабетичній периферичній нейропатії пошкодження дрібних волокон передують пошкодженню великих волокон, і пунш-біопсія шкіри наразі вважається золотим стандартом єдиного тесту для діагностики нейропатії дрібних волокон. Даний метод має найвищу чутливість (88–90%) та специфічність (89–97%) [121]. За допомогою цих біопсій можна кількісно визначити щільність внутрішньоепідермальних нервових волокон (ВЕНВ), що є методом



документування щільності кінцевих гілок периферичних нервів у епідермісі. У 2005 році Європейська федерація неврологічних товариств опублікувала рекомендації щодо використання біопсій шкіри при обстеженні пацієнтів з нейропатією, щоб забезпечити однаковість щодо місця біопсії, обробки та кількісного визначення. Ці рекомендації були переглянуті у 2010 році Європейською федерацією неврологічних товариств та Товариством периферичних нервів [68, 71]. Однак низька щільність ВЕНВ, що спостерігається у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, не пояснює, чому у деяких пацієнтів з діабетичною нейропатією розвивається нейропатичний біль, а в інших – ні [104]. В зв'язку з чим методика була додатково адаптована для спеціальної кількісної оцінки дермальних нервових волокон, вегетативної іннервації потових залоз та піломоторних м'язів. Одним з обмежень даної методики є те, що вона потребує спеціалізованої лабораторії з персоналом, навченим використовувати певні нейрональні маркери. Повторні вимірювання ВЕНВ у досліджуваних також можуть бути складними, що, безумовно, обмежує практичне використання даної методики в якості рутинного клінічного тесту для щорічних оцінок ДПН [157].

Існує багато методів оцінки функції вегетативної нервової системи. З 2012 року тест Юінга та варіабельність серцевого ритму (BCR) були рекомендовані Американською діабетичною асоціацією (ADA) та Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) для діагностики діабетичної серцевої вегетативної нейропатії (DCAN) [117, 162]. Однак у клінічній практиці ці два методи часто дають різні результати в одного пацієнта. Крім того, тест Юінга та BCR займають багато часу та вимагають передового обладнання для виконання, що робить їх відносно складними для виконання на практиці [72].

Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS-31) — це інструмент самооцінки, опублікований клінікою Майо в 2012 році, який включає 31 пункт, що оцінює шість областей вегетативної функції [40]. Він більш зручний, ніж його попередники, та придатний для оцінки наявності діабетичної автономної



нейропатії [72]. Проведені дослідження демонструють наявність зв'язку між результатами COMPASS 31 та ДПН, що може вказувати на те, що деякі симптоми, досліджені в COMPASS 31, відносяться до периферичних функцій дрібних волокон [66]. Шкірно-симпатична реакція також є поширеним і простим методом оцінки функції симпатичних нервів і є корисним електрофізіологічним тестом для ранньої діагностики діабетичної нейропатії [72].

На сучасному етапі продовжується пошук методів ранньої діагностики діабетичної нейропатії. Кілька нових інструментів знаходяться на стадії дослідження. Найпомітнішим є конфокальна мікроскопія рогівки - неінвазивна техніка візуалізації, яка оцінює невеликі пошкодження волокон у рогівці, тканині тіла, яка найбільш щільно іннервована [46]. Систематичний огляд і мета-аналіз 13 досліджень, в які було залучено 1680 учасників, виявили, що люди з діабетичною нейропатією мають значно нижчу щільність нервових волокон рогівки, довжину та щільність розгалужень порівняно зі здоровими контрольними особами, що свідчить про те, що конфокальна мікроскопія рогівки може бути корисним інструментом для оцінки ранніх нервів. пошкодження [45]. Крім того, нові дані свідчать про те, що ці зміни рогівкового нерва тісно пов'язані з нейропатичним болем [47]. Відповідно до нещодавнього огляду I.N. Petropoulos et al. (2021), останні 20 років досліджень конфокальної мікроскопії рогівки дали достатньо доказів, щоб класифікувати втрату рогівкового нерва як біомаркер для діабетичної нейропатії, оскільки вона може передбачити захворюваність і прогресування, але це ще не визнано вченими [46]. Конфокальна мікроскопія рогівки може забезпечити легкий і точний тест для виявлення ранньої діабетичної нейропатії, і слід провести подальші високоякісні дослідження, щоб зміцнити її докази [137].

H.V. Şenol et al. (2025) пропонують в якості методу ранньої діагностики ДПН у дітей та підлітків використовувати вимірювання нервової провідності литкового нерву. Даний метод є малоінвазивним, але, як зазначили автори, має деякі обмеження у зв'язку з відсутністю рутинного тестування дітей, хворих



на цукровий діабет, на вітамін В12, тому потребує удосконалення [159].

1.5 Біомаркери діабетичної полінейропатії

Враховуючи, що традиційні методи діагностики цукрового діабету мають обмеження щодо їх точності, зараз для діагностики використовуються різні біомаркери, такі як аутоантитіла, С-реактивний білок, фібриноген, антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1RA), інгібітор активатора плазміногену (PAI-1) тощо [29]. Деякі біомаркери можуть бути пов'язані з ДПН [20]. Ці біомаркери мають першорядне значення в процесі діагностики цукрового діабету та його ускладнень. Завдяки своїм численным перевагам, біомаркери вважаються інноваційним інструментом у подоланні обмеження діагностики та лікування діабету та хронічних ускладнень, що маніфестують при діабеті [29].

Фетуїн-А – це печінковий секреторний глікопротеїн, який сприяє інсулінорезистентності, пригнічуючи тирозинкіназу інсулінового рецептора, зменшуючи експресію адипонектину та збільшуючи вироблення деяких запальних цитокінів і тим самим індукуючи запальну сигналізацію та інсулінорезистентність [29, 75]. Фетуїн А може синтезуватися в нирках, судинному сплетенні та всіх основних органах під час розвитку плода, а також у тканині печінки. Також фетуїн-А присутній у великих кількостях у крові та спинномозковій рідині. Різні дослідження показали, що фетуїн-А відіграє важливі функції в процесі запалення, росту клітин, енергетичному гомеостазі та метаболізмі адипоцитів [90].

Фетуїн-А може відігравати вирішальну роль у регуляції чутливості до інсуліну. Доведена його роль в розвитку ендотеліальної дисфункції, субклінічного атеросклерозу, стеатозу печінки [50, 143]. У осіб з цукровим діабетом 2 типу нижчі рівні фетуїну-А до встановлення діагнозу були пов'язані з вищим ризиком судинних ускладнень, зокрема мікросудинних ускладнень [75]. Він також вважається біомаркером нейровегетативних захворювань, про що свідчить наявність позитивної кореляції між фетуїном-А, порогом сприйняття вібрації та пальцево-плечовим індексом, а також негативної



кореляцію з сумою балів за шкалою нейропатичного дисфункціонального підрахунку [143]. Доведена роль зниженої концентрації фетуїну-А в патогенезі різних патологій мозку, включаючи ішемічне ураження головного мозку та нейродегенеративні захворювання (розсіяний склероз та хвороба Альцгеймера), що вказує на його протизапальні властивості. Це підтверджується тим фактом, що екзогенне введення фетуїну-А послаблює запалення нейронів та забезпечує нейропротекцію [178]. Враховуючи його критичну участь у широкому спектрі розладів, фетуїн-А може бути використаний як потенційний діагностичний маркер та терапевтична мішень для різних патологій у майбутньому, в тому числі і цукрового діабету. Хоча в літературі існують різні дослідження, що вивчають зв'язок між рівнем фетуїну А та цукровим діабетом, на сьогоднішній день бракує оглядів, що оцінюють його роль у розвитку хронічних діабетичних ускладнень у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в тому числі і діабетичної периферичної полінейропатії.

На сьогоднішній день з'являються нові докази того, що певну роль у прогнозуванні розвитку діабетичних ускладнень може відігравати копептин - продукт розщеплення глікопептиду з 39 амінокислот, що синтезується у вазопресині, має високу стабільність і є маркером секреції вазопресину [41, 101].

Фізіологічні функції антидіуретичного гормону (АДГ) опосередковуються трьома рецепторами, пов'язаними з G-білком, V1aR, V1bR та V2R [163]. Оскільки V1bR специфічно експресується в бета-клітинах острівців підшлункової залози, метаболізм глюкози, чутливість до інсуліну та цукровий діабет можуть модулюватися системою АДГ/V1bR, яка відіграє вирішальну роль у регуляції гомеостазу глюкози, впливаючи на секрецію інсуліну та глюкагону [42]. Численні дослідження показали, що копептин плазми є надійним сурогатним маркером для прогнозування розвитку таких хронічних ускладнень при діабеті, як діабетична нефро- та кардіопатія, при яких відмічається підвищення його рівня в крові [41, 132, 155]. Такі зміни рівня



копептину при діабеті та його ускладненнях пов'язують з розвитком низькоінтенсивного хронічного запалення та підвищеним рівнем циркулюючих запальних цитокінів. Саме тому копептин виступає потенційним біомаркером підвищеного стресу та запалення. Проте, враховуючи широкий спектр станів, що супроводжуються запаленням, що призводить до підвищення рівня копептину, можуть існувати обмеження в його використанні як діагностичного інструменту, але в поєднанні з іншими клінічними параметрами точність діагностики може бути покращена [101]. Хоча доведено, що копептин відіграє певну роль не тільки у загостренні запальних реакцій, але й у дисфункції іонів та нейромедіаторів [43], на сьогоднішній день дослідження, присвячених вивченню ролі копептину в розвитку ДПН, мають поодинокий характер [131]. Окрім того, попередні дослідження були зосереджені на дорослих пацієнтах із цукровим діабетом 2 типу, і мало що відомо про роль копептину у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, особливо у дітей та підлітків [42]. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи може визначення вмісту копептину використовуватися для стратифікації ризику виникнення або прогнозування перебігу ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Гама-аміномасляна кислота (ГАМК) – це гальмівний нейромедіатор у центральній нервовій системі людини. Поза межами ЦНС, ГАМК високо концентрується в острівцях підшлункової залози, де вона має аутокринну та паракринну дію для регуляції секреції інсуліну β -клітинами та пригнічення вивільнення глюкагону α -клітинами, що свідчить про її потенційну роль у біології підшлункової залози [25, 175]. Примітно, що аутоантитіла проти ГАМК пов'язані з розвитком цукрового діабету 1 типу, при якому маса β -клітин зменшується і зрештою зникає, таким чином панкреатична ГАМК-ергічна нейротрансмісія буде пригнічена [81]. Крім того, ГАМК пригнічує та послаблює імунну активацію та запалення при цукровому діабеті, що призводить до регуляції гомеостазу глюкози та зменшення ускладнень діабету [175]. В експериментальному дослідженні було доведено, що застосування



ГАМК у діабет-індукованих тварин призводило до зниження рівня глюкози крові, поліпшення функціонального стану печінки та зменшення проявів інсулінорезистентності [87].

Дизрегуляція ГАМК-ергічної системи викликає дисфункцію пам'яті у пацієнтів з діабетом через нейрометаболичні порушення в мозку та руйнування гомеостазу глутамін-глутаматного/ГАМК циклу. Вона також опосередковує захворювання периферичної нервової системи та вплив регуляції рівня цукру в крові вентромедіального гіпоталамуса [80]. В роботі P. Shillo et al. (2024) було встановлено, що зміни таламічних ГАМК-ергічних шляхів можуть бути задіяні в центральних механізмах як больової, так і безболісної ДПН. Найнижчі рівні ГАМК в таламусі було встановлено при безболісній ДПН, що, на думку авторів, може відображати зменшення кількості нейронів та/або зниження нейрональної функції. Наявність зв'язку між рівнями ГАМК у таламусі та периферичними неврологічними порушеннями підтверджувалося негативною кореляцією між ГАМК в таламусі та показниками тяжкості периферичної нейропатії [141]. Результати іншого дослідження свідчили про збільшення рівня ГАМК в передкліній ділянці головного мозку у пацієнтів з постгерпетичною невралгією, що демонструє ключову роль порушень регіональних ГАМК-ергічних нейронів у патофізіологічних механізмах болю [69]. Проте питання щодо зв'язку між ГАМК та ДПН та її роль в патогенезі розвитку та прогресування даного ускладнення у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залишається до кінця не вивченим.

Проведене дослідження серед пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу, виявило, що агоніст рецепторів ГАМК-бензодіазепіну, карбацетам, призводить до інгібування експресії білка S100 [2, 148]. Сімейство білків S100, яке включає близько 25 білків, відносяться до кальційзв'язуючих білків, які експресуються в центральній нервовій системі та тісно пов'язані з нейрозапаленням при кількох нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, а також при різних типах раку та інших захворюваннях мозку [130]. В останній



час проводяться також дослідження щодо ролі білка S100 в розвитку діабету та його ускладнень. Було доведено, що гени S100 більш експресовані у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які проходили дієтотерапію, аніж у здорових добровольців [147]. За результатами іншого дослідження було встановлено, що у пацієнтів з діабетом 2 типу вихідні концентрації S100A12 у сироватці крові були незалежно пов'язані зі збільшенням ризику розвитку серцевої недостатності приблизно на 40% [95]. Доведена роль S100 у розвитку діабетичної ретинопатії [2]. Т.А. Aaty et al. (2021) виявили підвищені рівні S100P – білок, що належить до родини S100, у сироватці крові пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу, з ДПН, порівняно з тими, хто не мав проявів нейропатії. За результатами проведеного дослідження автори зробили висновок про те, що моніторинг рівнів S100P може бути цінним інструментом для раннього виявлення та лікування ДПН при діабеті 2 типу [164]. Хоча відомо, що експресія кальцій-модульованих білків S100 часто різко підвищується при ураженнях центральної та периферичної нервової системи [26, 48, 124], роль S100 в розвитку діабету та діабетичної периферичної нейропатії залишається до кінці нез'ясованою і не виглядає такою очевидною. Більшість досліджень, що проводилися, стосувалися дорослих пацієнтів, хворих цукровий діабет 2 типу. В зв'язку з чим необхідне проведення додаткових наукових досліджень, щоб підтвердити прогностичну цінність вихідного рівня сироваткового S100 для прогнозування розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Таким чином, незважаючи на інтенсивні дослідження останніх років та очевидний вплив гіперглікемії на розвиток діабетичної нейропатії, на сьогодні не існує єдиної концепції патофізіологічної реалізації неврологічних ефектів гіперглікемії у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, що потребує подальшого уточнення даних механізмів. Не викликає сумнівів той факт, що рання діагностика та своєчасне втручання важливі для запобігання розвитку діабетичної нейропатії. Проте діагностика діабетичної нейропатії, визначення глобальної поширеності та рівня захворюваності на неї



залишаються складними. Хоча діагностичні інструменти доступні для діагностики діабетичної нейропатії (визначення нервової провідності, пунш-біопсія шкіри, кількісний тест судомоторного аксонного рефлексу, конфокальна мікроскопія рогівки) [97], більшість з них займають багато часу, є малодоступними та є непридатними для використання в дитячому віці внаслідок їх інвазивності та болісності. Тому діагностика периферичної діабетичної полінейропатії часто відкладається через дефіцит ранніх діагностичних тестів.

Наразі не існує простих маркерів для раннього виявлення ДПН у рутинній клінічній практиці. Методи, які використовуються, є приблизними та виявляють захворювання на дуже пізніх стадіях його природного перебігу. Навіть переваги, отримані від стандартизації клінічної оцінки за допомогою балових клінічних оцінок, залишаються суб'єктивними та значною мірою залежать від інтерпретацій лікарів-екзаменаторів [21].

Наразі не існує оптимального біомаркера та ідеальної кінцевої точки для ранньої діагностики ДПН. Отже, існує нагальна потреба визначити найточніший ранній біомаркер пошкодження нервів для кращої діагностики ДПН у клінічній практиці пацієнтів та, зокрема, для забезпечення своєчасної точної оцінки майбутніх методів лікування та профілактики даного ускладнення цукрового діабету. Наведені дані свідчать про нагальну потребу пошуку діагностичних та прогностичних біомаркерів даного ускладнення діабету у дітей, що дають результати за короткий час, залишаючись при цьому малоінвазивним і доступним методом [28]. Визначення нових біомаркерів діабетичної периферичної нейропатії надасть потенційно корисну інформацію щодо ранньої діагностики та лікування ДПН, що зрештою сприятиме зменшенню тягаря захворювання. Результати вимірювання рівня ряду специфічних білків в сироватці крові при периферичній діабетичній полінейропатії можливо дозволить ідентифікувати хворобу ще до появи перших симптомів та призначити відповідне лікування. Додатково виявлення факторів ризику, які, окрім гіперглікемії, задіяні в розвитку діабетичної



периферичної полінейропатії у дітей, особливо якщо вони піддаються модифікації, може призвести до нових стратегій профілактики розвитку та прогресування даного ускладнення. Це є особливо важливим завданням, оскільки лікування здебільшого ефективно лише на самих ранніх стадіях розвитку патологічних змін.

Таким чином, існує потреба в виявленні надійних сурогатних біомаркерів для моніторингу початку та прогресування ранніх нейропатичних змін. Нажаль, в даний час в рутинній клінічній практиці не існує простих маркерів для раннього виявлення діабетичної нейропатії, особливо в дитячому віці. Заходи, які використовуються, є грубими і виявляють хворобу, як правило, на дуже пізній стадії її природного розвитку. Навіть переваги, отримані від стандартизації клінічної оцінки з балами клінічних оцінок, залишаються суб'єктивними, і значною мірою залежать від інтерпретацій екзаменаторів. Все це диктує необхідність проведення додаткових наукових досліджень з метою визначення додаткових предикторів, патофізіологічних механізмів розвитку та пошуку надійних ранніх діагностичних маркерів діабетичної нейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.



РОЗДІЛ 2

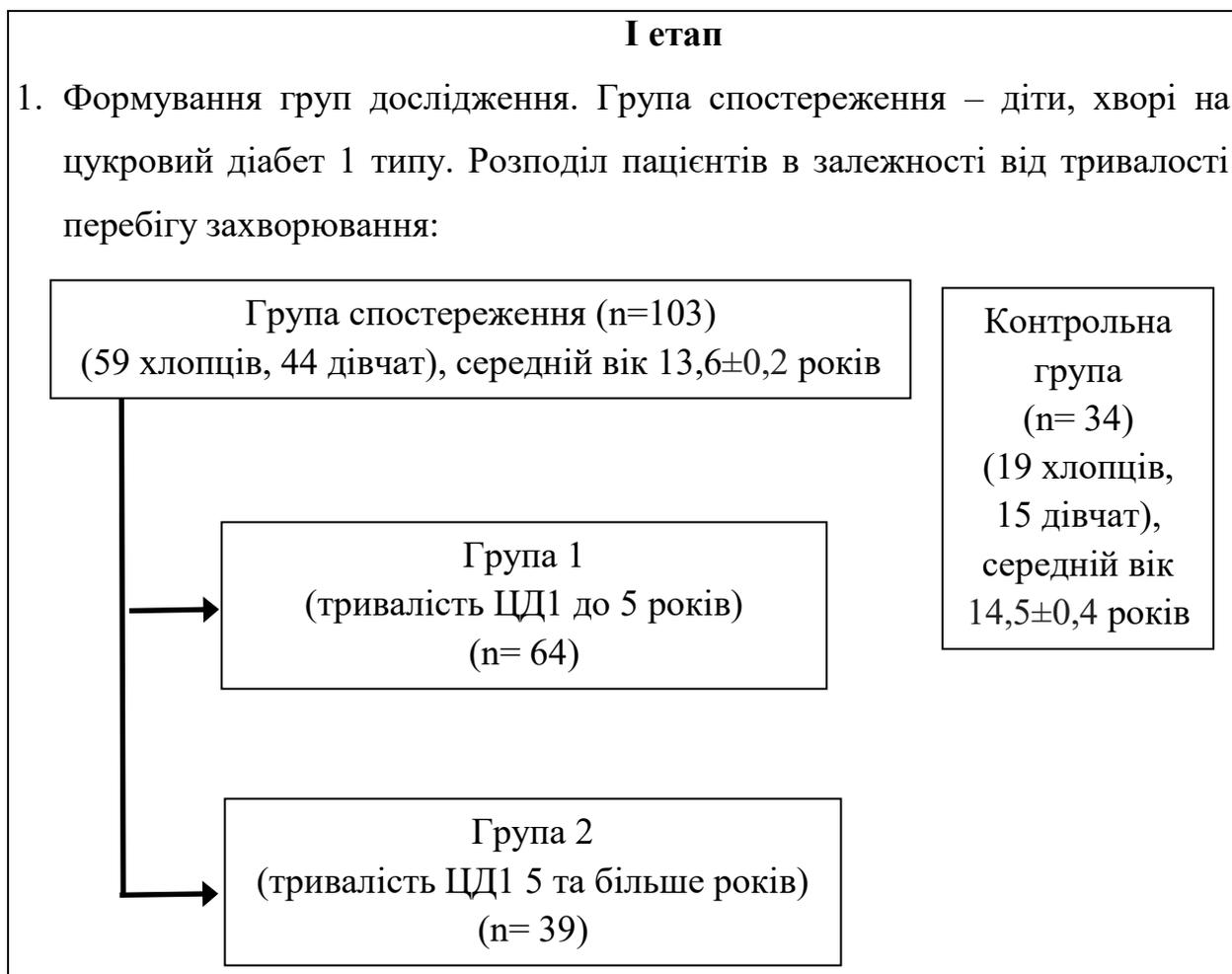
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методи дослідження

2.1.1 Дизайн дослідження та загальноклінічні методи обстеження

Дослідження виконане на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (завідувач кафедри – д.мед.н., професор Леженко Г.О., ректор – д.мед.н., професор Колесник Ю.М.) на базі ендокринологічного відділення КНП «Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина»» Запорізької обласної ради (завідувачка відділення – Слеп'ян О.В., генеральний директор – Кулеш І.О.) на підставі договору про співпрацю між вище зазначеними установами.

Дизайн дослідження:





2. Аналіз клініко-анамнестичних даних (збір скарг та анамнезу (дані про стан глікемічного контролю, наявність ускладнень цукрового діабету), фізикальне обстеження).
3. Лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, визначення глюкози натщесерце, глікованого гемоглобіну, оцінка стану глікемічного контролю, біохімічний аналіз крові з визначенням загального холестерину, тригліцеридів, загального білку, електролітів в сироватці крові).
4. Проведення скринінгу на виявлення дистальної діабетичної полінейропатії; визначення тактильної, больової, температурної, вібраційної чутливості, проведення тестів на рівновагу з використанням клінічного неврологічного обстеження, модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії та педіатричної шкали оцінки рівноваги.

II етап

1. Виділення груп спостереження за наявністю ДПН:

Діти, хворі на цукровий діабет 1 типу без діабетичної периферичної полінейропатії (n=50)

Діти, хворі на цукровий діабет 1 типу, з діабетичною периферичною полінейропатією (n=53)

1. Оцінка стану мікроциркуляції.
2. Дослідження вмісту гама-аміномасляної кислоти, фетуїну А, S100, копептину у сироватці крові дітей груп спостереження методом ІФА.

III етап

1. Визначення основних факторів ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.
2. Прогнозування вірогідності розвитку діабетичної периферичної полінейропатії та ступеню неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.



Для досягнення мети та вирішення поставлених задач проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 103 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 10 років до 17 років 11 місяців 29 днів з різною тривалістю захворювання (основна група). Контрольну групу склали 34 умовно здорових дітей, репрезентативних за віком і статтю по відношенню до основної групи.

2.1.2 Клінічний метод

Діагноз цукрового діабету 1 типу у дітей підліткового віку встановлювався відповідно до Стандарту медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей» (Наказ МОЗ України № 413 від 28.02.2023 року) [5]. Дітям, які приймали участь у даному дослідженні, проведено комплексне обстеження згідно відповідно до означеного Стандарту.

Фізикальне обстеження дітей включало визначення індивідуальної маси тіла на медичних вагах натщесерце та зросту за допомогою медичного ростоміра. Оцінка фізичного розвитку дітей основної та 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:

$$\text{ІМТ} = \text{МТ} / \text{h}^2, \quad (2.1)$$

де МТ – маса тіла, кг;

h – зріст, м.

М'язову масу у дітей визначали до 14 років за формулою А.М. Peters [70]:

$$\text{ММ}_p = 3,8 * 0,0215 * m^{0,6469} * h^{0,7236}, \quad (2.2)$$

де ММ_p – м'язова маса тіла, кг;

m – маса тіла, кг;

h – зріст, см.

У дітей віком 15 років і старше для визначення м'язової маси тіла



використовували формулу Воєг Р., яка враховувала стать дитини [32].

Формула Воєг Р. для дівчаток:

$$MM = 0.252 * m + 47.3 * h - 48.3, \quad (2.3)$$

де MM - м'язова маса тіла, кг;

m – маса тіла, кг;

h – зріст, м.

Формула Воєг Р. для хлопчиків:

$$MM = 0.407 * m + 26.7 * h - 19.2, \quad (2.4)$$

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

h – зріст, м.

Для кількісної оцінки стану м'язової маси використовували індекс скелетної мускулатури (ICM) виражений у відсотках, який розраховували за формулою [102]:

$$ICM = (\text{маса скелетної мускулатури/маса тіла}) \times 100 \quad (2.5)$$

Наявність діабетичної периферичної полінейропатії (ДПН) діагностували з урахуванням скарг хворих, результатів клінічного обстеження, оцінки результатів за шкалою CNE (клінічне неврологічне дослідження), модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії (модифікована педіатрична оцінка загальної нейропатії).

Вираженість ДПН оцінювали за ступенем проявів симптомів за допомогою Шкали клінічного неврологічного обстеження (CNE) [167], за якою проводилося клінічне тестування сенсорної чутливості (укол шпилькою, легкий дотик, вібрація та відчуття положення) стоп; анатомічний рівень, нижче якого порушується відчуття легкого дотику; сила м'язу довгого розгинача великого пальця та литкових м'язів; і гомілковостопні рефлексі (Додаток Б1). Загальний бал CNE може коливатися від 0 до 33 балів. При сумі 1-9 балів діагностується легка полінейропатія, 10-18 балів – помірна полінейропатія та 19-33 балів – важка полінейропатія.



Додатково всіх дітей тестували за допомогою Модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії [82]. Згідно даної шкали, пацієнтам ставилися запитання щодо наявності в них сенсорних, моторних та вегетативних симптомів (Додаток Б2). Чутливість (тактильна, больова, температурна та вібраційна) була перевірена на передпліччі пацієнта, а потім на дистальній частині кінцівок (долонних подушечках пальців і підошовних подушечках пальців ніг) із закритими очима пацієнта. Оцінка сили м'язів розгиначів великого пальця стопи, тильних згиначів гомілково-стопного суглоба, абдукторів пальців і розгиначів зап'ястя визначалася протидією скорочення досліджуваних м'язів з порівнянням м'язової сили і обсягу виконаного руху з обох сторін (праворуч і ліворуч).

Глибокі сухожильні рефлекси оцінювали за допомогою виклику рефлексу ахіллового сухожилля та колінного рефлексу, коли суб'єкт сидів на стільці з вільним рухом нижніх кінцівок. У випадку, якщо спочатку не вдалося викликати рефлекс, використовували маневр Ендрасика. Оцінка сухожильних рефлексів проводилася шляхом послідовного порівнювання швидкості викликання, сили рефлекторної реакції та амплітуди рухів в суглобі правої та лівої сторони за 4-х бальною шкалою (від 0 до 4), де 0 балів відповідало відсутності (випадання) рефлексу, а 4 бали - різкого підвищення рефлексу. Рефлекси верхніх кінцівок не перевірялися, оскільки дистальний рефлекс не є стандартним для верхніх кінцівок.

Для визначення моторних порушень у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, застосовувалася Педіатрична шкала оцінки рівноваги [78], яка включала часові вимірювання статичного сидіння, тести «тандем» в спокої і тести модифікації пози Ромберга: прості вертикальні пози з різними варіантами розташування стоп (з відкритими та закритими очима), вимірювання загальної моторної функції. Кожна проба оцінювалася від 0 до 4 балів з підрахунком загальної кількості балів. Максимальна кількість балів, яку міг отримати пацієнт, дорівнювала 72 (Додаток Б3).



Ступінь вираженості неврологічного дефіциту (1-3) встановлювалася в залежності від виявлених типів неврологічних розладів (один, комбінація двох або трьох типів розладів).

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

$$\text{КПІ} = \text{САТ на а. tibialis posterior} / \text{САТ на а. brachialis} \quad (2.6)$$

Для визначення прихованих порушень периферичного кровообігу розрахунок КПІ проводився до та після фізичного навантаження [24]. Перше вимірювання КПІ проводили в положенні лежачи після 5 хвилин відпочинку. В якості фізичного навантаження застосовувалося виконання 20 присідань в вільному темпі. Оцінка стану периферичного кровообігу проводилася за наступними критеріями: КПІ <0,90 – знижений показник; 0,9–0,99 – гранично низький показник; 1–1,09 – нижнє нормальне значення; 1,10–1,29 – нормальне значення [146].

Усі дослідження проводили в тихому приміщенні зі стабільною температурою (20–22⁰С).

2.1.3 Лабораторні загальноклінічні методи дослідження

Поряд із клінічними методами обстеження, дітям з груп спостереження та порівняння проводився комплекс лабораторних досліджень, що включав проведення загальноклінічних, біохімічних досліджень з визначенням у плазмі крові загального білка, сечовини, креатиніну, білірубіну, АлАТ, АсАТ, проведення тимолової проби, визначення рівня холестерину, тригліцеридів, α -амілази, електролітів (калій, натрій, фосфор, іонізований кальцій), сіромукоїдів, С-реактивного протеїну. Дослідження проводилися на базі клініко-діагностичної лабораторії КНП «Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина»» Запорізької обласної ради (завідувачка – Понеділок Н.В.).

Для опосередкованої оцінки інсулінорезистентності застосовувався розрахунок тригліцерид-глюкозного індексу за формулою [182].



$TyG = \ln [\text{тригліцериди натще (дг/мл)} \times \text{глюкоза натще (дг/мл)}] / 2, (2.7)$

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

Інсулінорезистентність діагностували при визначенні TyG-індексу вище 4,33 ум. од. [179].

2.1.4 Імуноферментні дослідження

Всі нижчезазначені методики імуноферментного аналізу проводилися на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (керівник Центру д.мед.н. професор Щербина Р.О.)

Оцінку вмісту в сироватці крові γ -аміномасляної кислоти проводили з використанням комерційного набору для імуноферментного аналізу *in vitro* (GABA ELIZA виробництва Immundiagnostik AG Німеччина). Вміст Фетуїну А вивчали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наступного комерційного набору - (Elabscience@HumanFETUA(FetuinA) ELISA Kit, виробництва Elabscience, США). Визначення в сироватці крові рівнів Копептину та білку S-100 також проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наступних наборів: Coreptin (Human) EIA Kit виробництва Phoenix Pharmaceuticals, Inc, США та CanAg S100EIA, виробництва FUJIREBIO Diagnostic, Inc Sweden, відповідно.

Забір зразків крові (сироватки) для дослідження проводився з 08:00 до 10:00 із периферійної вени натщесерце. Виділену аліквоту сироватки розміщували в мікропробірках типу Eppendorf та розміщували для зберігання в холодильній камері при -60°C .

2.1.5 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Математичний аналіз та статистична обробка даних проводились на ПЕВМ стандартними методиками математичної статистики, розробленими для медико-біологічних досліджень з використанням пакетів прикладних



програм «EXCELL FOR WINDOWS»з ліцензійного пакету програм, Statistica for Windows 13.0, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J. У разі нормального, за тестом асиметрії Шапіро-Уїлка, розподілу, використовували методи параметричної статистики шляхом обчислення середнього арифметичного (M), стандартної похибки середнього (m), стандартного відхилення (σ) з розрахунком двобічного t -критерія та критерію F (кутового перетворення Фішера). Дані, розподіл яких відрізнявся від нормального, описувалися за допомогою медіани (Me) та межі інтерквартильного відрізка (ДІ (25%; 75%)). Якісні ознаки представлені абсолютною частотою ознаки і відсотками. Порівняння двох незв'язаних між собою груп здійснювалося непараметричним методом із використанням U – критерію Манна-Уїтні. Дослідження взаємозв'язку кількісних ознак проводилося за допомогою методів кореляційно-регресійного аналізу та доповнювалося непараметричним методом – розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, що дозволяє зменшити вплив випадкових викидів. 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 виявлення скритих загальних факторів, що найбільш впливають на розвиток діабетичної периферичної полінейропатії, та визначення структури взаємозв'язків між ними проведений факторний аналіз методом головних компонент з подальшим ортогональним обертанням методом VARIMAX факторних осей. Основою моделювання для підбору факторних комплексів була вибрана кореляційна матриця Спірмена з визначенням факторного навантаження показників, що вивчалися. Для визначення мінімальної кількості загальних факторів в моделі використані метод «кам'янистого осипу» та критерій Кайзера (власні значення кожного фактору повинні перевищувати 1). Для вибірки показників використовували змінні з високим



факторним навантаженням на комплекс (понад 0,6).

З метою виявлення типових поєднань провідних патогенетичних факторів розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, було застосовано ієрархічний кластерний аналіз з використанням методу міжгрупових зв'язків з подальшою побудовою дендрограми. Мірою відстані між сформованими кластерами служило Евклідова відстань [99].

Для прогнозування вірогідності розвитку діабетичної периферичної полінейропатії використовувався метод бінарної логістичної регресії. Ймовірність настання події розраховували за формулою:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-z)), \text{ де } z = a_0 + a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + \dots + a_n * x_n, \quad (2.8)$$

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 по Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів моделі) та коефіцієнту прогностичної категоріальної валідності тесту. Також оцінювалася чутливість та специфічність побудованої моделі [8].

Для визначення лінійного зв'язку між біомаркерами, що вивчалися, та ступенем вираженості неврологічного дефіциту використовували рівняння лінійної регресії, статистична значущість яких оцінювалася за допомогою критерія Фішера. Побудову математичної моделі прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, проводили за допомогою множинного регресійного аналізу. Оцінка якості регресійної моделі базувалася на аналізі коефіцієнту детермінації (R^2) та залишків, які перевірялися на нормальність їх розподілу та дисперсію на



всьому діапазоні значень змінних.

Для визначення, наскільки точно обрані нами фактори дозволяють прогнозувати розвиток діабетичної периферичної полінейропатії типу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, ми використовували множинний дискримінантний аналіз Фішера, при проведенні якого для відбору найбільш інформативних ознак була використана процедура покрокового включення змінних [1].

Для визначення прогностичної значущості застосованих шкал діагностики діабетичної периферичної полінейропатії та для оцінки якості отриманої моделі її прогнозування використовувався ROC-аналіз з побудуванням ROC-кривої, визначенням оптимальної «точки відсічення» (Optimal cut-off point) та площі під кривою AUC (Area Under Curve). Значення AUC 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 [8]. Різницю між часткою істинно позитивних результатів (чутливістю тесту) та часткою хибно-позитивних результатів (специфічністю тесту) оцінювали за коефіцієнтом Юдена (J).

Для визначення дискримінуючої здатності моделі розраховувався індекс Gini за формулою:

$$\text{Gini} = 2 \times (\text{AUC} - 0,5) \times 100, \quad (2.9)$$

де AUC — площа під ROC-кривою.

Значення індексу Gini > 40% відповідає допустимій якості методики аналізу; Gini > 60% - відмінній якості методики аналізу.

Для оцінки ризику розвитку ДПН у дітей було розроблено прогностичну матрицю на підставі розрахунку показника відносного ризику в таблицях спряженості 2 x 2 з визначенням 95% довірчих інтервалів (95% ДІ) та критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2). До найбільш значущих факторів були віднесені ознаки, інформативність (I) яких була більше за 1,0.

Інформативність ознаки розраховувалася за формулою:

$$I = (ad)/(bc), \quad (2.10)$$



де: а та b – наявність або відсутність фактора ризику в групі хворих на цукровий діабет 1 типу дітей з ДПН, відповідно; с та d – наявність або відсутність фактора ризику в хворих на цукровий діабет 1 типу дітей без ДПН порівняння, відповідно. Результат надавався у вигляді прогностичних коефіцієнтів (ПК). Розрахунок ПК виконувався за формулою:

$$ПК = N * ВР \quad (2.11)$$

де: N – нормований інтенсивний показник;

ВР – показник відносного ризику.

Розрахунок N проводився за формулою:

$$N = m / M \quad (2.12)$$

де: m – відносний показник ознаки, що аналізується, серед дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з ДПН (%);

M – відносний показник ознаки, що аналізується, серед усіх дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (%).

Розрахунок ВР проводився за формулою:

$$ВР = N_1 / N_2 \quad (2.13)$$

де: N₁ – нормований інтенсивний показник у групі дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з ДПН;

N₂ – нормований інтенсивний показник у групі дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, без ДПН.

За результатами отриманих ПК визначався можливий діапазон значень ризику виникнення ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

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

2.1.6 Забезпечення вимог біоетики

Всі етапи виконання дисертаційної роботи проводилися з дотриманням норм та правил біоетики. Протокол обстеження дітей, що перебували під спостереженням, затверджений етичною комісією з біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Протокол не суперечить



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 та відображає етичні принципи та рекомендації для досліджень із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмондській доповіді (18.04.1979 р.), дотримуючись таких базових принципів, як повага до особистості дитини, нездатної до самозахисту, інформованість та згода батьків, оцінка ризику шкоди та користі.

2.2 Клінічна характеристика дітей, що знаходилися під спостереженням

Під спостереженням знаходилося 103 дитини, хворої на цукровий діабет 1 типу, віком від 10 років до 17 років 11 місяців 29 днів (з них 59 хлопців та 44 дівчат), середній вік яких склав $13,57 \pm 0,24$ років.

Критеріями включення в дослідження були:

- Згода батьків і пацієнта на участь у дослідженні
- Вік від 10 років до 17 років 11 міс. 29 днів.
- Діти, хворі на цукровий діабет 1 типу

До критеріїв виключення з дослідження відносилися:

- Незгода пацієнта або батьків на участь у дослідженні
- Діти, молодші 10 років.
- Діти з ожирінням та захворюваннями щитоподібної залози
- Діти з гострими запальними процесами
- Наявність вроджених вад розвитку в стадії декомпенсації
- Хронічні захворювання в стадії загострення.

Діагностика та верифікація клінічного діагнозу цукрового діабету 1 типу (ЦД 1 типу) проведена відповідно Стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей» (Наказ МОЗ України № 413 від 28.02.2023 року) [5].



Всі діти, хворі на цукровий діабет I типу, отримували базисно-болусну інсулінотерапію, що відповідає сучасним вимогам до ведення пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу [5].

2.2.1 Клінічна характеристика хворих в залежності від тривалості перебігу цукрового діабету

В залежності від тривалості перебігу цукрового діабету I типу діти були розподілені на 2 групи: 1 група (64 хворих, середній вік $12,98 \pm 0,31$ років) – тривалість цукрового діабету I типу до 5 років (середня тривалість $1,95 \pm 0,16$ років), 2 група (39 хворих, середній вік $14,54 \pm 0,32$ років) – тривалість цукрового діабету 1 типу 5 та більше років (середня тривалість – $7,92 \pm 0,44$ років). Групу контролю склали 34 умовно здорових дітей без порушень вуглеводного обміну (15 дівчат та 19 хлопців), середній вік $14,50 \pm 0,36$ років. Склад усіх груп був репрезентативним за віком та статтю (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл дітей груп дослідження за статтю

Група дослідження	Всі діти	Хлопчики		Дівчатка	
	n	n	%	n	%
1 група	64	42	65,6	22	34,4
2 група	39	18	46,2	21	53,8
Група контролю	34	19	55,9	15	44,1
Всього	137	79	57,7	58	42,3

Примітка: $p > 0,05$ між групами спостереження

Оцінка вікових аспектів маніфестації ЦД 1 типу у обстежених дітей показала, що середній вік маніфестації захворювання склав $9,33 \pm 0,40$ років. Звертало на себе увагу, що половині випадків маніфестації цукрового діабету у дітей припадало на препубертатний період (перші 9 років життя), що склало 50,5% (52 дитини) від загального числа спостережень (рис. 2.2), що відображає тенденцію омолодження цукрового діабету 1 типу, яка спостерігається в останні роки в усьому світі, в тому числі і в Україні [92].

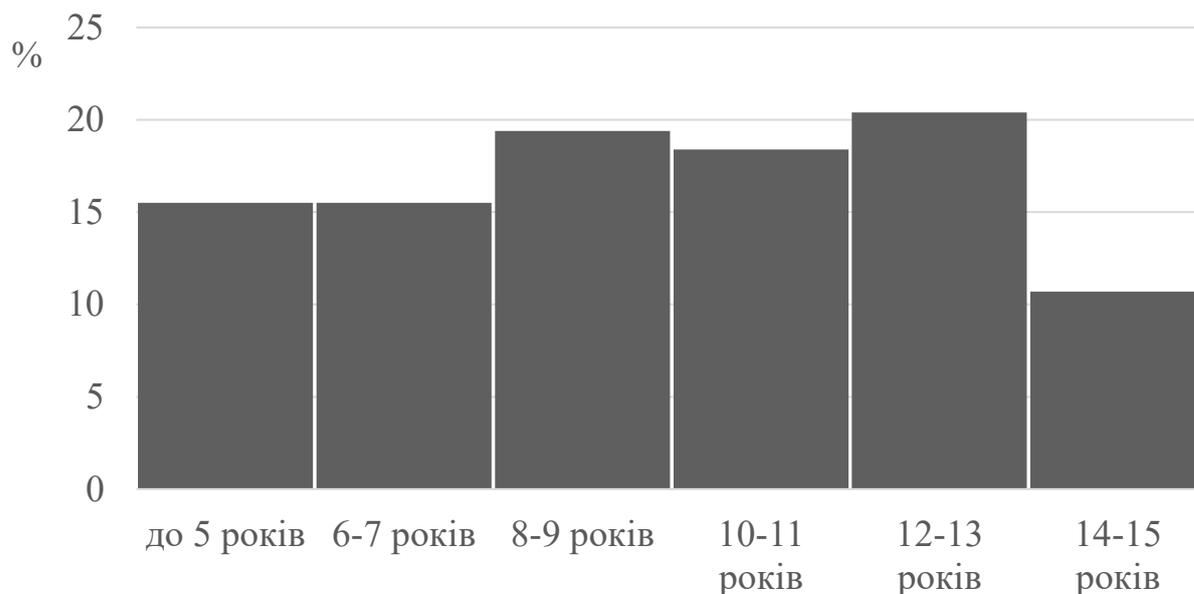


Рисунок 2.2 – Розподіл дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за віком маніфестації захворювання.

Як свідчать дані рисунку 2.2, другий віковий пік маніфестації цукрового діабету спостерігався в 12-13 років (20,4% - 21 дитина). Суттєвих гендерних відмінностей по віку маніфестації цукрового діабету виявлено не було, тобто як в пре-, так і в пубертатний періоди захворювання розвивалося приблизно з однаковою частотою як у хлопців, так і у дівчат (рис. 2.3).

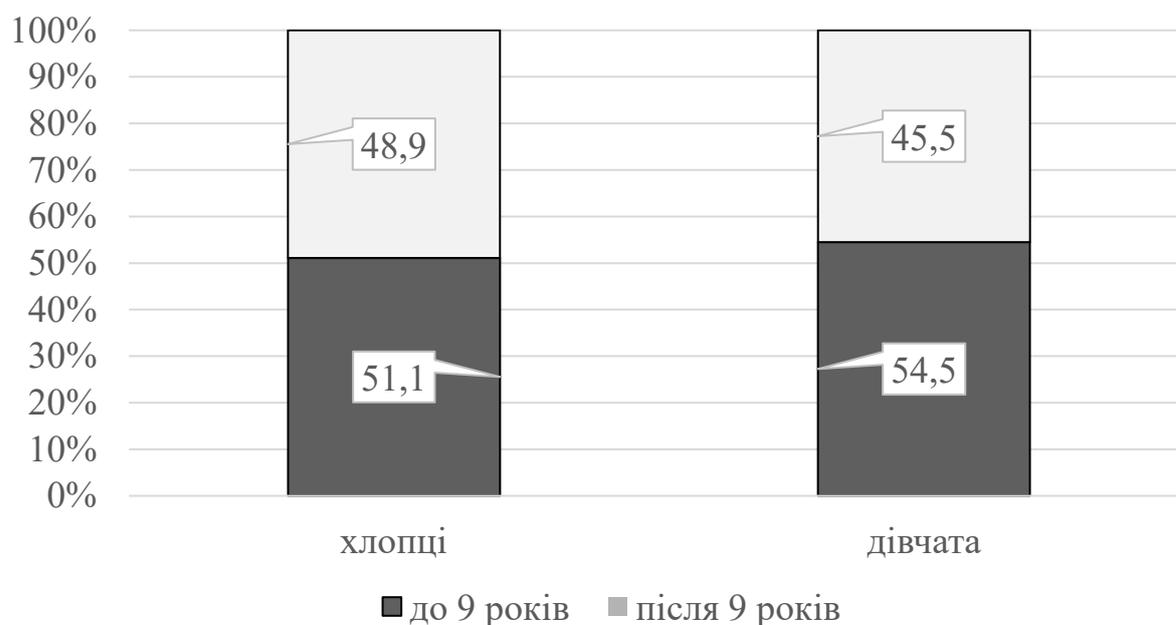


Рисунок 2.3 – Вік маніфестації цукрового діабету 1 типу у дітей, що знаходилися під спостереженням, в залежності від статі.



Розподіл пацієнтів за віком маніфестації цукрового діабету у відповідності від тривалості цукрового діабету відображено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Розподіл пацієнтів за віком маніфестації цукрового діабету 1 типу у відповідності від тривалості захворювання

Група дослідження	Вік при маніфестації діабету			
	До 9 років		Старше 9 років	
	n	%	n	%
1 група	20	31,25	44	68,75
2 група	32	82,05	7	17,95
Всього	52	50,50	51	49,50

Примітка: $p > 0,05$ між групами спостереження

Аналіз даних сімейного анамнезу дітей, хворих на ЦД I типу, показав, що спадкова обтяженість по цукровому діабету була встановлена у 27 (26,21%) дитини, серед яких у 8 (7,77%) дітей виявлена спадкова обтяженість за цукровим діабетом 1 типу. У інших 19 (18,45%) пацієнтів спостерігалась спадкова обтяженість за цукровим діабетом 2 типу.

Нами встановлено, що у пацієнтів 1 групи рівень глікованого гемоглобіну був достовірно нижчий за аналогічний показник дітей 2 групи і склав 8,90% [7,01; 10,23] проти 10,71% [9,16; 12,30], відповідно ($p < 0,05$) (рис. 2.4).

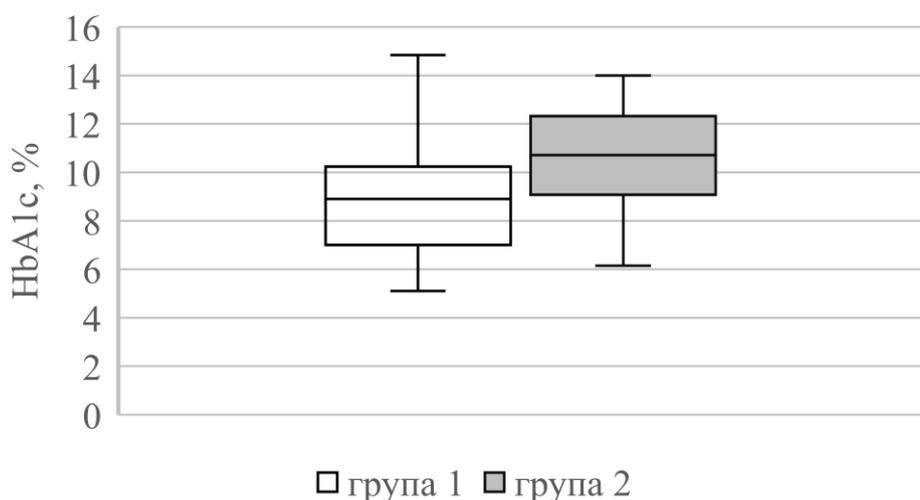


Рисунок 2.4 – Рівень глікованого гемоглобіну у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання.



Враховуючи, що діти, хворі на ЦД 1 типу, відрізнялися за рівнем глікованого гемоглобіну, ми провели оцінку глікемічного контролю в обох групах спостереження (табл. 2.3).

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

	Всього n=103		1 група n=64		2 група n=39	
	n	%	n	%	n	%
Ідеальний глікемічний контроль	7	6,8	6	9,3	1	2,6*
Оптимальний глікемічний контроль	19	18,4	17	26,5	2	5,1**
Субоптимальний глікемічний контроль	17	16,5	9	14,1	8	20,5
Глікемічний контроль з високим ризиком для життя	60	58,3	32	50,0	28	71,8*

Примітка.

* – $p < 0,05$ – в порівнянні з показниками 1 групи

** – $p < 0,01$ – в порівнянні з показниками 1 групи

Проведена оцінка стану глікемічного контролю у дітей, хворих на ЦД 1 типу, показала, що у більшості хворих (58,3%) спостерігався глікемічний контроль з високим ризиком для життя. Зі збільшенням тривалості захворювання зростала кількість хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, який серед пацієнтів 2 групи визначався в 1,4 разів частіше, аніж серед дітей 1 групи ($p < 0,05$). В той же час, ідеальний та оптимальний глікемічний контроль мали лише 26 (25,2%) дітей, хворих на ЦД 1 типу, в тому числі 23 (35,9%) пацієнта 1 групи та лише 3 (7,7%) дитини 2 групи ($p < 0,05$).



При аналізі наявності діабетичних ускладнень серед обстежених дітей, хворих на ЦД 1 типу, які були виявлені в 57 (55,3%) випадках, встановлено, що найчастішим ускладненням була гіпертрофічна ліподистрофія, яка спостерігалася у 33 (32,0%) дітей. На другому місці за частотою була діабетична нефропатія – 26 (25,2%) дітей. Третє місце серед ускладнень посіла діабетична хайропатія – 22 (21,3%) дитини.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка наявності неврологічного дефіциту у дітей, хворих на ЦД 1 типу. Аналіз суб'єктивних даних у дітей 1 та 2 групи показав наявність тих чи інших скарг з боку нервової системи у 71 (68,9%) пацієнта (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Частота скарг з боку нервової системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості перебігу захворювання

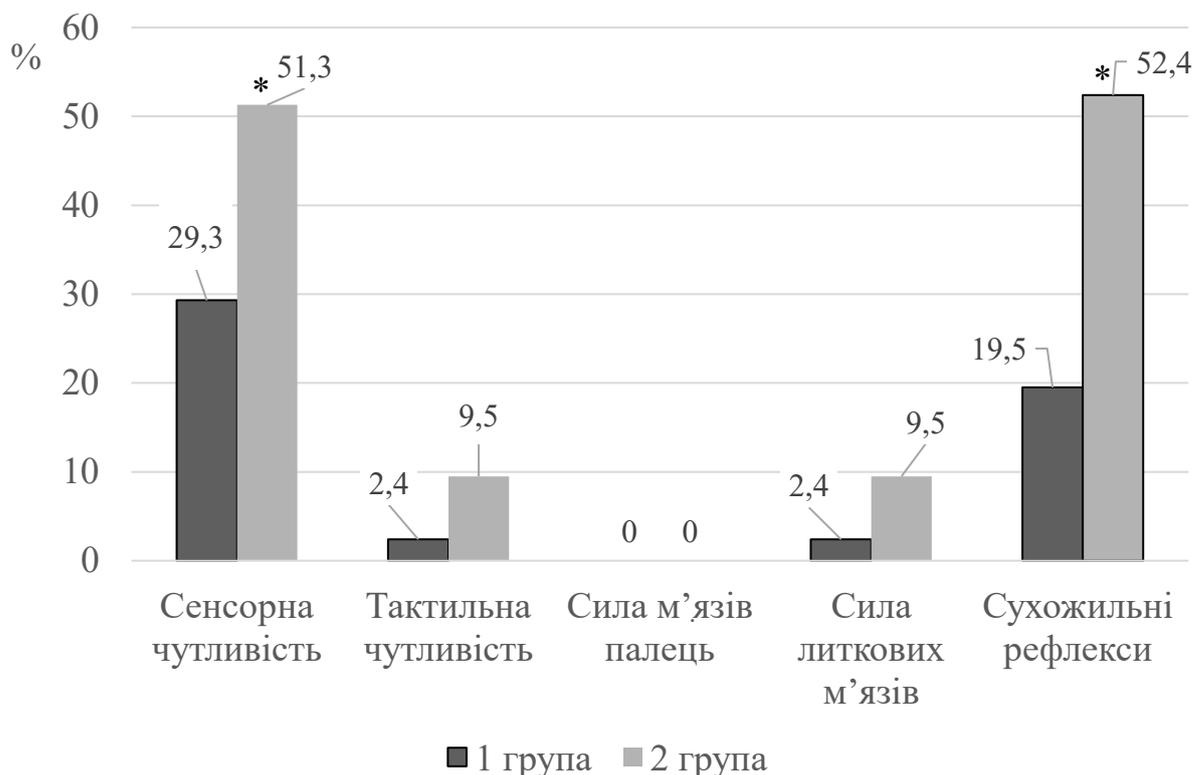
	Всього n=103		1 група n=64		2 група n=39	
	n	%	n	%	n	%
Головний біль	22	21,36	10	15,63	12	30,77
Психоемоційні порушення	16	15,53	6	9,38	5	12,82
Загальна слабкість, швидка втомлюваність	10	9,70	5	7,81	5	12,82
Запаморочення	22	21,36	14	21,88	8	20,51
Порушення терморегуляції	21	20,39	10	15,63	11	28,21
Біль в кінцівках при ходьбі	6	5,82	4	6,25	2	5,13
Оніміння кінцівок	19	18,45	12	18,75	7	17,95
Почуття «повзання мурашок», поколювання та ниючий біль в кінцівках в спокою	30	29,13	19	29,69	11	28,21
Судоми м'язів голені (с-м Крампі)	18	17,48	10	15,63	8	20,51

Примітка: $p > 0,05$ між групами спостереження



Серед скарг з боку нервової системи переважали скарги астеновегетативного (загальна слабкість, швидка утомлюваність, підвищена дратівливість, запаморочення, порушення терморегуляції) - 51,46% та церебрального характеру (головний біль, психоемоційні порушення – 36,9%. Частина дітей додатково скаржилися на наявність епізодичного ниючого болю у нижніх кінцівках, почуття «повзання мурашок», поколювання в кінцівках в спокою (29,13%), періодичні судом м'язів голени 17,48%), біль в кінцівках під час ходьби (5,82%). Слід відмітити, що нами не було встановлено достовірної різниці щодо наявності скарг неврологічного характеру серед пацієнтів обох груп. Нами було відмічено лише тенденцію до збільшення частоти реєстрації скарг на головний біль та порушення терморегуляції у пацієнтів 2 групи, але без статистичної значущості ($p > 0,05$).

В подальшому ми провели оцінку вихідних показників неврологічного статусу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від тривалості захворювання за допомогою шкали клінічного неврологічного обстеження (CNE) [167]. Аналіз отриманих результатів показав, що серед загальної кількості пацієнтів з цукровим діабетом ті чи інші відхилення за даними CNE мали 46 (44,7%) дітей. При цьому максимальне значення суми балів за шкалою CNE в обох групах, як правило, не перевищувало 6 балів, що відповідало початковій стадії дистальної діабетичної периферичної полінейропатії. Лише в 1 випадку у дитини 1 групи сума балів за шкалою CNE склала 11 балів, що свідчило про полінейропатію помірного ступеню. Найчастішими видами неврологічних порушень у хворих на цукровий діабет дітей виявилися зниження сенсорної чутливості (35,5%) та рефлексів з нижніх кінцівок (30,6%). Індивідуальний аналіз змін окремих видів чутливості у дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від тривалості захворювання представлений на рисунку 2.5.



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

Рисунок 2.5 – Частота реєстрації змін окремих видів чутливості у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання.

Як свідчать дані рисунку 2.5, вже в перші роки перебігу захворювання у 29,3% дітей спостерігалось зниження сенсорної чутливості, причому в 9,7% випадках дані зміни відбувалися вже на 1-му році захворювання. Зниження рефлексів з нижніх кінцівок у пацієнтів 1 групи було визначено в 19,5% дітей, в тому числі у 14,6% дітей дані зміни виявлялися на першому році захворювання. Зі збільшенням тривалості перебігу цукрового діабету відсоток пацієнтів з вище вказаними видами неврологічних порушень зростає і склав 51,3% та 52,4%, відповідно ($p < 0,05$). Інші види неврологічних порушень за шкалою CNE зустрічалися в поодиноких випадках. Так, зниження тактильної чутливості спостерігалось лише у 9,5% пацієнтів 2 групи та у 2,4% дітей 1 групи. Зниження сили литкових м'язів зареєстровано також у такої ж кількості дітей. В жодному випадку не спостерігалось зниження сили м'язів пальців. Результати проведеного нами дослідження свідчили, що саме



порушення сенсорної чутливості та зниження рефлексів з нижніх кінцівок можна вважати одними з перших проявів діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на ЦД 1 типу. Проведений кореляційний аналіз у дітей, хворих на ЦД1, показав наявність позитивного зв'язку ($r=+0,33$, $p<0,05$) між сумою балів за шкалою CNE та рівнем глікованого гемоглобіну. Тобто, ступінь неврологічних порушень зростала при погіршені стану глікемічного контролю.

З метою виявлення додаткових симптомів діабетичної полінейропатії ми провели оцінку неврологічних симптомів у дітей, хворих на ЦД 1 типу, за допомогою модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії [82].

За результатами дослідження встановлено, що середня бальна оцінка за даною шкалою у дітей 1 групи склала $3,92\pm 0,63$ балів, а у дітей 2 групи – $4,05\pm 0,80$ балів ($p>0,05$).

Для виявлення кінетичних порушень у дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від тривалості захворювання ми провели оцінку їх рухливості та функціональних можливостей за допомогою дитячої шкали балансу [78].

Результати проведеного дослідження показали відсутність статистично значимих відмінностей між двома групами. Середня кількість балів за даною шкалою в 1 та 2 групах пацієнтів склала $70,54\pm 0,22$ балів та $70,35\pm 0,28$ балів, відповідно ($p>0,05$). Слід відмітити, що максимальну кількість балів (72 бали) мали лише 29,7% дітей 1 групи та 15,0% дітей 2 групи, тобто 75,4% дітей, хворих на ЦД1 типу, незалежно від тривалості перебігу захворювання мали ти чи інші кінетичні порушення легкого ступеню, а саме порушення функції рівноваги.

Для порівняння прогностичної значущості в діагностиці дистальної діабетичної периферичної полінейропатії використаних в дослідженні шкал ми провели зіставлення ROC-кривих, побудованих для шкали клінічного неврологічного обстеження, модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії та педіатричної шкали оцінки рівноваги (рис. 2.6, табл. 2.5).

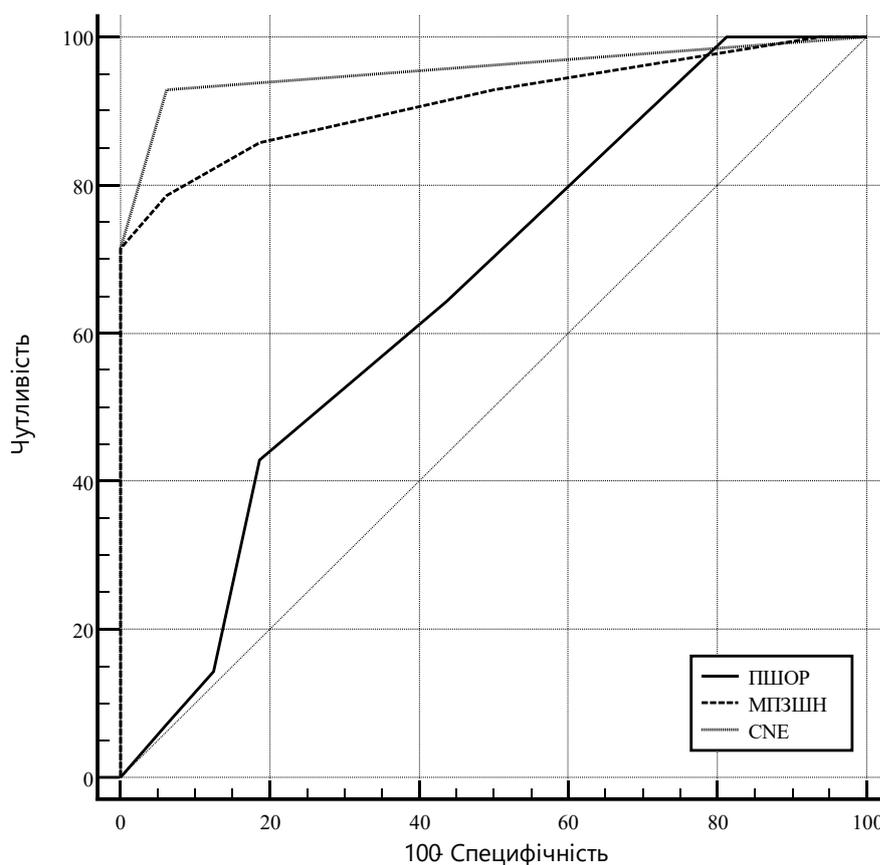


Рисунок 2.6 – Зіставлення ROC-кривих порівнювальних шкал (шкала клінічного неврологічного обстеження, модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії та педіатрична шкала оцінки рівноваги).

Примітка: ПШОР - педіатрична шкала оцінки рівноваги; МПЗШН - модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії; CNE - шкала клінічного неврологічного обстеження

Таблиця 2.5 – Площа під ROC-кривими порівнювальних шкал та їх 95% довірчий інтервал

Шкала	AUC	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал	Чутливість, %	Специфічність, %
ПШОР	0,656	0,0984	0,461 - 0,819	42,86	81,25
МПЗШН	0,928	0,0443	0,752 - 0,984	78,95	93,75
CNE	0,955	0,0386	0,811 - 0,997	92,86	93,75

Примітка: ПШОР - педіатрична шкала оцінки рівноваги; МПЗШН - модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії; CNE - шкала клінічного неврологічного обстеження



Як свідчать дані рис. 2.6 та таблиці 2.6, найбільшу площу під ROC-кривою та високу чутливість і специфічність мали дві шкали: модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії; та шкала клінічного неврологічного обстеження. Попарне співставлення ROC- кривих показало відсутність статистичної значущості між вищезазначеними шкалами (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Попарне співставлення ROC- кривих порівнювальних шкал

Шкали, що порівнюються	Різниця між областями	Стандартна помилка	95% довірчий інтервал	Рівень значущості
ПШОР - МПЗШН	0,257	0,114	0,0329 - 0,480	p = 0,0246
ПШОР - CNE	0,299	0,112	0,0805 - 0,518	p = 0,0073
МПЗШН - CNE	0,027	0,024	-0,0235 - 0,108	p = 0,2074

Примітка: ПШОР - педіатрична шкала оцінки рівноваги; МПЗШН - модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії; CNE - шкала клінічного неврологічного обстеження

Проведення кореляційного аналізу між шкалами неврологічного обстеження підтвердило наявність тісної прямої залежності між шкалою клінічного неврологічного обстеження та модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії ($r = +0,868$, $p < 0,01$) (рис. 2.7). В той же час, нами не було отримано кореляційного зв'язку між шкалою клінічного неврологічного обстеження та педіатричною шкалою оцінки рівноваги ($r = +0,1$, $p > 0,05$), а також модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії та педіатричною шкалою оцінки рівноваги ($r = +0,2$, $p > 0,05$). Таким чином, кореляційний аналіз, а також низька площа під ROC-кривою та низька чутливість педіатричної шкали оцінки рівноваги не дозволяє використовувати її в якості скринінгу при діагностиці ДПН у дітей.

Враховуючи відсутність чітких критеріїв кількості балів, необхідної для діагностики дистальної діабетичної периферичної полінейропатії у дітей за модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії, в подальшому, за допомогою аналізу ROC-кривих, ми провели розрахунок «точки відсікання», кількості балів, отриманих при обстеженні дитини за даною шкалою.

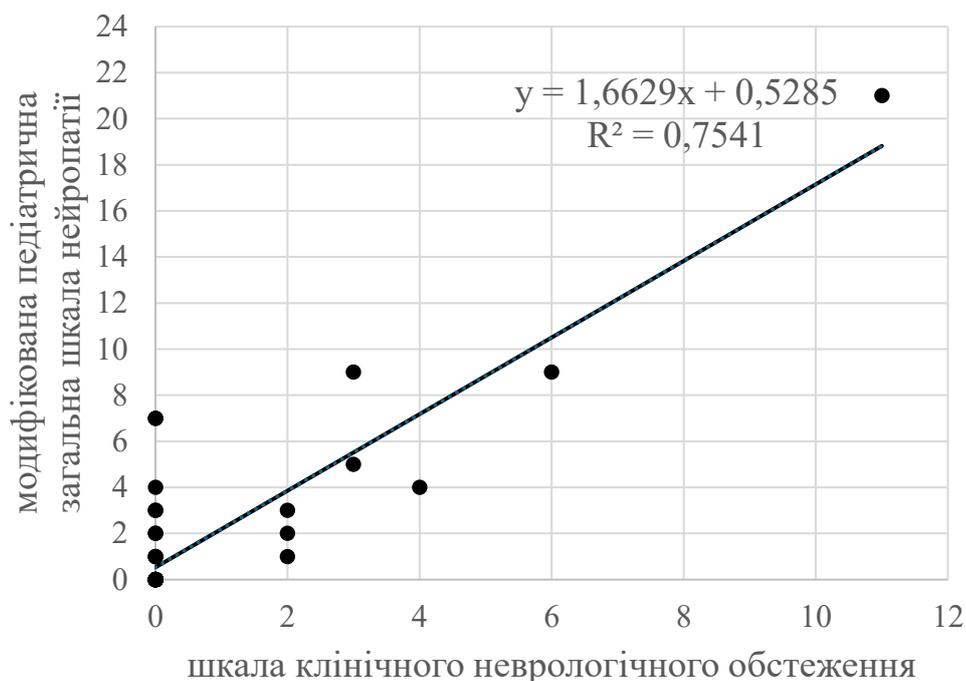


Рисунок 2.7 – Кореляційний зв'язок між шкалою клінічного неврологічного обстеження та модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії.

При оцінці ймовірності розвитку ДНП в залежності від отриманої суми балів була отримана наступна ROC-крива (рис. 2.8). Площа під ROC-кривою склала $0,928 \pm 0,044$ з 95% довірчим інтервалом $[0,787; 0,988]$. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$).

Порогове значення суми балів у точці cut-off, якому відповідало найвище значення індексу Юдена (0,727), склало 3 бали. Тобто, якщо за результатами модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії сума балів складатиме 3 та більше балів, то у дитини діагностується діабетична периферична полінейропатія. Чутливість та специфічність моделі склали 78,95% та 93,75%, відповідно.

Враховуючи отриману «точку відсікання», сума балів за даною шкалою 3 та більше балів отримали 48,54% дітей, хворих на ЦД 1 типу, в тому числі 6,8% пацієнтів, у яких сума балів за шкалою CNE дорівнювало нулю.

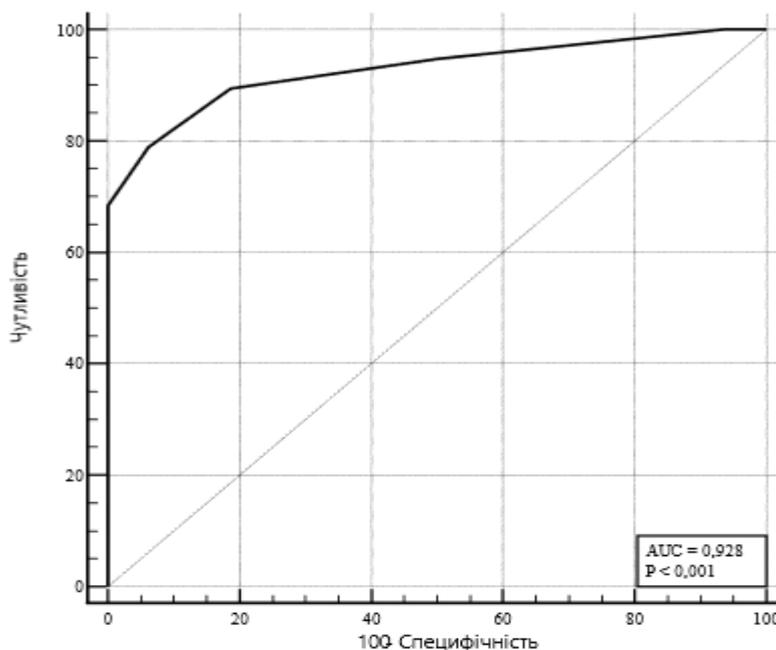


Рисунок 2.8 – ROC-крива діагностики діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу, за допомогою модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії.

Одночасно кількість дітей, у яких сума балів за модифікованою педіатричною оцінкою загальної нейропатії була нижчою 3-х, а за шкалою CNE було діагностовано ДПН склала 2,9%. Таким чином, підсумовуючи дані цих шкал, ознаки діабетичної периферичної полінейропатії було встановлено у 53 із 103 дітей, хворих на цукровий діабет I типу, що склало 51,4%, в тому числі у 29 (28,1%) дітей ДПН було діагностовано в перші 5 років захворювання. Слід зауважити, що 13 дітей з 53 (24,5%) мали асимптоматичну ДПН, серед яких у 7 (13,2%) дітей тривалість цукрового діабету була до 5 років, що потребує проведення скринінгу даного ускладнення, незалежно від наявності скарг, починаючи з першого року захворювання



2.2.2 Клінічна характеристика хворих в залежності від наявності чи відсутності діабетичної периферичної полінейропатії

В подальшому ми провели порівняльний аналіз клініко-анамнестичних показників дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від наявності чи відсутності ДПН (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Характеристика дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від наявності чи відсутності діабетичної периферичної полінейропатії

Показники	Діти, хворі на цукровий діабет 1 типу	
	Без ДПН n=50	З ДПН n=53
Хлопчики, %	62,0±6,86	54,71±6,84
Дівчата, %	38,0±6,86	45,29±6,84
Середній вік, роки	13,37±0,36	13,75±0,32
Індекс маси тіла, кг/м ²	19,24±0,34	19,30±0,43
Індекс скелетної мускулатури	80,68±0,51	80,76±0,60
Обтяжена спадковість за цукровим діабетом, %	30,0±6,48	24,53±5,56
Вік маніфестації цукрового діабету, роки	9,61±0,53	9,14±0,43
Тривалість цукрового діабету, роки	3,76±0,49	4,62±0,49
Глікований гемоглобін, %	8,93±0,37	10,23±0,36*
Глікований гемоглобін ≥9,0%, %	46,0±5,95	62,26±6,66
Ліподистрофія, %	32,0±6,6	32,07±6,47
Нефропатія, %	26,0±6,2	24,53±5,56
Хайропатія, %	22,0±5,86	20,75±5,57
Синдром Нобекура, %	0	11,32±4,35
Бактеріальні шкірні інфекції, %	12,0±4,59	24,53±5,91*

Примітка: * p<0,05 – в порівнянні з групою дітей без ДПН



Як свідчать дані таблиці 2.7, пацієнти груп дослідження не розрізнялися за віком, статтю, віком манифестації ЦД 1 типу та його тривалістю. При порівняльному аналізі основних ускладнень ЦД 1 типу також не було встановлено відмінностей у їх поширеності між групами досліджування за виключенням синдрому Нобекура, який зустрічався тільки у дітей з діабетичною полінейропатією (6 дітей – 11,3%). Також звертало на себе увагу домінування в групі дітей з ДПН бактеріальних інфекцій шкіри в порівнянні з групою пацієнтів без ДПН ($p < 0,05$). Було виявлено, що рівень глікованого гемоглобіну був статистично вище в групі з діабетичною полінейропатією. При цьому у $62,26 \pm 6,66\%$ пацієнтів даної групи зафіксовано глікований гемоглобін понад 9,0%, тобто свідчило про наявність глікемічного контролю з високим ризиком для життя та декомпенсацію вуглеводного обміну що в 1,3 рази частіше, аніж серед дітей без проявів дистальної діабетичної полінейропатії.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що індекс маси тіла (ІМТ) та індекс скелетної мускулатури (ІСМ) як в групі дітей з ДПН, так і серед дітей без ДПН, не мав статистичної різниці та відповідав віковій нормі. В той же час, при проведенні індивідуальної оцінки м'язової маси було виявлено, що у 10 (18,87%) дітей, хворих на ЦД1, перебіг якого ускладнився розвитком ДПН, індекс скелетної мускулатури був знижений, в той час як серед пацієнтів без ДПН зменшення ІСМ спостерігалось в 3,14 разів рідше і склало 6,0% ($p < 0,05$).

При аналізі результатів лабораторних досліджень (табл. 2.8) не було встановлено різниці по більшості показників, що вивчалися. В той же час, рівень загального білка в сироватці крові у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, хоча і знаходився в межах норми, але був статистично нижчим за показник контрольної групи. Окрім того, у пацієнтів з периферичною діабетичною полінейропатією показники ліпідного спектру – холестерин та тригліцериди виявилися достовірно вищими, аніж у дітей, без полінейропатії ($p < 0,05$). Звертало на себе увагу збільшення тригліцерид-глюкозного індексу



(TuG) у дітей, хворих на ЦД 1 типу та ДПН, в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи та групи дітей без ДПН, що поряд зі збільшенням вмісту тригліцеридів опосередковано може вказувати на формування інсулінорезистентності, яка, в свою чергу, може погіршувати регенерацію аксонів та сприяти розвитку ДПН [106].

Таблиця 2.8 – Порівняльна характеристика основних лабораторних показників у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від наявності або відсутності діабетичної периферичної полінейропатії

Показник	Діти, хворі на цукровий діабет		Контрольна група n=34
	Без ДПН n=50	З ДПН n=53	
Загальний білок, г/л	67,63±1,36 ²	64,21±2,64 ²	71,54±0,65
Холестерин, ммоль/л	4,02±0,12	5,11±0,15 ^{1,2}	4,14±0,12
Тригліцериди, мкмоль/л	0,79±0,05	1,35±0,12 ^{1,2}	0,90±0,06
TuG, ум.од.	3,80±0,05	4,04±0,07 ^{1,2}	3,64±0,03
Сечовина, ммоль/л	4,34±0,18	4,40±0,19	3,79±0,15
Креатинін, мкмоль/л	67,50±2,24	64,21±2,64	68,61±2,23
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,03±0,67	9,99±0,73	9,67±0,84
АсАТ, Од/л	22,08±1,29	24,63±2,47	21,86±1,93
АлАТ, Од/л	14,97±0,99	17,65±2,01	17,71±1,81
Тимолова проба, од.С-Н	1,35±0,12	1,37±0,13	1,32±0,12
Калій, ммоль/л	4,42±0,07	4,33±0,08	4,39±0,12
Натрій, ммоль/л	137,67±0,54	137,30±0,82	138,74±0,35
Хлориди, ммоль/л	104,32±0,66	103,58±0,52	103,72±0,49
Кальцій, ммоль/л	2,39±0,04	2,57±0,11	2,47±0,04
Фосфор, ммоль/л	1,37±0,04	1,40±0,04	1,37±0,02
Глюкоза натще, ммоль/л	9,41±0,58 ²	10,20±0,70 ²	5,16±0,19

Примітка: 1 – $p < 0,05$ – в порівнянні з показниками дітей без ДПН.
2 – $p < 0,05$ – в порівнянні з показниками контрольної групи

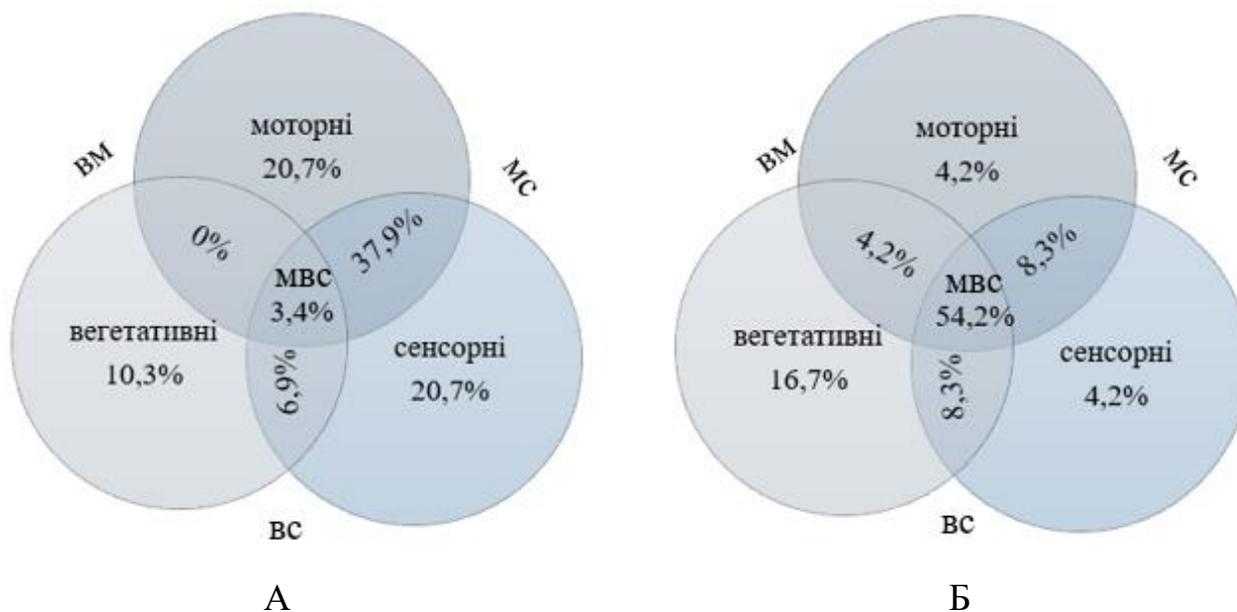


Серед неврологічних змін у дітей з ДНП в перші 5 років перебігу цукрового діабету переважали сенсорні симптоми, які зустрічалися у 80,7% пацієнтів, та вегетативні порушення (50,0%). У дітей з діагностованою ДНП з тривалістю цукрового діабету понад 5 років також домінували сенсорні (76,9%) та вегетативні порушення (69,2%). В 53,0% випадках у дітей даної групи спостерігалось зниження глибоких сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок (гомілковостопного та/або ахіллового, та/або надколінного), що в 2,3 рази частіше, аніж серед дітей з тривалістю захворювання до 5 років (23,0%, $p < 0,05$).

Аналіз клінічних проявів ДПН в залежності від тривалості перебігу цукрового діабету показав, що в перші 5 років захворювання у 15 (51,7%) пацієнтів прояви полінейропатії обмежувалися одним типом розладів, у 13 (44,8%) пацієнтів спостерігалось два типи порушень і лише в 1 (3,4%) випадку відмічалось поєднання усіх трьох типів порушень (рис. 2.9А). При цьому в клінічній картині ДПН домінували моторні (зниження глибоких сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок та наявність функціональних симптомів) та сенсорні розлади (порушення різних видів чутливості та наявність скарг на відчуття болю, гіперестезій або судом в нижніх чи верхніх кінцівках), а також їх комбінація з іншими проявами полінейропатії.

На відміну від першої групи спостереження, серед пацієнтів 2 групи, у яких було діагностовано ДПН, лише у 6 (25,0%) дітей прояви полінейропатії обмежувалися лише одним типом порушень, два типи порушень було діагностовано у 5 (20,8%) дітей, в той час як одночасний руховий і сенсорний дефіцит та вегетативна дисфункція були присутні у 13 (54,2%) дітей ($p < 0,05$), тобто мала місце комбінація усіх трьох типів порушень (рис. 2.9Б).

Слід відмітити, що серед дітей, у яких було діагностовано ДПН, більшість (69,8% - 37 пацієнта) мали глікемічний контроль з високим ризиком для життя, у 7 (13,2%) пацієнтів глікемічний контроль був субоптимальний і 9 (17,0%) дітей мали оптимальний глікемічний контроль.



Примітка: А – 1 група (n=29), Б – 2 група (n=24)

вм – комбінація вегетативних та моторних проявів;

мс – комбінація моторних та сенсорних проявів;

вс – комбінація вегетативних та сенсорних проявів;

мвс – комбінація моторних, вегетативних та сенсорних проявів.

Рисунок 2.9 – Діаграма Венна, що відображає основні клінічні прояви діабетичної периферичної полінейропатії у дітей в залежності від тривалості перебігу цукрового діабету.

Звертало на себе увагу, що при наявності в клінічній картині ДПН усіх трьох типів порушень, у 85,7% випадках глікемічний контроль був з високим ризиком для життя. В той же час, в групі дітей без ознак полінейропатії глікемічний контроль з високим ризиком для життя визначався в 1,5 рази рідше (48,0% - 24 дитини), аніж при наявності ДППНП ($p < 0,05$). Натомість 16 (32,0%) дітей даної групи мали ідеальний (6 дітей- 12,0%) або оптимальний (10 дітей - 20,0%), ще 10 (20,0%) пацієнтів мали субоптимальний глікемічний контроль.



2.2.3 Стан кровопостачання нижніх кінцівок у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за результатами кісточно-плечового індексу

Враховуючи, що ДПН є мікросудинним ускладненням цукрового діабету, для визначення прихованих порушень периферичного кровообігу всім дітям, що знаходилися під спостереженням, проводилось вимірювання та розрахунок кісточно-плечового індексу (КПІ) до та після фізичного навантаження.

За результатами проведених досліджень було встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, показники КПІ були достовірно знижені в порівнянні зі значеннями контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Показники кісточно-плечового індексу до та після фізичного навантаження у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від тривалості захворювання (Me (Q₂₅;Q₇₅))

Кісточно-плечовий індекс, ум. од.	Тривалість ЦД1 до 5 років n=64	Тривалість ЦД1 5 та більше років n=39	Контрольна група n=34
До навантаження	1,0 (0,94;1,04) ¹	0,96 (0,92;1,0) ¹	1,09 (1,04;1,15)
Після навантаження	0,98 (0,91;1,06) ¹	0,90 (0,87;0,98) ¹²³	1,10 (1,06;1,12)

Примітка: 1 – $p < 0,05$ в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи; 2 – $p < 0,05$ в порівнянні з аналогічними показниками 1 групи; 3 – $p < 0,05$ в порівнянні з показниками до навантаження в межах однієї групи.

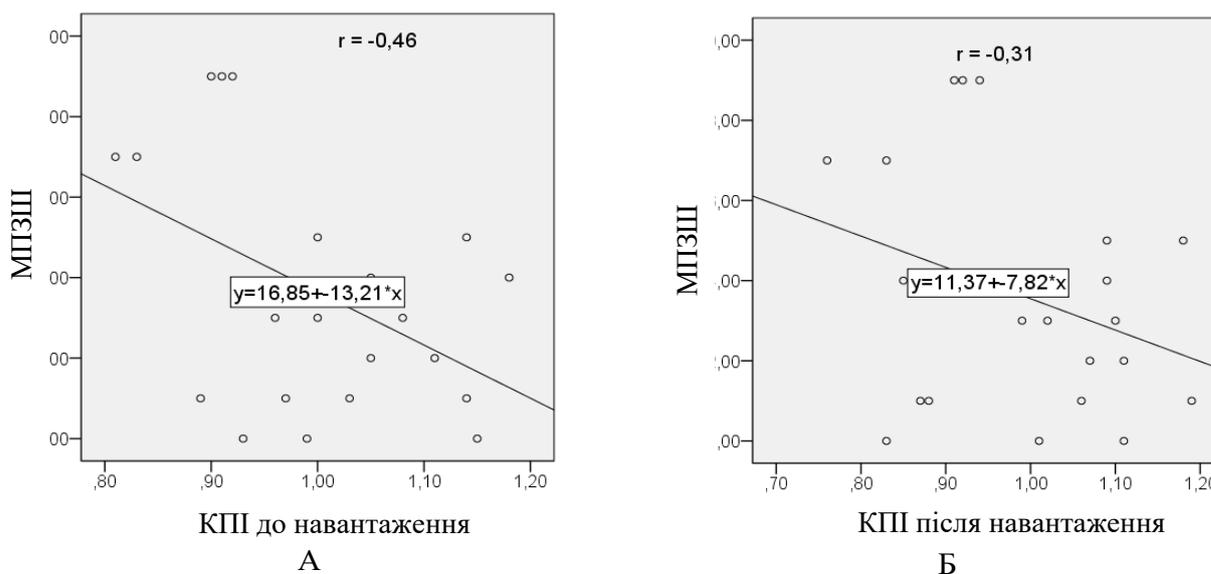
Слід відмітити, що встановлені клінічні особливості спостерігалися як до, так і після фізичного навантаження та незалежно від тривалості захворювання. У дітей контрольної групи у всіх випадках КПІ у спокої знаходився у межах нормальних або нижніх нормальних значень. Натомість як у пацієнтів 1 групи нормальні та нижні нормальні значення КПІ реєструвалися у 37 (52,9%) дітей, а серед пацієнтів 2 групи лише у 10 (30,3%) дітей значення КПІ знаходилися в межах 1,0-1,29 ум.од.



Виконання дозованого фізичного навантаження в контрольній групі не призводило до зниження значень КПП, тобто проведене фізичне навантаження не впливало на стан периферичного кровообігу не змінювався. Виконання дозованого фізичного навантаження в групі пацієнтів з тривалістю цукрового діабету до 5 років не мало суттєвого впливу на показники КПП відносно початкового рівня ($p > 0,05$). У дітей 2 групи виконання дозованого фізичного навантаження призводило до статистично достовірного зниження показника, що досліджувався, і на нашу думку, може вказувати на наявність прихованих (латентних) порушень периферичного кровообігу. Підтвердженням даного припущення було зменшення в 2 рази реєстрації нормальних або нижніх нормальних значень КПП (15,1%) у пацієнтів з тривалістю цукрового діабету понад 5 років, в той час як у дітей 1 групи спостереження нормальний стан периферичного кровотоку за даними КПП після фізичного навантаження реєструвалося у 47,1% випадках ($p < 0,05$).

Встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, найменшим значенням КПП були притаманні найбільш високі суми балів за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії, як в стані спокою, так і після виконання фізичного навантаження ($r = -0,46$, $p < 0,05$ та $r = -0,34$, $p < 0,05$, відповідно). Тобто ступінь вираженості неврологічних розладів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, мала залежність від стану периферичного кровотоку, яку можна представити у вигляді парної лінійної регресії (рис. 2.10).

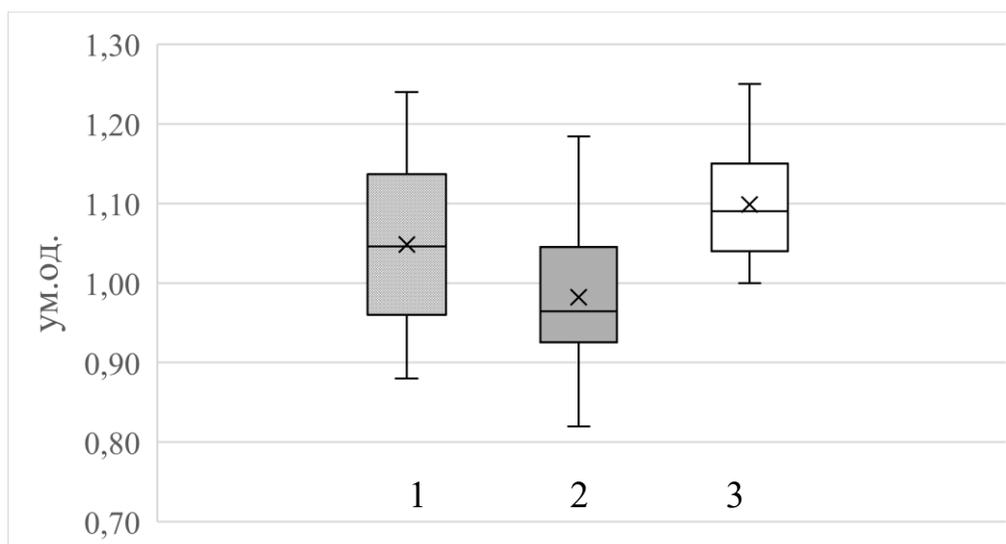
Наступним етапом нашої роботи було проведення аналізу КПП у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від наявності симптомів діабетичної периферичної полінейропатії, яку було діагностовано у 27 (38,6%) пацієнтів 1 групи та у 20 (60,6%) пацієнтів 2 групи (рис. 2.11).



Примітка: МПЗШН – модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії; КПП – кісточново-плечовий індекс

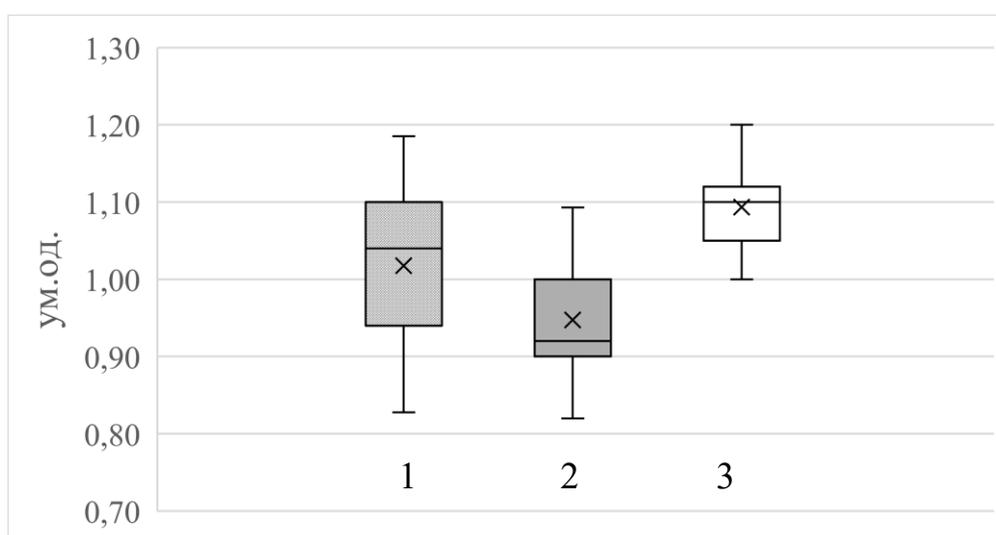
Рисунок 2.10 – Кореляційні зв'язки між сумою балів за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії та кісточново-плечовим індексом до (А) та після (Б) фізичного навантаження.

Дані проведеного дослідження свідчили, що хоча серед пацієнтів без симптомів ДПН медіана рівня КПП в стані спокою відповідала нормативним значенням - 1,05 (0,98;1,13) ум.од. Однак, проведений індивідуальний аналіз значень показника, що вивчався, продемонстрував, що у 16 (28,6%) дітей даної групи КПП у стані спокою був нижче 1,0 ум.од., в тому числі 11 (19,6%) дітей мали гранично низькі рівні КПП, а у 5 (8,9%) пацієнтів КПП був нижче 0,9 ум.од. Серед пацієнтів з діагностованою ДПН медіана КПП складала 0,96 (0,93; 1,04) ум.од. За результатами індивідуального аналізу було встановлено, що у 25 (53,2%) дітей даної групи реєструвалися гранично низькі показники КПП, ще у 4 (8,5%) пацієнтів з ДПН визначалися низькі значення КПП.



Примітка: 1 – діти, хворі на цукровий діабет 1 типу, без ДПН; 2 – діти, хворі на цукровий діабет 1 типу, з ДПН; 3 – контрольна група

А



Примітка: 1 – діти, хворі на цукровий діабет 1 типу, без ДПН; 2 – діти, хворі на цукровий діабет 1 типу, з ДПН; 3 – контрольна група

Б

Рисунок 2.11 – Показники кісточно-плечового індексу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від наявності симптомів діабетичної периферичної полінейропатії до (А) та після (Б) фізичного навантаження.

Виконання фізичного навантаження у пацієнтів без ДПН не призводило до суттєвих змін рівня медіани КПІ в цілому по групі, яка склала 1,04 (0,96;1,10) ум.од. Проте ранжування одержаних показників КПІ виявило

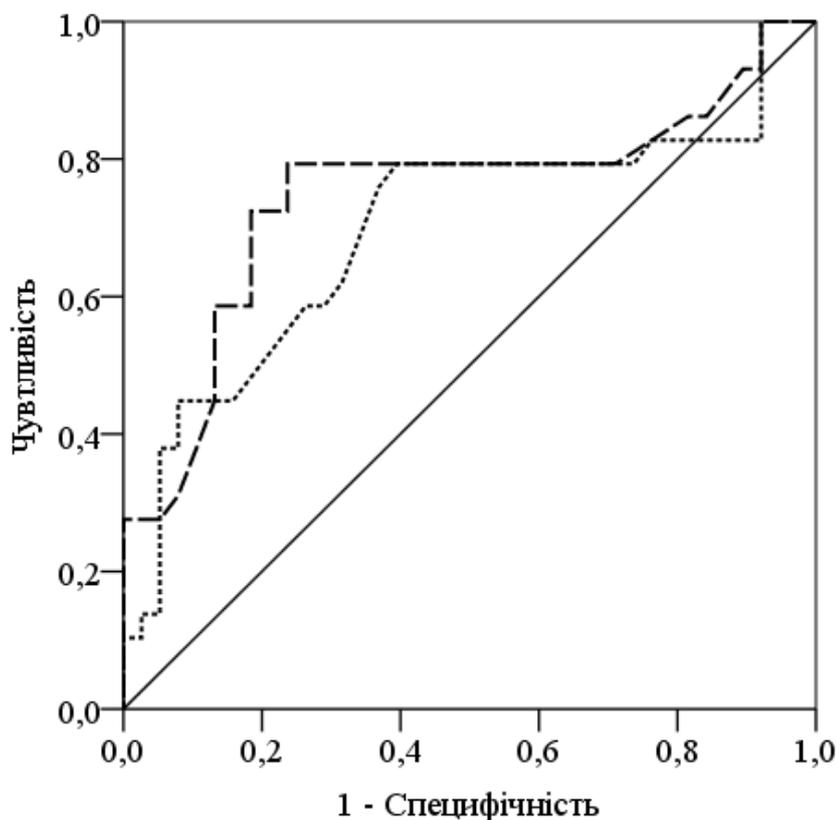


ознаки порушення периферичного кровотоку у 11 (19,6%) дітей, у яких КПП був нижче 0,9 ум.од., що в 2,2 рази більше, аніж в стані спокою ($p < 0,05$). В групі пацієнтів, у яких була діагностовано ДПН, фізичне навантаження призводило до статистично значущого зниження рівня КПП (0,92 (0,91;1,0) ум.од., $p < 0,05$). Кількість дітей, у яких показник КПП не відповідав нормальним або нижнім нормальним значенням збільшилась до 35 (74,5%) осіб ($p < 0,05$), в тому числі кількість пацієнтів з низькими значеннями КПП серед хворих з діагностованою ДПН після фізичного навантаження зросла в 2,7 разів і склала 11 (23,4%) дитини ($p < 0,05$).

Звертало на себе увагу те, що до фізичних навантажень у 4 (8,5%) дітей з ДПН значення КПП визначалися в межах 1,10–1,29 ум.од., тобто мали нормальне його значення. Після виконання фізичних вправ в жодному разі не реєструвалися нормальні значення КПП. Серед пацієнтів без ознак ДПН, нормальні значення КПП до та після дозованих фізичних навантажень визначалися у 22 (39,3%) та 14 (25,0%) дітей, відповідно.

За допомогою аналізу ROC-кривої була проведена оцінка ефективності визначення кісточно-плечового індексу для виявлення ДПН (рис. 2.12). Встановлено, що площа під ROC-кривою (AUC) була вищою при використанні КПП після фізичного навантаження по відношенню до аналогічного показника в стані спокою з площею 0,747 з 95% довірчим інтервалом (ДІ) від 0,617 до 0,877, що вказує на те, що після фізичного навантаження показник КПП можливо використовувати в якості скринінгу для виявлення групи ризику з розвитку ДПН (табл. 2.10).

Оптимальна точка відсічення КПП після фізичного навантаження знаходилася на рівні 1,0, з чутливістю 72,4% і специфічністю 81,6%. Тобто ризик розвитку ДПН зростав при наявності гранично нижніх показників КПП (ВШ = 10,51, 95%ДІ [3,28; 33,68], $p < 0,05$). Порогове значення КПП $< 1,0$ у стані спокою мав нижчу чутливість (62,1%) та специфічність (68,4%).



Примітка: — - КПІ до навантаження; - - - - КПІ після навантаження;
— - опорна лінія

Рисунок 2.12 – ROC-крива оцінки ефективності визначення кісточково-плечового індексу для виявлення ДПН.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що при збільшенні тривалості цукрового діабету відбувалося поступове зниження КПІ, низькі значення якого асоціювалося з розвитком ДПН ($r = -0,46$, $p < 0,05$).

Таким чином, за результатами проведеного клінічного обстеження серед дітей груп спостереження діабетичну периферичну полінейропатію було діагностовано у 53 (51,4%) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, прояви якої реєструвалися, починаючи з першого року захворювання. Зі збільшенням тривалості перебігу цукрового діабету кількість дітей, у яких було діагностовано ДПН, збільшувалося.



Таблиця 2.10 – Порівняльний аналіз ROC-кривих оцінки ефективності визначення кісточно-плечового індексу до та після фізичного навантаження для виявлення ДПН.

Площа під ROC-кривою					
Змінні результату перевірки	AUC	Стандартна похибка	Асимптотична значущість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				Нижня границя	Верхня границя
КПІ до навантаження	0,696	0,069	0,006	0,560	0,832
КПІ після навантаження	0,747	0,066	0,001	0,617	0,877

Одними з перших проявів діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на ЦД 1 типу, були порушення сенсорної чутливості та зниження глибоких сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок. В той же час відсутність або мінімальна кількість скарг неврологічного характеру, які могли би свідчити про раннє виникнення ускладнень з боку нервової системи, потребує розробки більш ефективних та інформативних методів їх діагностики на доклінічному етапі та удосконалення профілактичних заходів їх виникнення та прогресування. В якості скринінгу для діагностики діабетичної периферичної полінейропатії можна використовувати шкалу клінічного неврологічного обстеження та модифіковану педіатричну оцінку загальної нейропатії, які мають високу чутливість та специфічність та доповнюють одна одну. Одним з факторів ризику та маркером розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, виступає порушення периферичного кровообігу. Визначення КПІ до та після фізичного навантаження можливо проводити як початковий тест скринінгу, спрямованого на виявлення порушень стану периферичного кровотоку у дітей,



5545130835482922

хворих на цукровий діабет 1 типу, та розподілу на групи ризику з розвитку діабетичної периферичної полінейропатії.

Результати досліджень цього розділу наведено в 2 наукових статтях [108, 161] та 3 тезах доповідей [10, 12, 13].



РОЗДІЛ 3

ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ СПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ТА ДІАГНОСТИЦІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ У ДІТЕЙ

Визначення специфічних білків (нейромаркерів) проводилося у 63 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 10 років до 17 років, середній вік яких склав $13,52 \pm 0,26$ років, які були розподілені на 2 групи: 1 група (38 хворих, середній вік $13,24 \pm 0,37$ років) – діти з тривалістю цукрового діабету до 5 років, 2 група (25 хворих, середній вік $14,19 \pm 0,35$ років) – діти з тривалістю цукрового діабету 5 та більше років. Контрольну групу склали 29 дітей, репрезентативних за віком та статтю без порушень вуглеводного обміну.

Проведений аналіз отриманих даних, результати яких наведено в таблиці 3.1, показав, що вміст фетуїну-А та GABA незалежно від тривалості перебігу цукрового діабету був достовірно вищим за аналогічні показники контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Вміст нейромаркерів в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет I типу, в залежності від тривалості захворювання ($M \pm m$)

Показник	1 група n=38	2 група n=25	Контрольна група n=29
Фетуїн А, нг/мл	$173,45 \pm 10,82^2$	$181,48 \pm 20,47^2$	$128,13 \pm 2,31$
GABA, $\mu\text{mol/L}$	$0,78 \pm 0,06^2$	$0,81 \pm 0,07^2$	$0,42 \pm 0,03$
S100, нг/л	$46,44 \pm 4,58$	$56,80 \pm 1,66^{12}$	$42,20 \pm 4,70$
Копептин, нг/мл	$0,17 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,05^{12}$	$0,14 \pm 0,01$

Примітка: 1 – $p < 0,05$ в порівнянні з дітьми, хворих на ЦД без нейропатії

2 – $p < 0,05$ в порівнянні з дітьми контрольної групи



Натомість рівні білку S100 та копептину в перші п'ять років перебігу цукрового діабету статистично не відрізнялися від показників контрольної групи ($p>0,05$). При збільшенні тривалості захворювання відбувалося достовірне підвищення даних специфічних білків як в порівнянні з контрольною групою, так і з аналогічними показниками дітей 1 групи ($p<0,05$).

Враховуючи, що вище зазначені білки виступають в якості біомаркерів пошкодження нервової тканини, в подальшому ми провели оцінку їх рівнів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від наявності ДПН.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, у яких була відсутня діабетична периферична полінейропатія спостерігалось зростання вмісту фетуїну-А в 1,6 разів та GABA в 2,4 рази в порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$) (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2 – Вміст нейромаркерів в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет I типу, в залежності від наявності діабетичної периферичної полінейропатії ($M\pm m$)

Показник	ЦД без нейропатії n=26	ЦД з нейропатією n=37	Контрольна група n=29
Фетуїн А, нг/мл	201,38±16,18 ²	143,68±2,96 ¹²	128,13±2,31
GABA, μmol/L	1,00±0,08 ²	0,60±0,03 ¹²	0,42±0,03
S100, нг/л	41,31±5,38	57,69±2,21 ¹²	42,20±4,70
Копептин, нг/мл	0,12±0,01	0,23±0,02 ¹²	0,14±0,01

Примітка: 1 – $p<0,05$ в порівнянні з дітьми, хворих на ЦД без нейропатії

2 – $p<0,05$ в порівнянні з дітьми контрольної групи

Дані наведені в таблиці 3.2 свідчать, що за умов розвитку ДПН відбувалося зниження як фетуїну А, так і GABA, проте їх вміст в сироватці крові дітей 2-ї групи залишався достовірно вищим в порівнянні з аналогічними показниками групи контролю ($p<0,05$). Встановлено і статистичне значуще

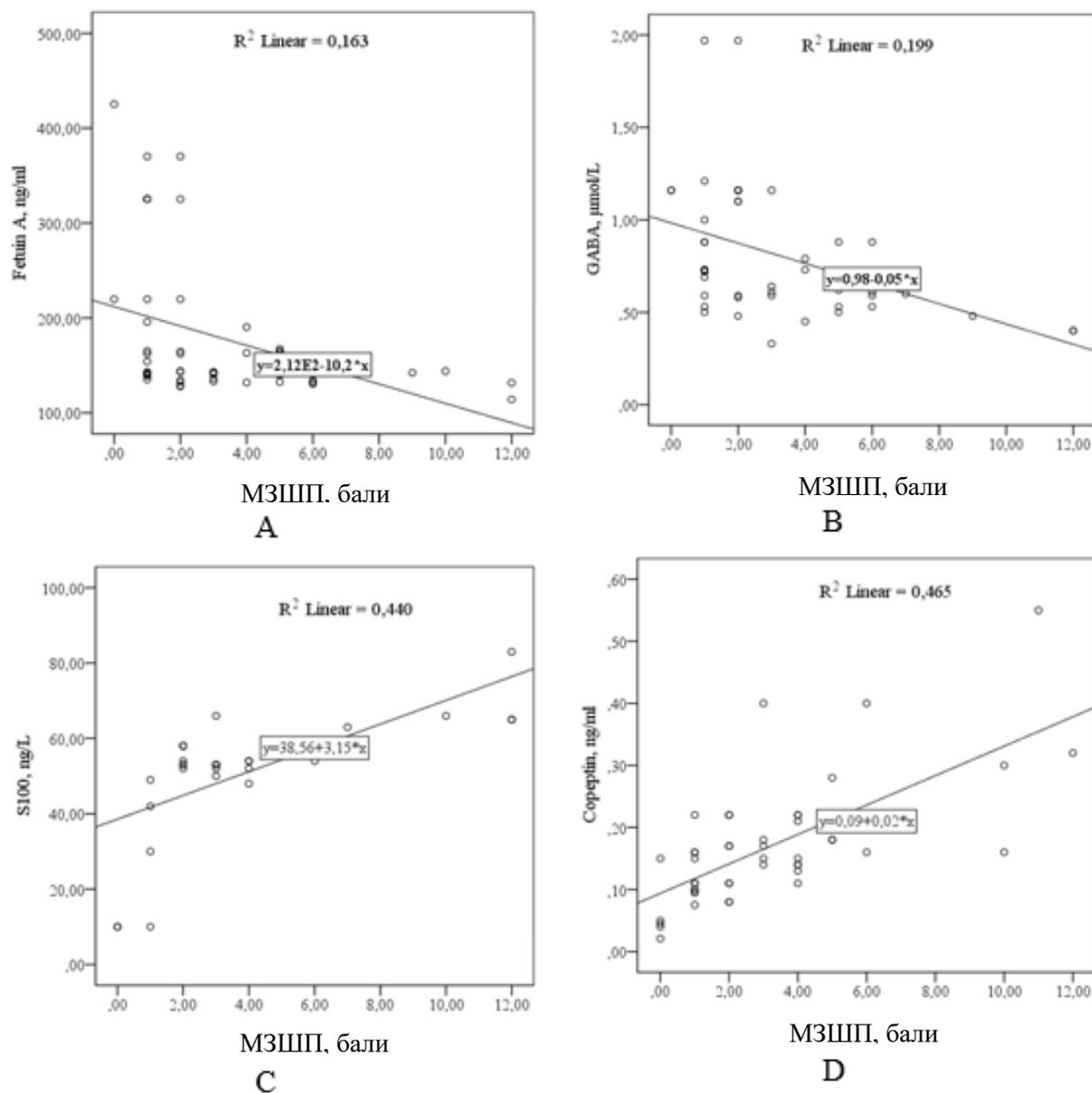


підвищення вмісту S100 та копептину в сироватці крові в групі дітей з діабетичною периферичною полінейропатією. В той же час в групі дітей без ознак ДПН їх значення достовірно не відрізнялися від показників контрольної групи ($p > 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз у дітей, хворих на ЦД1, показав, що сума балів, набрана при оцінюванні за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії, негативно залежала від рівню фетуїну А ($r = -0,43$, $p < 0,05$) та GABA ($r = -0,40$, $p < 0,05$) та прямо корелювала із вмістом в сироватці крові білку S100 ($r = 0,63$, $p < 0,05$) та копептину ($r = 0,52$, $p < 0,05$) (рис.3.1, A-D). Таким чином, зростання ступеню вираженості неврологічного дефіциту супроводжувалося низькою різноспрямованих змін показників, що вивчалися.

Фетуїн-А та GABA продемонстрували статистично достовірну негативну кореляцію з тривалістю захворювання ($r = -0,38$; $p < 0,05$ та $r = -0,41$; $p < 0,05$, відповідно) та HbA1c ($r = -0,34$; $p < 0,05$ та $r = -0,32$; $p < 0,05$, відповідно). На цьому тлі вміст білку S100 та копептину зростав при збільшенні «стажу» цукрового діабету ($r = +0,31$; $p < 0,05$ та $r = +0,33$; $p < 0,05$, відповідно) та погіршенні якості глікемічного контролю ($r = +0,34$; $p < 0,05$ та $r = +0,35$; $p < 0,05$, відповідно).

За результатами проведеного кореляційного аналізу виявлено наявність статистично значущих взаємозв'язків ($p < 0,05$) між специфічними білками, що вивчалися, та сумою балів одержаних при оцінюванні за шкалою клінічного неврологічного обстеження (рис. 3.2).



Примітка: МЗПП – модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії

Рисунок 3.1 – Кореляційні зв'язки між сумою балів, одержаних за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії та вмістом фетуїну-А (А), GABA (В), S100 (С) та копептином (D).

Приймаючи до уваги різний ступінь неврологічного дефіциту, у дітей хворих на цукровий діабет 1 типу, що перебували під нашим спостереженням ми здійснили оцінку вмісту в сироватці крові дітей з групи спостереження вказаних специфічних білків з урахуванням ступеню з яким був виражений неврологічний дефіцит.

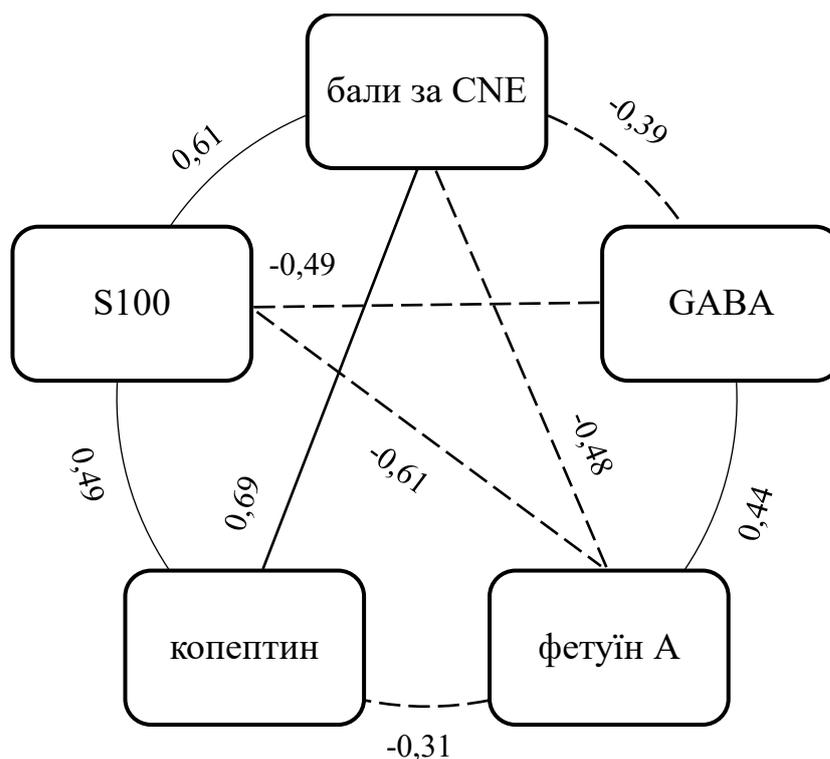


Рисунок 3.2 – Кореляційні взаємозв'язки між біохімічними маркерами в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет I типу, та сумою балів за шкалою клінічного неврологічного обстеження (CNE).

Результати, що було одержано, приведено в таблиці 3.3.

В наслідок проведених співставлень відмічено зміни рівня специфічних білків, що вивчалися, в залежності від ступеню вираженості неврологічного дефіциту. При відсутності ознак нейропатії вміст фетуїну А та GABA перевищував нормативні дані більше, аніж на 3 сигмальні відхилення, в той час як вміст S100 та копептину знаходилися в межах 1 σ . В умовах наявності неврологічного дефіциту мало місце зниження вмісту фетуїну А та GABA в сироватці крові у дітей хворих на цукровий діабет 1 типу, з проявами ДПН в порівнянні з групою пацієнтів без нейропатії і прогресувало при збільшенні неврологічного дефіциту.



Таблиця 3.3 – Вміст нейромаркерів в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від ступеню вираженості неврологічного дефіциту ($M \pm m$)

Показник	Без нейропатії n=26	1 тип порушень n=14	2 типи порушень n=17	3 типи порушень n=6	Контрольна група n=29
Фетуїн А, нг/мл	201,38±16,18 ⁴ N = 5,87	146,21±4,82 ¹⁴ N = 1,45	143,96±3,19 ¹⁴ N = 1,27	134,92±4,70 ¹ N = 0,54	128,13±2,31
GABA, µmol/L	1,00±0,08 ⁴ N = 3,22	0,61±0,03 ¹⁴ N = 1,05	0,62±0,03 ¹⁴ N = 1,11	0,57±0,09 ¹ N = 0,83	0,42±0,03
S100, нг/л	41,31±5,38 N = -0,06	53,27±0,52 ¹⁴ N = 0,74	53,6±0,88 ¹⁴ N = 0,77	66,00±3,85 ¹²³⁴ N = 1,60	42,20±4,70
Копептин нг/мл	0,12±0,01 N = -0,33	0,18±0,02 ¹ N = 0,67	0,18±0,01 ¹⁴ N = 0,67	0,32±0,06 ¹²³⁴ N = 3,00	0,14±0,01

Примітка:

- 1 – $p < 0,05$ в порівнянні з дітьми, хворих на ЦД, без нейропатії;
- 2 – $p < 0,05$ в порівнянні з дітьми, хворих на ЦД, з 1 типом неврологічних порушень;
- 3 – $p < 0,05$ в порівнянні з дітьми, хворих на ЦД, з 2 типами неврологічних порушень;
- 4 – $p < 0,05$ в порівнянні з дітьми контрольної групи; N – нормоване відхилення.

Так, у дітей хворих на цукровий діабет 1 типу, у яких реєструвалося 1-2 типи порушень, означені показники реєструвалися статистично вищими за аналогічні значення показників контрольної групи ($p < 0,05$) і були в межах 1-2 σ .

У дітей основної групи, у яких спостерігалися 3 типи неврологічних порушень, тобто одночасно мали місце моторний, сенсорний дефіцити та вегетативні розлади, ми відмічали лише тенденцію до зростання вмісту фетуїну А та GABA, нормоване відхилення яких не перевищувало 1 сигму, та без статистичної значущості ($p > 0,05$).

Рівень білку S100 та копептину в сироватці крові дітей основної групи мав протилежну картину і був підвищений навіть при мінімальних проявах



діабетичної периферичної полінейропатії в порівнянні як з відповідними показниками групи контролю ($p < 0,05$), так і в групі дітей без ознак діабетичної периферичної полінейропатії ($p < 0,05$). Наявність 1 або 2 типів неврологічного дефіциту характеризувалася помірним підвищенням рівню білку S100 та копептину в сироватці крові. У дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, у яких мало місце порушення усіх трьох ланок нервової системи, спостерігалось найбільше відхилення в кількості як S100 (+1,6 σ), так і копептину (+3,0 σ).

Графічне зображення співвідношення біохімічних маркерів, що вивчалися, в залежності від проявів неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, представлено на рисунку 3.3.

При побудові наведених геометричних фігур було застосовано метод вираховування нормативних відхилень.

На наведеному графічному зображенні видно, що кожній формі неврологічного дефіциту відповідали свої значення специфічних білків, що досліджувалися. Слід зазначити, за умов наявності одного або двох поєднаних порушень біохімічна картина була подібна. В той же час, комбінація трьох порушень супроводжувалася найбільш вираженими та відмінними змінами вмісту нейроспецифічних білків. Наведені дані виступають свідченням того, що їх дослідження дозволить оптимізувати діагностику та зменшити вплив суб'єктивних факторів на конкретизацію проявів неврологічного дефіциту при діабетичній периферичній полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

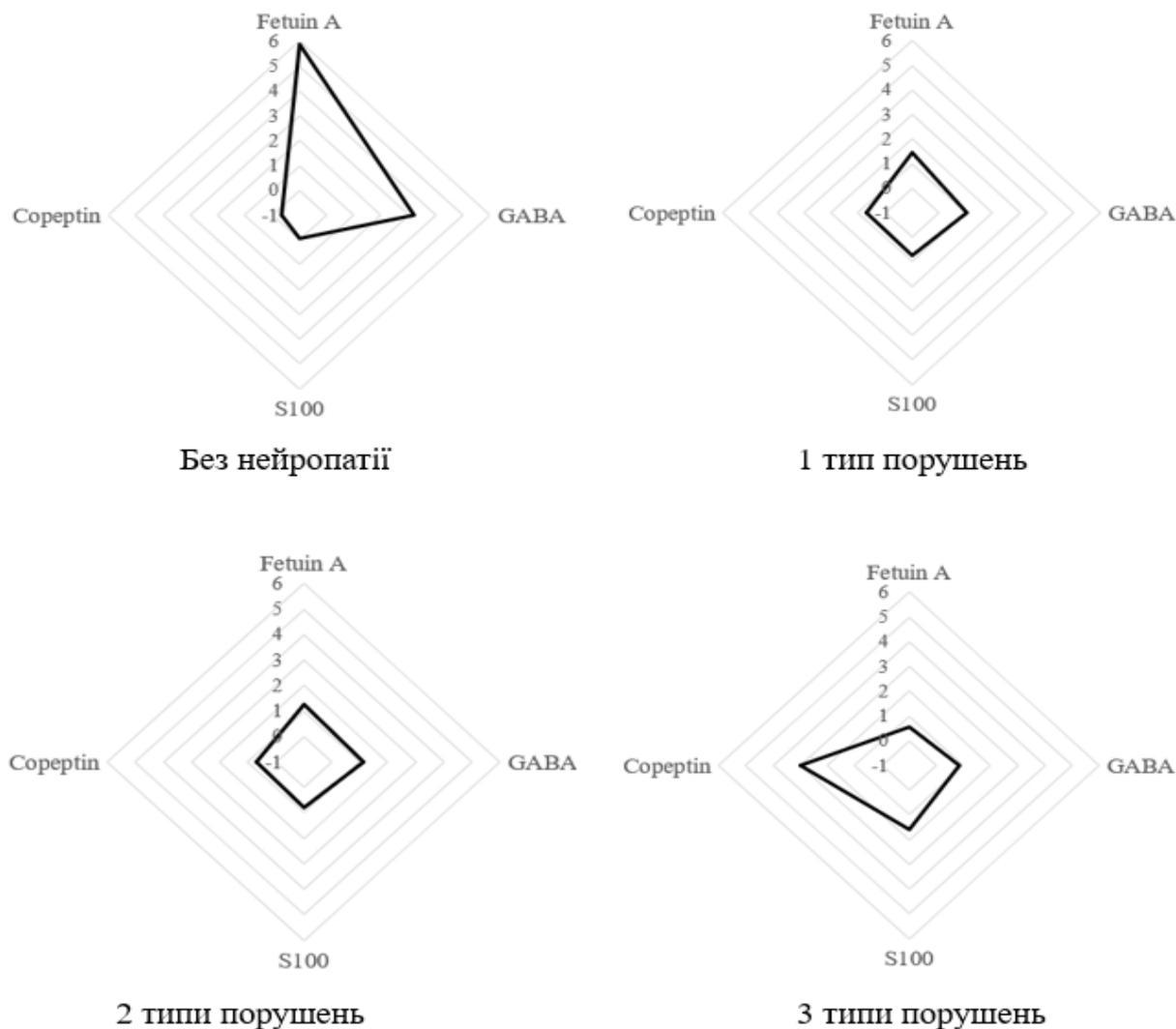


Рисунок 3.3 – Співвідношення біохімічних маркерів, що вивчалися, з урахуванням вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Таким чином, дослідження нейроспецифічних білків (фетуїн-А, GABA, S100 та копептин) в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, показало, що вміст фетуїну-А та GABA незалежно від тривалості перебігу цукрового діабету був достовірно вищим за аналогічні показники контрольної групи. Рівні білку S100 та копептину в перші п'ять років перебігу цукрового діабету статистично не відрізнялися від показників контрольної групи ($p > 0,05$). При збільшенні тривалості захворювання відбувалося достовірне



підвищення даних специфічних білків як в порівнянні з контрольною групою, так і з аналогічними показниками дітей 1 групи ($p < 0,05$).

На підставі проведеного дослідження доведено що вказані білки, можуть відігравати певну патогенетичну роль у розвитку ДПН, а визначення їх рівня в сироватці крові може бути використано в якості додаткового об'єктивного маркера розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, що дозволить об'єктивізувати та підвищити рівень діагностики даного ускладнення.

Результати досліджень цього розділу наведено в 2 наукових статтях [109, 111] та 4 тезах доповіді [3, 9, 11, 14].



РОЗДІЛ 4

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТИКУ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ У ДІТЕЙ

4.1 Факторний аналіз патогенетичних чинників розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Для встановлення провідних патогенетичних факторів, що обумовлюють розвиток діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, застосовано факторний аналіз з виділенням головних компонент (факторів), що являють собою сукупність патогенетичних впливів, які надають максимальний вплив на розвиток патологічного процесу. Проаналізовано дані анамнезу захворювання з урахуванням тривалості перебігу цукрового діабету, віку маніфестації захворювання, статі дитини та її віку, стану глікемічного контролю та рівня глікованого гемоглобіну. Враховувалися наявність ознак інсулінорезистентності (вміст холестерину, тригліцеридів та показник TuG-індексу), стан периферичного кровообігу після фізичного навантаження (дані КПП) та індекс скелетної мускулатури як показник діабетичної міопатії.

В результаті проведеного факторного аналізу за допомогою методу кам'янистого осипу було виділено 4 фактори, що визначають розвиток ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (рис. 4.1). Загальний вклад даних факторів в загальну дисперсію склав 82,52%, причому перші 2 фактори визначали 54, 61% дисперсії (табл. 4.1).

На підставі проведеного аналізу було сформовано матрицю факторних навантажень (табл. 4.2).

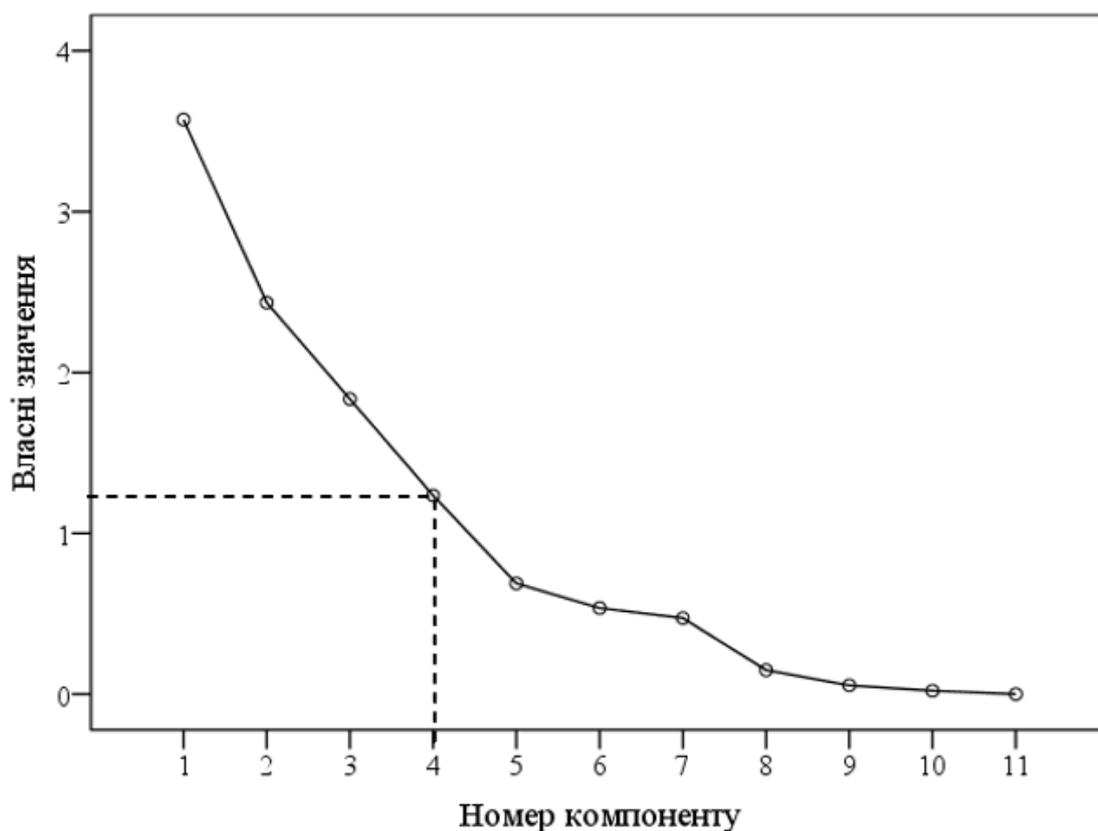


Рисунок 4.1 – Графік власних значень факторів, що визначають розвиток діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Таблиця 4.1 – Власні значення факторів та процент загальної дисперсії

Фактори	Власні значення факторів	Процент загальної дисперсії (%)	Накопичений процент загальної дисперсії (%)
1	3,57	32,48	32,48
2	2,44	22,13	54,61
3	1,84	16,68	71,29
4	1,24	11,23	82,52



Таблиця 4.2 – Матриця факторних навантажень

Показники	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Стать дитини				0,605
Вік дитини		0,922		
Тривалість ЦД			0,804	
Вік маніфестації ЦД			-0,978	
Глікований гемоглобін	0,898			
Глікемічний контроль	0,828			
Холестерин				0,877
Тригліцериди	0,802			
КПІ		0,766		
ІСМ				0,900
ТyG-індекс	0,889			

Аналіз виділених факторів в групі дітей з діабетичною периферичною полінейропатією показав, що першим фактором, який займав 32,48% дисперсії, виступив груповий фактор, який об'єднав в собі 4 потенціальних факторів ризику: 1) рівень глікованого гемоглобіну (факторне навантаження 0,898); 2) стан глікемічного контролю (0,828); 3) вміст тригліцеридів (0,802) та показник тригліцерид-глюкозного індексу (0,889). Означений фактор був інтерпретований нами як «метаболічний фактор».

Друге рангове місце, що займало 22,13% загальної дисперсії, отримав груповий фактор, який поєднав в собі 2 вихідних потенційних факторів ризику та був асоційований з віком дитини та показником кісточно-плечового індексу. Вказаний фактор був інтерпретований як «судинний фактор».

Груповий фактор третього рангу з часткою дисперсії 16,68% інтерпретовано нами як «анамнестичний фактор». В зазначеній групі виділені



2 вихідних фактору ризику, що мали максимальне факторне навантаження, тобто тривалість перебігу цукрового діабету (факторне навантаження 0,804) та вік маніфестації захворювання (факторне навантаження -0,978).

Четвертий фактор об'єднав в собі показники загального холестерину (факторне навантаження 0,877) в сироватці крові та індекс скелетної мускулатури (факторне навантаження 0,900) і був визначений як «морфо-функціональний фактор».

Проведений факторний аналіз надав змогу визначити провідні механізми розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, серед яких найбільш пріоритетний вклад внесли хронічна гіперглікемія з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, інсулінорезистентність, вік дитини, порушення периферичного кровообігу, тривалість перебігу та вік маніфестації цукрового діабету, розвиток діабетичної міопатії.

Приймаючи до уваги отримані дані факторного аналізу, проведено ієрархічний кластерний аналіз провідних факторів розвитку діабетичної периферичної полінейропатії. Узагальнення одержаних результатів надало змогу, в вибірці що досліджувалася, виділити 3 кластери патогенетичних факторів розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (рис. 4.2).

Застосований ієрархічний кластерний аналіз наглядно продемонстрував, що на початковому етапі формується асоціативний взаємозв'язок між показниками глікемічного контролю, жирового обміну (загальний холестерин та тригліцериди) та інсулінорезистентності (TuG-індекс), з подальшим приєднанням показника стану периферичного кровообігу (КП). У свою чергу, на вміст зазначених складових впливає тривалість перебігу цукрового діабету (кластер 1).

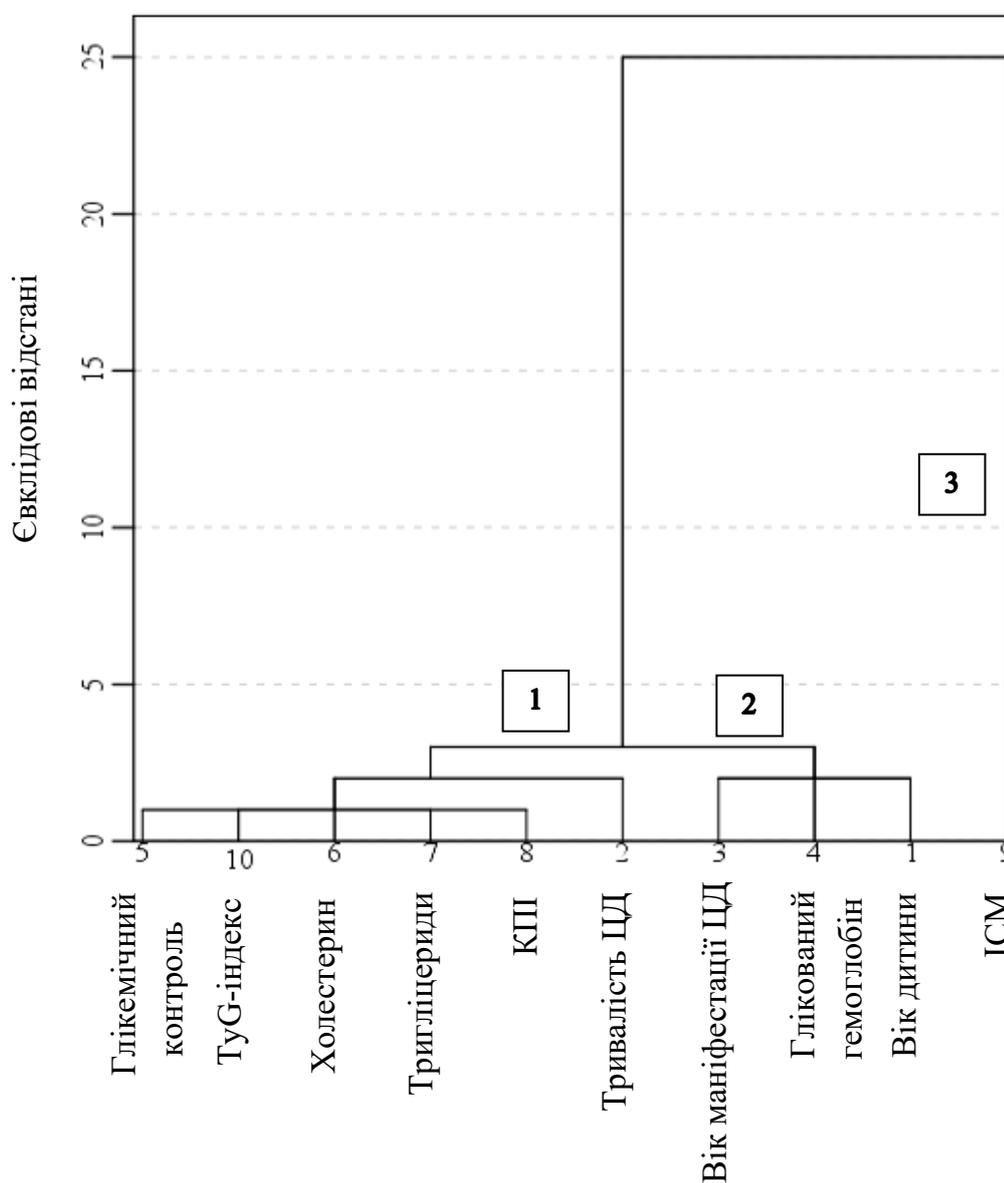


Рисунок 4.2 – Дендрограма кластерного аналізу з використанням методу міжгрупових зв'язків провідних патогенетичних факторів розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

В подальшому, в наслідок кластерного згрупування, сформовано агломерацію, яка включала- вік дитини, вік маніфестації цукрового діабету та рівень глікованого гемоглобіну (кластер 2). Виділена структура відображена в ієрархічному дереві різних гілок, а зазначений кластер наголошував на ініціальній ролі хронічної гіперглікемії у розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей.



Отримані лінійні взаємовідношення резюмував показник індексу скелетної мускулатури, що формував з показниками кластерів 1 та 2 єдиний агломерат (кластер 3). Компоненти сформованих кластерів логічно доповнюють один одного та підкреслюють їх роль у розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

4.2 Математична модель ймовірності розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Враховуючи результати проведеного факторного та кластерного аналізу, вивчено вплив виділених предикторів з метою виявлення немодифікованих та модифікованих факторів розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, діабетичної міопатії.

За результатами проведеного ROC-аналізу визначено найбільш значущі фактори, а також їх точки відсічення (табл. 4.3). Дані, одержані за допомогою проведеного ROC-аналізу показали, що найменшу чутливість і специфічність мали наступні чинники: стать дитини, вік дитини та вік маніфестації цукрового діабету, тому в подальшому вони були виключені з аналізу.

В процесі подальшої роботи з одержаним фактичним матеріалом для відібраних 8 предикторів, які можуть впливати на розвиток діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, проведено розрахунок прогностичного коефіцієнту (ПК) кожного з них (табл. 4.4).

На підставі відібраних предикторів ДПН було побудовано модель логістичної регресії для індивідуального прогнозування ймовірності розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Коефіцієнти ознак, які були включені в модель, наведені в таблиці 4.5.



Таблиця 4.3 – Найбільш значущі фактори розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та точки їх відсічення за даними ROC-аналізу

Показник	Площа під кривою	Асимптоматичний 95% довірчий інтервал		Точка відсічення	Чутливість, %	Специфічність, %
		Нижня границя	Верхня границя			
Стать дитини	0,546	0,414	0,678	-	46,9	56,8
Вік дитини, роки	0,539	0,406	0,672	13,5	57,5	47,1
Вік маніфестації ЦД, роки	0,638	0,511	0,764	9,5	60,0	55,9
Тривалість ЦД, роки	0,675	0,550	0,799	3,5	70,0	67,6
Глікований гемоглобін, %	0,606	0,474	0,737	8,74	78,1	64,9
Глікемічний контроль	0,622	0,493	0,752	4	71,9	64,9
Холестерин, ммоль/мл	0,851	0,760	0,943	4,56	75,0	67,6
Тригліцериди	0,803	0,698	0,908	1,05	72,5	91,2
TyG-індекс	0,756	0,646	0,867	3,89	70,0	67,6
КПШ, ум.од.	0,759	0,646	0,871	0,93	77,5	70,6
ICM, %	0,774	0,670	0,877	79,0	67,5	66,7



Таблиця 4.4 – Предиктори розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та їх прогностичні коефіцієнти

№	Фактори ризику	ПК	95% ДІ		χ^2	
			min	max	χ^2	p
1	Тривалість ЦД понад 3,5 років	2,97	1,33	6,62	6,18	0,012
2	Глікований гемоглобін понад 8,74%	3,88	1,65	9,11	8,93	0,003
3	Глікемічний контроль з високим ризиком для життя	3,11	1,36	7,09	6,42	0,011
4	Холестерин понад 4,56 ммоль/мл	9,92	4,03	24,43	25,77	<0,001
5	Тригліцериди понад 1,05 ммоль/л	3,57	1,88	6,78	15,62	<0,001
6	ТуG-індекс вище 3,89 од.	4,39	1,62	11,91	7,51	0,006
7	КПІ після навантаження менше 0,93 ум.од.	8,38	2,95	23,81	13,56	<0,001
8	ІСМ менше 79%	3,42	1,46	8,01	14,29	<0,001

За результатами побудованого рівняння логістичної регресії модель прогнозу ймовірності розвитку ДПН мала наступний вигляд:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-(21,272 + 0,019 \cdot X_1 - 0,005 \cdot X_2 + 0,686 \cdot X_3 + 1,340 \cdot X_4 + 2,580 \cdot X_5 + 0,830 \cdot X_6 - 12,542 \cdot X_7 - 0,294 \cdot X_8))).$$

Чутливість даної моделі склала 87,2%, а специфічність - 87,5%. Класифікаційна здатність моделі, що визначалася за даними вибірки, дорівнювала 87,4% (табл. 4.6).



Таблиця 4.5 - Ознаки, включені в модель прогнозу ймовірності розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу

Найменування ознаки	Рівень ознаки	Коефіцієнт регресії	Середньо-квадратична похибка	Wald	p
Тривалість ЦД, роки	X1	0,019	0,154	0,015	0,904
Глікований гемоглобін, %	X2	-0,005	0,234	0,000	0,983
Глікемічний контроль: 1- ідеальний, 2- оптимальний 3- субоптимальний 4- з високим ризиком для життя	X3	0,686	0,675	1,034	0,309
Холестерин, ммоль/мл	X4	1,340	0,500	7,191	0,007
Тригліцериди, ммоль/л	X5	2,580	1,361	3,593	0,058
ГуГ-індекс, ум.од.	X6	0,830	1,837	0,204	0,652
КПІ після навантаження	X7	-12,542	4,644	7,294	0,007
ICM	X8	-0,294	0,137	4,581	0,032
	Constant	21,272	13,766	2,388	0,122

Результати Omnibus Test підтвердили статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 60,75$; $df = 8$; $p < 0,0001$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту склав $r = 0,76$. Площа під ROC-кривою, що відбиває представлене рівняння логістичної регресії, дорівнювала $0,942 \pm 0,027$ з 95% довірчим інтервалом $[0,889; 0,995]$, індекс Gini був 88,4%, що характеризувало відмінну якість проведеної класифікації предикторів та високу значимість виділених факторів у розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет I типу (рис. 4.3).



Таблиця 4.6 – Класифікаційна таблиця розрахованої ймовірності розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Діабетична полінейропатія	Прогнозовано за рівнянням регресії		Відсоток співпадіння
	Немає	Є	
Немає	49	7	87,5%
Є	6	41	87,2%
Загальна відсоткова частка			87,4%

В подальшому була проведена розробка діагностичної шкали, яка надавала б змогу прогнозувати ризик формування діабетичної периферичної полінейропатії у дітей. Фактори, що увійшли у модель логістичної регресії, використано для складання таблиці, що являла собою прогностичну матрицю, і включала показник відношення ризику настання діабетичної периферичної полінейропатії та значення прогностичного коефіцієнту (ПК) в залежності від сили впливу окремого чинника (табл. 4.7).

Ґрунтуючись на даних, наведених у прогностичній таблиці, було визначено можливий діапазон значень ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії за комплексом взятих чинників.

З метою розрахунку початкового значення ризику формування ДПН визначили суму мінімальних прогностичних коефіцієнтів:

$$\Sigma \text{ПК}_{\text{мін.}} = 1,3 + 1,2 + 1,3 + 1,6 + 1,7 + 1,5 + 1,4 + 1,4 = 11,4.$$

В процесі подальшої роботи аналогічним способом знаходили суму максимальних значень прогностичних коефіцієнтів за кожним чинником:

$$\Sigma \text{ПК}_{\text{макс.}} = 2,3 + 2,0 + 2,1 + 5,1 + 6,7 + 3,3 + 3,4 + 3,2 = 28,2.$$

Тобто, діапазон ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, знаходився у межах 11,4-28,2 значень прогностичного коефіцієнту.

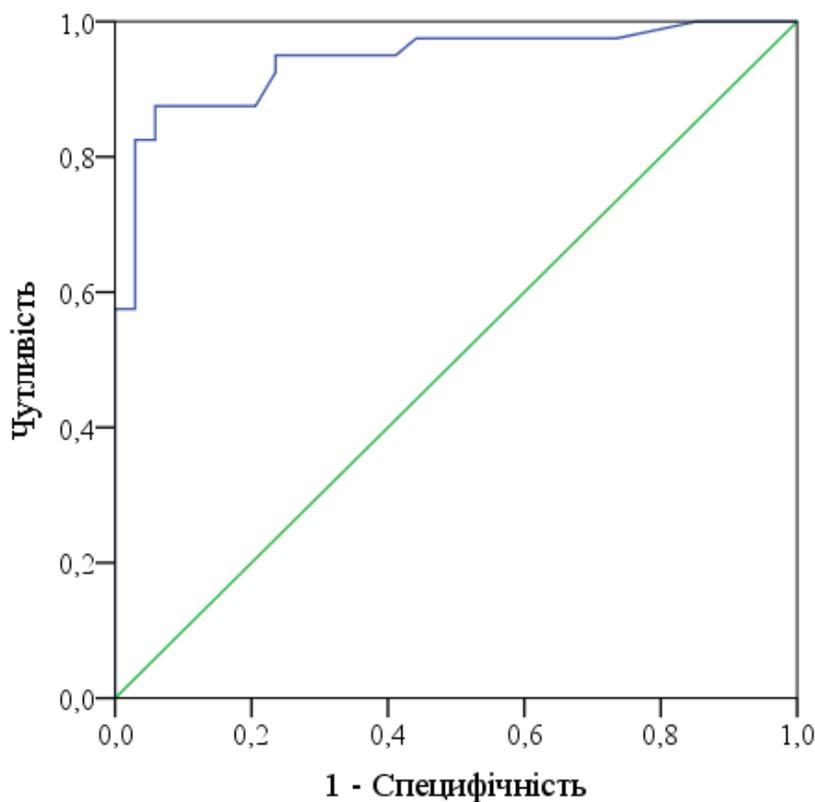


Рисунок 4.3 – ROC-крива рівняння логістичної регресії прогнозування розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Прогностичний ризик розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дитини відповідав сумі прогностичних коефіцієнтів, а саме чим вище значення суми ПК, тим вірогідніше, що у хворого мала місце діабетична периферична полінейропатія і було більше підстав для включення його в групу високого ризику.

Було виділено можливі групи ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії різного ступеню ймовірності настання події. Для досягнення визначеного завдання ми розділили визначений діапазон на 3 рівні інтервали: слабка (11,4-17,0), середня (17,1-22,5) та висока (22,6-28,2) вірогідність ризику розвитку ДПН (табл. 4.8).



Таблиця 4.7 – Прогностична матриця для комплексної оцінки ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Показник	Інформативність	Прогностичний коефіцієнт	
		так	ні
Тривалість ЦД понад 3,5 років	1,78	2,3	1,3
Глікемічний контроль з високим ризиком для життя	1,57	2,0	1,2
Глікований гемоглобін > 8,74%	1,66	2,1	1,3
Холестерин > 4,56 ммоль/л	3,23	5,1	1,6
Тригліцериди > 1,05 ммоль/л	4,00	6,7	1,7
ТуG-індекс > 3,89 од.	2,27	3,3	1,5
КПІ після навантаження <0,93 ум.од.	2,42	3,4	1,4
ІСМ < 79%	2,23	3,2	1,4

Таблиця 4.8 – Групи індивідуального прогнозу ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Група прогнозування ДПН	Сума ПК
слабка вірогідність	11,4-17,0
середня вірогідність	17,1-22,5
висока вірогідність	22,6-28,2

З метою ілюстрації наводимо клінічні приклади використання запропонованої прогностичної матриці.

Клінічний приклад 1.

Хлопчик А., 16 років. Історія хвороби №10158. Скарги при надходженні



на періодичні гіпоглікемічні стани. Хворіє на цукровий діабет 1 типу протягом 8 років (+2,3), глікемічний контроль з високим ризиком для життя (+2,0). При дослідженні: рівень глікованого гемоглобіну – 12,63% (+2,1), вміст холестерину – 4,38 ммоль/л (+1,6), вміст тригліцеридів – 0,43 ммоль/л (+1,5), показник TuG-індексу – 3,77 од. (+1,5). Проведено вимірювання КПП, який після дозованого фізичного навантаження склав 1,11 ум.од. (+1,4). Індекс скелетної мускулатури – 79,1% (+1,4).

Всього: $\Sigma\text{ПК} = 2,3+2,0+2,1+1,6+1,7+1,5+1,4+1,4=14$.

Висновок: Слабка вірогідність розвитку діабетичної периферичної полінейропатії.

Результати проведеного неврологічного обстеження: сума балів за Модифікованою шкалою невропатичного розрахунку – 0 балів, за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії – 0 балів, що свідчить про відсутність ДПН.

Клінічний приклад 2.

Хлопчик М., 11 років. Історія хвороби №8919. Скарги при надходженні на періодичні запаморочення та мерзлякуватість нижніх кінцівок. Хворіє на цукровий діабет 1 типу протягом року (+1,3), глікемічний контроль з високим ризиком для життя (+2,0). При дослідженні: рівень глікованого гемоглобіну – 12,74% (+2,1), вміст холестерину – 5,18 ммоль/л (+5,1), вміст тригліцеридів – 1,82 ммоль/л (+6,7), показник TuG-індексу – 4,31 од. (+3,3). Проведено вимірювання КПП, який після дозованого фізичного навантаження склав 0,91 ум.од. (+3,4). Індекс скелетної мускулатури – 84,9% (+1,4).

Всього: $\Sigma\text{ПК} = 1,3+2,0+2,1+5,1+6,7+3,3+3,4+1,4=25,3$.

Висновок: Висока вірогідність розвитку діабетичної периферичної полінейропатії.

Результати проведеного неврологічного обстеження: сума балів за Модифікованою шкалою невропатичного розрахунку – 3 бали, за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії – 9 балів.

Заключення лікаря-невролога: Діабетична периферична полінейропатія з



ураженням вегетативної, сенсорної та моторної ланки.

4.3 Прогнозування розвитку ступеню вираженості неврологічного дефіциту у дітей з використанням рівняння множинної регресії

Приймаючи до уваги те, що додатковим об'єктивним маркером розвитку діабетичної дистальної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, виступає вміст фетуїну, GABA, білку S100 та копептину в сироватці крові, з метою підвищення рівня діагностики даного ускладнення та визначення ступеню вираженості неврологічного дефіциту, було проведено рівняння множинної регресії.

На початковому етапі визначали наявність лінійного корелятивного зв'язку між показниками та ступенем вираженості неврологічного дефіциту (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Рівняння лінійної регресії взаємозв'язку між показниками, що досліджувалися, та ступенем вираженості неврологічного дефіциту

Показник	Критерій Фішера F	Рівняння лінійної регресії	p
S100 (x1)	86,07	$y = -0,735 + 0,046 * x_1$	0,0001
Копептин (x2)	12,08	$y = 0,245 + 6,47 * x_2$	0,001
Фетуїн (x3)	22,49	$y = 2,846 - 0,008 * x_3$	0,0001
GABA (x4)	25,99	$y = 2,811 - 1,915 * x_4$	0,0001

Всі показники мали вірогідний лінійний зв'язок. В подальшому методом множинного регресійного аналізу побудовано модель визначення ступеню вираженості діабетичної периферичної полінейропатії (табл. 4.10).



Таблиця 4.10 - Результати розрахунку рівняння множинної регресії для залежної змінної «ступінь вираженості ДПН» (модель 1)

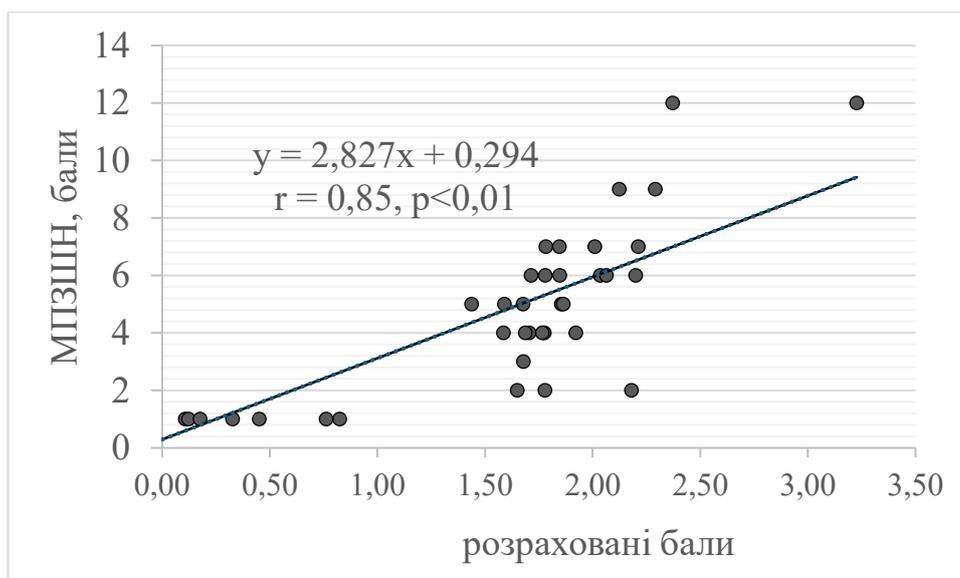
Модель	Коефіцієнти	Значущість	95,0% довірчий інтервал для В		R ²	p
			Нижня границя	Верхня границя		
Константа	0,527	0,328	-0,548	1,602	0,731	0,0001
S100	0,032	0,0001	0,019	0,045		
Копептин	1,627	0,203	-0,914	4,168		
Фетуїн	-0,001	0,404	-0,004	0,002		
GABA	-0,879	0,004	-1,489	-0,291		

Як наслідок застосування методу множинної регресії отримали формулу прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту:

$$y = 0,4 + 0,033 \times S100 + 1,725 \times \text{копептин} - 0,001 \times \text{фетуїн} - 0,876 \times \text{GABA}$$

Коефіцієнт кореляції показників з даною математичною моделлю (R) склав +0,84; критерій Фішера F – 22,85 (p<0,0001), що свідчить про високу значимість моделі. Коефіцієнт детермінації моделі (R²) склав 0,731, що дозволяє з точністю 73,1% визначити ступінь вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

На рисунку 4.4 представлено кореляційну залежність (r = +0,85, p<0,01) між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю 1) та балами за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії.



Примітка: МПЗШН – Модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії

Рисунок 4.4 – Кореляція між розрахованими балами згідно з математичною моделлю 1 та балами за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії (МПЗШН).

Приймаючи до уваги, той факт що серед предикторів, які увійшли в запропоновану модель, найбільшу значущість мали тільки показник S100 та GABA, для зменшення кількості предикторів при прогнозуванні ступеню вираженості неврологічного дефіциту було проведено покрокове виключення малоінформативних змінних, а саме – копептин та фетуїн (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 - Результати розрахунку рівняння множинної регресії для залежної змінної «ступінь вираженості неврологічного дефіциту» (модель 2)

Модель	Коефіцієнти	Значущість	95,0% довірчий інтервал для В		R ²	p
			Нижня границя	Верхня границя		
Константа	0,394	0,250	-0,288	1,086	0,817	0,0001
S100	0,036	0,0001	0,028	0,045		
GABA	-0,972	0,0001	-1,457	-0,488		



За отриманим результатом застосування методу множинної регресії отримали наступну формулу (формула 2) прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту:

$$y = 0,394 + 0,036 \times S100 - 0,972 \times GABA$$

Побудована частотна гістограма залишкових відхилень ϵ наближається до кривої нормального розподілу залишків, має дзвоноподібну форму з центром близько нуля, тому гіпотеза про розподіл залишків, які відповідають нормальному закону розподілу, не відхиляється і вказує на те, що отримана математична модель добре працює, а помилки мають випадковий характер (рис. 4.5).

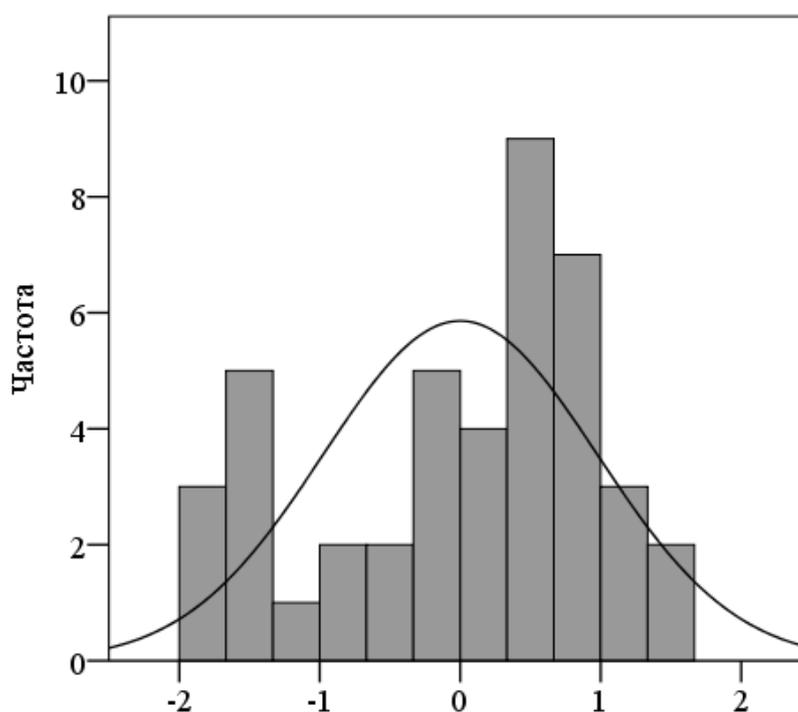


Рисунок 4.5 – Частотна гістограма залишкових відхилень отриманого рівняння множинної регресії.

Для перевірки наявності або відсутності залежності залишків від прогнозованих значень побудовано діаграму розсіювання, яку представлено на рисунку 4.6.

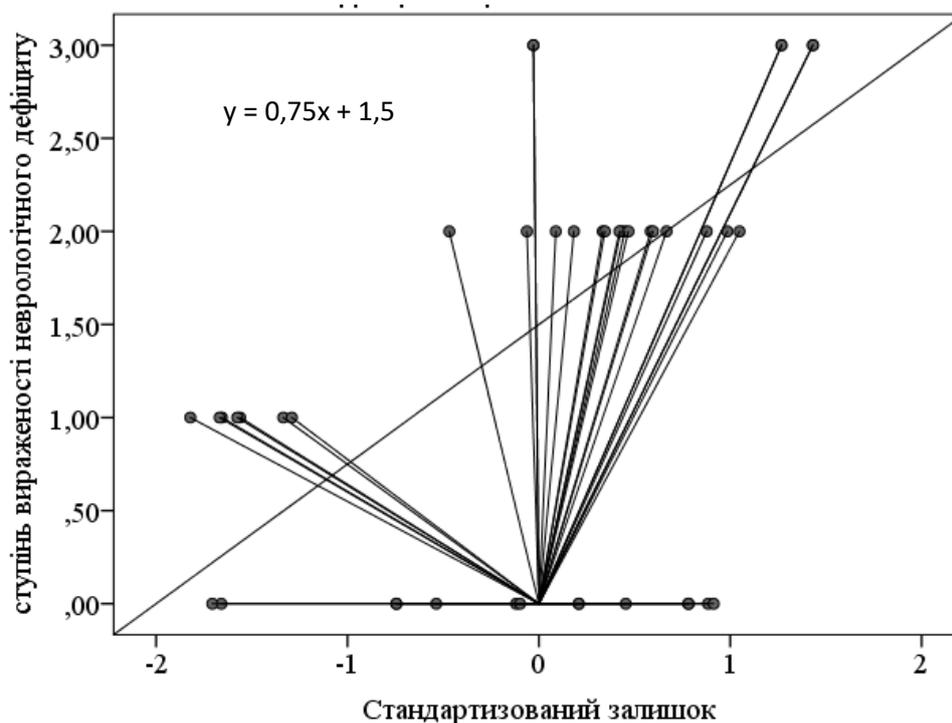


Рисунок 4.6 – Діаграма розсіювання стандартизованих залишків отриманого рівняння множинної регресії.

Залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично та не мають визначеної системи точності положень точок на всьому діапазоні значень змінних. Дані аналізу отриманої регресійної моделі вказує про відсутність залежності залишків від прогнозованих значень.

Коефіцієнт кореляції між спрогнозованим і істинним ступенем неврологічного дефіциту склав $r=+0,905$ ($p<0,001$). Коефіцієнт колінеарності Дарбіна-Уотсона склав 0,851 ($d_L=1,22$; $d_U=1,44$, $p<0,05$), що вказує на наявність позитивної автокореляції між даними показниками. Отже, запропонована модель є доброю та вказує на її адекватність для прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

З метою оцінки якості математичної моделі розраховували коефіцієнт детермінації моделі (R^2), який склав 0,817. Отже, 81,7% факторів враховано в моделі оцінки ступеню вираженості неврологічного дефіциту у дітей основної групи. Коефіцієнт кореляції показників з моделлю 2 (r) становив +0,852, що



ТyG-індекс вище 3,89 од.; КПІ після навантаження менше 0,93 ум.од.; індекс скелетної мускулатури менше 79%. Змодельовані закономірності, що визначають розвиток ДПН у дітей та можуть виступати підґрунтям для визначення ключових показників в прогнозуванні розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Розроблена математична модель дозволяє з достатньою вірогідністю спрогнозувати ступінь вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, використовуючи два предиктори (вміст S100 та GABA в сироватці крові). Застосування розробленої формули дозволить оптимізувати прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Результати досліджень цього розділу наведено в 2 наукових статтях [110, 111].



РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діабетична нейропатія є одним із найчастіших хронічних ускладнень цукрового діабету, поряд із діабетичною ангіопатією, ретинопатією та нефропатією [62]. Розвиток даного ускладнення супроводжується ураженням як центральних, так і периферичних нервів. Найпоширенішою формою діабетичної нейропатії є ДПН, яка вражає приблизно третину пацієнтів з периферичною нейропатією [55]. Оскільки кількість пацієнтів, хворих на цукровий діабет, продовжує зростати у всьому світі, в тому числі і серед дитячого населення, ДПН стає глобальною проблемою охорони здоров'я. Не дивлячись на численні дослідження, які присвячені вивченню ДПН, етіологія та патогенез даного ускладнення остаточно досі не з'ясовані. Наразі вважається, що вони головним чином пов'язані з низкою патофізіологічних процесів, спричинених гіперглікемією, дисліпідемією та інсулінорезистентністю [61]. На сьогодні не існує єдиної концепції щодо патогенетичних чинників розвитку даного ускладнення у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Існують суперечки щодо ефективності діагностичних скринінгів ДПН у дітей, які не можуть бути достовірно оцінені за допомогою виключно клінічних методик [21, 134]. До сих пір не визначено єдиної стратегії запобігання або лікування ДПН у дітей. Тому підвищення обізнаності лікарів щодо ранньої діагностики та розробка лікувально-профілактичних стратегій є актуальними для вирішення проблеми зростання захворюваності на ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Для вирішення даних питань було проведено дане дослідження, метою якого було підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку діабетичної полінейропатії на підставі визначення предикторів її виникнення, особливостей клінічного перебігу та патогенетичних механізмів її розвитку у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.



На початковому етапі був проведений аналіз літературних даних щодо епідеміології діабетичної нейропатії, факторів ризику та патогенетичних механізмів її розвитку, клінічних проявів та сучасних підходів щодо діагностики даного ускладнення цукрового діабету, зокрема діабетичної периферичної полінейропатії.

Враховуючи відсутність ярих клінічних проявів діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, а також наявність суперечливих питань щодо надійних біомаркерів ранніх нейропатичних при розвитку діабетичної нейропатії, особливо в дитячому віці, які можна використовувати в щоденній клінічній практиці, спонукало нас на проведення наукового дослідження з метою визначення додаткових предикторів, патофізіологічних механізмів розвитку та пошуку надійних ранніх діагностичних маркерів діабетичної нейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

Для досягнення поставленої мети було проведено етапне відкрите рандомізоване дослідження «випадок-контроль». Для реалізації поставлених задач було обстежено 103 дитини, хворої на цукровий діабет I типу, віком від 10 років до 17 років (середній вік $13,6 \pm 0,2$ років), що були розподілені на 2 групи в залежності від тривалості захворювання. До 1 групи (тривалість ЦД1 до 5 років) увійшло 64 дитини (середній вік $12,98 \pm 0,31$ років), до 2 групи (тривалість захворювання на ЦД1 від 5 та більше років) увійшло 39 дітей (середній вік – $14,54 \pm 0,32$ років). До групи контролю увійшла 34 умовно здорових дітей (середній вік – $14,5 \pm 0,36$ років), без ознак порушень вуглеводного обміну, репрезентативна за статтю та віком. Критеріями для формування груп дослідження були: вік від 10 років до 17 років 11 місяців 29 днів, захворювання на цукровий діабет I типу, згода батьків і пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення: незгода пацієнта або батьків на участь у дослідженні; діти, молодші 10 років; діти з ожирінням та захворюваннями щитоподібної залози; діти з гострими запальними процесами; наявність вроджених вад розвитку в стадії декомпенсації; хронічні захворювання в стадії загострення.



На першому етапі всім пацієнтам, які знаходились під спостереженням проводився збір клініко-анамнестичних даних щодо віку дебюту ЦД1 та тривалості перебігу захворювання, наявності хронічних ускладнень ЦД1, а також показник глікованого гемоглобіну та стан глікемічного контролю. При зборі скарг особлива увага приділялося наявності скарг пацієнтів з боку нервової системи. Всім дітям, що знаходилися під спостереженням, проводились загальноклінічні аналізи крові, сечі та біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози крові натщесерце, холестерину, тригліцеридів, амілази, рівня загального білка, креатиніну, сечовини, загального білірубіну, рівня печінкових трансаміназ та електролітів сироватки крові. Розраховувався тригліцерид-глюкозний індекс [182] для опосередкованої оцінки інсулінорезистентності. Для визначення прихованих порушень периферичного кровообігу всім дітям, що знаходилися під спостереженням, проводилась оцінка кісточно-плечового індексу до та після фізичного навантаження [24]

Оцінку вихідних показників неврологічного статусу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від тривалості захворювання проводили за допомогою шкали клінічного неврологічного обстеження (CNE) [167] та модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії [82]. Для виявлення кінетичних порушень у дітей, хворих на ЦД 1 типу, проводилась оцінка рухливості та функціональних можливостей за допомогою дитячої шкали балансу [78].

Методом імуноферментного аналізу проводилося визначення в сироватці крові рівня біомаркерів пошкодження нервової тканини - γ -аміномасляної кислоти, фетуїну А, копептину та білку S100.

Аналіз анамнестичних даних показав, що в 50,5% (52 дитини) випадків маніфестація цукрового діабету відбувалася в перші 9 років життя. Другий віковий пік маніфестації цукрового діабету спостерігався в 12-13 років (20,4% - 21 дитина). Оцінка стану глікемічного контролю у дітей, хворих на ЦД 1 типу, показала, що зі збільшенням тривалості перебігу ЦД1 зростала кількість хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, який серед



пацієнтів 2 групи визначався в 1,4 разів частіше, аніж серед дітей 1 групи, і склав 71,8% проти 50,0%, відповідно ($p < 0,05$). Серед хронічних діабетичних ускладнень, які були виявлені в 57 (55,3%) випадках серед усіх пацієнтів, хворих на ЦД1, найчастішими ускладненнями були гіпертрофічна ліподистрофія - 33 (32,0%) дитини, діабетична нефропатія – 26 (25,2%) дітей та діабетична хайропатія – 22 (21,3%) дитини.

Серед скарг з боку нервової системи переважали скарги астеновегетативного характеру (51,46% випадків) та церебрального характеру (36,9% випадків). Серед неврологічних скарг з боку периферичної нервової системи найчастіше зустрічалися скарги на почуття «повзання мурашок», поколювання та ниючий біль в кінцівках в спокою (29,13%), періодичні судоми м'язів голені (17,48%), та біль в кінцівках під час ходьби (5,82%).

На наступному етапі нашого дослідження було проведено оцінку вихідних показників неврологічного статусу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від тривалості захворювання. Встановлено, що відхилення за даними CNE мали 46 (44,7%) дітей, в тому числі 37,5% дітей 1 групи та 56,4% дітей 2 групи. Виходячи з проведеною оцінкою за шкалою CNE, у 45 (97,8%) з 46 дітей мала місце початкова стадія ДНП і лише в 1 (2,2%) випадку діагностовано ДПН помірного ступеню. Найчастішими видами неврологічних порушень у хворих на цукровий діабет дітей виявилися порушення сенсорної чутливості (35,5%) та зниження рефлексів з нижніх кінцівок (30,6%). Зі збільшенням тривалості перебігу цукрового діабету відсоток пацієнтів з вище вказаними видами неврологічних порушень достовірно зростав і склав 51,3% та 52,4% у дітей 2 групи проти 29,3% та 19,5% у пацієнтів 1 групи, відповідно ($p < 0,05$), що дозволяє вважати дані порушення з боку нервової системи одними з перших проявів ДПН у дітей, хворих на ЦД 1 типу.

Для виявлення додаткових симптомів діабетичної полінейропатії ми провели оцінку неврологічних симптомів у дітей, хворих на ЦД 1 типу, за допомогою модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії Враховуючи відсутність чітких критеріїв визначення ДПН за модифікованою



педіатричною загальною шкалою нейропатії, було проведено розрахунок «точки відсікання» з використанням аналізу ROC-кривих. Встановлено, що ДПН діагностується при сумі балів за даною шкалою 3 та більше.

Результати проведеного дослідження показало наявність кінетичних порушень легкого ступеню, зокрема порушення функції рівноваги, у 75,4% дітей, хворих на ЦД1 типу без статистично значимих відмінностей між двома групами ($p > 0,05$).

Порівняння прогностичної значущості в діагностиці ДПН трьох шкал, використаних в дослідженні, показало, що найбільшу чутливість і специфічність мали дві шкали, а саме загальна шкала клінічного неврологічного обстеження та модифікована педіатрична загальна шкала нейропатії.

Таким чином, за результатами проведеного клінічного обстеження ознаки діабетичної периферичної полінейропатії було встановлено у 53 із 103 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, що склало 51,4%. При цьому у 28,1% дітей реєструвалися вже в перші 5 років перебігу цукрового діабету, а 13 дітей з 53 (24,5%) мали асимптоматичну ДПН, що потребує проведення скринінгу даного ускладнення, незалежно від наявності скарг, починаючи з першого року захворювання.

Другим етапом роботи було проведення порівняльного аналізу клініко-анамнестичних показників дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від наявності або відсутності клінічних ознак ДПН.

Встановлено, що у дітей з діагностованою ДПН достовірно частіше спостерігалось зменшення м'язової маси, підвищення вмісту холестерину та ліпопротеїдів в сироватці крові та збільшення TuG в порівнянні з аналогічними показниками як контрольної групи, так і групи дітей без ДПН, що може вказувати на формування в них інсулінорезистентності, яка, в свою чергу, може погіршувати регенерацію аксонів та сприяти розвитку ДПН [172]

Особливостями перебігу ДПН у дітей було переважання моторних (67,4%) та сенсорних (69,6%) порушень, перші прояви яких виявлялися вже на



першому році захворювання. При збільшенні «стажу» захворювання відбувалося збільшення неврологічного дефіциту, Оцінка неврологічних симптомів у дітей, хворих на ЦД 1 типу, за допомогою модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії показала, що як в перші 5 років захворювання так і при більш тривалому перебігу цукрового діабету серед дітей з діагностованою ДПН, переважали сенсорні (80,7% та 76,9% пацієнтів, відповідно) та вегетативні (50,0% та 69,2% пацієнтів, відповідно) порушення ($p > 0,05$). Натомість серед дітей з ДПН при тривалості цукрового діабету понад 5 років в 2,3 рази частіше спостерігалось зниження глибоких сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок аніж серед дітей з тривалістю захворювання до 5 років (53,0% та 23,0%, відповідно, $p < 0,05$). Отримані результати свідчили про залучення в патологічних процес при прогресуванні цукрового діабету не тільки великих нервових волокон, ураження яких відіграють домінуючу роль в розвитку діабетичної полінейропатії, пов'язаної з цукровим діабетом 1 типу, але й дрібних нервових волокон [16, 51]. Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких було продемонстровано, що тривалість діабету виступала провідним фактором ризику розвитку ДПН при цукровому діабеті 1 типу [33, 140].

Другим фактором, що впливає на розвиток та клінічні прояви ДПН, за даними проведених досліджень, є незадовільний глікемічний контроль. І саме досягнення оптимального глікемічного контролю є умовою запобігання розвитку ДПН при цукровому діабеті 1 типу [33, 136]. За результатами проведених нами досліджень, у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, спостерігалось збільшення симптоматики неврологічних порушень при погіршенні стану глікемічного контролю. При наявності в клінічній картині ДПН усіх трьох типів неврологічного дефіциту (моторного, сенсорного та вегетативного), в 85,7% випадках глікемічний контроль був з високим ризиком для життя, що в 1,74 рази рідше, аніж в групі дітей без ДПН.

Наразі все ще існують суперечки щодо того, яку роль відіграють зміни мікросудин у розвитку ДПН. Ряд досліджень продемонстрували, що



недостатнє кровопостачання та кисневе постачання через зміни мікросудин відіграє певну роль у механізмі розвитку ДПН [61, 123]. Проте результати інших досліджень свідчили, що пошкодження нервів зумовлене не зміненим загальним кровотоком, а обумовлено порушеннями капілярного кровотоку, які впливають на кровопостачання нервів та киснем [152]. Також залишаються відкритими питання про те, чи з'являються зміни мікросудин до розвитку ДПН, чи формуються пізніше на тлі ДПН [61]. В зв'язку з цим, ми для діагностики порушень периферичного кровообігу, в тому числі і прихованих, в групах дослідження ми провели визначення КПП до та після фізичного навантаження. Встановлено, що збільшення тривалості цукрового діабету супроводжувалося поступовим зниженням КПП, низькі значення якого асоціювалося з розвитком ДПН ($r = -0,46$, $p < 0,05$).

На сьогодні залишаються суперечки щодо того, яке значення КПП слід використовувати для діагностики порушень периферичного кровотоку [19]. Встановлений поріг КПП $\leq 0,90$, як правило, використовується для діагностики захворювань периферичних артерій у людей похилого віку з захворюваннями периферичних артерій нижніх кінцівок (ЗПА) або тих, хто мав високий ризик їх розвитку [37]. Проте даний показник не враховує усі фактори, які впливають на значення КПП на індивідуальному рівні. В більш ранній роботі, проведеної С. Clairotte et al. (2009), було рекомендовано порогове значення КПП 1,04 для пацієнтів з діабетом і 1,0 для пацієнтів без діабету [27]. Дані щодо порогових значень після фізичних навантажень для діагностики ЗПА також різняться, частково через відмінності в протоколах фізичних вправ [19].

За допомогою ROC-аналізу визначено порогове значення КПП у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, що асоціювалося з ризиком розвитку ДПН. Було продемонстровано, що показник КПП $< 1,0$ після фізичного навантаження був більш чутливим, аніж КПП $< 1,0$ у стані спокою, тобто ризик розвитку ДПН зростав при наявності гранично нижніх показників КПП (ВШ = 10,51, 95%ДІ [3,28; 33,68], $p < 0,05$). Таким чином, значення КПП менше 1,0 після виконання дозованих фізичних вправ можна розглядати в якості додаткового



скринінгового показника для початкової оцінки ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

В нормі під час фізичних вправ центральний тиск в аорті підвищується, а периферичний кров'яний тиск знижується, оскільки артеріальні русла розширюються та забезпечують доставку більш насиченої киснем крові для задоволення метаболічних потреб м'язів ніг [118]. У здорових осіб це призводить до незначного зниження КПП після фізичних вправ. Однак порушення гемодинаміки в судинах ніг викликають надмірне падіння тиску на периферичних артеріях нижніх кінцівок після фізичних вправ [19].

Також існують розбіжності щодо показань щодо визначення КПП у хворих на цукровий діабет. Американська діабетична асоціація «Стандарти медичної допомоги хворим на цукровий діабет» тестування КПП у пацієнтів з ДПН рекомендує проводити при наявності ознак захворювань периферичних артерій [22]. В той же час L. Chevchouk et al. (2017) вважають, що вимірювання КПП необхідне проводити всім пацієнтам з діабетом 1 типу при підозрі на ДПН, а також у безсимптомних пацієнтів, з тривалістю перебігу захворювання понад 10 років [37]. В своєму дослідженні ми показали, що навіть в перші 5 років захворювання на цукровий діабет 1 типу у 33 (51,6%) дітей визначається знижений або гранично низький показник КПП, серед яких 16 (25,0%) дітей були без клінічних ознак полінейропатії. Тому, на нашу думку, оцінку КПП слід проводити усім дітям, хворим на цукровий діабет 1 типу, незалежно від тривалості перебігу захворювання та наявності клінічних ознак ДПН.

Враховуючи, що у дітей ранні ознаки ДПН менш специфічні, аніж у дорослих, а скарги, пов'язані з розвитком даного ускладнення, можуть виникати не одразу або взагалі можуть бути відсутніми, що призводить до пізньої її діагностики, існує потреба в визначенні надійних та практичних біомаркерів, пов'язаних з прогресуванням ДПН, які разом із клінічними симптомами можуть допомогти у ранньому виявленні стану [138]. Тому наступним етапом нашої роботи було дослідження деяких нейроспецифічних білків в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, та визначення



їх роль в розвитку ДПН.

Приймаючи до уваги значення фетуїну А, GABA, білку S100 та копептину в патогенезі різних патологій [28, 178], ми припустили, що означені біомаркери можуть відігравати певну патогенетичну роль у розвитку ДПН та виступати значущими маркерами її розвитку. Було встановлено, що вміст фетуїну-А та GABA у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, був достовірно вищим за аналогічні показники контрольної групи незалежно від тривалості захворювання ($p < 0,05$). В той же час, вміст S100 та копептину в перші п'ять років перебігу цукрового діабету статистично не мали відмінностей від їх значень в контрольній групі. Збільшення тривалості захворювання супроводжувалося достовірним підвищенням рівнів означених білків ($p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз виявив наявність статистично значущих взаємозв'язків між специфічними білками, що вивчалися, шкалою клінічного неврологічного обстеження та Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії ($p < 0,05$). Тобто вміст нейромаркерів, що вивчалися, у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежав від ступеню неврологічного дефіциту. Тому ми проаналізували вміст даних нейромаркерів в сироватці крові груп спостереження в залежності від наявності чи відсутності неврологічного дефіциту та ступеню його вираженості у дітей, хворих на цукровий діабет.

Встановлено, що при відсутності ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, відбувалося достовірне зростання вмісту фетуїну А в сироватці крові в 1,5 рази в порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$), в той час, як збільшення ступеню вираженості неврологічних розладів супроводжувалося прогресивним зниженням рівня в сироватці крові даного білку. Такі зміни вмісту фетуїну-А у дітей хворих, на цукровий діабет 1 типу, на наш погляд, є закономірними.

З одного боку, фетуїн-А викликає запалення бета-клітин (і перешкоджає секреції інсуліну) через його прямі прозапальні, TLR4-незалежні або TLR4-залежні ефекти. Підвищений циркулюючий рівень фетуїну-А пов'язаний із



порушенням чутливості до інсуліну, що призводить до розвитку інсулінорезистентності та супутніх захворювань, таких як гіпертригліцеридемія, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2 типу [125]. З іншого боку, доведено, що важливим фактором, що сприяє розвитку ДПН, є нейрозапалення [39]. Загальновідомо, що фетуїн-А є негативним білком гострої фази, рівень якого швидко знижується у відповідь на гостре запалення. Існує зворотна залежність між рівнем фетуїну-А в сироватці крові та С-реактивним білком (СРБ), при цьому рівень фетуїну-А знижується, а рівень СРБ зростає після розвитку запальної реакції [178]. Результати попередніх досліджень довели, що фетуїн-А послаблює запальну реакцію та захищає від пошкоджень при церебральній ішемії, кишковій ішемії, спадковому ангіоневротичному набряку [76, 154]. Тобто, фетуїн-А відіграє дуже складну роль у модулюванні запальних реакцій і має як протизапальну, так і запальну активність залежно від способу його активації) в різних клінічних станах [77]. Тому, враховуючи протизапальні властивості фетуїну А, високі його рівні у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, без нейропатії, на нашу думку, можуть бути розцінені як компенсаторна реакція, спрямована на пригнічення вивільнення запальних цитокінів та забезпечення нейропротекції [178]. Зниження фетуїну А при прогресуванням неврологічного дефіциту та збільшенням вираженості ДПН, також підтверджувало нейропротекторну дію даного біомаркери. Отримані нами дані співпадають з результатами досліджень К. Kim et al. (2021), які показали зниження вмісту фетуїну А в сироватці крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, у яких спостерігалось аномальне сприйняття вібрації або 10-грамового монофіламенту, що дало можливість авторам зробити висновок про наявність зв'язку між фетуїном-А та ДПН [114]. В іншому дослідженні встановлено позитивну кореляцію між вмістом фетуїну-А в сироватці крові та порогом сприйняття вібрації, а також негативну кореляцію з балом за шкалою Neuropathy Disability Score, що підкреслює можливий зв'язок між фетуїном-А та тяжкістю діабетичної нейропатії [143].



Аналіз вмісту GABA в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від ступеню вираженості неврологічних проявів показав, що найвищі рівні GABA притаманні дітям, хворим на цукровий діабет 1 типу, без клінічних ознак нейропатії з поступовим їх зниженням по мірі збільшення ступеню неврологічного дефіциту. Враховуючи той факт, що GABA має протизапальну дію при деяких патологічних станах, в тому числі і при нейрозапаленні [171], можливо припустити, що підвищення її рівню у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, у яких відсутні клінічні прояви ДПН, є компенсаторною реакцією на пошкодження нервової тканини та нейрозапалення та може бути доклінічною ознакою ДПН. В подальшому формування хронічного низькоінтенсивного запалення, яке притаманне цукровому діабету, призводить до порушення регуляції ГАМК-ергічної нейротрансмісії та зниженню синтезу GABA [36]. Наслідком таких процесів, на наш погляд, може бути зменшення її протизапальної дії, що призводить до прогресування невропатичних симптомів ДПН.

Результати нашого дослідження свідчать, що підвищення вмісту S100 реєструвалися вже при мінімальних клінічних проявах ДПН та прогресували при збільшенні їх вираженості. З огляду на дані про те, що рівні та розподіл S100 у нервових тканинах безпосередньо пов'язані з прогресуванням хронічних нейродегенеративних захворювань [177], помірне збільшення S100, на нашу думку, може мати компенсаторний характер для реалізації його нейропротекторної дії. Натомість надмірна секреція даного білку може вказувати на наявність нейродегенеративних процесів, що призводять до залучення в патологічний процес усіх трьох типів нервових волокон. Клінічно це проявляється комбінованою сенсорною, моторною та вегетативною симптоматикою. Наші припущення знайшли підтвердження в дослідженні Т.С. Franklin et al. (2023), в якому було показано, що низькі концентрації S100 індукують нейрогенез, а високі його концентрації - нейрозапалення [79]. І якщо тимчасова та локалізована експресія S100 внаслідок гострого пошкодження нервової тканини може підтримувати захисні реакції, такі як



очищення від залишків речовин та відновлення тканин [151], то стійка та поширена експресія S100 при хронічних станах, як правило, призводить до дезадаптивних наслідків, таких як втрата синаптичних з'єднань, загибель нейронів та стійке нейрозапалення [84], що призводить до прогресування ДПН.

Результати нашого дослідження демонструють, що в якості прогностичного фактору розвитку та ступеню вираженості ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, також може виступати копептин, вміст якого підвищувався при прогресуванні неврологічного дефіциту. Таке підвищення сироваткового копептину у дітей з ДПН може відбуватися у відповідь на хронічне низькоінтенсивне запалення, яке спостерігається при цукровому діабеті [49], що узгоджується з висновками, що копептин суттєво корелює із запаленням [115]. Враховуючи, що активація синтезу копептину відбувається також у відповідь на порушення кровообігу [101], додатковим фактором високої концентрації копептину в сироватці крові у пацієнтів з високим ступенем неврологічного дефіциту, на нашу думку, може виступати порушення мікроциркуляції, що притаманне хворим на цукровий діабет, і є найбільш вираженим за нашими даними у дітей з ДПН [7, 131].

Таким чином, визначення вмісту фетуїну-А, GABA, S100 та копептину в сироватці крові в якості біомаркерів пошкодження нервової тканини у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, є надзвичайно важливим для оцінки ступеню важкості ДПН, оскільки вони взаємодіють між собою та впливають один на одного.

В подальшому за допомогою проведеного факторного аналізу нами були визначені 4 провідні патогенетичні фактори ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет, з подальшим їх групуванням в кластери. Перший фактор позначався як «метаболічний фактор», який включав в собі показник глікованого гемоглобіну, стан глікемічного контролю, вміст тригліцеридів та показник тригліцерид-глюкозного індексу. Отримані результати переконливо свідчать, що саме тривала гіперглікемія та незадовільний глікемічний



контроль виступають визначальними факторами пошкодження нервів та розвитку ДПН, в тому числі і у дітей [56, 135]. Тому саме досягнення оптимального глікемічного контролю є основною метою запобігання розвитку та прогресування, а також лікування ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Додатково встановлено, що одним із провідних модифікованих факторів, який пов'язаний з розвитком ДПН, є підвищені рівні тригліцеридів та тригліцеридного індексу, що вважаються опосередкованими маркерами інсулінорезистентності [4, 30]. Доведено, що інсулінорезистентність супроводжується порушенням нейротрофічної підтримки та є ще одним потенційним механізмом пошкодження нервів та розвитку ДПН при цукровому діабеті, а самі уражені нерви стають причиною розвитку нейрональної інсулінорезистентності [106].

Хронічна гіперглікемія та інсулінорезистентність сприяють пошкодженню судин через різні патофізіологічні процеси [129]. В якості скринінгового тесту виявлення порушень периферичного кровообігу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, ми використовували визначення КПП, показник якого увійшов в другу групу факторів загальної матриці.

На відміну від інших діабетичних мікросудинних ускладнень, ДПН може бути безпосередньо пов'язана з м'язовою дисфункцією, оскільки м'язи безпосередньо іннервуються периферичними нервами, а їхні функції контролюються нервовою активністю [59]. Внаслідок порушення периферичного кровообігу в м'язовій тканині відбувається превалювання процесів катаболізму над анаболізмом, що підвищує втомлюваність скелетних м'язів і призводить до розвитку міопатії [15, 150]. Згідно з отриманими даними, ДПН корелює зі зменшенням м'язової маси, що узгоджується з результатами інших досліджень, в яких було показано, що ознаки м'язової атрофії передують помітній втраті чутливості периферичних нервів [67].

Зменшення м'язової маси призводить не тільки до порушення вуглеводного обміну, але й до розвитку дисліпідемії з підвищенням рівня



тригліцеридів та холестерину, тому що скелетні м'язи є одним з основних регуляторів не тільки вуглеводного, але й ліпідного обміну в нашому організмі [120, 142]. Підвищений рівень холестерину був визначений нами як один з потенційних факторів ризику розвитку ДПН. В попередніх дослідженнях доведено зв'язок між гіперхолестеринемією та специфічним пошкодженням нейронів [174].

Встановлено, що при визначенні факторів ризику ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, обов'язковим є врахування таких немодифікованих факторів як вік маніфестації та тривалість діабету, стать та вік дитини, які увійшли в загальну матрицю факторних навантажень. Нещодавні дослідження довели, що вік маніфестації захворювання є маркером гетерогенності при діабеті 1 типу. Саме клінічна гетерогенність діабету 1 типу характеризується відмінностями в ризику виникнення ускладнень [169]. Молодший вік на момент маніфестації цукрового діабету пов'язаний з вищим ризиком та швидкістю прогресування ускладнень. Старший вік, нижчий рівень HbA1c на момент постановки діагнозу передбачають повільнішу втрату С-пептиду та залишкової функції бета-клітин, що забезпечує нижчий ризик виникнення ускладнень діабету [73, 93].

Проведене нами дослідження демонструє, що частота розвитку ДПН у дітей з цукровим діабетом 1 типу була вищою серед осіб з раннім дебютом захворювання і, відповідно, з більшою тривалістю захворювання ($r=-0,32$, $p<0,05$). Отримані дані доповнюються результатами інших досліджень, в яких було встановлено наявність значного зв'язку між ДПН та тривалістю діабету у дітей та підлітків при цукровому діабеті 1 типу [55]. Ризик розвитку ДПН підвищується з настанням статевого дозрівання. Пубертатний період вважається тим віковим періодом, коли лікарі повинні виявляти особливу настороженість щодо розвитку ДПН у дітей із цукровим діабетом 1 типу [55].

В дослідженні, проведеному японськими вченими, встановлено вищу захворюваність на цукровий діабет у жінок віком 0–19 років [94]. В іншому дослідженні доведено, що у жінок в порівнянні з пацієнтами чоловічої статі



спостерігається підвищений ризик розвитку больових симптомів нейропатії, а також частіші симптоми нейропатії, такі як парестезія та втрата чутливості в стопах [74].

Таким чином, отримані нами дані свідчать про багатофакторну етіологію ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (рис. 5.1)

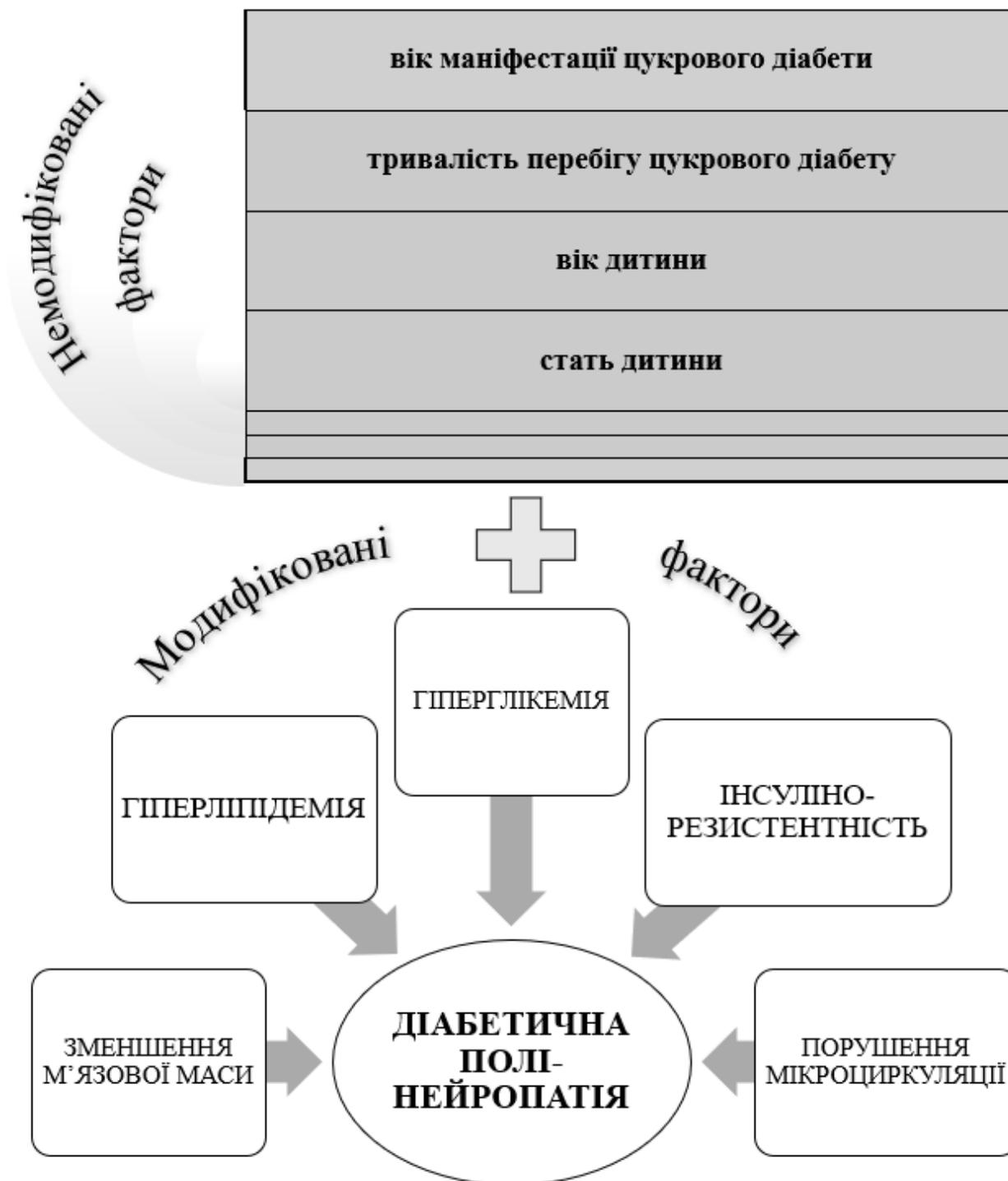


Рисунок 5.1 – Фактори ризику, що лежать в основі розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.



На наступному етапі роботи, враховуючи результати проведеного факторного та кластерного аналізів, було побудовано прогностична модель розвитку ДПН. За допомогою проведеного ROC-аналізу було відібрано 8 предикторів, які мали найбільшу чутливість та специфічність: тривалість цукрового діабету, рівень глікованого гемоглобіну, стан глікемічного контролю, вміст холестерину та тригліцеридів в сироватці крові, TuG-індекс, КПІ після навантаження, ІСМ. На підставі відібраних предикторів було побудовано модель індивідуального прогнозування ймовірності розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, за допомогою рівняння логістичної регресії. Класифікаційна здатність моделі склала 87,4%. чутливість моделі виявилася рівною 87,2%, а специфічність - 87,5%. Результати Omnibus Test підтвердили статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 60,75$; $df = 8$; $p < 0,0001$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту склав $r = 0,76$. Проведений ROC-аналіз підтвердив хорошу якість класифікації предикторів (AUC – $0,942 \pm 0,027$ з 95% довірчим інтервалом $[0,889; 0,995]$, індекс Gini - 88,4%). На підставі факторів, які увійшли до рівняння логістичної регресії було розроблено діагностичну шкалу з визначенням групи індивідуального прогнозу ризику розвитку ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Для прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, було використано рівняння множинної регресії. Методом покрокового виключення при розрахунку рівняння множинної регресії було відібрано два предиктори (вміст S100 та GABA в сироватці крові). Отримана математична модель дозволяє з достатньою точністю спрогнозувати ступінь вираженості неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Коефіцієнт кореляції між ступенем неврологічного дефіциту, що був спрогнозований, та істинним склав $r = +0,905$ ($p < 0,001$). Коефіцієнт детермінації моделі (R^2) склав 0,817, критерій Фішера $F = 89,51$, значущість моделі - $p < 0,0001$, що свідчить про високу



значимість моделі та можливість її застосування для прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що розвиток ДПН у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, зумовлений складними, багатофакторними чинниками, які взаємопов'язані між собою та призводять до пошкодження нервів. Хронічна гіперглікемія та незадовільний глікемічний контроль є основними факторами ризику ДПН. Одночасно з цим, вік маніфестації та тривалість перебігу цукрового діабету, статеве дозрівання, жіноча стать дитини ще більше посилюють ризик розвитку ДПН. Гіперліпідемія, розвиток інсулінорезистентності, зменшення маси скелетної мускулатури та порушення мікроциркуляції є модифікованими факторами ризику розвитку ДПН і вплив на які, поряд з корекцією гіперглікемії, повинно бути ключовою мішенню для профілактики виникнення та лікування пошкодження нервів при цукровому діабеті у дітей. Визначення рівню білку S100 та GABA є корисними для визначення ступеню неврологічного дефіциту та подальшого спостереження за перебігом ДПН. Закономірності, які були змодельовані в роботі, можуть виступати підґрунтям для визначення ключових показників при прогнозуванні розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.



ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення актуальної проблеми педіатрії, а саме: підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку діабетичної периферичної полінейропатії на підставі визначення предикторів її виникнення, особливостей клінічного перебігу та патогенетичних механізмів її розвитку у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

1. Діабетична периферична полінейропатія реєструється у 53 (51,4%) дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. У 28,1% дітей ДПН реєструвалася в перші 5 років перебігу цукрового діабету, серед яких 13 дітей з 53 (24,5%) мали асимптоматичну ДПН, що вказує на необхідність обов'язкового проведення скринінгу ускладнення, починаючи з першого року захворювання. Домінуючим проявом діабетичної периферичної полінейропатії за шкалою CNE у дітей, хворих на ЦД 1 типу, є порушення сенсорної чутливості та зниження глибоких сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок.
2. Серед неврологічних змін у дітей, хворих на ЦД 1 типу з діагностованою ДПН, в перші 5 років захворювання переважали сенсорні симптоми, які зустрічалися у 80,7% пацієнтів, та вегетативні порушення (50,0%). У дітей з тривалістю ЦД 1 типу більше 5 років домінували сенсорні (76,9%) та вегетативні порушення (69,2%), в 53,0% випадках спостерігалось зниження глибоких сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок, що в 2,3 рази частіше, аніж серед дітей з ДНП в перші 5 років захворювання (23,0%, $p < 0,05$).
3. Проведена оцінка стану глікемічного контролю у дітей, хворих на ЦД 1 типу, показала, що у більшості хворих (58,3%) спостерігався глікемічний контроль з високим ризиком для життя. Зі збільшенням тривалості захворювання зростала кількість хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя, який серед пацієнтів 2 групи визначався в 1,4



разів частіше, аніж серед дітей 1 групи ($p < 0,05$). У дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, спостерігається збільшення симптоматики неврологічних порушень при погіршенні стану глікемічного контролю. За наявності в клінічній картині ДПН усіх трьох типів неврологічного дефіциту (моторного, сенсорного та вегетативного), в 85,7% випадках глікемічний контроль був з високим ризиком для життя.

4. Найбільш інформативними факторами ризику та предикторами розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей хворих на цукровий діабет 1 типу виступають - тривалість ЦД понад 3,5 років – $I = 2,97$, 95% DI [1,33, 6,62]; глікований гемоглобін понад 8,74 - $I = 3,88$, 95% DI [1,65 9,11]; глікемічний контроль з високим ризиком для життя - $I = 3,11$, 95% DI [1,36 7,09]; холестерин понад 4,56 ммоль/мл – $I = 9,92$, 95% DI [4,03 24,43]; тригліцериди понад 1,05 ммоль/л - $I = 3,57$, 95% DI [1,88 6,78]; TyG-індекс вище 3,89 од. – $I = 4,39$, 95% DI [1,62 11,91]; КПІ після навантаження менше 0,93 ум.од.- $I = 8,38$, 95% DI [2,95 23,81]; ICM менше 79% - $I = 3,42$, 95% DI [1,46 8,01].
5. Білок S100 та GABA є високоефективними біомаркерами для діагностики ДПН, які можливо використовувати для прогнозування розвитку ДПН та оцінки ступеня виразності неврологічного дефіциту. Коефіцієнт детермінації моделі склав $R^2 0,726$ ($p = 0,0001$).
6. Розроблена математична модель та запропонована діагностична шкала, що дозволяють прогнозувати ризик формування ДПН у дітей, Фактори, які увійшли у модель логістичної регресії використано для складання таблиці, що являла собою прогностичну матрицю, яка включала показник відношення ризику настання ДПН та значення прогностичного коефіцієнту (ПК) в залежності від сили впливу окремого чинника. Чутливість даної моделі склала 87,2%, а специфічність - 87,5%. Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту склав $r = 0,76$.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Приймаючи до уваги той факт, що на сьогоднішній день методи для діагностики діабетичної периферичної полінейропатії рекомендовані до використання лише у дорослого населення і є інвазивними та неприйнятними для використання в дитячому віці та ґрунтуючись на результатах нашого дослідження, для діагностики рекомендовано до застосування неінвазивний метод діагностики з використанням Шкали клінічного неврологічного обстеження (CNE) та Модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії (Додаток 2). Шкали є взаємодоповнюючими, тому їх застосування проводиться послідовно в наведеному порядку. «Точкою відсікання», згідно одержаних нами даних, для Модифікованої педіатричної оцінки загальної нейропатії є 3 та більше балів, наявність яких свідчить про розвиток діабетичної периферичної полінейропатії. Скринінг рекомендовано проводити 1 раз на рік, починаючи з першого року захворювання, що має велике значення, враховуючи наші дані, що свідчать про наявність безсимптомного перебігу захворювання у 24,5% дітей з діабетичною периферичною полінейропатією.

2. Для визначення вірогідності розвитку діабетичної периферичної полінейропатії рекомендовано використовувати модель прогнозу ймовірності розвитку, побудовану на базі рівняння логістичної регресії, що має наступний вигляд:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-(21,272 + 0,019 * X1 - 0,005 * X2 + 0,686 * X3 + 1,340 * X4 + 2,580 * X5 + 0,830 * X6 - 12,542 * X7 - 0,294 * X8))).$$

Складові формули:

X1 - Тривалість перебігу цукрового діабету, роки;

X2 - Глікований гемоглобін, %;

X3 - Глікемічний контроль: 1 - ідеальний, 2 - оптимальний;
3 - субоптимальний; 4 - з високим ризиком для життя;



- X4 - Холестерин, ммоль/мл;
- X5 - Тригліцериди, ммоль/л
- X6 - ТуG-індекс, ум.од.
- X7 – Кісточково-плечовий індекс після навантаження
- X8 – Індекс скелетної мускулатури

Якщо розраховане значення $Z \geq 0,5$, то даного хворого відносили до групи ризику з розвитку діабетичної периферичної полінейропатії. Якщо ж розраховане значення $Z < 0,5$, то вірогідність розвитку діабетичної периферичної полінейропатії буде низькою.

При значенні $Z \geq 0,5$, тобто віднесені хворого до групи ризику з розвитку діабетичної периферичної полінейропатії, доцільно провести розрахування суми прогностичних коефіцієнтів на підставі даних, наведених в додатку Г4. При сумі балів 11,4-17,0 – вірогідність розвитку діабетичної периферичної полінейропатії слабка; 17,1-22,5 - середня вірогідність; 22,6-28,2 - висока вірогідність

3. Враховуючи, що серед маркерів, які досліджувалися найбільшу значущість мали лише показники S100 та GABA, в наслідок застосування методу множинної регресії була отримана наступну формула прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту:

$$y = 0,394 + 0,036 \times S100 - 0,972 \times GABA$$

$y = 0$ – відсутній неврологічний дефіцит

$y = 1$ – легкий неврологічний дефіцит

$y = 2$ – помірний неврологічний дефіцит

$y = 3$ – виражений неврологічний дефіцит

Застосування означеної формули дозволить оптимізувати прогнозування ступеню вираженості неврологічного дефіциту



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бідюк П. І., Данилов В. Я., Жиров О. Л. Прикладна статистика. Київ : КПП ім. Ігоря Сікорського, 2023. 186 с.
2. Зяблицев С. В., Жупан Д. П. Стан S100-позитивної глії та вплив на неї агоністу ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетаму при діабетичній ретинопатії. *Офтальмологічний журнал*. 2024. № 3. С. 33–39. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202433339>
3. Леженко Г. О. Спільник М. С. Значення білка S100 у неінвазивній діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. № 1: матеріали VII наук.-практ. конф. «Сучасна дитяча ендокринологія», 24-25 квіт. 2025 р. С. 60.
4. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Зв'язок стану скелетних м'язів і порушень ліпідного обміну в виникненні інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 6. С. 687–694. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.6.261182.
5. Наказ МОЗ України від 28.02.2023 № 413 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей». URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-28022023--413-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-cukrovij-diabet-u-ditej>
6. Орос М. М., Сабовчик А. Я. Сучасні методи лікування діабетичних нейропатій. *Здоров'я України*. 2020. № 17 (486). С. 43–44. URL: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_17_2020/ZU_17_2020_st43_44.pdf
7. Пашкова О. Є., Чудова Н. І. Роль порушень периферичного кровообігу в розвитку діабетичної міопатії у дітей з цукровим діабетом. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. № 8. С. 69–78. URL: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-07>
8. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) : навчальний посібник / В. Г. Гур'янов та ін. Київ



- : Вістка, 2018. 208 с.
9. Спільник М. С. Можливість використання білку S100 в діагностиці периферичної діабетичної полінейропатії у дітей. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали ювіл. X наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 27 лют. 2025 р., м. Харків. Харків, 2025. С. 52–53.
 10. Спільник М. С. Особливості перебігу периферичної діабетичної нейропатії у дітей. *Ендокринна патологія у віковому аспекті* : матеріали наук.-практ. конф. з онлайн трансляцією, м. Харків, 21-22 листоп. 2024 р. Харків, 2024. С. 184–185.
 11. Спільник М. С., Леженко Г. О. Додаткові критерії діагностики діабетичної периферичної полінейропатії. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять четверті Данилевські читання)* : матеріали наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією, м. Харків, 20-21 бер. 2025 р. С. 177.
 12. Спільник М. С., Савченко Д. С., Леженко Г. О. Гастроінтестинальні прояви діабетичної нейропатії у дітей. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання)* : матеріали наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією, м. Харків, 21-22 бер. 2024 р. м. Харків. Харків, 2024. С. 95–96.
 13. Спільник М. С., Савченко Д. С. Особливості клініко-параклінічних проявів периферичної діабетичної нейропатії у дітей. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 29.02.2024 р. м. Харків. Харків, 2024. С. 48.
 14. Спільник М. С., Савченко Д. С. Роль копептину в ранній діагностиці дистальної діабетичної полінейропатії у дітей. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024* : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 23-24 трав. 2024 р. м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 53–54.



15. Чудова Н. І. Рання діагностика, прогнозування виникнення та обґрунтування підходів до профілактики порушень м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет : дис. на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). Запоріжжя, 2021. 243 с.
16. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy / Truini A. et al. *Pain*. 2018. Vol. 159 (12). P. 2658–2666. URL: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001378>
17. A cross-sectional study to evaluate diabetes management, control and complications in 1631 patients with type 2 diabetes mellitus in Vietnam (DiabCare Asia) / Nguyen K. T. et al. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries*. 2020. Vol. 40. P. 70–79. URL: <https://doi.org/10.1007/s13410-019-00755-w>
18. A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes / Franceschi R. et al. *Acta Diabetologica*. 2022. Vol. 59 (3). P. 293–308. URL: <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01850-x>
19. Aday A. W., Kinlay S., Gerhard-Herman M. D. Comparison of different exercise ankle pressure indices in the diagnosis of peripheral artery disease. *Vascular Medicine*. 2018. Vol. 23 (6). P. 541–548. URL: <https://doi.org/10.1177/1358863X18781723>
20. Adki K. M., Kulkarni, Y. A. Biomarkers in diabetic neuropathy. *Arch. Physiol. Biochem*. 2023. Vol. 129 (2). P. 460–475. URL: <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1837183>
21. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy / Carmichael J. et al. *Fron. Endocrinol*. 2021. Vol. 12. 671257. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.671257>
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic targets. Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care*. 2022.



- Vol. 45 (suppl. 1). P. S83–S96. URL: <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>
23. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy / Azmi S. et al. *F1000Research*. 2019. 8: F1000 Faculty Rev-186. URL: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17118.1>
 24. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease / Crawford F., Welch K., Andras A., Chappell F. M. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 9 (9). CD010680. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010680.pub2>
 25. Association of Omega-3 fatty acid and epileptic seizure in epileptic patients: A systematic review / Pourmasoumi M. et al. *Int. J. Prev. Med.* 2018. Vol. 9. 36. URL: https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_281_16
 26. Associations of serum S100B and S100P with the presence and classification of diabetic peripheral neuropathy in adults with type 2 diabetes: a case-cohort study / Afarideh M. et al. *Canad. J. of Diabet.* 2019. Vol. 43 (5). P. 336–344. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.01.003>
 27. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients / Clairotte C. et al. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32 (7). P. 1231–1236. URL: <https://doi.org/10.2337/dc08-2230>
 28. Biomarkers utility: At the borderline between cardiology and neurology / Ion A. et al. *J. Cardiovasc. Develop. Dis.* 2021. Vol. 8 (11). 139. URL: <https://doi.org/10.3390/jcdd8110139>
 29. Biomarkers: An Important Tool for Diagnosing and Treating Diabetes Mellitus / Chakraborty T., Gupta D. S., Saini V., Talukdar A. *Int. J. Life Sci. Pharm. Res.* 2021. Vol. 11 (2), P. 123–129. URL: <http://dx.doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2021.11.2.P123-129>
 30. Bjornstad P., Eckel R. H. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review. *Curr. diabet. rep.* 2018. Vol. 18, issue 12. P. 127. URL: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1101-6>
 31. Blood-nerve barrier: Structure and opening / Sun T. et al. *Neurol. Asia*. 2024.



- Vol. 29 (4). P. 869–886. URL: <https://doi.org/10.54029/2024kwz>
32. Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.* 1984. Vol. 247 (4). P. 632–636. URL: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632>
33. Bondar A. C., Popa A. R. (2018). Diabetic neuropathy prevalence and its associated risk factors in two representative groups of type 1 and type 2 diabetes mellitus patients from Bihor county. *Maedica*. 2018. Vol. 13 (3). 229. URL: <https://doi.org/10.26574/maedica.2018.13.3.229>
34. Cai Z., Yang Y., Zhang J. A systematic review and meta-analysis of the serum lipid profile in prediction of diabetic neuropathy. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11 (1). 499. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79276-0>
35. Cardiovascular autonomic neuropathy: A silent killer with long reach / Ang L., Dillon B., Mizokami-Stout K., Pop-Busui R. *Autonomic Neurosci*. 2020. Vol. 225. 102646. URL: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102646>
36. Caspase-1 affects chronic restraint stress-induced depression-like behaviors by modifying GABAergic dysfunction in the hippocampus / Li M., Sun X., Wang Z., Li Y. *Transl. Psychiatry*. 2023. Vol. 13 (1). 229. URL: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02527-x>
37. Chevtchouk L., Silva M. H. S.D., Nascimento O. J. M. D. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2017. Vol. 75. P. 533–538. URL: <https://doi.org/10.1590/0004-282X2017008411>
38. Choi J. H., Kim M. S. Homeostatic regulation of glucose metabolism by the central nervous system. *Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 37 (1). P. 9–25. URL: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1364>
39. Chong Z. Z., Menkes D. L., Souayah N. Targeting neuroinflammation in distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Drug Discovery Today*. 2024. Vol. 29 (8). 104087. URL: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104087>
40. COMPASS 31: a refined and abbreviated composite autonomic symptom score / Sletten D. M. et al. *Mayo Clin. Proc.* 2012. Vol. 87. P. 1196–201. URL:



<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.013>

41. Copeptin and renal function decline, cardiovascular events and mortality in type 1 diabetes / Heinrich N. S. et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021. Vol. 37 (1). P. 100–107. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa308>
42. Copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker in pediatric diseases / Shu X., Cai F., Li W., Shen H. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2025. Vol. 63 (3). P. 483–498. URL: <https://doi.org/10.1515/cclm-2024-0839>
43. Copeptin: a potential blood biomarker for acute ischemic stroke / Oraby M. I., Soliman R. H., Abd Elkareem R. M., Mohammed A. I. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 2021. Vol. 57. P. 1–8. URL: <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00393-2>
44. Corneal confocal microscopy as a quantitative imaging biomarker of diabetic peripheral neuropathy: a review / Cosmo E. et al. *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11 (17). 5130. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm11175130>
45. Corneal Confocal Microscopy for Assessment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis / Jiang M.-S., Yuan Y., Gu Z.-X., Zhuang S.-L. *Br. J. Ophthalmol.* 2016, Vol. 100. P. 9–14. URL: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306038>
46. Corneal Confocal Microscopy: A Biomarker for Diabetic Peripheral Neuropathy / Petropoulos I. N. et al. *Clin. Ther.* 2021. Vol. 43. P. 1457–1475. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.04.003>
47. Corneal Nerve Loss Is Related to the Severity of Painful Diabetic Neuropathy / Kalteniece A. et al. *Eur. J. Neurol.* 2022. Vol. 29. P. 286–294. URL: <https://doi.org/10.1111/ene.15129>
48. D'Ambrosi N., Milani M., Apolloni S. S100A4 in the Physiology and Pathology of the Central and Peripheral Nervous System. *Cells.* 2021. Vol. 10 (4). 798. URL: <https://doi.org/10.3390/cells10040798>
49. Dakhel A. Peripheral arterial disease, diabetes, and biomarkers. *Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series.* Issue 2023. 136. URL: <https://lup.lub.lu.se/record/2a90ff5b-c00d-489c-b0b1-70d5ca4b488b>



50. Dharmalingam M., Patabhi G. (2021). Fetuin-A as a Marker of NAFLD. *J. Endocrine Soc.* 2021. Vol. 5 (suppl. 1). A413. URL: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.843>
51. Diabetes distal peripheral neuropathy: subtypes and diagnostic and screening technologies / Newlin Lew K. et al. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2022. Vol. 16. P. 295–320. URL: <https://doi.org/10.1177/19322968211035375>
52. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments / Tesfaye S. et al. *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 2285–2293. URL: <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
53. Diabetic neuropathy / Feldman E. L. et al. *Nat. Rev. Dis. primers.* 2019. Vol. 5 (1). 41. URL: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
54. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers / Kallinikou D. et al. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019. Vol. 35 (7). P. e3178. URL: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3178>
55. Diabetic neuropathy in children and youth: New and emerging risk factors / Akinci G. et al. *Pediatric diabetes.* 2021. Vol. 22 (2). P. 132–147. URL: <https://doi.org/10.1111/pedi.13153>
56. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options / Bondar A. et al. *Exper. Ther. Med.* 2021. Vol. 22 (1). P. 1–9. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10122>
57. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association / Pop-Busui R. et al. *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40 (1). P. 136–154. URL: <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
58. Diabetic neuropathy: what does the future hold? Callaghan B. C., Gallagher G., Fridman V., Feldman E. L. *Diabetologia.* 2020. Vol. 63 (5). P. 891–897. URL: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05085-9>
59. Diabetic peripheral neuropathy as a risk factor for sarcopenia / Oh T. J. et al. *Ann. Geriatr. Med. Res.* 2019. Vol. 23 (4). 170. URL:



<https://doi.org/10.4235/agmr.19.0039>

60. Diabetic Peripheral Neuropathy Associated with Cardiovascular Risk Factors and Glucagon-Like Peptide-1 Concentrations Among Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / Dinh Le T. et al. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022. Vol. 15. P. 35–44. URL: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S344532>
61. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment / Zhu J. et al. *Front. Endocrinol.* 2024. Vol. 14. 1265372. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1265372>
62. Diabetic vascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic strategies / Li Y. et al. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol. 8. 152. URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>
63. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: a focus on diabetic neuropathy / Malik R. A. et al. *J. Diabetes Investig.* 2020. Vol. 11. P. 1097–1103. URL: <https://doi.org/10.1111/jdi.13269>
64. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy / Pop-Busui R. et al. *ADA Clin. Compendia.* 2022. 2022. P. 1–32. URL: <https://doi.org/10.2337/db2022-01>
65. Diagnostic accuracy of the 5.07 monofilament test for diabetes polyneuropathy: influence of age, sex, neuropathic pain and neuropathy severity / Dunker Ø. et al. *BMJ Open Diabet. Res. Care.* 2023. Vol. 11 (6). P. e003545. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2023-003545>
66. Does the relationship of the autonomic symptoms questionnaire COMPASS 31 with cardiovascular autonomic tests differ between type 1 and type 2 diabetes mellitus? / D'Ippolito I. et al. *Diabet. Metab. J.* 2024. Vol. 48 (6). P. 1114–1125. URL: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0301>
67. Early-stage diabetic neuropathy reduces foot strength and intrinsic but not extrinsic foot muscle size / Henderson A. D. et al. *J. Diabetes Res.* 2020. 9536362. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/9536362>
68. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral



- neuropathy / Lauria G. et al. *Eur. J. Neurol.* 2005. Vol. 12 (10). P. 747–758. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01260.x>
69. Elevated GABA level in the precuneus and its association with pain intensity in patients with postherpetic neuralgia: An initial proton magnetic resonance spectroscopy study / Wu X. et al. *Eur. J. Radiol.* 2022. Vol. 157. 110568. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110568>
70. Estimation of lean body mass in children / Peters A. M., Snelling H. L., Glass D. M., Bird N. J. *Br. J. Anaesth.* 2011. Vol. 106 (5). P. 719–723. URL: <https://doi.org/10.1093/bja/aer057>
71. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17 (7). P. 903–912. URL: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00269.x>
72. Evaluation of the degree of agreement of four methods for diagnosing diabetic autonomic neuropathy / Peng Y. et al. *Front. Neurol.* 2021. Vol. 12. 637099. URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.637099>
73. Fall in C-peptide during first 4 years from diagnosis of type 1 diabetes: variable relation to age, HbA1c, and insulin dose / Hao W. et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group / *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39 (10). P. 1664–1670. URL: <https://doi.org/10.2337/dc16-0360>
74. Female sex is a risk factor for painful diabetic peripheral neuropathy: the EURODIAB prospective diabetes complications study / Elliott J. et al. ; EURODIAB Prospective Complications Study Group. *Diabetologia.* 2024. Vol. 67 (1). P. 190–198. URL: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06025-z>
75. Fetuin-A and risk of diabetes-related vascular complications: a prospective study / Birukov A. et al. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022. Vol. 21 (1). URL: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01439-8>
76. Fetuin-A exerts a protective effect against experimentally induced intestinal ischemia/reperfusion by suppressing autophagic cell death / El-Malkey N. F. et



- al. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2021. Vol. 246. P. 1307–1317. URL: <https://doi.org/10.1177/1535370221995207>
77. Fetuin-A-alpha2-heremans-schmid glycoprotein: From structure to a novel marker of chronic diseases part 1. Fetuin-A as a calcium chaperone and inflammatory marker / Komsa-Penkova R. S. et al. *J. Biomed. Clin. Res.* 2018. Vol. 10. P. 90–97. URL: <https://doi.org/10.1515/jbcr-2017-0015>
78. Franjoine, M. R., Gunther, J. S., Taylor, M. J. Pediatric balance scale: a modified version of the berg balance scale for the school-age child with mild to moderate motor impairment. *Pediatr. Phys. Ther.* 2003. Vol. 15 (2). P. 114–128. URL: <https://doi.org/10.1097/01.pep.0000068117.48023.18>
79. Franklin T. C., Xu C., Duman R. S. Depression and sterile inflammation: essential role of danger associated molecular patterns. *Brain Behav. Immun.* 2018. Vol. 72. P. 2–13. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.10.025>
80. Function of the GABAergic System in Diabetic Encephalopathy / Zhou H., Rao Z., Zhang Z., Zhou J. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2022. Vol. 43 (2). P. 605–619. URL: <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01214-7>
81. Functional characterization of native, high-affinity GABAA receptors in human pancreatic β cells / Korol S. V. et al. *EBioMedicine*. 2018. Vol. 30. P. 273–282. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.014>
82. Gilchrist L. S., Tanner L. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Supp. Care Cancer*. 2013. Vol. 21. P. 847–856. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1591-8>
83. Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers / Qi M. et al. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2018. Vol. 23. P. 310–317. URL: <https://doi.org/10.2741/4593>
84. Heizmann C. W. S100 proteins: Diagnostic and prognostic biomarkers in laboratory medicine. *Biochim. Biophys. Acta*. 2019. Vol. 1866. P. 1197–1206. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2018.10.015>
85. Hicks C. W., Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower



- Extremity Disease in Diabetes. *Curr. Diabetes Rep.* 2019. Vol. 19 (10). 86.
URL: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1212-8>
86. High energy diets-induced metabolic and prediabetic painful polyneuropathy in rats / Xie F. et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8 (2). P. e57427. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057427>
87. Hosseini Dastgerdi A., Sharifi M., Soltani N. GABA administration improves liver function and insulin resistance in offspring of type 2 diabetic rats. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11 (1). 23155. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02324-w>
88. How inflammation dictates diabetic peripheral neuropathy: An enlightening review / Cheng Y. et al. *CNS Neurosci. Ther.* 2024. Vol. 30 (4). P. e14477. URL: <https://doi.org/10.1111/cns.14477>
89. Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections / González P., Lozano P., Ros G., Solano F. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (11). 9352. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms24119352>
90. Icer M. A., Yıldırım H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clin. Biochem.* 2021. Vol. 88. P. 1–10. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.11.004>
91. Identification of independent risk factors for diabetic neuropathy progression in patients with type 2 diabetes mellitus / Huang L. et al. *J. Int. Med. Res.* 2021. Vol. 49 (9). 03000605211044366. URL: <https://doi.org/10.1177/03000605211044366>
92. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. 8th edition. 2019. 176 p. URL: <https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/02/IDF-Atlas-9th-Edition-EN.pdf>
93. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial / Lachin J. M., McGee P., Palmer J. P., Group D. E. R. *Diabetes.* 2014. Vol. 63 (2). P. 739–748. URL: <https://doi.org/10.2337/db13-0881>



94. Incidence and seasonality of type 1 diabetes: A population-based 3-year cohort study using the National Database in Japan / Nishioka Y. et al. *BMJ Open Diab. Res. Care*. 2020. Vol. 8. P. e001262. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001262>
95. Increased serum S100A12 levels are associated with higher risk of acute heart failure in patients with type 2 diabetes / Gellen B. et al. *ESC Heart Failure*. 2022. Vol. 9 (6). P. 3909–3919. URL: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14036>
96. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN) - new aspects / Baum P. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (19). 10835. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms221910835>
97. Involvement of cutaneous sensory corpuscles in non-painful and painful diabetic neuropathy / García-Mesa Y. et al. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10 (19). 4609. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm10194609>
98. Ismail C. A. N. Issues and challenges in diabetic neuropathy management: a narrative review. *World J. Diabetes*. 2023. Vol. 14 (6). 741. URL: <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i6.741>
99. Jaeger A., Banks D. Cluster analysis: A modern statistical review. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Computational Statistics*. 2023. Vol. 15 (3). P. e1597. URL: <https://doi.org/10.1002/wics.1597>
100. Jahdkaran M., Sistanizad M. From lipids to glucose: investigating the role of dyslipidemia in the risk of insulin resistance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2025. Vol. 250. 106744. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2025.106744>
101. Jalleh R., Torpy D. J. (2021). The emerging role of copeptin. *Clin. Biochem. Rev.* 2021. Vol. 42 (1). 17. URL: <https://doi.org/10.33176/AACB-20-00001>
102. 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. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>
103. Jawad D. Diabetic neuropathy in children (Article Review). *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 2023. Vol. 7 (14). P. 431–439. URL: <https://doi.org/10.48047/>



104. Karlsson P. Skin biopsy analysis in diabetic neuropathy. *Diabetic Neuropathy*. Elsevier, 2022. P. 79–90. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820669-0.00013-X>
105. Kelley M. A., Hackshaw K. V. Intraepidermal nerve fiber density as measured by skin punch biopsy as a marker for small fiber neuropathy: application in patients with fibromyalgia. *Diagnostics*. 2021. Vol. 11 (3). 536. URL: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030536>
106. Kobayashi M., Zochodne D. W. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications. *J. Diabetes Investig.* 2018. Vol. 9 (6). P. 1239–1254. URL: <https://doi.org/10.1111/jdi.12833>
107. Kobayashi M., Zochodne D. W. Diabetic polyneuropathy: Bridging the translational gap. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2020. Vol. 25. P. 66–75. URL: <https://doi.org/10.1111/jns.12392>
108. Lezhenko H. O., Spilnik M. S. Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Здоров'я дитини*. 2024. Т. 19, № 8. С. 488–494. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>
109. Lezhenko H. O., Spilnik M. S. The importance of some specific proteins in the pathogenesis and diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children. *Здоров'я дитини*. 2025. Т. 20, № 1. С. 41–47. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.1.2025.1788>
110. Lezhenko H., Spilnik M. Predictors of development and progression of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Здоров'я дитини*. 2025. Т. 20, №7. С. 507–513. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.7.2025.1916>
111. Lezhenko H., Spilnik M. Prediction of the course variants of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. №3. С. 15-25. URL: <https://doi.org/10.30978/UJPE2025-3-15>



112. Li J., Guan R., Pan L. Mechanism of Schwann cells in diabetic peripheral neuropathy: A review. *Medicine*. 2023. Vol. 102 (1). P. e32653. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032653>
113. Lipids and peripheral neuropathy / Iqbal Z. et al. *Curr. Opin. Lipidol.* 2021. Vol. 32 (4). P. 249–257. URL: <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000770>
114. Liver fibrosis indices are related to diabetic peripheral neuropathy in individuals with type 2 diabetes / Kim K. et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11 (1). P. 24372. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03870-z>
115. Mahdi A. A., Mahdi E. A. The Comparison of Copeptin levels and Endothelial dysfunction properteis of E-Selectin and Thrombomodulin in Metabolic syndrome and T2DM Patients. *Eur. Chem. Bull.* 2023. Vol. 12 (special issue 6). P. 1807–1823
116. Malik R. A. Is the 10 g monofilament fit for purpose for diagnosing DPN?. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2023. Vol. 11 (6). P. e003773. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2023-003773>
117. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Inzucchi S. E. et al. *Diabetes Care*. (2012) Vol. 35:1364–79. URL: <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>
118. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: A scientific statement from the American Heart Association / Aboyans V. et al. *Circulation*. 2012. Vol. 126. P. 2890–2909. URL: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbcf>
119. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets / Dewanjee S. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2018. Vol. 833. P. 472–523. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.034>
120. Morales P. E., Bucarey J. L., Espinosa A. Muscle lipid metabolism: role of lipid droplets and perilipins. *J. Diabetes Res*. 2017. (1). 1789395. <https://doi.org/10.1155/2017/1789395>



121. Narasimhaiah D., Mahadevan A. Role of skin punch biopsy in diagnosis of small fiber neuropathy-A review for the neuropathologist. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2022. Vol. 65 (suppl. 1). P. S329–S336. URL: https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_92_22
122. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain / Feldman E. L., Nave K. A., Jensen T. S., Bennett D. L. *Neuron.* 2017. Vol. 93 (6). P. 1296–1313. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>
123. Nickerson D. S., Yamasaki D. S. Improving Microcirculation With Nerve Decompression: The Missing Link in Treatment of Diabetic Neuropathy and Diabetic Foot Ulcer. *Int. Wound J.* 2025. Vol. 22 (4). P. e70198. URL: <https://doi.org/10.1111/iwj.70198>
124. Nox4-dependent upregulation of S100A4 after peripheral nerve injury modulates neuropathic pain processing / Wack G. et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2021. Vol. 168. P. 155–167. URL: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.021>
125. Öner-İyidoğan Y., Koçak H. Interaction of fetuin-A with obesity related insulin resistance and diabetes mellitus. *Turkish J. Biochem.* 2025. Vol. 50 (2). P. 170–182. URL: <https://doi.org/10.1515/tjb-2024-0235>
126. Oxidative stress in diabetic peripheral neuropathy: pathway and mechanism-based treatment / Lin Q. et al. *Mol. Neurobiol.* 2023. Vol. 60 (8). P. 4574–4594. URL: <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03342-7>
127. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: clinical characteristics and diagnostic issues / Gylfadottir S. S. et al. *J. Diabet. Invest.* 2019. Vol. 10 (5). P. 1148–1157. URL: <https://doi.org/10.1111/jdi.13105>
128. Pathogenesis of Distal Symmetrical Polyneuropathy in Diabetes / Smith S. et al. *Life (Basel).* 2022. Vol. 12 (7). 1074. URL: <https://doi.org/10.3390/life12071074>
129. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus / Galicia-Garcia U. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21 (17). 6275. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>



130. Pharmacological and pathological relevance of S100 proteins in neurological disorders / Goswami D. et al. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2023. Vol. 22 (10). P. 1403–1416. URL: <https://doi.org/10.2174/1871527322666221128160653>
131. Plasma copeptin and risk of lower-extremity amputation in type 1 and type 2 diabetes / Potier L. et al. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42 (12). P. 2290–2297. URL: <https://doi.org/10.2337/dc19-1062>
132. Plasma copeptin level in type 2 diabetic patients and its role in diabetic nephropathy / El-Soudany N. N., Bessa S. S. E. D., Morad H. A., Selim A. A. M. *Egypt. J. Internal Med.* 2023. Vol. 35 (1). 31. URL: <https://doi.org/10.1186/s43162-023-00207-2>
133. Point prevalence of peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / Singh, D. P. et al. *Indian J. Pediatr.* 2022. Vol. 89 (3). P. 220–225. URL: <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03742-4>
134. Potential predictive biomarker for diabetic peripheral neuropathy: serum neuron-specific enolase / Majeed I. F., Baban R. S., Salman I. N., AlRufaie M. M. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2023. Vol. 36 (4). P. 227–231. URL: <https://doi.org/10.2478/cipms-2023-0039>
135. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy: a population-based cross-sectional study in China / Wang W. et al. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2023. Vol. 39 (8). P. e3702. URL: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3702>
136. Prevalence of and risk factors for peripheral neuropathy in Chinese patients with diabetes: a multicenter cross-sectional study / Pan Q. et al *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. 617. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00617>
137. Prevention and management strategies for diabetic neuropathy / Smith S. et al. *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12 (8). 1185. URL: <https://doi.org/10.3390/life12081185>
138. Promising predictors of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / Hola A. S. A. et al. *Italian J. Pediatr.*



2024. Vol. 50 (1). 215. URL: <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01774-y>
139. Psychosocial Factors in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review of Treatment Trials and Survey Studies / Kioskli K et al. *Pain. Med.* 2019. Vol. 20 (9). P. 1756–1773. URL: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz071>
140. Redefining distal symmetrical polyneuropathy features in type 1 diabetes: a systematic review / Galosi E. et al. *Acta Diabetologica.* 2022. Vol. 59 (1). P. 1–19. URL: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01767-x>
141. Reduced thalamic γ -aminobutyric acid (GABA) in painless but not painful diabetic peripheral neuropathy / Shillo P. et al. *Diabetes.* 2024. Vol. 73 (8). P. 1317–1324. URL: <https://doi.org/10.2337/db23-0921>
142. Relationship between muscle mass index and LDL cholesterol target levels: Analysis of two studies of the Korean population / Lee J. H. et al. *Atherosclerosis.* 2021. Vol. 325. P. 1–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.016>
143. Relationship of serum Fetuin-A with metabolic and vascular parameters in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus / Karamfilova V. et al. *Pharmacia.* 2023. Vol. (4). P. 1455–1462. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e115795>
144. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics / Asad A. et al. *J. Pak. Med. Assoc.* 2010. Vol. 60 (3). P. 166–170. URL: <https://www.archive.jpma.org.pk/PdfDownload/1944>
145. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark / Andersen S. T. et al. *Diabetes care.* 2018. Vol. 41 (5). P. 1068–1075. URL: <https://doi.org/10.2337/dc17-2062>
146. Role of neopterin as a biochemical marker for peripheral neuropathy in pediatric patients with type 1 diabetes: Relation to nerve conduction studies / Elbarbary N. S., Ismail E. A. R., El-Hilaly R. A., Ahmed F. S. *Int. Immunopharmacol.* 2018. Vol. 59. P. 68–75. URL:



<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.026>

147. S100 Genes are Highly Expressed in Peripheral Leukocytes of Type 2 Diabetes Mellitus Patients Treated with Dietary Therapy / Kondo S. et al. *Drugs RD*. 2021. Vol. 21. P. 91–101. URL: <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00334-z>
148. S100 proteins in cardiovascular diseases / Zhou Y. et al. *Mol. Med*. 2023. Vol. 29 (1). 68. URL: <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00662-1>
149. Sanaye M. M., Kavishwar S. A. Diabetic neuropathy: Review on molecular mechanisms. *Curr. Mol. Med*. 2023. Vol. 23 (2). P. 97–110. URL: <https://doi.org/10.2174/1566524021666210816093111>
150. Sarcopenia: An independent predictor of mortality in community-dwelling older Korean men / Kim J. H. et al. *J. Gerontol.: Series A*. 2014. Vol 69 (10). P. 1244–1252. URL: <https://doi.org/10.1093/gerona/glu050>
151. Schuermans S., Kestens C., Marques P.E. Systemic mechanisms of necrotic cell debris clearance. *Cell Death Dis*. 2024. Vol. 15. 557. URL: <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06947-5>
152. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy / Gonçalves N. P. et al. *Nat. Rev. Neurol*. 2017. Vol. 13 (3). P. 135–147. URL: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.201>
153. Sciatic nerve microvascular permeability in type 2 diabetes decreased in patients with neuropathy / Jende J. M. et al. *Ann. Clin. Translational Neurol*. 2022. Vol. 9 (6). P. 830–840. URL: <https://doi.org/10.1002/acn3.51563>
154. Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency / Markus B. et al. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2019. Vol. 14. 67. URL: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-0995-7>
155. Serum midkine and copeptin as predictive biomarkers for diabetic nephropathy progression in type 2 diabetes mellitus / Alobaida A. et al. *Avicenna*. 2025. Vol. 2025, issue 1. URL: <https://doi.org/10.5339/avi.2025.7>
156. SFN-SIQ, SFNSL, and skin biopsy of 55 cases with small fiber involvement / Sun B. et al. *Int. J. Neurosci*. 2018. Vol. 128. P. 442–448. URL:



<https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1398152>

157. Sharma S., Vas P., Rayman G. Small fiber neuropathy in diabetes polyneuropathy: is it time to change?. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2022. Vol. 16 (2). P. 321–331. URL: <https://doi.org/10.1177/1932296821996434>
158. Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy / Yang Z. et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Vol. 7. CD010975. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010975.pub2>
159. Single sural nerve response: A reliable and practical method for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes / Şenol H. B. et al. *J. Diabetes Invest.* 2025. Vol. 16 (6). P. 1050–1054. URL: <https://doi.org/10.1111/jdi.70030>
160. Spectrum of diabetic neuropathies / Sasaki H. et al. *Diabetol. Int.* 2020. Vol. 11. P. 87–96. URL: <https://doi.org/10.1007/s13340-019-00424-7>
161. Spilnik M. S., Lezhenko H. O., Zakharchenko N. A. Peripheral blood flow disorders and its role in the development of diabetic peripheral polyneuropathy in children. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. № 1. С. 10–16. URL: <https://doi.org/10.30978/UJPE2025-1-10>
162. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35 (suppl. 1). P. S11– S63. URL: <https://doi.org/10.2337/dc12-s011>
163. Structures of the arginine-vasopressin and oxytocin receptor signaling complexes / Bous J. et al. *Vitam. Horm.* 2023. Vol. 123. P. 67–107. URL: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.12.003>
164. Study of serum S100P level and its relation to diabetic peripheral neuropathy in patients with type-2 diabetes / Aaty, T. A. et al. *Egypt. J. Obesity, Diabetes, Endocrinol.* 2021. Vol. 7 (3). URL: https://doi.org/10.4103/ejode.ejode_20_21
165. Symptomatic diabetic autonomic neuropathy in type 1 diabetes (T1D): Findings from the T1D exchange / Mizokami-Stout K. et al. *J. Diabetes Complications.* 2022. Vol. 36 (5). 108148. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacom.2022.108148>
166. Takeshita Y., Sato R., Kanda T. Blood-nerve barrier (BNB) pathology in



- diabetic peripheral neuropathy and in vitro human BNB model. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 22 (1). 62. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22010062>
167. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination / Valk G. D. et al. *Muscle Nerve*. 1997. Vol. 20. P. 116–118. URL: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199701\)20:1%3C116::aid-mus19%3E3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199701)20:1%3C116::aid-mus19%3E3.0.co;2-2)
168. The association between hyperlipidemia, lipid-lowering drugs and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus / Chang K. C. et al. *PLoS One*. 2023. Vol. 18 6. P. e0287373. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287373>
169. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types / Redondo M. J. et al. *Diabetologia*. 2020. Vol. 63. P. 2040–2048. URL: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05211-7>
170. The conundrum of diabetic neuropathies - past, present, and future / Ang L. et al. *J. Diabets Complicat.* 2022. Vol. 36 (11). 108334. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108334>
171. The dual role of the GABAA receptor in peripheral inflammation and neuroinflammation: A study in hyperammonemic rats / Malaguarnera M. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (13). 6772. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22136772>
172. The effects of insulin on immortalized rat Schwann cells, IFRS1 / Saiki T. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (11). 5505. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22115505>
173. The Epidemiology of Diabetic Neuropathy / Hansen C. S., Määttä L. L., Andersen S. T., Charles M. H. *Diabetic Neuropathy. Contemporary Diabetes / Tesfaye S., Gibbons C. H., Malik R. A., Veves A. (eds). Humana, Cham., 2023. P. 5–36. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-031-15613-7_2*
174. The mediating role of HbA1c in the association between elevated low-density lipoprotein cholesterol levels and diabetic peripheral neuropathy in patients



- with type 2 diabetes mellitus / Zhang H. et al. *Lipids Health Dis.* 2023. Vol. 22 (1). 102. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01865-5>
175. The potential role of pancreatic γ -aminobutyric acid (GABA) in diabetes mellitus: A critical reappraisal / Al-Kuraishy H. et al. *Int. J. Preventive Med.* 2021. Vol. 12 (1). 19. URL: https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_278_19
176. The prevalence of neuropathy among type 1 diabetic adolescents in Iran: a systematic review and meta-analysis / Vasigh A., Abdi A., Borji M., Tarjoman A. *Int. J. Adolesc. Med. Health.* 2019. Vol. 33 (4). URL: <https://doi.org/10.1515/ijamh-2018-0223>
177. The S100B story: From biomarker to active factor in neural injury / Michetti F. et al. *J. Neurochem.* 2018. Vol. 148. P. 168–187. URL: <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>
178. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review / Chekol Abebe E. et al. *Front. Cell Devel. Biol.* 2022. Vol. 10. 945287. URL: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.945287>
179. The triglyceride/glucose index as an insulin resistance marker in the pediatric population and its relation to eating habits and physical activity / Sánchez-Escudero V. et al. *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed).* 2021. Vol. 68 (5). P. 296–303. URL: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.08.015>
180. Yavuz D. G. Classification, risk factors, and clinical presentation diabetic neuropathy. *Diabetic neuropathy.* Elsevier, 2022. P. 1–9. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820669-0.00014-1>
181. Zochodne D. W. The challenges of diabetic polyneuropathy: a brief update. *Curr. Opin. Neurol.* 2019. Vol. 32 (5). P. 666–675. URL: <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000723>
182. Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents / Dikaiakou E. et al. *Endocrine.* 2020. Vol. 70 (1). P. 58–64. URL: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02374-6>



55451308354P2922

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Зaporizького державного
медико-фармацевтичного
університету Вадим ВІЗІР

[Handwritten signature]
2025 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

Назва впровадження: Удосконалення діагностики діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу

(назва пропозиції для впровадження)

- Установа-розробник, автори:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, 69035. Леженко Г.О., Спільник М.С.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації :** Lezhenko, H., Spilnik, M. (2024). Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type I diabetes. Здоров'я дитини. 19(8), 488–494. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Базова установа, що проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
- Термін впровадження:** 12.2024 – 06.2025

У педагогічний процес кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5-6 курсів за темою «Цукровий діабет у дітей».

- Ефективність впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
- Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач . . . кафедри госпітальної педіатрії
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
д.мед.н., професор

Геннадій ЛЕЖЕНКО



55451308354P2922

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Тетяна ЛЯДОВА

27 червня 2025р.



АКТ

впровадження у навчальний процес

Назва впровадження: Удосконалення діагностики діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу
(назва пропозиції для впровадження)

1. **Установа-розробник, автори:** Запорізькій державний медико-фармацевтичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, 69035. Леженко Г.О., Спільник М.С.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
2. **Джерело інформації :** Lezhenko, H., Spilnik, M. (2024). Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. Здоров'я дитини. 19(8), 488–494. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
3. **Базова установа, що проводить впровадження:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
4. **Термін впровадження:** 12.2024 – 06.2025

У педагогічний процес кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5-6 курсів за темою «Цукровий діабет у дітей».

5. **Ефективність впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
6. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри педіатрії
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна, д.мед.н., професор

Наталія ШЕВЧЕНКО

27 » червня 2025



ДОДАТОК АЗ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Удосконалення діагностики діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу».
2. **Установа-розробник, автори:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, 69035. Леженко Г.О., Спільник М.С.
3. **Джерела інформації:** Lezhenko, H., Spilnik, M. (2024). Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Здоров'я дитини*, 19(8), 488–494. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>.
4. **Впроваджено** в навчальний процес кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** грудня 2024 р. по червень 2025 р.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії: проф. Тетяна КРЮЧКО, доц. Ольга ПОДА, доц. Ольга ТКАЧЕНКО склали цей акт в тому, що у грудні 2024 року на кафедрі педіатрії №2 впроваджено запропоноване професором Леженко Г.О., Спільник М.С. «Можливості неінвазивної діагностики діабетичної периферичної полінейропатії в дітей, хворих на цукровий діабет I-го типу», в матеріалі під час проведення практичних занять зі студентами 6 курсу медичного факультету №1 та медичного факультету №2 «Організація невідкладної допомоги дітям в амбулаторних умовах».

Впровадження у навчальний процес даних, які отримані за результатами дослідження сприяло підвищенню якості діабетичної периферичної полінейропатії в дітей, хворих на цукровий діабет I-го типу і дозволило підвищити рівень підготовки студентів та покращити практичну складову навчання.

Запропонований спосіб обговорено на кафедральному засіданні (протокол № 9 від 24.12.2024 року).

Голова комісії:

Члени комісії:

Тетяна КРЮЧКО

Ольга ТКАЧЕНКО

Інна НЕСНА



ДОДАТОК А4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Скринінг діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізькій державний медико-фармацевтичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, 69035. Леженко Г.О., Спілник М.С.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Lezhenko, H., Spilnik, M. (2024). Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. Здоров'я дитини. 19(8), 488–494. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 р. в КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 01.2025 до 09.2025
6. Загальна кількість спостережень 90
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 - частоти розходження діагнозів, - економічні показники та ін.	96%	97%

8. Зауваження, додатки немає

« 02 » лютого 2025 р.

Відповідальна за впровадження: зав. ендокринологічного відділення Олена СЛЕСЯН
(посада, підпис, ПІБ)

Олена Слесян



554513083542922

ДОДАТОК А5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медицинський директор ДУ «ІОЗДП НАМН»

Олена НОСОВА

06 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет І типу
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізькій державний медико-фармацевтичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, 69035. Леженко Г.О., Спільник М.С.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Lezhenko, H., Spilnik, M. (2025). The importance of some specific proteins in the pathogenesis and diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children. Здоров'я дитини, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.1.2025.1788>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 р. в ДУ «ІОЗДП НАМН»
5. Строки впровадження з 01.2025 до 06.2025
6. Загальна кількість спостережень 10
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): вчасна діагностика
8. Зауваження, додатки: немає

« 30 » червня 2025р.

Відповідальний за впровадження:

Науковий співробітник відділу ендокринології

патології та статевого дозрівання ДУ «ІОЗДП НАМН»

Олена БУЗНИЦЬКА



55451308354P2922

ДОДАТОК А6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Скринінг діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізькій державний медико-фармацевтичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, 69035. Леженко Г.О., Спільник М.С.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Lezhenko, H., Spilnik, M. (2024). Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. Здоров'я дитини. 19(8), 488–494. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 р. в Комунальному некомерційному підприємстві Миколаївської міської ради «Міська дитяча лікарня № 2»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з лютого 2025 до вересня 2025
6. Загальна кількість спостережень 18
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 - частоти розходження діагнозів, - економічні показники та ін.	96%	95%

8. Зауваження, додатки _відсутні_

« 30 » вересня 2025 р.



Відповідальний за впровадження директор Савчук Л.Г.



554513083542922

ДОДАТОК А7



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Скринінг діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра госпітальної педіатрії, м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, 69035, Леженко Г.О., Спільник М.С.
(установа-розробник, її контактний адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Lezhenko, H., Spilnik, M. (2024). Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. Здоров'я дитини, 19(8), 488-494. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>
(назва, рік видання, методичні рекомендації, інформаційного джерела, видання, дати створення, № публікації тощо)
4. Впроваджено за 2025 р. в КМП, РДЛМ, ЧМР
(назва науково-професійної установи)
5. Строки впровадження з 17 лютого до 19 лютого
6. Загальна кількість еностержень 41
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 - частоти розходження діагнозів, - економічні показники та ін.	96%	95%

8. Зауваження, додатки немає

« 24 » листопада 2024 р.

Відповідальний за впровадження
(посада, прізвище, ПІБ)

Сокільник С.В.
Спільник М.С.



554513083542922

ДОДАТОК А8



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Скринінг діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет I типу
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізькій державний медико-фармацевтичний університет, кафедра госпітальної педіатрії. м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, 69035. Леженко Г.О., Спільник М.С.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Lezhenko, H., Spilnik, M. (2024). Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type I diabetes. Здоров'я дитини. 19(8), 488–494. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 р. в КОМУНАЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ДИТЯЧА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ПОЛТАВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ"
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з січня 2025 р. до вересня 2025 р.
6. Загальна кількість спостережень 7
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) 96%

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, - економічні показники та ін.	96%	96%

8. Зауваження, додатки немає

« 11 » 09 2025р.

Відповідальний за впровадження завідуюча ендокринологічним відділенням КП «Дитяча міська лікарня ПМР» ЧЕРЕВКО І.Г.
(посада, підпис, ПІБ)



ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Lezhenko H., Spilnik M. Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Здоров'я дитини*. 2024. Т. 19, №8. С. 488–494. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773> (Спільник М.С. – проведено літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка до друку; Леженко Г.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).
2. Lezhenko H., Spilnik, M. The importance of some specific proteins in the pathogenesis and diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children. *Здоров'я дитини*. 2025. Т. 20, №1. С. 41–47. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.1.2025.1788> (Спільник М.С. - відбір пацієнтів, обстеження, аналіз та інтерпретація даних, літературний пошук, оформлення статті, збір та компонування даних; Леженко Г.О. - концепція дослідження, остаточне затвердження статті).
3. Lezhenko, H., Spilnik, M. Predictors of development and progression of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Здоров'я дитини*. 2025. Т. 20, №7. С. 507–513. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.7.2025.1916> (Спільник М.С. - збір даних; аналіз та статистична обробка даних, написання статті; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті; остаточне затвердження статті).
4. Lezhenko H., Spilnik M. Prediction of the course variants of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. №3. С. 15-25. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJPE2025-3-15> (Спільник М.С. - збір та компонування даних; аналіз та інтерпретація даних; написання статті;



- Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті; остаточне затвердження статті).*
5. Spilnik M.S., Lezhenko H.O., Zakharchenko N.A. Peripheral blood flow disorders and its role in the development of diabetic peripheral polyneuropathy in children. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. №1. С. 10-16. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJPE2025-1-10> (*Спільник М.С. – обстеження, аналіз та інтерпретація даних; написання статті; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті; остаточне затвердження статті; Захарченко Н.А. - літературний пошук, статистична обробка даних; переклад та оформлення статті).*
 6. Спільник М.С., Савченко Д.С. Особливості клініко-параклінічних проявів периферичної діабетичної нейропатії у дітей. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : збір. матеріалів ІХ науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (м. Харків, 29 лютого 2024 р.). Харків, 2024. С. 48. (*Спільник М.С. – проведено літературний пошук, обстеження, статистична обробка даних; Савченко Д.С. – дизайн дослідження, підготовка до друку);*
 7. Спільник М.С., Савченко Д. С., Леженко Г. О. Гастроінтестинальні прояви діабетичної нейропатії у дітей. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання)* : збір. матеріалів науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією (м. Харків, 21 - 22 березня 2024 р.). Харків, 2024. С. 95-96. (*Спільник М.С. – проведено збір матеріалу, статистична обробка даних; Савченко Д.С. – літературний пошук, підбір пацієнтів, підготовка до друку; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи);*
 8. Спільник М.С., Савченко Д.С. Роль копептину в ранній діагностиці дистальної діабетичної полінейропатії у дітей. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024* : збір. тез доповідей 84 Всеукраїнської науково-



- практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю (м. Запоріжжя, 23 – 24 травня 2024 р.). Запоріжжя: ЗДМФУ, 2024. С. 53-54. (Спільник М.С. – літературний пошук, збір та аналіз матеріалу,; Савченко Д.С. – статистична обробка даних, підготовка до друку)
9. Спільник М.С. Особливості перебігу периферичної діабетичної нейропатії у дітей. *Ендокринна патологія у віковому аспекті* : збір. матеріалів науково-практичної конференції з онлайн трансляцією (м. Харків, 21 - 22 листопада 2024 р.). Харків, 2024. С.184.
10. Леженко Г.О. Спільник М.С. Значення білка S100 у неінвазивній діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії. *Сучасна дитяча ендокринологія* : матеріали VII науково-практичної конференції (м. Львів, 24 - 25 квітня 2025 р.). *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025. №1. С.60. (Спільник М.С. – літературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка даних; підготовка до друку; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи)
11. Спільник М.С. Можливість використання білку S100 в діагностиці периферичної діабетичної полінейропатії у дітей. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : збір. матеріалів ювілейної X науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю (м. Харків, 27 лютого 2025 р.). Харків, 2025. С. 52-53.
12. Спільник М.С., Леженко Г.О. Додаткові критерії діагностики діабетичної периферичної полінейропатії. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять четверті Данилевські читання)* : збір. матеріалів науково-практичної конференції (м. Харків, 20 – 21 березня 2025 р.). Харків, 2025. С. 177. (Спільник М.С. – збір матеріалу, статистична обробка даних; підготовка до друку; Леженко Г.О. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи)



ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. ІХ науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», м. Харків, 29 лютого, 2024 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції);
2. Всеукраїнська науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання), м. Харків, 21-22 березня, 2024 р. (публікація тез),
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, м. Одеса, 18-20 квітня 2024 р. (стендова доповідь);
4. 84-та Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024», м. Запоріжжя, 23-24 травня 2024 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції);
5. Науково-практична конференція з онлайн трансляцією «Ендокринна патологія у віковому аспекті», м. Харків, 21-22 листопада, 2024 р. (публікація тез);
6. Х науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», м. Харків, 27 лютого, 2025 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції);
7. Всеукраїнська науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять четверті Данилевські читання), м. Харків, 20-21 березня, 2025 р. (публікація тез);



55451308354P2922

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, м. Одеса, 16-18 квітня 2025 р. (стендова доповідь);
9. XVII науково-практична конференція «Сучасна дитяча ендокринологія», м. Львів, 24-25 квітня, 2025 р. (публікація тез).



5545130835412922

ДОДАТОК Г1

КЛІНІЧНЕ НЕВРОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ (CNE)

(Valk GD, de Sonnaville JJ, van Houtum WH, Heine RJ, van Eijk JT, Bouter LM, et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: Reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. Muscle Nerve 1997;20(1):116-8.)

Обстеження		Опис	Бали
Сенсорна чутливість	Больова	0 = нормальна 2 = порушена у порівнянні з проксимальним відчуттям (для позиційної - порівняння між 1 та 2 пальцем ноги) 4 = відсутня	
	Легкий дотик		
	Вібраційна		
	Позиційна		
Анатомічний рівень, нижче якого порушується відчуття легкого дотику		0 = нормально 1 = палець 2 = середина стопи 3 = щиколотка 4 = середина гомілки 5 = коліно	
Сила м'язів	Довгий розгинач великого пальця	0 = нормально 2 = порушення 4 = відсутність	
	Литкові м'язи	0 = нормально 2 = порушення 4 = відсутність	
Гомілковостопні рефлекси		0 = нормальний 2 = знижений 4 = відсутній	
Загальна кількість балів			

1-9 балів – легка полінейропатія,

10-18 балів – помірна полінейропатія,

19-33 балів – важка полінейропатія



5545130835412922

ДОДАТОК Г2

МОДИФІКОВАНА ПЕДІАТРИЧНА ОЦІНКА ЗАГАЛЬНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

(Gilchrist, L.S., Tanner, L. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. Support Care Cancer 21, 847–856 (2013).

Питання, обстеження	Бали				
	0	1	2	3	4
Сенсорні симптоми:					
Чи є у вас якісь частини тіла, які відчують (не відчуються)?	Жодного	Симптоми обмежені пальцями рук або ніг	Симптоми поширюються на щиколотки або зап'ястя	Симптоми поширюються на коліно або лікоть	Симптоми вище коліна або ліктя
<i>Нючий біль</i>					
<i>Поколювання</i>					
<i>Оніміння</i>					
<i>Печіння</i>					
<i>Судоми</i>					
<i>Гіперестезію</i>					
Функціональні симптоми					
(записати найгіршу оцінку з трьох запитань)	Не важко	Трохи важко	Деяко складно	мені потрібна допомога	Я взагалі не можу цього зробити
Чи не важко застібати сорочки чи застібати блискавку?					
Чи є у вас проблеми з ходьбою, наприклад, часто спотикаєтесь?					
Тобі важко підніматися або спускатися сходами?					



5545130835412922

	0	1	2	3	4
Вегетативні симптоми					
записати найгіршу оцінку з 3-х запитань	Ніколи	Трохи	іноді	Дуже часто	Майже завжди
Чи відчуваєте ви запаморочення з головним болем та нудотою, коли встаєте з ліжка?					
Чи відчуваєте ви легке запаморочення, коли встаєте з ліжка?					
Ваші руки або ноги відчуються гарячіше або холодніше, ніж зазвичай?					
Клінічне тестування:					
Відчуття легкого дотику	Нормальний	Зменшено на пальцях рук/ніг	Зменшено до зап'ястя/щик олотки	Зменшено до ліктя/коліна	Зменшено вище ліктя/коліна
Праворуч рука					
Ліворуч рука					
Праворуч нога					
Ліворуч нога					
Больова чутливість	нормальна	Зменшена на пальцях рук/ніг	Зменшена до зап'ястя/щик олотки	Зменшена до ліктя/коліна	Зменшена до рівня вище ліктя/коліна
Праворуч рука					
Ліворуч рука					
Праворуч нога					
Ліворуч нога					
Вібраційна чутливість	нормальна	Зменшена на пальцях рук/ніг	Зменшена до зап'ястя/щик олотки	Зменшена до ліктя/коліна	Зменшена до рівня вище ліктя/коліна
Праворуч рука					
Ліворуч рука					
Праворуч нога					
Ліворуч нога					



5545130835412922

	0	1	2	3	4
Температурна чутливість (відчуття різниці температури)	нормальна	Зменшена на пальцях рук/ніг	Зменшена до зап'ястя/щиколотки	Зменшена до ліктя/коліна	Зменшена до рівня вище ліктя/коліна
Праворуч рука					
Ліворуч рука					
Праворуч нога					
Ліворуч нога					
Сила (записати найгіршу оцінку Праворуч/ліворуч):					
	Норма	Легка слабкість	Помірна слабкість	Сильна слабкість	Параліч
Великий палець стопи праворуч (відведення)					
Великий палець стопи праворуч (приведення)					
Великий палець стопи ліворуч (відведення)					
Великий палець стопи ліворуч (приведення)					
Тильне згинання щиколотки (праворуч)					
Тильне розгинання щиколотки (праворуч)					
Тильне згинання щиколотки (ліворуч)					
Тильне розгинання щиколотки (ліворуч)					
Відведення пальців рук (праворуч)					
Приведення пальців рук (праворуч)					
Відведення пальців рук (ліворуч)					



5545130835412922

	0	1	2	3	4
Приведення пальців рук (ліворуч)					
Розгинання зап'ястя (праворуч)					
Згинання зап'ястя (праворуч)					
Розгинання зап'ястя (ліворуч)					
Згинання зап'ястя (ліворуч)					
Глибокі сухожильні рефлекс					
	Нормальний	Гомілковостопний рефлекс знижений (ахілловий +1)	Гомілковостопний рефлекс відсутній (ахілловий 0, надколінний +2)	Гомілково-стопний рефлекс відсутній, інші знижені (ахілловий 0, надколінний +1)	Усі рефлекс відсутні (Всі 0)
Праворуч					
Ліворуч					

Всього балів _____



5545130835412922

ДОДАТОК ГЗ

ПЕДІАТРИЧНА ШКАЛА ОЦІНКИ РІВНОВАГИ

Pediatric Balance Scale: A Modified Version of the Berg Balance Scale for the School-Age Child with Mild to Moderate Motor Impairment /Franjoine Mary Rose; Gunther, Joan S.; Taylor, Mary Jean // Pediatric Physical Therapy 15(2):p 114-128, Summer 2003.

Проба	Норма	Бали				
		0	1	2	3	4
Перехід з положення сидячи до положення стоячи	здатний стати без допомоги рук і самостійно стабілізуватися					
Перехід з положення стоячи до положення сидячи	безпечно сидить з мінімальним використанням рук					
Пересування з одного стільця на інший	безпечно пересідає з одного стільця на інший з незначним використанням рук					
Сидіння без опори	здатний сидіти безпечно та надійно 30 секунд					
Стояти без підтримки із відкритими очима, ноги на ширині плечей	30 сек					
Стояти без підтримки із закритими очима, ноги на ширині плечей	здатний безпечно стояти 10 секунд					
Стояти ноги разом із відкритими очима	30 сек					
Стояти ноги разом із заплющеними очима	20 сек					
Стояти без опори однією ногою попереду із відкритими очима	30 сек					
Стояти без опори однією ногою попереду із відкритими очима	15 сек					
Проба на носках з відкритими очима (ноги разом, руки на поясі, піднятися на носках)	15 сек					
Проба на носках із закритими очима,	10 сек					



5545130835412922

		0	1	2	3	4
Стояти на одній нозі	здатний самостійно підняти ногу і утримувати 10 секунд					
Поворот на 360 градусів	здатний безпечно повертатися на 360 градусів за 4 секунди або менше в обидві сторони (загалом менше 8 секунд)					
Повернутися, щоб подивитися за ліве та праве плечі, стоячи на місці	дивиться за/через кожне плече; зміни ваги включають обертання тулуба					
Діставання предмета з підлоги	4 здатний безпечно та легко брати предмет					
Почергова постановка ноги на сходинку	стоїть самостійно та безпечно та виконує 8 кроків за 20 секунд					
Витягування вперед з витягнутою рукою	може впевнено висуватися вперед >25 см					

Загальна кількість балів _____



5545130835412922

ДОДАТОК Г4

ПРОГНОСТИЧНА МАТРИЦЯ

для комплексної оцінки ризику розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Показник	Прогностичний коефіцієнт	
	так	ні
Тривалість ЦД понад 3,5 років	2,3	1,3
Глікемічний контроль з високим ризиком для життя	2,0	1,2
Глікований гемоглобін > 8,74%	2,1	1,3
Холестерин > 4,56 ммоль/л	5,1	1,6
Тригліцериди > 1,05 ммоль/л	6,7	1,7
ГуГ-індекс > 3,89 од.	3,3	1,5
КПІ після навантаження <0,93 ум.од.	3,4	1,4
ІСМ < 79%	3,2	1,4

ГРУПИ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ

ризик розвитку діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Група прогнозування ДПН	Сума прогностичних коефіцієнтів
слабка вірогідність	11,4-17,0
середня вірогідність	17,1-22,5
висока вірогідність	22,6-28,2

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Спільник Маргарита Сергіївна 3041121100;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3041121100;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000094002A0072ECB004;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 14:55 23.02.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 14:55 23.02.2026;



5545130835412922

