

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

Монастирєва Тетяна Михайлівна

УДК 616.379-008.64-053.2-06:577.128(043.3)

**«Особливості мікроелементного балансу у дітей,
хворих на цукровий діабет 1 типу
залежно від рівня глікемічного контролю»**

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

14.01.10. - педіатрія

Науковий керівник:
проф. д. мед. наук. Маркевич В.Е.

Суми -2011

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4-8
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8 -19
1.1. Актуальність цукрового діабету 1 – го типу	8-9
1.2. Фізіологічна роль мікроелементів	9-14
1.3. Роль мікроелементів у патогенезі ЦД-1	14-18
РОЗДІЛ II. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	19-22
2.1. Клінічні методи	19-20
2.2. Лабораторні методи	20-22
2.3. Статистичні методи	22
РОЗДІЛ III. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ	23-34
3.1. Клінічна характеристика здорових дітей	23-34
3.2. Клініко-лабораторна характеристика дітей хворих на ЦД-1	24-34
РОЗДІЛ IV. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗБЕЗПЕЧЕННЯ СИРОВАТКИ КРОВІ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЦД-1	35-38
РОЗДІЛ V. ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЕРИТРОЦИТАХ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЦД-1	39-42
ВИСНОВКИ	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	44-56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЦД-1- цукровий діабет 1-го типу

МЕ – мікроелементи

Zn – цинк

Cu – мідь

Fe – залізо

ГК – глікемічний контроль

ГКВР – глікемічний контроль високого ризику

ВСТУП

Цукровий діабет 1 типу (ЦД-1) є одним з найбільш розповсюджених ендокринних захворювань у дитячому віці. Кожного року число хворих на ЦД-1 збільшується на 5-7%, а кожні 15 років подвоюється. В останні роки захворюваність на ЦД-1 зростає й в Україні. Щорічно в нашій країні реєструється близько 800 хворих з вперше виявленим ЦД-1 у віці до 14 років.

Неухильне зростання числа хворих на ЦД-1, особливо дітей та підлітків, важкі судинні ускладнення, рання інвалідизація пацієнтів змушують розглядати цукровий діабет як одну з найбільш важливих медико-соціальних проблем.

На сьогодні при розвитку ЦД - 1 в дитячому віці тривалість життя хворих залишається нижче середньопопуляційної. Основною причиною смерті є серцево-судинні ускладнення (міокардіодистрофія, кардіальна автономна нейропатія) та ускладнення з боку нирок (діабетична нефропатія). Вони зумовлені гіперглікемією, підвищеною утилізацією вільних жирних кислот, гіпоксією тканин, гемореологічними та аутоімунними порушеннями. Значну роль в патогенезі хронічних ускладнень відіграє активація перекисного окислення ліпідів та ослаблення системи антиоксидного захисту, що призводить до накопичення всередині міокардіоцитів та клітинах епітелію нирок потенційно токсичних продуктів проміжного ланцюга окислення вільних жирних кислот, котрі негативно впливають на клітини. Перераховані патогенетичні механізми викликають енергетичний дефіцит в клітинах, котрий сприяє розвитку функціональних та ультраструктурних змін і є метаболічною основою кардіопатії та нефропатії.

Стабільність хімічного складу організму є однією із найголовніших та обов'язкових умов збереження здоров'я. Не викликає сумнівів той факт, що більшість захворювань мають хімічне походження та розвиваються через дефіцит, надлишок або дисбаланс мікро- та макроелементів в організмі. Це пов'язано з тим, що хімічні елементи виконують не лише структурну функцію, а являються активними центрами практично всіх ферментів,

гормонів, антитіл, тобто впливають та регулюють багаточисельні життєво необхідні процеси в організмі людини. Так як більшість вказаних вище біологічно активних речовин є незамінними, то закономірно розвиваються патофізіологічні зміни, котрі призводять до виникнення захворювань. В сучасній медичній науці зростає інтерес до більш детального вивчення обміну макро- та мікроелементів в організмі людини в нормі та при різноманітних патологічних станах. Розвивається новий напрямок в біомедичних дослідженнях – мікроелементологія .

Актуальною проблемою медицини є вивчення порушень мікроелементного гомеостазу в організмі дитини. У зв'язку із анатомо-фізіологічними особливостями, дитячий організм більш вразливий до дисбалансу мінералів. Діти більш чутливі до дії несприятливих екзо- та ендогенних факторів, тому мікроелементний дисбаланс може викликати значні зміни в стані здоров'я дітей.

Дезорганізація метаболічних процесів, що виникає у разі цукрового діабету, значно ускладнює роботу систем, що забезпечують гомеостаз, особливо нирок. Різноманітність фізіологічних функцій органів та систем забезпечується низкою хімічних елементів, найбільш важливими із яких є залізо, мідь, цинк.

Встановлено, що цукровий діабет відносять до мікроелементозів, але відсутні дані про вміст та співвідношення мікроелементів у дітей при даній патології залежно від рівня глікемічного контролю.

Вивчення цих питань дозволить розробити рекомендації відносно покращення мікроелементного забезпечення дітей, хворих на ЦД-1.

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики та лікування цукрового діабету 1-го типу у дітей шляхом дослідження особливостей мікроелементного забезпечення.

Встановлена мета реалізована шляхом вирішення таких завдань:

1. Дослідити забезпеченість мікроелементами (залізом, міддю, цинком) сироватки крові дітей, хворих на цукровий діабет.

2. Дослідити забезпеченість мікроелементами (залізом, міддю, цинком) еритроцитів крові дітей, хворих на цукровий діабет.

Пропонується вирішити поставлені завдання за допомогою детального обстеження дітей хворих на цукровий діабет 1-го типу на базі ендокринологічного відділення Сумської обласної дитячої клінічної лікарні.

Предмет дослідження – мікроелементний дисбаланс у разі цукрового діабету у дітей.

Об'єкт дослідження : діти хворі на цукровий діабет 1–го типу. За станом глікемічного контролю (ГК) пацієнти були розділені на 3 групи. Оптимальний рівень ГК мали 10 дітей, субоптимальний - 30, із високим ризиком для життя – 24 хворих.

Критерії включення хворих у клінічне дослідження :

1. Інформована згода батьків хворої дитини на участь у дослідженні та дотримання всіх призначень лікаря.
2. Вік хворих дітей від 1 до 17 років.

Критерії виключення хворих із клінічного дослідження :

1. Відмова батьків хворої дитини на участь у дослідженні.
2. Наявність гострих запальних та супутніх тяжких соматичних захворювань в стадії декомпенсації патологічного процесу.

Методи дослідження:

1. Клінічні.
2. Лабораторні: загальний аналіз крові, глікемічний профіль, біохімічне дослідження сироватки крові (визначались: рівні креатинину, сечовини, білірубіну, холестерину, β -ліпопротеїдів, загальний білок), проба Реберга. Рівень глікемічного контролю оцінювали за вмістом глікованого гемоглобіну (HbA1c), концентрація якого визначалась спектрофотометричним методом набором реактивів “BioSystems”, Barselona (Іспанія)

3. Аналіз медичної документації (історії хвороби дітей хворих на цукровий діабет).
4. Атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна) для дослідження вмісту мікроелементів у сироватці, еритроцитах здорових та хворих на цукровий діабет дітей .
5. Статистичні.

Аналіз архівних даних історій хвороби проводився на базі Комунальної установи “ Сумська обласна дитяча клінічна лікарня ”.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Актуальність ЦД- 1 типу

Цукровий діабет 1-го типу є одним з найбільш поширених ендокринних захворювань у дитячому віці, що обумовлено його розповсюдженістю, тенденцією до зростання захворюваності та стовідсотковою інвалідизацією хворих дітей [1, 2]. За останні роки спостерігається ріст цієї патології і в Україні. З 1999р. в Україні виконується комплексна програма “Цукровий діабет ”, основною метою якої є зниження частоти ускладнень захворювання, що призводять до інвалідності та смерті пацієнтів із цукровим діабетом, а також забезпечення повноцінного життя хворих. У 2008 році в Україні кількість зареєстрованих хворих на цукровий діабет досягла 1 094 124 осіб, що становить 2354,7 на 100 тис. населення [1]. Із вперше виявленим ЦД-1 щорічно реєструється більше 1000 хворих віком від 0 до 14 років [3]. За іншими даними, поширеність ЦД-1 серед дитячого населення становить 50 випадків на 100 тисяч населення і має тенденцію до неухильного зростання [4]. Найчастіше маніфестує цукровий діабет у препубертатному та в ранньому пубертатному періоді [5]. Діти та підлітки хворі на ЦД- 1 - це особлива категорія, яка потребує посиленої уваги з боку лікарів. Результати багаторічних досліджень показали, що перебіг ЦД-1 в пубертатному періоді має лабільний характер, багато дітей знаходиться в стані суб - та декомпенсації [6], що призводить до раннього розвитку хронічних діабетичних ускладнень, інвалідизації, зниження тривалості та погіршення якості життя [7, 8].

На сьогодні у разі розвитку ЦД -1 типу в дитячому віці тривалість життя хворих залишається нижче середньопопуляційної. Основною причиною смерті є серцево-судинні ускладнення (міокардіодистрофія, кардіальна автономна нейропатія) [9] та ускладнення з боку нирок (діабетична нефропатія) [10]. Вони зумовлені гіперглікемією, підвищеною утилізацією вільних жирних кислот, гіпоксією тканин, гемореологічними та аутоімуними порушеннями [6]. Значну роль в патогенезі хронічних ускладнень відіграє активація перекисного окислення ліпідів та ослаблення системи антиоксидного захисту, що призводить до накопичення всередині міокардіоцитів та клітинах епітелію нирок потенційно токсичних продуктів проміжного ланцюга окислення вільних жирних кислот, котрі негативно впливають на клітини [11, 12]. Перераховані патогенетичні механізми викликають енергетичний дефіцит в клітинах, котрий сприяє розвитку функціональних та ультраструктурних змін і є метаболічною основою кардіопатії та нефропатії [13, 14].

Встановлено, що цукровий діабет відносять до мікроелементозів, але відсутні дані про вміст та співвідношення мікроелементів у дітей при даній патології залежно від рівня глікемічного контролю. Вивчення цих питань дозволить розробити рекомендації відносно покращення енергетичного та мікроелементного забезпечення при ЦД-1 у дітей препубертатного та пубертатного віку.

1.2. Фізіологічна роль мікроелементів

У сучасних вчених вже не викликає сумнівів той факт, що більшість захворювань мають хімічне походження та розвиваються через дефіцит, надлишок або дисбаланс мікро- та макроелементів в організмі [15]. Це пов'язано з тим, що хімічні елементи виконують не лише структурну функцію, а являються активними центрами практично всіх ферментів, гормонів, антитіл, тобто впливають та регулюють багаточисленні життєво необхідні процеси в організмі людини. Так як більшість вказаних вище

біологічно активних речовин є незамінними, то закономірно розвиваються патофізіологічні зміни, котрі призводять до виникнення захворювання [16, 17]. В сучасній медичній науці різко виріс інтерес до більш детального вивчення обміну макро - та мікроелементів в організмі людини в нормі та при різноманітних патологічних станах. Розвивається нове напрямлення в біомедичних дослідженнях – мікроелементологія [15].

Актуальною проблемою медицини є вивчення порушення мікроелементного гомеостазу в організмі дитини. У зв'язку із анатомо-фізіологічними особливостями, дитячий організм більш вразливий до дисбалансу мінералів. Діти більш чутливі до дії несприятливих екзо - та ендогенних факторів, тому елементний дисбаланс може викликати значні зміни в стані здоров'я дітей [18].

До мікроелементів (МЕ) відноситься група хімічних елементів, вміст котрих в організмі знаходиться в межах 10^{-3} - 10^{-12} %. Але, не дивлячись на їх низьку концентрацію, МЕ не випадкові інградієнти біосубстратів живого організму, а компоненти складної фізіологічної системи, котрі приймають участь в регулюванні життєвих функцій організму на всіх етапах його розвитку [19, 20]. Із 92 природних елементів 81 виявлені в організмі людини, 15 із них визнані абсолютно необхідними для підтримки нормального функціонування органів та систем [21]. Відповідно до фізіологічної ролі хімічних елементів в організмі, всі МЕ поділяються на есенційні, умовно есенційні та токсичні. Елемент вважають есенційним, якщо за його відсутності чи недостатності в організмі порушуються процеси росту та розвитку, унеможлиблюється біологічний цикл, а саме репродукція. До есенційних МЕ відносять: залізо, йод, мідь, цинк, кобальт, хром, селен, молібден, марганець. Умовно есенційними є бор, бром, літій, нікель, фтор, кремній, арсен, ванадій. До токсичних віднесені алюміній, кадмій, ртуть, свинець [19, 20, 22, 23, 24].

Залізо (Fe) належить до незамінних та життєво важливих для організму людини елементів. Воно входить до складу гемоглобіну [25], міоглобіну, забезпечує

функціонування залежних від нього ензимів, перебіг окислювально-відновних реакцій, бере участь у процесах кровотворення, забезпечує транспорт кисню до всіх органів та тканин людського організму [26]. Обмін заліза в організмі тісно пов'язаний з імунологічною реактивністю. Нині встановлені чинники впливу заліза на різні ланки гуморального та клітинного імунітету. Адекватний його вміст в організмі сприяє повноцінному функціонуванню складових неспецифічного захисту, повноцінному фагоцитозу, достатньої активності природних кілерів, синтезу лізоциму, пропердину, компліменту, інтерферону, IgA [27, 28, 29, 30].

В організм людини Fe надходить разом з їжею. Всмоктування даного МЕ відбувається в клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишківника- ентероцитах [31]. Транспортується в плазмі залізовмісним білком трансферином (0,1% заліза), а накопичується і зберігається у феритині та гемосидерині (26%) в клітинах печінки, селезінки, кістковому мозку та у ретикулоцитах. 70,5 % наявного заліза входить до складу гемоглобіну, міоглобіну - 3,25%, каталази та трансферину - по 0,1% [32, 33]. Основними регуляторами як виходу Fe із депо, так і його абсорбції в кишківнику, є харчовий фактор, потреба в ньому для гемопоезу та насиченість тканин [34].

Fe приймає участь у гідроксилуванні ксенобіотиків (ліки, пестициди, гербіциди, терпени, алкалоїди), які каталізуються ферментами родини цитохромів P-450 печінки, що сприяє виведенню токсичних хімічних речовин з організму з сечею. За участю цитохромів P-450 відбувається руйнування гема та стероїдних гормонів, а також синтез гормонів наднирників. Усі тканини тварин та людини містять два основних залізовмісних фермента –супероксиддисмутазу та каталазу, які здійснюють захист тканин організма від вільних радикалів. Ефективним антиоксидантом є також білірубін – продукт розщеплення гема гемоксигеназою, яка активується продуктами часткового відновлення кисню [20].

Середній вміст заліза в плазмі крові складає 0,8-1,4 мкг/л, у сечі – 10 - 25 мкг/л [19]. У дітей потреба в залізі значно більша. На сьогодні дефіцит

заліза в організмі людини є найбільш розповсюдженим мікроелементом [35, 36]. В той же час надлишок вільного Fe призводить до пошкодження тканин, оскільки метали перемінної валентності, до яких відноситься і залізо, виступають в ролі каталізаторів в реакціях Фентона і Вейса-Габера [37], в ході яких утворюються високореакційні гідроксильні радикали, що вражають ліпідні мембрани клітин [38]. Саме тому безпечний діапазон вмісту цього МЕ в організмі досить вузький і чітко контролюється, щоб уникнути як дефіциту Fe, так і його надлишку [39].

Ряд авторів відмічають залежність обміну заліза від обміну міді, цинку, кобальту, марганцю [40, 41]. Зокрема, надлишок заліза зменшує здатність організму засвоювати мідь та цинк [19], пригнічує всмоктування марганцю [42].

Цинк (Zn) є важливим для організму людини мікроелементом, приймає участь у синтезі нуклеїнових кислот та білка, впливає на ріст клітин, входить до складу майже 300 ферментів, навіть в мінімальних кількостях регулює направлення та швидкості ферментативних реакцій [43, 44, 45]. Тому його вважають головним неорганічним гормоном. За поширенням він займає друге місце після заліза [46, 47]. Добова потреба у цинку складає 10-15 мг [48, 49, 50]. Розподіл цинку в тканинах не є однаковим, найбагатші на цинк - простата, печінка, нирки, м'язи, підшлункова залоза, гіпофіз [19, 44].

До ферментів активність яких залежить саме від Zn, відносять оксидредуктази, трансферази (в тому числі РНК і ДНК-полімерази), алкогольдегідрогенази, супероксиддисмутази (Zn-залежна зовнішньоклітинна) та гідролази [51, 52]. Приблизно 70-80 % Zn крові входить до складу карбоангідрази еритроцитів, крім того він впливає на процеси включення та вивільнення заліза з феритину [53], тому при його дефіциті може виникати анемія [36, 54].

Цинкзалежними є низка гормонів, зокрема адренкортикотропний, соматотропний, гонадотропні гормони [55, 56, 57].

Цинк потрібен для нормальної імунофункції, приймає участь в реакціях гуморального та клітинного імунітету, значення цинка на целюлярному боці імуносистеми гарантовано для практично всіх типів клітин [27, 58]. Дефіцит цинку призводить до порушення функціонування як неспецифічних, так і специфічних механізмів захисту макроорганізму [59, 60, 61]. Різке зниження вмісту цинку виявлено в дітей, які часто хворіють на ГРВІ [60, 62]. Крім того, цинк стимулює вивільнення інтерлейкіну-2, котрий сприяє підвищенню активності протипухлинних кілерів, а лікування цинквмісними препаратами потенціює резистентність організму до новоутворень [63]. Також Zn стабілізує клітинні мембрани, що зменшує частоту алергійних реакцій [64, 65].

Цинк знижує вміст глюкози в крові на 35-45% на тлі інгібування ліполізу, що визначає ще й гіполіпідемічний ефект МЕ [15, 66].

На клітинному рівні МЕ пригнічує вільнорадикальне окислення, що каталізується залізом [44, 67].

Цинк є конкурентом міді у процесах абсорбції у кишечнику, тому при високій його концентрації може розвинутися дефіцит міді в організмі [19, 68]. Надходження цинку у кількості, яка перевищує фізіологічну потребу, призводить не до накопичення, а до виведення із сечею [69, 70].

Надлишкове надходження міді і свинцю, які являються функціональними антагоністами, може призвести до зниження концентрації цинку в організмі [20].

Цинк – дефіцитні стани характеризуються розвитком анемії, алергічних захворювань, дерматитів, дефіциту маси тіла, зниження гостроти зору, алопеції, гіперактивності, безпліддя [71, 72].

Мідь (Cu) - один із найважливіших есенційних мікроелементів, що істотно впливає на ріст і розвиток організму, різноманітні види обміну речовин, кровотворення, скелетоутворення. В організмі дорослої людини міститься 1,57-3,14 ммоль, 50% - в м'язах та кістках, 10% - в печінці, яка відіграє головну роль в обміні даного МЕ [23].

Хоча мідь і не входить до складу гемоглобіну, але вона приймає участь у його синтезі, оскільки потрібна для перетворення неорганічного заліза в органічно зв'язану форму, що має суттєве значення у процесі біосинтезу гемоглобіну [36, 73]. Значна частина міді плазми (93%) знаходиться в церулоплазміні двовалентного заліза в тривалентне [73, 74]. Притаманні церулоплазміну властивості пероксидази характеризують його як реагента гострої фази запалення та захищають ліпідні мембрани від перекисного окислення [38, 75].

Cu є важливим функціональним компонентом різних протеїнів (церулоплазміну, цитохромоксидази, супероксиддисмутази (Cu-залежної внутрішньо клітинної), дофамін- β -гідроксилази, цитохром-C-оксидази, тирозінази, моноамінооксидази) [20, 47, 76]. Вона необхідна для синтезу колагену – складової частини кісток, хрящів, сухожилків та еластину-складової еластичної тканини кровоносних судин, легневих альвеол, шкіри [19], а також фосфоліпідів, які беруть участь у формуванні мієлінових оболонок нервів [77, 78]. Даний ME активно приймає участь у функціонуванні імунної системи. Доведено, що дефіцит міді супроводжується зниженням продукції інтерлейкіну-2 Т-лімфоцитами і активності Th1-відповіді при інфекційно-запальних захворюваннях [79, 80]. Крім того, мідь зменшує прояви аутоімунних захворювань, зв'язує мікробні токсини та посилює дію антибіотиків [20].

Обмін міді тісно пов'язаний із цинком та залізом. Відомо, що дефіцит міді викликає дефіцит заліза [69, 73], а надмірна кількість призводить до дефіциту цинку та молібдену [20, 81].

1.3. Роль мікроелементів у патогенезі ЦД – 1

Стабільність хімічного складу організму є однією із найголовніших та обов'язкових умов збереження здоров'я. Не викликає сумнівів той факт, що більшість захворювань мають хімічне походження та розвиваються через

дефіцит, надлишок або дисбаланс мікро- та макроелементів в організмі [82]. Це пов'язано з тим, що хімічні елементи виконують не лише структурну функцію, а являються активними центрами практично всіх ферментів, гормонів, антитіл, тобто впливають та регулюють багаточисельні життєво необхідні процеси в організмі людини. Так як більшість вказаних вище біологічно активних речовин є незамінними, то закономірно розвиваються патофізіологічні зміни, котрі призводять до виникнення захворювання [83, 84]. В сучасній медичній науці зростає інтерес до більш детального вивчення обміну макро- та мікроелементів в організмі людини в нормі та при різноманітних патологічних станах. Розвивається новий напрямок в біомедичних дослідженнях – мікроелементологія [84].

Актуальною проблемою медицини є вивчення порушення мікроелементного гомеостазу в організмі дитини. У зв'язку із анатомо-фізіологічними особливостями, дитячий організм більш вразливий до дисбалансу мінералів. Діти більш чутливі до дії несприятливих екзо- та ендогенних факторів, тому мікроелементний дисбаланс може викликати значні зміни в стані здоров'я дітей [85].

Дезорганізація метаболічних процесів, що виникає при цукровому діабеті, значно ускладнює роботу систем, що забезпечують гомеостаз, особливо нирок. Різноманітність фізіологічних функцій органів та систем забезпечується низкою хімічних елементів, найбільш важливими із яких є залізо, мідь, цинк. Цукровий діабет відносять до мікроелементозів, оскільки встановлено, що це захворювання супроводжується порушенням метаболізму мікроелементів (МЕ) [86].

Найбільше значення в патогенезі діабету серед МЕ має цинк (Zn). Дослідженнями ряду авторів встановлено значення цинку в процесах синтезу, депонування, виділення інсуліну із β - клітин острівків Лангерганса, а також його здатність пригнічувати дію інсулінази [87]. За участю іонів цинку відбувається включення інсуліну до транспортного комплексу, що забезпечує його доставку до клітин [88]. Відомо, що Zn приймає участь в

процесах утворення гексамеру проінсуліна, а також сприяє кристалізації інсуліна [89]. Також іони цинку зменшують продукцію запальних цитокінів, котрі призводять до апоптозу β -клітин підшлункової залози і розвитку діабету [90]. Є дані, що цинк знижує вміст глюкози в крові на 35-45% на тлі інгібування ліполізу, що визначає ще й гіполіпідемічний ефект МЕ [86]. Zn є складовою частиною активного центру багатьох ферментів [90], він регулює процеси секреції та реабсорбції в ниркових канальцях, тим самим впливає на функціональний стан нирок [91].

Комплексне визначення мікроелементного складу у сироватці крові та в сечі хворих на цукровий діабет проводилось ще в середині минулого століття [87, 92]. На сучасному етапі інтерес до вивчення особливостей мікроелементного забезпечення при цукровому діабеті не зник.. Проводяться дослідження в стоматології, де активно вивчається роль цинку на перебіг захворювань пародонту при цукровому діабеті 2 типу. Так, була підтверджена протизапальна, репаративна, імуномодельююча та бактеріостатична дія цинквмісних препаратів [93, 94].

Проводились дослідження мікроелементного складу (цинк, марганець, хром, мідь, залізо) сироватки крові у хворих цукровим діабетом 1 і 2 типу в залежності від тривалості захворювання. Зокрема, було виявлено достовірно високі рівні марганцю, хрому та заліза при одночасному зниженні вмісту цинку та міді. Причому, із збільшенням тривалості хвороби дисбаланс мікроелементів поглиблювався [95]. Є дані, що високий вміст Zn в сироватці крові пов'язаний із низьким ступенем ризику розвитку цукрового діабету другого типу у жінок [96]. Ряд авторів вивчали вміст в біологічних середовищах (кров, сеча, волосся) есенційних мікроелементів таких як цинк, мідь, марганець, залізо, нікель, хром у дорослих хворих на ЦД – 2 типу. Встановлено, що в крові та волоссі зменшується вміст цинку, марганцю та хрому поряд із збільшенням сечової екскреції цих мікроелементів, проте рівень заліза та міді був збільшений як у сироватці, так і у волоссі [97]. Деякі вчені стверджують, що порушення метаболізму зазначених вище МЕ зумовлені

гіперглікемією та підвищенням рівня глікованого гемоглобіну, котрий може сприяти прогресуванню розвитку хвороби та її ускладнень [98]. Ряд досліджень було направлено на визначення материнсько-фетального статусу цинку, міді, заліза у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу та у новонароджених. Виявлено негативний вплив мікроелементного дисбалансу не лише на здоров'я матері, а і на плід та новонародженого [99, 100, 101]. Багато уваги приділяється сечовій екскреції цинку та його ролі у перебігу діабетичної нефропатії. Виділення цинку із сечею у хворих на цукровий діабет збільшено майже вдвоє у порівнянні із здоровими людьми [102, 103, 104]. Гіперцинкурія може бути одним із діагностичних критеріїв початкової стадії діабетичної нефропатії поряд із мікроальбумінурією [16, 105].

Біологічна роль міді (Cu) в патогенезі цукрового діабету здійснюється за рахунок прискорення процесів окислення глюкози, пригнічення розпаду глікогену в печінці, а також присутністю в системі антиоксидантного захисту організму, оскільки є кофактором ферменту супероксидмутази, що приймає участь в нейтралізації вільних радикалів кисню [106, 107]. Cu належить до металів із перемінною валентністю, виступає в ролі каталізатора в реакціях Фентона і Вейса-Габера [108], в ході яких утворюються високореакційні гідроксильні радикали, що вражають ліпідні мембрани клітин [103]. Таким чином, іони міді проявляють одночасно антиоксидантну активність за рахунок супероксидмутази та виступають в якості прооксиданта [109, 110]. Тому літературні дані про вміст міді при цукровому діабеті суперечливі. Одні вчені зазначають про зниження вмісту міді в сироватці крові при цукровому діабеті 2 типу, причому доведений прямий кореляційний зв'язок із тривалістю хвороби [95]. Інші вчені, навпаки, стверджують, що ЦД супроводжується гіперкупрумемією, котра призводить до активації процесів перекисного окислення ліпідів і, як наслідок, сприяє прогресуванню хвороби та пізніх діабетичних ускладнень [111, 112, 113].

Залізо (Fe) належить до незамінних та життєво важливих для організму людини елементів [107]. На сьогодні дефіцит заліза в організмі людини є найбільш

розповсюдженим мікроелементозом [114, 115]. В той же час надлишок вільного Fe призводить до пошкодження тканин, оскільки, як і мідь, належить до металів перемінної валентності [108, 109]. Хронічний дефіцит заліза прискорює розвиток серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет [116]. Хоча є докази про негативні ефекти гіперферемії на перебіг хронічних ускладнень цукрового діабету у людей [111, 117, 118]. Саме тому безпечний діапазон вмісту цього МЕ в організмі досить вузький і чітко контролюється, щоб уникнути як дефіциту Fe, так і його надлишку [119].

Проте, не дивлячись на високу біологічну активність та фундаментальне значення мікроелементів, достовірних даних в літературі про їх вміст в сироватці, еритроцитах хворих на ЦД-1 дітей не знайдено. Одним з найменш вивчених аспектів хвороби є стан мікроелементного забезпечення. Вивчення особливостей забезпечення мікроелементами хворих на цукровий діабет дітей, дозволить розробити рекомендації відносно корекції дисбалансу та дефіциту мікроелементів у них.

РОЗДІЛ II

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічні методи

Робота виконана в медичному інституті Сумського державного університету на кафедрі педіатрії з курсом медичної генетики (зав. кафедри - проф. В.Е.Маркевич), клінічною базою якої є Сумська обласна дитяча клінічна лікарня (СОДКЛ).

Відповідно до завдань та мети дослідження, було проведено клініко-лабораторне, функціональне та інструментальне дослідження 94 дітей. Із них основну групу склали 64 хворих на ЦД-1 та 30 здорових дітей, що становили групу порівняння. Діагноз ЦД-1 ставився згідно “Протоколу надання медичної допомоги дітям хворим на цукровий діабет ” [120]. Діти основної групи залежно від рівня глікемічного контролю були розподілені на 3 підгрупи (табл. 2.1). Оптимальний рівень глікемічного контролю (ГК) мали 10 (15,6%) дітей, субоптимальний – 30 (46,9%) та рівень глікемічного контролю високого ризику (ГКВР) був зареєстрований у 24 (34,5%) пацієнтів.

У всіх дітей, що знаходились під спостереженням, аналізувались скарги, ретельно збирався анамнез життя (вага при народженні, характер вигодовування на першому році життя) та хвороби. Аналізувались перенесені раніше гострі інфекційні захворювання, а також наявність хронічної патології різних органів і систем. Особлива увага приділялась спадковій схильності щодо патології ендокринної системи із акцентом наявності ЦД у всіх родичів. Всім дітям проводили антропометрію, визначали зріст та вагу тіла та ретельне клінічне обстеження всіх органів та систем.

2.2. Лабораторні методи

Усі діти були обстежені згідно наказу МОЗ України № №254 від 27. 04. 2006 [120] щодо надання медичної допомоги дітям хворим на цукровий діабет.

Комплекс лабораторних обстежень включав:

- загальний аналіз крові, глікемічний профіль (глюкозооксидазним методом);
- рівень глікемічного контролю оцінювали за вмістом глікованого гемоглобіну (HbA1c);
- біохімічне дослідження сироватки крові: рівні креатиніну, сечовини, білірубину, холестерину, трансаміназ, β -ліпопротеїдів, холестерину загальний білок та його фракції.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених дітей за групами, n=94

Група	Характеристика дітей за групами	Кількість дітей	
		абс.	%
	Здорові діти	30	100,0
I	Основна	64	100,0
	Діти хворі на ЦД-1 залежно від рівня глікемічного контролю:		
	Оптимальний рівень глікемічного контролю	10	15,6
II	Субоптимальний рівень глікемічного контролю	30	46,9
III	Глікемічний контроль із високим ступенем ризику	24	37,5

З метою визначення рівня глікованого гемоглобіну матеріалом для дослідження була венозна кров, котру брали за допомогою венепункції периферичної вени. Кров змішували у пробірці з ЕДТА (в якості антикоагулянта). Дослідження проводилось спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі STAT FAX 1904 Plus (USA). HbA1c визначали за

допомогою наборів реактивів “Glycohemoglobin A1c-test” фірми “BioSystems”, Barselona (Іспанія).

Принцип методу. Цільна кров змішується із лізуючим розчином, котрий містить детергент і борат-іони у високій концентрації. Далі гемолізат протягом 5 хвилин змішується із слабозв’язаною катіонобмінною смолою. За цей час HbA_{1c} зв’язується з смолою. Для відокремлення смоли від супернатанту, в котрому міститься HbA_{1c}, використовується спеціальний сепаратор. Відсотковий вміст глікогемоглобіну від загального вмісту гемоглобіну в крові розраховували після визначення оптичної щільності глікогемоглобінової фракції і загального гемоглобіну при довжині хвилі 415нм. відносно стандартного розчину глікогемоглобіну. Нормальний вміст HbA_{1c} у сироватці крові не повинен перевищувати 6% [121].

Матеріалом для дослідження мікроелементів була периферична венозна кров здорових та хворих на ЦД-1 дітей.

Забір крові для досліджень здійснювався шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 годин ранку натщесерце. Використовували кров із залишків для біохімічних та інших лабораторних досліджень. Для попередження гемолізу еритроцитів, у центрифуговану пробірку добавляли 1 грам антикоагулянту трилон-Б. Потім пробірку з кров’ю центрифугували протягом 15 хвилин при 4-6 тисяч об/хв і відбирали сироватку. Еритроцити тричі відмивали фізіологічним розчином NaCl, причому, після кожного разу центрифугували протягом 10 хвилин при 4-6 тисяч об/хв. Сироватку, відмиті еритроцити зберігали при $t - 20^{\circ} \text{C}$ протягом 20-30 днів у низькотемпературному холодильнику. З метою дослідження вмісту МЕ використовували 1 мл сироватки, до якого додавали по 1 мл. концентрованих азотної та соляної кислот та 7 мл. бідистильованої води (загальний об’єм 10 мл.)

Із метою визначення вмісту МЕ в еритроцитах, спочатку визначали вагу кожної проби відмитих еритроцитів шляхом зважування на електронних терезах. Далі висушували при температурі 105°C у сушильній шафі до постійної ваги. Потім висушені еритроцити спалювали дві доби у муфельній

пічі при температурі 450°C до появи білястого кольору. Знову зважували та визначали загальну кількість мінеральних речовин. Кількість органічних речовин вираховували за різницею ваги сухого залишку еритроцитів і золи. Після озолення проводилась мінералізація проби в розчинах соляної та азотних кислот (упарити 2 мл. соляної та довести до кипіння в 1 мл. азотної кислоти). Після охолодження мінералізат переносився в мірну пробірку і розбавлявся бідистильованою водою до загального об'єму 10 мл..

Принцип методу. Вміст мікроелементів у біосередовищах (сироватка крові, еритроцити) визначався методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). Вказаний метод базується на явищі поглинання монохромного світла вільними атомами хімічних елементів. Кожному хімічному елементу відповідає “своя” частота поглинання, тобто, довжина хвилі, при якій спостерігалось атомне поглинання. Досліджувана проба під впливом полум'яного атомізатора переходить в стан атомного пару. Шар атомного пару внаслідок просвічування джерелом світла випромінює відповідну для кожного елемента довжину хвилі. При цьому атоми основного незбудженого рівня переходять на більш високі збуджені рівні. Ці переходи фіксуються монохроматором і передаються на фотоприймач. Отриманий електричний сигнал реєструється і результат висвічується на дисплеї [122].

2.3. Статистичні

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми Excel. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень [123]. Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). Показник достовірності (P) визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t).

Цифрові величини наведені в таблицях та графіках.

РОЗДІЛ ІІІ

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ

3.1. Клінічна характеристика здорових дітей

Групу порівняння склали 30 практично здорових дітей. Середній вік становив $11,12 \pm 0,758$ років (табл. 3. 1). Серед них було 19 (63,33%) хлопчиків та 11 (36,67%) дівчаток. Мешканці міста склали 16 (53,33%) осіб та 14 (46,67%) дітей було обстежено із сільської місцевості. Всі діти були народжені від фізіологічних вагітностей та неускладнених пологів. На грудному вигодовуванні впродовж 6 місяців життя перебували 21 (70%) чоловік, на штучному адаптованими сумішами – 5 (16,67%) та на змішаному – 4 (13,33%) осіб. Із перенесених захворювань у ранньому дитячому віці найчастіше спостерігались ГРВІ, що відмітили 30 (100%) дітей та вітряна віспа, котра мала місце у 6 (20%) чоловік. Досить рідко реєструвались кір – 2 (6,67%) та епідпаротит – 1 (3,33%) випадок.

Здоровим дітям проводили антропометрію, визначали вагу тіла, зріст та індекс ваги тіла (ІВТ). Більша частина 22 (73,33%) обстежених мали ІВТ в межах норми (18,5 - 24,4), у 7 (23,33%) спостерігалось зменшення даного показника та лише 1 (3,33%) дитина мала ІВТ більше 24,5. Фізичний розвиток обстежених дітей наведений у таблиці 3.1. Під час ретельного клініко-лабораторного обстеження відхилень з боку органів ти систем не встановлено.

Таблиця 3.1

Характеристика обстежених дітей

показник	Здорові n=30	Оптимальний рівень ГК n=10	Субоптимальний рівень ГК n=30	ГКВР n=24
Вік, роки	$11,12 \pm 0,758$	$12,28 \pm 1,035$	$12,86 \pm 0,441$	$12,45 \pm 0,419$
Зріст, см	$140,24 \pm 4,222$	$150,35 \pm 5,37$	$150,54 \pm 2,587$	$150,6 \pm 2,311$
Вага, кг	$40,07 \pm 2,902$	$44,67 \pm 4,668$	$47,63 \pm 1,966$ P1<0,05	$44,13 \pm 1,755$

Примітки: P – достовірність показників відносно групи порівняння

Таким чином, за віком, антропометричними показниками групи обстежених дітей були репрезентативні.

3.2. Клініко-лабораторна характеристика дітей, хворих на ЦД-1

Проведений аналіз 64 історій дітей хворих на ЦД-1. Серед них оптимальний рівень глікемічного контролю (ГК) мали 10 дітей (3,2%), субоптимальний рівень ГК виявлений у 30 (56,4%) хворих та рівень глікемічного контролю високого ризику (ГКВР) був зареєстрований у 24 (40,4%) пацієнтів (табл.3.2.1). Тривалість захворювання всіх обстежених складала від 2 тижнів до 15 років. При цьому, із вперше виявленим ЦД-1 госпіталізовано 10 (15,6%) дітей. Тривалість хвороби від 1 до 5 років мали 40 (62,5%) хворих, середня тривалість ЦД-1 становила 2,2 роки. Із перебігом діабету від 6 до 10 років було обстежено 10 (15,6%) пацієнтів, середня тривалість складала 5,9 років. Перебіг захворювання більше 10 років мали 4 (6,2%) обстежених, середня тривалість складала 11,5 років.

Вік хворих становив від 1 до 17 років. Середній вік дітей на момент маніфестації ЦД-1 був $9,9 \pm 0,38$ роки. У більшості госпіталізованих 41 (63,6%) хворих захворювання дебютувало у 7-14 років, у 13 (20,6%) - у 4-6 років, у віці до 3 років діабет був діагностований у 7 (10,9 %) дітей та після 15 років лише у 3 (4,9%) хворих. Таким чином, ЦД-1 найчастіше розпочинається у шкільному та підлітковому віці, що підтверджується літературними даними [124].

При поступленні до відділення рівень глюкози крові був вищим у хворих із субоптимальним рівнем глікемічного контролю та у разі ГКВР (табл. 3.2.2). Згідно з останніми рекомендаціями American Diabetes Association (2005), з метою діагностики ЦД-1, оцінки стану компенсації та контролю ефективності лікування використовують тест на глікований гемоглобін (HbA1c) [125].

Розподіл дітей хворих на ЦД-1 залежно від рівня глікемічного контролю та тривалості хвороби

Тривалість хвороби	Оптимальний ГК(абсолютна кількість)	Субоптимальний ГК(абсолютна кількість)	ГКВР (абсолютна кількість)
Вперше виявлений	2	3	6
1-5років	6	17	12
5-10 років	1	6	4
Більше 10-ти років	1	5	2
Всього	10	30	24

Встановлено, що при оптимальному рівні ГК його вміст був достовірно нижчим у 1,7 рази порівняно із ГКВР та у 1,3 рази нижчим ніж у хворих із субоптимальним рівнем ГК. Досліджуючи концентрацію HbA1c, залежно від тривалості хвороби, з'ясувалось, що при перебігу ЦД-1 від 0 до 4 років його середній вміст становив $7,27 \pm 0,28\%$, незначно збільшувався у випадках тривалості хвороби від 5 до 9 років - $8,26 \pm 0,35\%$, та був більше $9,65 \pm 0,52\%$ у разі перебігу понад 10 років. Можна припустити, що рівень глікованого гемоглобіну може бути одним із ключових маркерів розвитку пізніх діабетичних ускладнень, що підтверджено даними літератури [126].

Серед обстежених була майже однакова кількість хлопчиків та дівчаток – 31(49,6%) і 33 (50,4%). Мешканці міста, як виявилось, хворіли частіше і склали 41 (63,05%) осіб на відміну від жителів сільської місцевості - 23 (36,95%), що пояснюється несприятливою дією екопатогенних факторів довкілля, котрі призводять до обмінних порушень [127].

Показники глікемії та глікованого гемоглобіну у дітей хворих на ЦД-1 залежно від рівня глікемічного контролю

Біохімічна оцінка	Оптимальний рівень ГК n=10	Субоптимальний рівень ГК n=30	ГК високого ризику n=24
Глікемія натще, ммоль/л	4,8±0,46 P1<0,001 P2<0,001	9,5±0,44 P2<0,001	14,1±1,2
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	6,2±0,72 P1<0,001 P2<0,001	13,2±1,91	15,9±0,53
Нічна глікемія, ммоль/л	6,5±0,38 P2<0,001	9,5±0,43	13,2±0,7
Глікований гемоглобін, %	6,5±0,8 P1<0,05 P2<0,001	8,4±0,27 P2<0,001	11,1±0,38

Примітки: P1- достовірність показників відносно хворих із субоптимальним рівнем ГК
P2- достовірність показників відносно хворих із ГК високого ризику

Звертає увагу той факт, що переважна частина дітей не пов'язують виникнення цукрового діабету із дією певних чинників 59 (92,1%) і лише 3 (1,4%) дітей пов'язують розвиток хвороби з впливом тих чи інших факторів: 1 (1,5%) хворий відмітив появу захворювання після перенесеної стресової ситуації (смерть батька), в 1 (1,2%) випадку ЦД-1 розвинувся на фоні муковісцидозу, в 1 (1,2%) причиною виникнення був хронічний панкреатит.

Відомо, що в розвитку ЦД-1 відіграють важливу роль вірусні інфекції. Тропними до β -клітин вважають віруси Коксаки, епідемічного паротиту, вітряної віспи, кору, грипу, цитомегаловіруси та інші. В основі ураження підшлункової залози лежить як пряма цитолітична дія вірусу на β -клітини, так і розвиток перехресного реагування імунокомпетентних клітин із острівками Лангерганса [128]. В епідеміологічному анамнезі обстежених дітей встановлено, що вітряну віспу перенесли 21 (33,5%) дитина, ГРВІ та грип -9 (14,6%), краснуху - 6 (9,3%), епідпаротит – 3 (5,1%), кір – 1 (0,3%). Разом з тим, у 13 (18,3%) випадків ЦД був ідіопатичним та досить велика частка хворих 11 (17,2%) мала спадковий характер хвороби. Виявлені епідеміологічні особливості підтверджують дані літератури про

маніфестацію діабету за наявності генетичної схильності під впливом несприятливих екзогенних факторів (перенесені вірусні інфекції, психічна травма) [129].

У 1984 році з'явилися перші дані про зв'язок між штучним вигодовуванням дітей сумішами, що містять коров'яче молоко, і розвитком ЦД-1 [130]. Відомо, що тип вигодовування дітей до року впливає на становлення системи травлення і, зокрема, підшлункової залози. Із 64 обстежених лише половина хворих 36 (56,6%) отримували виключно грудне молоко, а третя частина 23 (35,9%) дітей харчувались штучними адаптованими сумішами, невелика частина 5 (7,5%) хворих перебували на змішаному вигодовуванні.

Госпіталізація хворих у 23 (36,4%) випадку була плановою з метою корекції інсулінотерапії. Серед них більшість 21 (95,2%) становили діти із субоптимальним рівнем ГК та лише 2 (4,8%) хворих мали оптимальний рівень ГК. Діти із ГКВР з метою планової госпіталізації взагалі не надходили. З приводу критичних станів, зокрема діабетичного кетозу, звернулись 14 (21,3%) дітей. Із них у 12 (87,1%) він розвинувся у разі ГКВР та у 2 (12,9%) дітей із субоптимальним рівнем ГК. Решта 27 (42,3%) пацієнтів були направлені для лікування хронічних діабетичних ускладнень та супутніх захворювань.

Із специфічних симптомів для діабету у дітей на момент поступлення до відділення у разі оптимального рівня глікемічного контролю спостерігали з однаковою частотою полідипсію та поліурію у 8 (13,6%) хворих. 5 (9,1%) дітей відмітили зниження маси тіла та ще у 5 (9,1%) зустрічались періодичні болі в нижніх кінцівках.

У дітей із субоптимальним рівнем глікемічного контролю також домінували скарги на полідипсію у 8 (12,6%) та поліурію у 7 (11,1%) обстежених. Схуднення мало місце у 5 (8,7%) дітей. Із неспецифічних симптомів найчастіше спостерігались біль у нижніх кінцівках у 4 (7,2%) хворих, 3 (5,7%) скаржились на нудоту, 3 (4,9%) - на біль в епігастрії,

судоми литкових м'язів зустрічались у 2 (4,4%) пацієнтів. Разом з тим, досить рідко хворі скаржились на надмірну вагу тіла у 1 (2,3%) випадках, зниження гостроти зору мали 1 (2,1%) дітей, зниження апетиту - 1 (1,8%), затримку появи статевих ознак – 1 (1,8%), серцевий біль 1 (1,3%) та лише у 1 (0,3%) спостерігався нічний енурез.

У разі ЦД-1 із глікемічним контролем високого ризику під час надходження до стаціонару у половини хворих спостерігались спрага 35 (55,2%) та поліурія - 33 (51,6%) випадків. 25 (39,4%) дітей скаржились на наявність запаху ацетону у повітрі після видиху. Четверта частина обстежених 16 (25,8%) відмітила зниження ваги тіла. Майже з однаковою частотою спостерігались скарги на головний біль у 14 (22,6%) хворих, нудоту - у 14 (22,2%), біль в епігастрії - у 13 (20,4%), біль у нижніх кінцівках у - 12 (20,1%), блювоту – 11 (18,3%). Десята частина дітей 6 (10,4%) відмітила наявність судом литкових м'язів. Зустрічались скарги на серцевий біль – у 3 (5,7%), зниження гостроти зору – у 2 (3,6%), затримку появи статевих ознак - 2 (2,9%), нічний енурез - 1 (2,2%), надмірну прибавку ваги тіла - 1 (1,8%) випадків. Отже, скарги, обумовлені гіперглікемією, мають високу залежність від рівня глікемічного контролю.

Провідними симптомами у дітей із вперше виявленим ЦД були полідипсія та поліурія, котрі мали місце у більшості 9 (92,3%) хворих. Втрату ваги тіла на фоні підвищеного апетиту відмітили 7 (70,3%) обстежених. Також при діабетичному кетоацидозі спостерігались симптоми ураження шлунково-кишкового тракту. Зокрема, біль в епігастрії, нудота, блювання мали місце у 2 (17,6%) випадків. Нічний енурез, як один із специфічних симптомів для маніфестації діабету, був присутній у 1 (9,9%) хворих.

Був також проведений клініко-епідеміологічний аналіз особливостей перебігу цукрового діабету залежно від тривалості захворювання. Серед 40 дітей із тривалістю діабету від 1 до 4 років майже половина 17 (44,1%) була госпіталізована з метою корекції інсулінотерапії. У решти хворих

домінуючими скаргами були загальна слабкість у 11 (28,5%) пацієнтів, спрага та поліурія у 8 (21,9%) випадках. Наявність запаху ацетону відмітили 6 (15,1%) хворих. У десятої частини обстежених спостерігались такі симптоми, як головний біль у 4 (11,5%) дітей, у 4 (10,7%) – нудота та у 4 (10,2%) – біль в епігастрії. Схуднення мало місце лише у 3 (8,4%) дітей. Біль у нижніх кінцівках та судоми литкових м'язів відмітили 3 (8,4%) обстежених, що можна розцінювати як ранній розвиток діабетичної дистальної невропатії. 3 (7,1%) хворих скаржились на спонтанні гіпоглікемії. Затримку появи статевих ознак відмітили 1 (2,9%) дітей. Досить рідко зустрічались скарги на зниження гостроти зору у 1 (1,8%), серцевий біль у 4 (1,1%) та нічне нетримання сечі у 1 (0,8%) дітей.

У разі перебігу ЦД-1 від 5 до 10 років половина 34 (53,7%) хворих скарг не мала. У даної групи дітей домінуючими були симптоми, пов'язані із розвитком хронічних діабетичних ускладнень. Зокрема, загальна слабкість зустрічалась у 16 (25,4%) обстежених, біль у нижніх кінцівках та судоми литкових м'язів - у 10 (15,7%) випадків, головний біль - у 9 (14,2%). Полідипсія, поліурія, запах ацетону та абдомінальний синдром (біль в епігастрії, нудота, блювання) спостерігались у дітей, госпіталізованих з приводу діабетичного кетоацидозу і склали 9 (14,2%) випадки. Не часто скаржились на гіпоглікемії 3 (5,2%), зниження ваги тіла 2 (3,7%), серцевий біль 2 (3,0%), затримку появи вторинних статевих ознак 1 (2,2%) та зниження гостроти зору лише у 1 (0,7%) дитини.

Серед скарг у пацієнтів із тривалістю діабету більше 10 років також переважали біль у нижніх кінцівках та судоми литкових м'язів, котрі мали місце у 15 (24,4%) хворих. Із однаковою частотою зустрічались головний біль та загальна слабкість у 12 (19,5%) випадків. Ознаки діабетичного кетоацидозу (спрага, поліурія, запах ацетону, абдомінальний синдром) спостерігались лише у 6 (9,7%) дітей. Серцевий біль мав місце у 4 (6,1%) випадках. Звертає на себе увагу той факт, що з'явилися скарги на надлишкову вагу тіла у 3 (4,9%) пацієнтів, а от зниження ваги тіла взагалі

ніхто із хворих не відмітив. Гіпоглікемії в анамнезі відмітили 3 (4,9%) хворих. Зовсім рідко були скарги на затримку статевого розвитку та зниження гостроти зору у 1 (1,2%) випадках.

Таким чином, для дебюту цукрового діабету у дітей характерними симптомами залишається класична тріада: полідипсія, поліурія та поліфагія. Причому часто маніфестація хвороби супроводжується ураженням шлунково-кишкового тракту, що слід враховувати під час проведення диференціальної діагностики. Із збільшенням тривалості захворювання з'являються ознаки, пов'язані із розвитком діабетичних ангіопатій (енцефалопатія, невропатія, ретинопатія).

Під час огляду зміни загального стану спостерігались у разі розвитку діабетичного кетоацидозу. Так, у всіх 14 (21,3%) дітей виявляли порушену свідомість (сопор), дихання за типом Кусмауля, сухість слизових оболонок, "діабетичний рум'янець" на щоках, зумовлені гіперглікемією та зневодненням організму. У решти пацієнтів виявляли зміни з боку серцево-судинної та травної систем. Зокрема, при аускультатії серця приглушення серцевих тонів вислуховувалися у 19 (30,7%) хворих, тахікардія була відмічена у 4 (5,9%) дитини, брадікардія у 1 (0,3%), систолічний шум функціонального характеру на верхівці мали 6 (0,9%) обстежених. Пальпаторно збільшення печінки до 1-2см. мало місце у 6 (9,9%) випадків, що зумовлене розвитком діабетичного гепатозу.

Під час госпіталізації дітей, особливо у разі гострих діабетичних ускладнень, виявляли значні зміни лабораторних показників. Результати біохімічного дослідження крові виявили, що гіпербілірубінемію за рахунок збільшення вмісту білірубіну непрямой фракції мали 2 (3,8%) дітей, підвищення рівня АлАТ було лише у 1 (0,6%) хворих, гіпопротеїнемія - у 1 (1%), на відміну від гіперхолестеринемії, котра мала місце у 5 обстежених (7,8%). Знайдені зміни траплялись у дітей, в котрих був діагностований діабетичний гепатоз.

Підвищення рівня сечовини і креатиніну мали 6 (8,9%) пацієнтів із діабетичним кетоацидозом, що є підтвердженням посиленого білкового катаболізму внаслідок декомпенсації основного захворювання.

Відомо, що серед хворих на цукровий діабет 1-го типу, інші ендокринні захворювання зустрічаються в 4-5 разів частіше, ніж у осіб без діабету. Причому, перше місце за частотою серед супутніх діабету ендокринних захворювань займає патологія щитоподібної залози [131]. Встановлено, що захворювання щитоподібної залози за результатами ультразвукового дослідження мали 13 (19,7%) дітей серед усіх хворих. Переважну більшість 10 (74,3%) випадку становив дифузний зоб 1 ступеня, майже п'ята частина 2 (17,6%) дітей мала аутоімунний тиреоїдит, дифузний зоб 2 ступеня мав місце у 1 (5,2%) пацієнтів, досить рідко зустрічалась гіпоплазія щитоподібної залози у 1 (2,9%) обстежених. Можливо, супутня тиреопатологія виникає через порушення клітинного імунітету при ЦД-1, що відіграє роль не тільки в імунодеструкції β -клітин, а також і аутоімунних уражень щитоподібної залози [132].

Електрокардіографія (ЕКГ) дає можливість із великою достовірністю, навіть у разі недостатньо виражених клінічних ознаках ураження серцево-судинної системи, судити про дистрофічні, запальні або склеротичні процеси в міокарді. Під час дослідження третя частина 23 (36%) дітей мали зміни на ЕКГ. Серед дітей найбільш розповсюдженими ЕКГ-порушеннями виявилися синдром ранньої реполяризації шлуночків у 6 (10,7%) випадках та підвищення електричної активності міокарду лівого шлуночка у 4 (7,5%) пацієнтів, котрі можна розцінювати як відповідну реакцію міокарду на патологічний процес у вигляді його гіперфункції. Порушення ритму серцевої діяльності проявлялось синусовою тахікардією у 3 (4,9%) дітей, синусовою аритмією – у 1 (1,6%) та синусовою брадикардією у 1 (0,6%) випадках. Досить рідко зустрічалась міграція суправентрикулярного водія ритму – у 1 (0,7%) та суправентрикулярна екстрасистолія - у 1 (0,3%) випадках. Порушення функції провідності виявили у 6 (9,7%) дітей хворих на ЦД-1. У 2

(3,9%) мала місце неповна блокада правої ніжки пучка Гіса та у 1 (0,7%) дітей - неповна блокада лівої передньої гілки пучка Гіса. Синдром скороченого інтервалу P-Q мали 3 (4,8%) обстежених, синдром подовженого інтервалу Q-T був у 1 (0,3%) пацієнтів. Виявлені зміни є ознакою метаболічного ураження провідної системи серця .

Характерною особливістю дитячого і підліткового діабету є ранній розвиток та важкий перебіг хронічних ускладнень хвороби. Нами встановлено, що із підвищенням вмісту глікованого гемоглобіну в крові збільшувались і пізні діабетичні ускладнення. Їх структура представлена в таблиці 3.2.3.

Так, у дітей з оптимальним рівнем ГК провідними хронічними ускладненнями були діабетична кардіоміопатія у 6 (62,5%) та діабетична енцефалопатія у 4 (37,5%) хворих.

Зокрема, у разі глікемічного контролю високого ризику в 1,3 рази було більше випадків діабетичної енцефалопатії та діабетичної периферичної дистальної сенсорно-моторної невропатії. Діабетична нефропатія зустрічалась в 1,6 разів частіше у разі ГКВР, а діабетичний гепатоз розвивався із однаковою частотою при обох рівнях ГК. Цікавим виявився той факт, що діабетична кардіоміопатія домінувала у разі субоптимального ГК і становила 13 (42,1%) випадки порівняно із ГКВР, де реєструвалась у 6 (19,5%) хворих. Такі ускладнення, як хайропатія, синдроми Моріака і Нобекура виявлялись лише у дітей із високим рівнем глікемії, що підтверджує їх розвиток внаслідок хронічної тривалої декомпенсації цукрового діабету.

Необхідно зазначити, що серед усіх хронічних ускладнень домінувала діабетична кардіоміопатія. А от ураження судин сітківки зустрічалось досить рідко. Таким чином можна припустити, що у дітей хворих на ЦД-1 досить рано виникає і прогресує ураження серця, котре залежить від рівня ГК.

**Структура діабетичних ускладнень залежно
від рівня глікемічного контролю**

Ускладнення	ЦД-1 із оптимальним рівнем ГК		ЦД-1 із субоптимальним рівнем ГК		ЦД-1 із рівнем ГК високого ризику	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загальна кількість	10		30		24	
Кето ацидоз			1	6,3	7	28,8
Гіпоглікемія					1	0,9
Діабетична кардіоміопатія	6	62,5	13	42,1	4	19,5
Діабетична енцефалопатія	4	37,5	6	21,3	3	18,9
Діабетичний гепатоз			4	12,9	2	9,9
Діабетична периферична дистальна сенсорно-моторна невропатія			2	7,9	1	7,1
Діабетична нефропатія			2	7,3	2	7,8
Проліферативна ретинопатія			1	1,6	1	1,7
Непроліферативна ретинопатія			1	0,6	1	1,4
Хайропатія					1	3
Синдром Нобекура					1	0,6
Синдром Моріака					1	0,4

Отже, аналіз ускладнень залежно від рівня глікемічного контролю підтвердив вже доведений зв'язок між їх розвитком та станом компенсації

вуглеводного обміну [133].

Таким чином, серед усіх обстежених хворих на ЦД-1 переважну більшість склали діти із субоптимальним рівнем ГК та ГКВР. Половина госпіталізованих пацієнтів хворіла на діабет від 1 до 5 років. Звертає увагу той факт, що тривалий перебіг захворювання (понад 10 років) мали лише 4 (6,2%) хворих. Маніфестація цукрового діабету серед дітей припадає на шкільний вік, зокрема 7-14 років. Слід зазначити, що майже у десятої частини обстежених - 7 (10,9 %) випадків захворювання розвинулося у віці від 1 до 3 років. Проте, відсутні діти, в котрих хвороба розпочалась на першому році життя. Майже з однаковою частотою хворіють хлопчики та дівчатка, але зазначена патологія частіше зустрічається у жителів міст. Важливу роль у виникненні ЦД-1 відіграють дитячі інфекційні захворювання (вітряна віспа, ГРВІ, краснуха), спадковість та штучне вигодовування. Головними причинами госпіталізації до стаціонару залишаються наявність гострих та хронічних ускладнень. У разі екстреної госпіталізації провідними скаргами та симптомами були ознаки декомпенсації основного захворювання. При клінічному та інструментальному обстеженнях виявлялись зміни, зумовлені розвитком мікроангіопатій. Слід зауважити, що провідне місце серед пізніх діабетичних ускладнень займає патологія з боку серцево-судинної системи (діабетична кардіоміопатія), частота якої збільшується разом із тривалістю діабету та підвищенням вмісту глікованого гемоглобіну. Отже, наявність хронічних діабетичних ускладнень може бути не лише проявом зміненого вуглеводного обміну, а і наслідком порушення забезпечення мікроелементами. З іншого боку, такі ускладнення, як діабетична нефропатія та діабетичний гепатоз, можуть ще більш поглиблювати існуючий у разі цукрового діабету спотворений метаболізм мікроелементів.

РОЗДІЛ IV

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СИРОВАТКИ КРОВІ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЦД-1

Встановлено, що діти хворі на ЦД-1, мають у 2,7 разу порівняно зі здоровими дітьми менший вміст сироваткового заліза, котрий залежав від рівня глікемічного контролю (рисунок 4.1). Зокрема, у дітей I групи він був у 1,9 разу, а у пацієнтів II та III групи в 2,3 разу достовірно нижчим ніж у групі порівняння (рисунок 4.2).

При дослідженні особливостей забезпечення цинком виявлено, що його вміст у сироватці крові знижувався майже вдвічі порівняно зі здоровими дітьми (рисунок 4.1). Причому, найбільший дефіцит мали пацієнти із рівнем глікемічного контролю високого ризику (ГКВР). У них вміст Zn зменшувався у 2,5 разу відносно групи порівняння та майже у 2 рази порівняно з дітьми, що мали оптимальний рівень ГК. У разі субоптимального рівня ГК вміст Zn був у 1,6 разу нижчим відносно групи порівняння. Слід зауважити, що у разі оптимального рівня ГК вміст цинку майже не відрізнявся від здорових дітей та складав $13,53 \pm 0,671$ мкмоль/л проти $16,04 \pm 1,263$ мкмоль/л (рис.4.3).

Вміст міді був стабільно високим у всіх трьох групах дітей, причому він не залежав від рівня ГК (рисунок 4.1). Діапазон коливань Cu у сироватці крові становив від 20,95 до 25,11 мкмоль/л, що виявилось в 2,3 -2,8 разу вищим, ніж у групі порівняння. Найбільший показник вмісту міді мали діти із ГКВР, у яких концентрація міді була в 2,8 разу вищою, ніж у здорових дітей (рис. 4. 4).

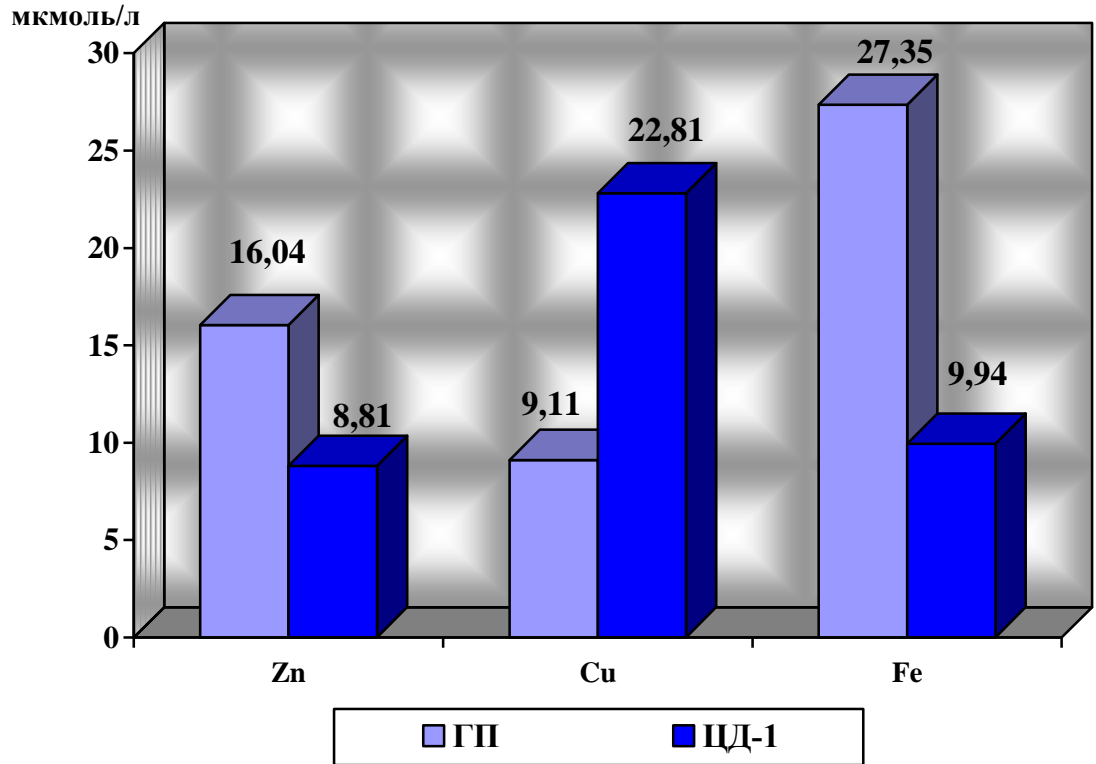


Рисунок 4.1 Вміст мікроелементів у сироватці крові дітей хворих на ЦД-1

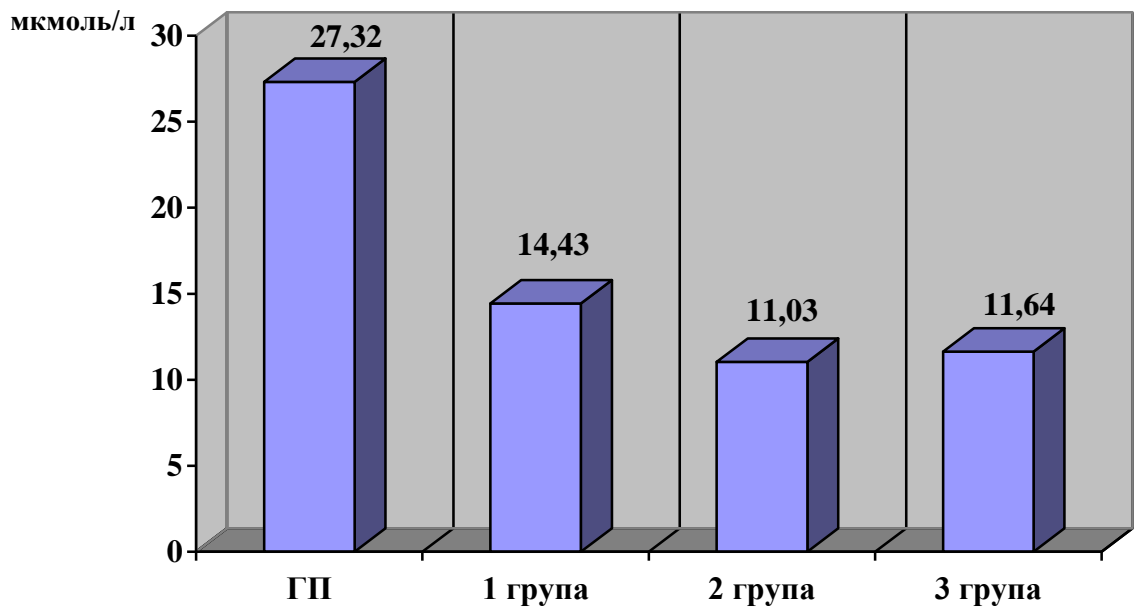


Рисунок 4.2 Вміст заліза у сироватці крові дітей хворих на ЦД-1

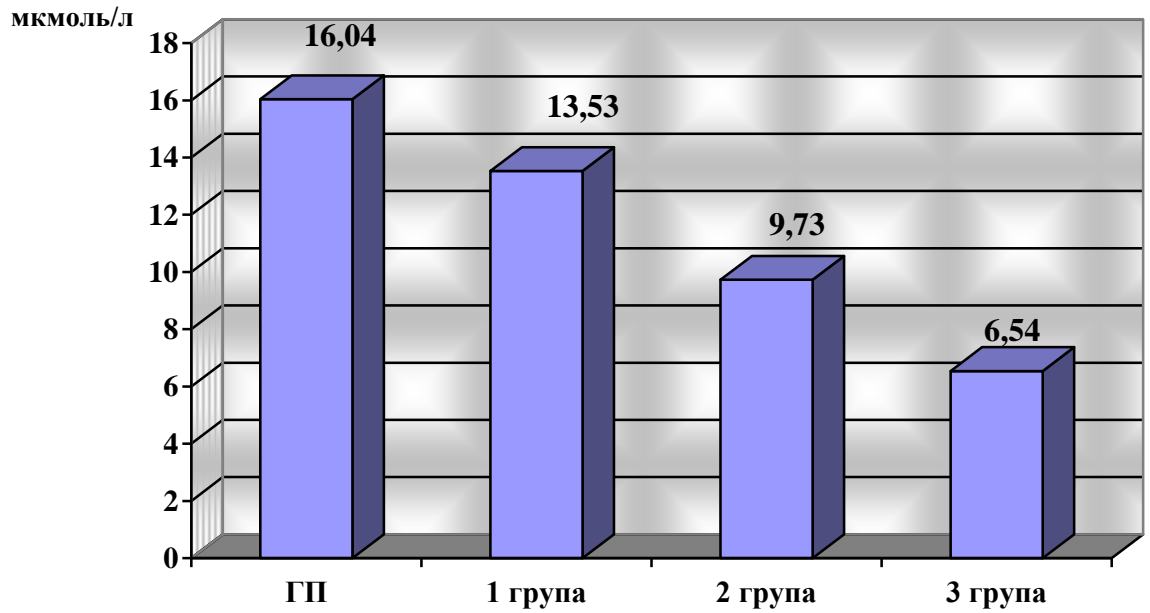


Рисунок 4.3 Вміст цинку у сироватці крові дітей хворих на ЦД-1

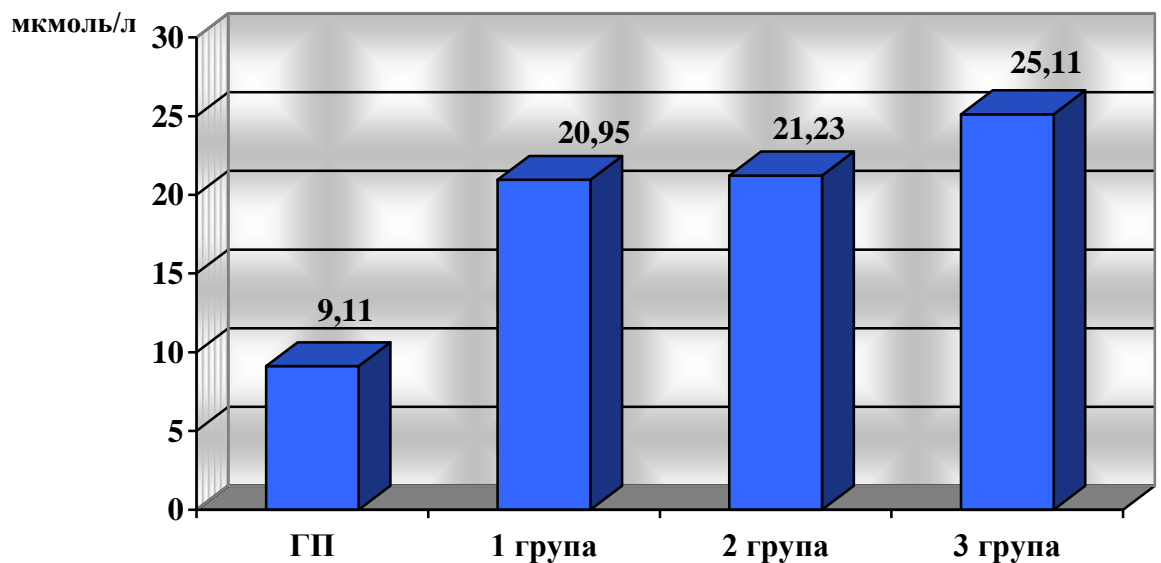


Рисунок 4.4 Вміст міді у сироватці крові дітей хворих на ЦД-1

З метою поглибленого аналізу порушень мікроелементного складу досліджувались коефіцієнти співвідношень окремих МЕ у сироватці крові (табл.4.1). Встановлено, що у дітей із оптимальним рівнем ГК збільшувались порівняно зі здоровими сироваткові коефіцієнти співвідношень Cu/Fe у 3 рази, Cu/Zn - у 2,5 разу. Меншими у 1,7 разу у пацієнтів I групи виявилися коефіцієнти співвідношення Fe/Zn , порівняно з дітьми групи порівняння.

У разі субоптимального рівня ГК мікроелементний дисбаланс був найбільш виражений у парах Cu/Zn, Cu/Fe, (більше у 4 рази) відносно групи порівняння за рахунок значного сироваткового підвищення вмісту міді. Майже вдвічі знижувались показники у парі Fe/Zn. При дослідженні особливостей коефіцієнтів співвідношення МЕ у разі показника глікемічного контролю високого ризику встановлено, що найбільші зміни відбувались у парах, пов'язаних із міддю. Зокрема, збільшувались у 6 разів - Cu/Zn, у 5 - Cu/Fe. Гіперкупрумемія у дітей даної групи виявилась найбільшою, а вміст цинку - найнижчим.

Таблиця 4. 1

**Коефіцієнти співвідношень мікроелементів
у сироватці крові дітей хворих на ЦД-1**

Співвідношення	Група порівняння	I група	II група	III група
Cu/Zn	0,66±0,067 n=30	1,65±0,112 n=9 P1<0,001 P3<0,001	2,47±0,256 n=25 P1<0,001 P2<0,01 P3<0,01	4,01±0,465 n=20 P1<0,001 P2<0,001
Fe/Zn	1,82±0,185 n=30	1,07±0,049 n=10 P1<0,001	1,26±0,112 n=25 P1<0,05 P3<0,01	2,37±0,285 n=19 P2<0,001
Cu/Fe	0,45±0,056 n=30	1,44±0,142 n=9 P1<0,001 P3<0,05	1,78±0,139 n=21 P1<0,001	2,37±0,316 n=19 P1<0,001

Примітки: P1- достовірність показників відносно групи порівняння;

P2- достовірність показників відносно хворих із оптимальним рівнем ГК;

P3- достовірність показників відносно хворих із ГК високого ризику.

Отже, у дітей хворих на ЦД-1 рано виникає дефіцит та дисбаланс МЕ у сироватці крові. Знайдено зниження вмісту заліза, підвищення вмісту міді навіть при оптимальному рівні ГК та значний дефіцит вмісту цинку у разі показника глікемічного контролю із високим ризиком для життя, що має значення для перебігу хвороби, розвитку та прогресування хронічних діабетичних ускладнень.

РОЗДІЛ V

ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЕРИТРОЦИТАХ

ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЦД-1

Дисбаланс МЕ спостерігався і в еритроцитах. Зокрема, у дітей I групи вміст цинку знижувався лише на 3,3%, а вміст заліза не відрізнявся від здорових. У другій групі мало місце зниження вмісту цинку на 60,7%, заліза - на 6,8% відносно групи порівняння. У дітей із ГКВР спостерігалось зменшення еритроцитарного пулу цинку на 62,3%, та заліза на 21,3% порівняно зі здоровими (рисунок 5.1 та 5.2).

На відміну від підвищення сироваткового вмісту міді у всіх хворих на ЦД-1, збільшення в еритроцитах Cu виявили лише у дітей III групи, де її концентрація перевищувала на 30,2% показник групи порівняння (рисунок 5.3). В еритроцитах дітей I та II групи забезпечення міддю було, навпаки, на 24,7% меншим порівняно зі здоровими дітьми.

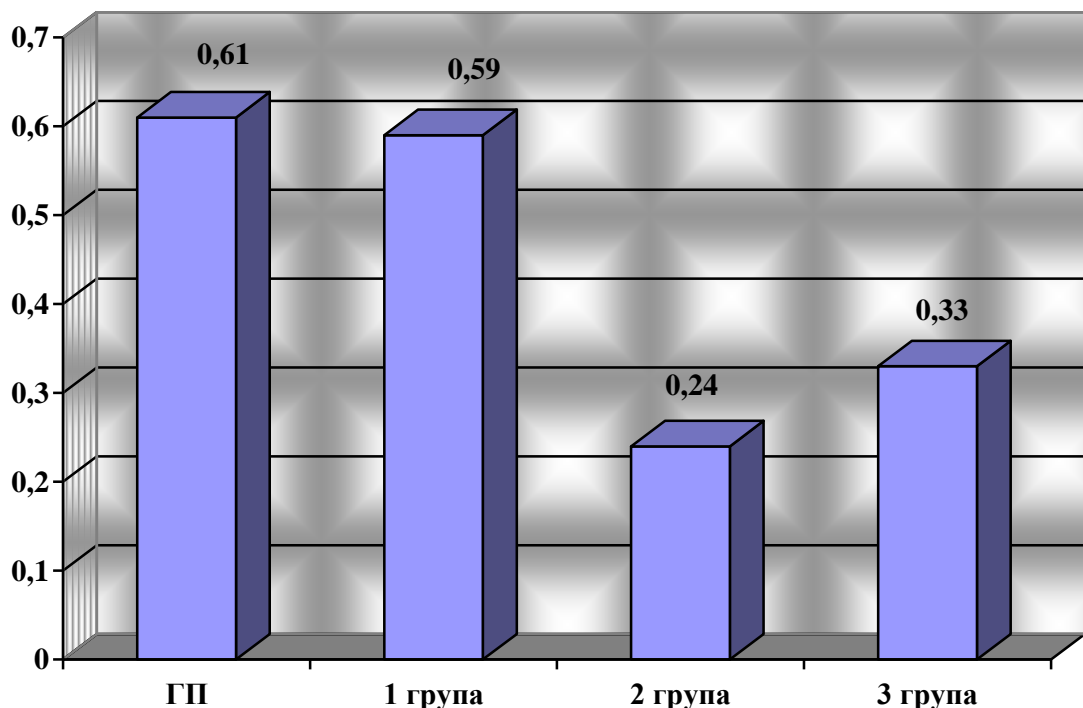


Рисунок 5.1 Вміст цинку (мкг/мг попелу) в еритроцитах крові дітей хворих на ЦД-1

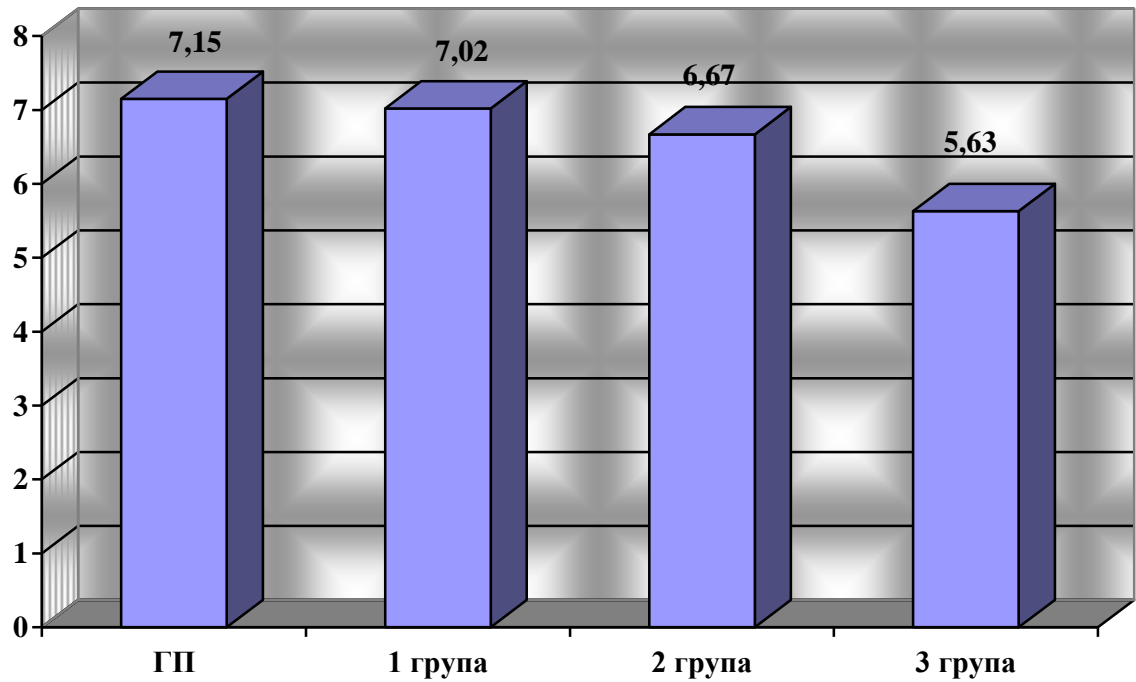


Рисунок 5.2 Вміст заліза (мкг/мг попелу) в еритроцитах

дітей хворих на ЦД-1

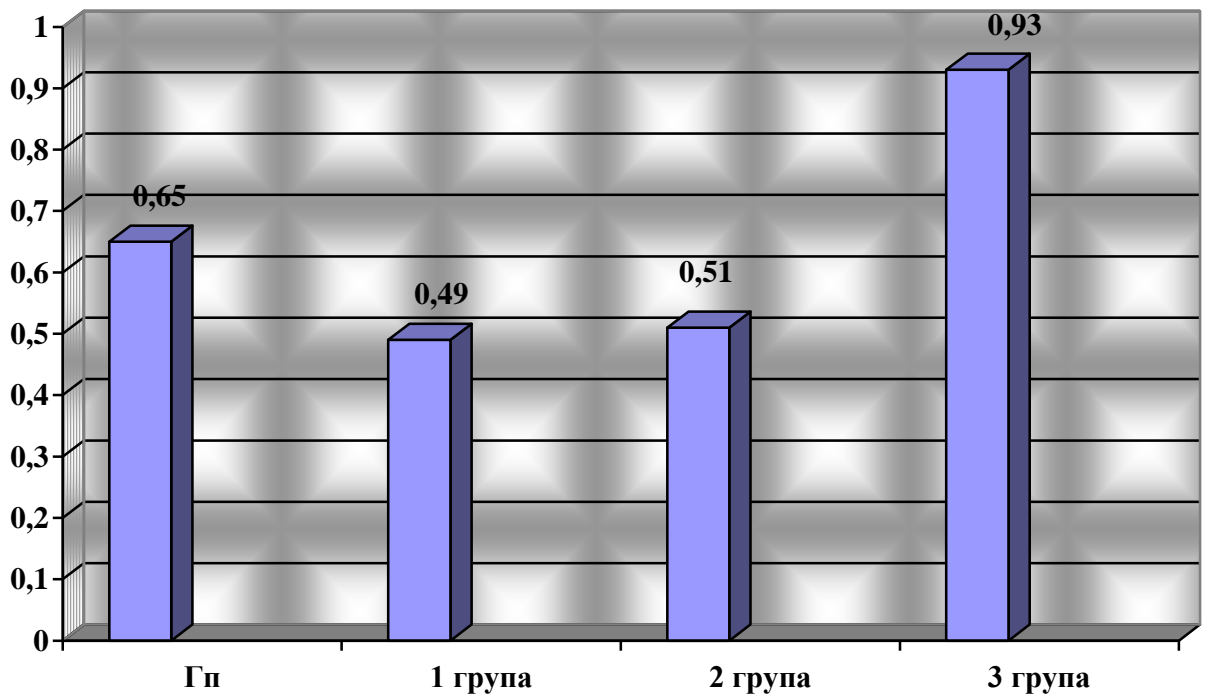


Рисунок 5.3 Вміст міді (мкг/мг попелу) в еритроцитах

дітей хворих на ЦД-1

В еритроцитах дітей I та II груп коефіцієнти співвідношення Fe/Zn та Cu/Zn вдвічі збільшувались порівняно зі здоровими (табл. 5. 1). Проте, коефіцієнт Fe/Cu у пацієнтів першої групи був знижений у 1,6 разу відносно групи контролю. У хворих третьої групи показник співвідношення Fe/Zn збільшувався у 2 рази, а Cu/Zn - у 1,8 рази відносно групи порівняння. Показник Fe/Cu, навпаки, знижувався у 1,3 разу порівняно зі здоровими.

Таблиця 5.1

**Показники співвідношень мікроелементів
у еритроцитах крові дітей хворих на ЦД-1**

Співвідношення	Група порівняння	I група	II група	III група
Fe/Zn	11,9±1,2 n=20	12,12±1,243 n=10	22,44±2,407 n=30 P1<0,001 P2<0,001	23,89±2,469 n=29 P1<0,001 P2<0,001
Fe/Cu	11,12±0,678 n=20	12,99±1,286 n=10 P1<0,05	16,71±1,634 n=30 P1<0,01 P2<0,05 P3<0,001	8,86±0,886 n=29 P1<0,05 P2<0,001
Cu/Zn	1,13±0,109 n=20	0,69±0,01 n=10 P1<0,001	2,07±0,251 n=30 P1<0,01 P2<0,001	2,07±0,299 n=29 P1<0,01 P2<0,001

Примітки: P1- достовірність показників відносно групи порівняння;
P2- достовірність показників відносно хворих із оптимальним рівнем ГК;
P3- достовірність показників відносно хворих із ГК високого ризику.

Таким чином, у дітей хворих на ЦД-1 типу існує еритроцитарний дефіцит цинку та заліза. Окрім того, встановлений дисбаланс мікроелементного складу шляхом визначення показників співвідношення МЕ між собою. Він був особливо значущим у парах Fe/Zn та Cu/Zn у хворих із субоптимальним рівнем глікемічного контролю та у разі показника глікемічного контролю високого ризику. Дисбаланс виникав переважно через зниження еритроцитарної концентрації заліза і цинку та підвищеного вмісту міді.

Отже, у випадку цукрового діабету 1-го типу рано виникає дефіцит та дисбаланс МЕ. Зокрема, навіть у дітей із оптимальним рівнем глікемічного

контролю має місце зниження сироваткового та еритроцитарного пулу цинку та заліза. Поглиблюється дефіцит зазначених МЕ у разі субоптимального рівня ГК. Найбільш виражені зміни в мікроелементному забезпеченні сироватки та еритроцитів мають діти із ГКВР. У даній категорії обстежених знайдено значний полідефіцит, зокрема, Zn та Fe.

Оскільки іони цинку приймають участь у процесах синтезу, депонування, виділення інсуліну із β - клітин острівків Лангерганса, забезпечують його доставку до клітин, пригнічують дію інсулінази, зменшують продукцію запальних цитокінів, котрі призводять до апоптозу β -клітин підшлункової залози [34], то знайдений дефіцит цинку може бути однією із ланок патогенезу ЦД-1 та хронічних ускладнень.

Зниження вмісту заліза у всіх хворих на ЦД-1 дітей підтверджує літературні дані про участь у процесах кровотворення та розвитку залізодефіцитної анемії [91].

Звертає увагу той факт, що у всіх трьох групах обстежених дітей знайдено підвищення сироваткового вмісту міді, причому одночасне збільшення Cu і в еритроцитах мали лише пацієнти із ГКВР.

Мідь належить до металів із перемінною валентністю. У великих концентраціях іони Cu виступають в ролі каталізатора в реакціях Фентона і Вейса-Габера, в ході яких утворюються високореакційні гідроксильні радикали, що вражають ліпідні мембрани клітин [111]. Таким чином, підвищена сироваткова та еритроцитарна концентрація міді призводить до активації процесів перекисного окислення ліпідів і, як наслідок, може сприяти прогресуванню цукрового діабету та пізніх діабетичних ускладнень [112, 113].

ВИСНОВКИ

1. Діти, хворі на цукровий діабет 1 типу, мають у 2,7 разу менший вміст сироваткового заліза (9,94 проти 27,35 мкмоль/л, $P < 0,05$) та у 2 рази цинку (8,81 проти 16,04 мкмоль/л, $P < 0,05$) порівняно зі здоровими дітьми.
2. В еритроцитах крові дітей, хворих на ЦД-1, також спостерігався дефіцит цинку в 1,5разу (0,38 проти 0,61 мкг/мг попелу, $P < 0,001$) відносно групи порівняння.
3. Цукровий діабет 1 типу супроводжується підвищенням у 2,5 разу вмістом міді лише у сироватці крові (9,11 проти 22,81 мкмоль/л, $P < 0,05$) порівняно зі здоровими дітьми.

Таким чином, для дітей хворих на ЦД-1 властивий мікроелементний дефіцит та дисбаланс у сироватці та еритроцитах, що потребує подальшої розробки методів його корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стан ендокринологічної служби України в 2007р. та перспективи розвитку медичної допомоги хворим ендокринною патологією / Митник З.М., Жданова М.П., Крушинська З.Г. [та ін.] // Международный эндокринологический журнал.-2008.-№3(15).-С.8-15.
2. Касаткина Э.П. Профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина, Е.А.Одуд, И.Г. Сичинава // Проблемы эндокринологии.-2000.-Т.46.№7.-С.3-7.
3. Зелинская Н.Б. Лечение детей и подростков больных сахарным диабетом I типа / Н.Б.Зелинская // Современная педиатрия.-2004.-№4.-С.111-117.
4. Большова-Зубковская Е.В. Сахарный диабет у детей и подростков / Е.В. Большова-Зубковская // Доктор.-2003.-С.№5.-44-46.
5. Сахарный диабет и его осложнения у детей и подростков / [Филиппова Н.В., Будрейко Е.А., Никитина Л.Д.и др.] Основа.-2005.-30С.
6. Будрейко О.А. Стан компенсації цукрового діабету у дітей в залежності від ступеня статевої зрілості / О.А. Будрейко // Ендокринологія-2006р.-Т.11,32. – С.164-168.
7. Сахарный диабет у детей и подростков / [Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н.]. М.: Универсум Паблишинг. - 2002.-392С.
8. Касаткина Э.П. Профилактика хронических осложнений сахарного диабета у детей и подростков/ Касаткина Э.П., Сивоус Г.И., Очирова И.Г.-Сахарный диабет.-2003-№4.-9-12С.
9. Алимова И.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 1 типа у детей и их коррекция / И.Л. Алимова, Л.В. Козлова, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии -2004.-№4.-С.24-29.
10. Дедов И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова-Москва.-2000-225С.
11. Граніна О.В. Вплив порушення перекисного окиснення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та біоелементного балансу на формування

- діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет/ О.В. Граніна // *Врачебная практика-2007-№2(56)-С.46-50.*
12. Леженко Г.А. Роль окислительной модификации белков в формировании осложнений сахарного диабета у детей / Г.А. Леженко, Е.И. Подлианова // *Эндокринология.-2006.-Т.11.-№2.-С.261.*
13. Шульга Н.В. Особенности сердечно-сосудистой системы у детей, больных сахарным диабетом I типа / Н.В. Шульга // *Врачебная практика.-2006-№5.-С.22-26.*
14. Бакалюк О.Й. Нефрологія для сімейного лікаря / О.Й.Бакалюк. Тернопіль:Укрмедкнига.-2003.-175-180 С.
15. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. // Н.А. Агаджанян , А.В. Скальный — М.: Изд-во КМК.- 2001. — 83 С.
16. Кольман Я., Наглядная биохимия. — 2-е изд.: пер.с нем. // Я. Кольман , К.Г. Рем — М.: Мир, -2004. — 469 с.
17. Боев В.М.Среда обитания и экологически обусловленный дисбаланс микроэлементов у населения урбанизированных и сельских территорий.//*Гигиена и санитария.-2002.-№5.3-8С.*
18. Квашніна Л.В Мікроелементози та їх корекція біотиками у дітей молодшого шкільного віку/ Квашніна Л.В, Родіонов В.П., Рачковська В.В.//*Современная педиатрия .-2006.-№2(11).-75-77С.*
19. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине/А.В. Скальный, И.А. Рудаков-М.: Издательский дом” Оникс 21 век”-2004.-18-20С.
20. Скальный А.В.Микроэлементы для вашего здоровья -М.: Издательский дом” Оникс 21 век”,-2004.-320С.
21. Соколова Н.А. Аналитические методы оценки содержания микроэлементов у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Н.А. Соколова, М.И. Савина, Р.Т. Тогузов //Клиническая лабораторная діагностика.-2006.- № 12.- С.7-9.
22. Pabwa R. Toxin-induced parkinsonian syndromes // *Movement Disorders /*

- Eds. R. Watts, W.Koller. - New York, 1997. - P.315 - 323.
23. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. / [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.] - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
24. Борисова О.Б. Імунотропна дія деяких есенціальних і токсичних мікроелементів в умовах фонові експозиції/ О.Б. Борисова, О.В. Репінська//Практична медицина.-2006.-№2(том12)29-33С.
25. Ермоленко В.М. Физиология метаболизма железа/ В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова// Анемия.-2004.-№1.3-10С.
26. O'Dell V.L. Bioavailability of trace elements. Nutr. Rev. 1984; 42: 301-308.
27. Марушко Ю.В. Мікроелементи та стан імунітету у дітей/ Ю.В. марушко, О.О. Лісоченко// Клінічна імунологія. Алергологія.Інфектологія.-№2(13).-2008.-28-31С.
28. А.Е.Абатуров Микроэлементный баланс и противоиинфекционная защита у детей// Здоровье ребенка.-№1(10).-2008.-47-50С.
29. S.J. Oppenheimer Iron and reiation to immunity and infectious disease// J.Nutr.-2001.-Vol.131.-P.616-633.
30. E.M. Walker Effects of iron overload on the immune system// Ann. Clin. Lab. Sci.-2000. Vol. 30.-P.354-365.
31. Hunt J.R. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability/ J.R. Hunt, Z.K.Roughead// Amer. Clin. Nutr.-2000-Vol.71.P.94-102.
32. С.В. Выдыборец Лабораторная диагностика железодефицитной анемии / Выдыборец С.В. //Лабораторная диагностика. - 1998. - № 4 (6). - С.11-16.
33. Б.И. Шулутко Внутренние болезни: Лекции для студентов и врачей./ Шулутко Б.И. - Санкт-Петербург: Изд-во Санкт-Петербург, 1994. - Т. 2. - 958 с.
34. R.S. Eisenstein Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis / Eisenstein R.S., K.P. Blaming// J.Nutr.-1996. - Vol.128.P.2295-2298.

35. Uno H. Iron deficiency anemia / H. Uno, K. Tsudo // *Nippon-Rincho*. - 1991. – Vol. 46. - № 3. – P. 621-626.
36. А. Фавье. ЖДА: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов (По материалам “Impact Medecin Hebdo” № 237)/ Алан Фавье // *Перинатология та педиатрія*. - 2000. - №1. -54-55С.
37. Halliwell B. Protection Against Oxidants in Biological Systems: The Superoxide Theory of Oxygen Toxicity/. B. Halliwell, J.M. Gutteridge. *Free Radikals in Biology and Medicine*.-Oxford.-1989.P86-179.
38. Интегральная антиоксидантная емкость плазмы крови и ее взаимосвязь с содержанием микроэлементов / [Зиятдинова Г.К., Лапин А.А., Погорельцев В.И., Будников Г.К.]//*Российский кардиологический журнал*.-2006.№5.15-17С.
39. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / [Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др.]// *Педиатрия*.-2008.-Том 87.-67-73С.
40. Declining prevalence of anemia in the United States/ [Yip R., Binkin N.J., Fleshood L. et al.] // *JAMA*. - 1987.- Vol. 258. - P. 1619 - 1623.
41. Ткаченко С.К. Некоторые показатели обмена микроэлементов и активность металлосодержащих ферментов у недоношенных детей: Автореф. дис... д-ра мед.наук:14.01.10-"Педиатрия"/ С.К. Ткаченко, Одесский мед. ин - т. – Одесса, 1972. – 24 с.
42. Davis C.D. Manganese, iron and lipid interartions in rats/ Davis C.D, Ney D.M., Greger J.L. // *J. Nutr*. - 1990. - Vol. 120 (5). - P. 507-513.
43. Скальный А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет/ А.В. Скальный, А.В. Кудрин. - М.: Лир Макет, 2000. -457 С.
44. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы./ Смоляр В.И. - К.: Здоровье. - 1998. - 152 С.
45. М.А. Риш М Биохимические основы некоторых микроэлементозов (недостаточность меди, марганца, цинка) // *Микроэлементозы человека. Материалы Всесоюзного симпозиума*. - М., 1989. - 235 – 240С.

46. Пикуза О.И. Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека/ О.И. Пикуза, А.М. Закирова // Российский педиатрический журнал. – 2002. - № 4. – 39-40С.
47. Скальный А.В. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции: Практическое пособие для врачей./ А.В.Скальный А.В.Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. - М., -2002. – 86С.
48. Hoffman H.N. Zinc-induced cooper deficiency. / Hoffman H.N., Phyliky R.L., Fleming C.R. //Gastroenterology. -1988; 94 (2): p.508-512.
49. Prasad A.S. Zinc an overview/ A.S. Prasad//. Nutr. -1995; Vol.11: P.93-99.
50. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory infections among rural Guatemalan children./[Ruel M.T., Rivera J., Santizo M et al.]// Pediatrics. – 1997. - Vol. 99, № 6. – P. 808-813.
51. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека и роль микроэлементов./ Агаджанян Н.А., Велданова М.В., Скальный А.В. - М., 2001. - 236 с.
52. Field C.J. Nutrients and their role in host resistance to infection / Field C.J., Johnson I.R., Schley P.D. // J. Leucos.Biol.-2002/-Vol.-71.-P.16-36.
53. Видиборець С.В. Феритин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень /Видиборець С.В. // Лабораторна діагностика. – 2000. – №1. – 16-19С.
54. Щеплягина Л.А. Антропометрические показатели у детей в зависимости от обеспеченности цинком/ Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Лаврова А.Е. // Российский педиатрический журнал. – 2005. - № 6. — С. 40-44.
55. Цинкдефіцитні стани: сучасні погляди на проблему (Інформація АТ Кутнівського фармацевтичного заводу «Польфа» (Польща) // Український медичний часопис. – 1999. - № 5 (13). – 139-144С.
56. Шейбак М.П. Недостаточность цинка у детей / Шейбак М.П., Шейбак Л.Н. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. - № 1. - С. 48-51.

57. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory infections among rural Guatemalan children. / [Ruel M.T., Rivera J., Santizo M et al] // *Pediatrics*. – 1997. - Vol. 99, № 6. – P. 808-813.
58. Абатуров А.Е. Микроэлементный баланс и противои инфекционная защита у детей/ А.Е Абатуров// *Здоровье ребенка*.2008-№1(10)-47-50С.
59. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome / [Wong H.R., Shanley T.P., Sakthivel B. et al.] // *Physiol. Genomiks*.-2007.-Vol.-30, №2.-P146-155.
60. Ibs K.-H. Zinc-Altered Immune Function / Ibs K.-H., Rink L. // *J. Nutr.* - 2003. - Vol. 133. - P. 1452S-1456S.
61. Prasad A.S. Effects of zinc Deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts / Prasad A.S. // *J. Infect.Dis.*-2000.-Vol.-182.-P.S62-S68.
62. Вологжанин Д.А. Иммуитет и питание / Д.А. Вологжанин, Н.М. Калинина, П.С. Князев// *Рос. Биомедюжурн.*-2005. Т 6.-626-647С.
63. Оценка содержания цинка в волосах человека методом рентгенофлуоресцентной спектрометрии для диагностики злокачественных новообразований / [Т.В.Максимова, Т.В.Плетенева. А.П. Попель, А.В.Сыроешкин] // *Материалы II съезда российского общества медицинской элементологии (РОСМЭМ), 24-27 ноября, г.Тверь, Россия,37-38С.*
64. Скальный А.В. Микроэлементы и здоровье детей. / Скальный А.В., Быков А.Т., Яцык Г.В. - М.: КМК, 2002. - 134 с.
65. Magalova T., Bella V., Brtkova A., Babinska K., Bederova A. Dietary intake and serum levels of copper and zinc in breast beningn and malignant diseases //*Metal Ions in Biology and Medicine* / Eds Ph. Collery, P. Bratter, L.Khassanova, J.C. Etienne. - Paris: John Libbey Eurotext. - 1998. - Vol.5. - P. 608 - 612.
66. Агаджанян Н.А. Адаптация и экология человека: роль микроэлементов/ Агаджанян Н.А; Северин А.Е. // *Вторая российская школа «Геохимическая экология и биогеохимическое районирование биосферы»*: Материалы (тезисы, доклады, воспоминания) 25-28 января 1999г. Москва. - С. 93 - 98.

67. О.И. Пикуза Взаимосвязь цинкового статуса и показателей мембранолиза у детей и подростков с острой пневмонией / О.И. Пикуза, А.М. Зактрова // Педиатрия.-№3.-2006.-7-10с.
68. Black M.M. Zinc deficiency and child development / Black M.M. // Am J. Clin Nutr. – 1998. - Vol. 68, № 2. – P. 464-469.
69. Increased serum copper and decreased serum zinc levels in children with iron deficiency anemia / [Ece A., Uynik B., Iscan A. et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 1997. - № 1-3. – P. 31-39.
70. Folwaczny C. Zinc and diarrhea in infants. / Folwaczny C. // J. Trace Elem Med. Biol. – 1997. - Vol. 11, № 2. – P. 116-122.
71. King L.E. Depletion of cell of the B-lineage in the bone marrow of zinc-deficient mice. / King L.E., Osati-Ashtiani F., Fracer P.J. // Immunol. 1995; Vol. 80 (1): p. 69-73.
72. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesia infants / [T. Lind, B. Lonnerdal, H. Stenlund et al.] // Am.J. Clinical Nutrition.-2004. -Vol.80. - P. 729-736.
73. М.С. Сульженко Дослідження рівня забезпеченості міддю дівчаток-підлітків, хворих на залізодефіцитну анемію / М.С. Сульженко// Современная педиатрия. - 2006. - №2(11). – С. 85-87.
74. Д.Д. Санаева Коррекция анемического синдрома у онкологических больных препаратом церулоплазмин / Д.Д. Санаева, Т.И. Жбанкова // Гематология и трансфузиология. - 2002. - Т.47, №5. – С. 22-25.
75. Х.Т.Хамраев Коррекция нарушения обмена некоторых микроэлементов и сдвигов перекисного окисления липидов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Хамраев Х.Т. // Педиатрия. – 2002. - №4. – С. 108-109.
76. Наночастицы металлов в биоэлементологии / [Глуценко Н.Н., Богословская О.А., Байтукалов Т.А., Ольховская И.П.] // Микроэлементы в медицине. - 2008. - Т.8. - №12. - 52С.

77. Waggoner U.J. The role of copper in neurodegenerative disease / Waggoner U.J. // *Neurobiol.* - 2000. - Vol. 2. - P. 24 - 28.
78. Waggoner U.J. The role of copper in neurodegenerative disease / Waggoner U.J., Bartnikas T.B., Gitlin J.D. // *Neurobiol. Dis.* - 1999. - Vol.6. - P.221 - 230.
79. Failla M. Trace Elements and Host Defense: Recent Advances and Continuing Challenges // *J. Nutr.*-2003. - Vol.133. - P. 1443S.-1447S.
80. Hopkins R. G. Cu deficiency reduces interleukin-2 production and mRNA levels in human T-lymphocytes / Hopkins R. G., Failla M. L. // *J. Nutr.*-1997. - Vol.127. - P. 257.-262.
81. Bremner I. Copper and zinc metabolism.in health and disease: speciation and interactions / Bremner I., Beathie J.H. // *Proc. Nutr. Soc.* - 1997. - Vol.54. - P. 489 -499.
82. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека // Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный. — М.: Изд-во КМК. - 2001. — 83 с.
83. Кольман Я. Наглядная биохимия. — 2-е изд.: пер. с нем. // Я. Кольман , К.Г. Рем. — М.: Мир. - 2004. — 469 с.
84. Боев В.М.Среда обитания и экологически обусловленный дисбаланс микроэлементов у населения урбанизированных и сельских территорий // *Гигиена и санитария.* - 2002. - №5. - С.3-8.
85. Квашніна Л.В Мікроелементози та їх корекція біотиками у дітей молодшого шкільного віку / Л.В Квашніна, В.П. Родіонов, В.В. Рачковська // *Современная педиатрия.* - 2006. - №2(11) - С. 75-77.
86. Смоляр В.И. Гипо - и гипермикроэлементозы / В.И. Смоляр - К.: Здоровье. - 1998. – 152с.
87. Радбиль О. С. Содержание цинка и меди в крови и моче больных сахарным диабетом / О. С. Радбиль, Ю. Б Григорьев // *Врачебное дело.*- 1998. - № 10. - С. 95-97.
88. Гарипова М.И. Инсулин-транспортирующие системы крови человека в норме и при сахарном диабете первого типа. Теоретические и прикладные аспекты:

- автореф. дис. на соискание ученой степени доктора биологических наук: спец. 03.00.04-"Биохимия" / М.И. Гарипова; Уфа –2008.-37 с.
89. Мейрамова А.Г. Диабетогенные цинксвязывающие β -цитотоксические соединения / А.Г. Мейрамова // Проблемы эндокринологии. - 2003. - Т49. - №2. - С. 10-16.
90. Гацко Г.Г. Экскреция цинка почками у больных сахарным диабетом / Г.Г. Гацко // Проблемы эндокринологии - 1965. - № 2. - С. 16-21.
91. Jansen J. Zinc and diabetes- clinical links and molecular mechanism / J.Jansen, W. Karger, L.Rink // J. Nutr. Biochem. - 2006. - Vol. 20(6). - P. 399-417.
92. Сафина А.И. Использование цинкита в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом / А.И. Сафина // Педиатрия. - 2006. - №5. - С. 62-67.
93. Бобр И. С. Сравнительная экспериментально-клиническая оценка сочетанного использования средств, обладающих противогипоксантиным, антиоксидантным действием и антисептиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта при сахарном диабете 2 типа: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук спец.14.00.21 – “Стоматология” / И. С. Бобр. - Москва – 2009. – 23 с.
94. Мусаева Р.С. Клинико-лабораторное обоснование выбора средств гигиены полости рта при заболеваниях пародонта у больных сахарным диабетом: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук спец.14.00.21 – “Стоматология”14.00.05 – «Внутренние болезни» / Р.С. Мусаева. - Санкт-Петербург. - 2009. – 14 с.
95. Джукенова А. М. Содержание микроэлементов и состояние про – и антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук спец. 14.00.16 – “Патологическая физиология” / А. М. Джукенова. - Новосибирск. - 2007. – 41 с.

96. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women / Q. Sun, R.M. van Dam, W.C. Willet [et al.] // *Diabetes Care*. - 2009. - Vol. 32(4). - P. 629-634.
97. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients / T.G. Kasi, H.I. Afridi, N. Kasi [et al.] // *Biol Trace Elem Res*. - 2008. - Vol.122(1). - P. 1-18.
98. Altered metabolism of copper, zinc and is associated with increased levels of glycated haemoglobin in patient with diabetes mellitus / [A. Viktorinova, E. Toserova, M. Krizko [et al.], Durackova / *Metabolism*. - 2009. - Vol.58(10). - P. 147-148.
99. Maternal-fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium, and zinc in obese pregnant women in late gestation / E. Saleh, M. Nandakumaran, J. Harmi [et al.] // *Biological Trace Element Research*. - 2006. - Vol. 113(2). - P. 23-25.
100. Magnesium, total calcium, phosphorus, copper, and zinc in plasma and erythrocytes of venous cord blood from infants of diabetic mothers: comparison with a reference group by logistic discriminant analysis / M. Speich, A. Murat, J. Auger [et al.] // *Clin. Chem*. - 1994. Vol. 40(2). - P. 267-268.
101. Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates / H.I. Afridi, T.G. Kasi, N. Kasi // *Arch. Gynecol. Obstet*. - 2009. - Vol.280(3). - P. 415-423.
102. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. / J.J. Cunningham, A. Fu, P.L. Mearkle [et al.] // *Metabolism*. - 1994. - Vol. 43(12). - P. 1558-1562.
103. Ripa S. Zinc and diabetes mellitus / S. Ripa, R. Ripa // *Mineral Med*. - 1995. - Vol.86 (10). - P. 415-421.
104. Hyperzincuria in IDDM women. Relationship to measures of glycemic control, renal function, and tissue catabolism // [C.C. Heise, J.C. King, F.M. Costa [et al.] // *Diabetes Care*. - 1998. - Vol. 11(10). - P. 780-786.

105. Urinary zinc and its relationships with microalbuminuria in type I diabetics/ Jf.Brun, C.Fons, M.Fussellier [et al.] // *Biological Trace Element Reseach.* - 1992. - Vol. 32. - P. 317-323.
106. Наночастицы металлов в биоэлементологии / Н.Н.Глущенко, О.А. Богословская, Т.А. Байтукалов[и др.] // *Микроэлементы в медицине.* - 2008. - Т.8. - №12. - С. 50-52.
107. Скальный А.В. Микроэлементы для вашего здоровья/ А.В. Скальный - М.: Издательский дом "Оникс 21 век". - 2004. - 320 с.
108. Halliwell B. Protection Against Oxidants in Biological Systems: The Superoxide Theory of Oxygen Toxicity / B. Halliwell, J.M. Gutteridge. *Free Radikals in Biology and Medicine.*-Oxford. - 1989. - 179 p.
109. Интегральная антиоксидантная емкость плазмы крови и ее взаимосвязь с содержанием микроэлементов / Г.К. Зиятдинова, А.А. Лапин, В.И. Погорельцев [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* - 2006. - №5. - С. 15-17.
110. Хамраев Х.Т. Коррекция нарушения обмена некоторых микроэлементов и сдвигов перекисного окисления липидов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Х.Т. Хамраев // *Педиатрия.* - 2002. - №4 - С. 108-109.
111. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators / Y.Zheng, ХК .Li, Y.Wang [et al.] // *Hemoglobin.* - 2008. - Vol. 32(1-2). - P. 135-45.
112. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper / L.Cai, ХК. Li, Y. Song [et al.] // *Curr. Med. Chem.* - 2005. - Vol.12(23) - P. 2753-2763.
113. Role of copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. Tanaka, H. Kaneto, T. Miyatsuka [et al.] // *Endocr. J.*-2009-Vol. 56(5)-P.699-706.
114. Uno H. Iron deficiency anemia / H. Uno, K. Tsudo // *Nippon-Rincho.* - 1991.-Vol. 46. - № 3. – P. 621-626.

115. А. Фавье. ЖДА: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов (По материалам "Impact Medecin Hebdo" № 237/ Алан Фавье // Перинатология та педіатрія. - 2000. - №1. – С. 54-55.
116. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications / Q. Liu, L. Sun, Y. Tan [et al.] // Curr. Med. Chem. - 2009. -Vol. 16(1) - P. 113-129.
117. Oxidative stress, erythrocyte ageing and plasma non-protein-bound iron in diabetic patients / S. Leoncini, S. Rossi, C. Signorini [et al.] // Free Radic. Res. – 2008 - Vol. - 42(8) - P. 716-724.
118. The role of iron in type 2 diabetes in humans / S.N. Rajpathak, J.P. Crandall, J.Wylie-Rosett [et al.] // Biochim.Biophys. Acta - 2009. - Vol. 1790(7) - P. 671-681.
119. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А.А.Левина, Т.В. Казюкова, Н.В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. - 2008. - Том 87. - С. 67-73.
120. Наказ від 27.04.2006 № 254 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія" – (нормативний документ Міністерства охорони здоров'я України. Протокол).
121. International Society for Pediatric and Adolenscent Diabetes. ISPAD consensus guidelines for the management of Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. PGF Swift (ed.). The Netherlands: Medforum, 2000.
122. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення) / [М.В.Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач та ін.]. – Суми.: видавництво СумДУ., 2010. – 147с.
123. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. — К.: МОРИОН, 2001. - 408 с.
124. Цукровий діабет у дітей та підлітків України: епідеміологія, діагностика, лікування, ускладнення / О.В. Большова, О.Я. Самсон, В.А. Музь [та ін.] // Сімейна медицина. – 2008. - №1. – С. 23-28.

125. Будрейко О.А. Стан компенсації цукрового діабету у дітей в залежності від ступеня статевої зрілості / О.А. Будрейко // *Ендокринологія*. – 2006. - №2. – С. 164-167.
126. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28 (Suppl. 1). — P. 4-36.
127. Скибчик В.А. Риск микро - и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом: значение теста на гликозилированный гемоглобин / В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук // *Международный эндокринологический журнал*. -2006. -№1(3). – С. 65-69.
128. О.З Гнатейко Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / Гнатейко О.З., Лук'яненко Н.С. // *Здоровье ребенка*. – 2007. – №6(9). – С. 82-88.
129. Зилов А. Факторы предрасположенности к инсулинодефициту и перспективы лечения сахарного диабета 1 типа / А. Зилов // *Врач*. – 2002. - №7. – С. 44-47.
130. Двінська В.О. Вплив генотипічних та екзогенних факторів на клінічні прояви і перебіг цукрового діабету 1 типу у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 “Педіатрія” / О.В. Двінська. – Сімферополь, 2004. – 20 с.
131. S.M. Virtanen / Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age / Virtanen S.M., Knip M. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003 - Vol. 78(6) - P. 1053-67.
132. Сахарный диабет и его осложнения у детей и подростков / [Филлипова Н.В., Будрейко Е.А., Никитина Л.Д. и др.]. – Харьков: Основа, 2005.-280С.
133. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial / C.L. Rohlfsing, H. M. Wiedmeyer, R. R. Little [et al.] // *Diabetes Care*. - 2002. - Vol. 25 (2). - P. 275-285.

