

Л. Г. ИВЧЕНКО<sup>1</sup>, И. М. БЫКОВ<sup>1</sup>, А. А. БАСОВ<sup>1</sup>, Ф. Н. ГИЛЬМИЯРОВА<sup>2</sup>,  
Д. А. ДОМЕНЮК<sup>3</sup>, Г. М.-А. БУДАЙЧИЕВ<sup>3</sup>, С. О. ИВАНЮТА<sup>3</sup>

## РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099.

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, Ставрополь, Россия, 355017.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Разработка оптимальных методических подходов к ранней диагностике и комплексному лечению сахарного диабета 1 типа у детей путём создания алгоритма оценки метаболизма костной системы по результатам исследований кальций-фосфорного обмена, кальций регулирующих гормонов и минеральной плотности костной ткани.

**Материалы и методы.** Проведено общеклиническое, лабораторное, рентгенологическое обследование 114 детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в возрасте от 7 до 12 лет, со стажем эндокринопатии от восьми месяцев до десяти лет. Полученные данные сопоставлены с результатами обследования 35 «здоровых» и «практически здоровых» детей данной возрастной категории. Денситометрическое измерение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника проведено на денситометре «Lunar iDXA» с автоматическим вычислением Z-критерия. Ортопантомография челюстных костей проводилась на цифровом ортопантомографе «ORTHOPHOS XG 3 DS» с последующим расчётом индекса Fuchs и рентгенологического индекса. Лабораторная диагностика сывороточных показателей включала в себя исследование кальция (общего, ионизированного), неорганического фосфора, щелочной фосфатазы, кальцитонина, остеокальцина, паратгормона, 25 гидроксивитамина D. Показатели костной резорбции оценивали по уровню в сыворотке крови продукта деградации спиральных белков коллагена I типа C-концевых тепопептидов (СТх, Beta-Cross laps).

**Результаты.** На ранних стадиях развития сахарного диабета 1 типа у детей отмечается увеличение скорости ремоделирования костной ткани при повышении интенсивности костного формирования. На поздних стадиях развития эндокринной патологии установлено замедление процессов костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции над процессами костеобразования, а также существенное уменьшение минеральной плотности кости ( $Z\text{-score} < -1SD$ ), с преобладанием в структуре костной ткани критериев «в пределах ожидаемой возрастной нормы» и «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы». Статистически значимое снижение минеральной плотности кости у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет свидетельствует об абсолютной инсулиновой недостаточности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, раннем дебюте эндокринопатии на этапе роста и развития костной ткани, являясь толчком в формировании остеопенического синдрома.

**Заключение.** Внедрение алгоритма оценки метаболизма костной ткани, основанного на современных высокотехнологических лабораторно-рентгенологических методах диагностики состояния костно-мышечной системы, в практическое здравоохранение позволит выявлять патологические изменения на ранних этапах, когда проведение комплексных лечебно-профилактических мероприятий принесёт наибольший эффект и повысит качество жизни детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа.

**Ключевые слова:** остеоденситометрия, сахарный диабет 1 типа, фосфорно-кальциевый обмен, кальций-регулирующие гормоны, минеральная плотность костной ткани, дети

**Для цитирования:** Ивченко Л.Г., Быков И.М., Басов А.А., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Будайчиев Г.М.-А., Иванюта С.О. Разработка и обоснование алгоритма оценки метаболизма костной системы у детей с сахарным диабетом первого типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(5): 35-47. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-35-47

**For citation:** Ivchenko L.G., Bykov I.M., Basov A.A., Gilmiyarova F.N., Domyuk D.A., Budaychiev G. M.-A., Ivanuta S.O. Development and justification of the estimation algorithm of the bone system metabolism in children with type 1 diabetes mellitus. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(5): 35-47. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-35-47

DEVELOPMENT AND JUSTIFICATION OF THE ESTIMATION ALGORITHM OF THE BONE SYSTEM  
METABOLISM IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chapaevskaaya str., 89, Samara, Russia, 443099.

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mira str., 310, Stavropol, Russia, 355017.

**ABSTRACT**

**Aim.** This study was conducted to develop the optimal methodological approaches to early diagnosis and comprehensive treatment of type 1 diabetes mellitus in children by creating an estimation algorithm of the bone system metabolism based on the results of the studies of calcium phosphorus metabolism, calcium-regulating hormones and bone mineral density.

**Materials and methods.** There was carried out a general clinical, laboratory, X-ray examination of 114 children with type 1 diabetes mellitus aged 7 to 12 years with an endocrinopathy experience from eight months to ten years. The obtained data were compared with the results of the examination of 35 "healthy" and "practically healthy" children of this age group. The densitometric measurement of the bone tissue mineral density in the lumbar spine was performed by the densitometer "Lunar iDXA" with the automatic calculation of the Z-test. Orthopantomography of the jaw bones was carried out by a digital orthopantomograph "ORTHOPHOS XG 3 DS" with the subsequent calculation of the Fuchs index and the X-ray index. Laboratory diagnosis of serum indicators included calcium study (total, ionized), inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, calcitonin, osteocalcin, parathormone, 25- Hydroxyvitamin D. Indices of the bone resorption were evaluated by the level of a product of degradation of helical protein collagen type I C-terminal telopeptides (CTx, Beta-Cross laps) in blood serum.

**Results.** At the early stages of development of type 1 diabetes mellitus the speed of bone tissue remodeling increases with increased bone formation. At the late stages of development of endocrine pathology the processes of bone remodeling are slowed down with the predominance of bone resorption processes over bone formation processes as well as a significant decrease in bone mineral density (Z-score <-1SD) with the predominance of criteria "within the expected age norms" and "low mineral density in relation to the average age norm" in the bone tissue structure. A statistically significant decrease in bone mineral density in children with a history of type 1 diabetes mellitus for more than five years is indicative of absolute insulin deficiency of pancreatic  $\beta$  cells as well as an early debut of endocrinopathy during the growth and development of bone tissue, triggering the formation of osteopenic syndrome.

**Conclusion.** The introduction of the algorithm for evaluating bone tissue metabolism based on modern high-tech laboratory radiology methods for diagnosing the state of musculoskeletal system in practical public health will make it possible to identify the pathological changes at early stages, when the implementation of integrated therapeutic and prophylactic measures will have the greatest impact and improve the quality of life of children suffering from type 1 diabetes mellitus.

**Keywords:** osteodensitometry, type 1 diabetes mellitus, calcium phosphorus metabolism, calcium-regulating hormones, bone mineral density, children

**Введение**

Сахарный диабет (СД) 1 типа – полиэтиологическое, хроническое, аутоиммунное заболевание с субклиническим продромальным периодом у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к селективной деструкции инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности [1-4]. Критериями соматического здоровья детского населения, согласно ключевым положениям концепции формирования здоровья (ВОЗ, 2010), являются функциональное состояние, психоневрологическое, физическое развитие ребёнка, наличие хронических заболеваний и врождённых пороков развития, а также резистентность по

отношению к острым патологическим процессам. В соответствии с данной концепцией, негативное влияние СД 1 типа на уровень соматического здоровья детей очевидно, и не вызывает сомнений [5-8].

Проводимые на протяжении последних двух десятилетий более чем в ста странах мира под эгидой ООН и ВОЗ эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении роста заболеваемости СД 1 типа в детской популяции. По опубликованным данным IDF (International Diabetes Federation), в мире к началу 2010 года зарегистрировано 479,6 тыс. детей с СД 1 типа, причём у 75,8 тыс. детей эндокринопатия выявлена впервые. По данным IDF, распространённость СД 1 типа в мире за последние десять лет выросла с 59,4 до 80,6 случаев на 100 тыс. детского насе-

ления (на 35,7%), и с 108,5 до 183,5 случаев на 100 тыс. подросткового населения (на 68,9%), при ежегодных темпах прироста около 3% [9]. По данным Национального регистра РФ, к началу 2013 года зарегистрировано более 18 тысяч детей и 9,5 тысяч подростков, страдающих СД 1 типа, при среднем уровне заболеваемости – 11,2 на 100 тыс. детского населения. Официальные данные не позволяют получить объективную картину о заболеваемости, т.к. учитываются только выявленные и зарегистрированные случаи эндокринопатии. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION, 2014) позволяют утверждать, что диагностируется менее половины случаев заболеваемости СД 1 типа. Это представляет огромную угрозу для долгосрочной перспективы, т.к. не диагностированными остаётся существенная часть пациентов, а, следовательно, данная категория не получает лечения и имеет высокий риск развития осложнений [10].

СД 1 типа в детском возрасте является не только важнейшей медико-социальной, но и экономической проблемой современного общества и здравоохранения, так как относится к пожизненным аутоиммунным заболеваниям, когда в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы организма [11-14]. По данным экспертов ВОЗ (2012), при развитии СД 1 типа в детском возрасте, продолжительность жизни больных, в сравнении со среднестатистическими значениями, сокращается на 50%, редко превышая 40 лет. Во всех государствах для поддержания компенсации необходимы значительные финансовые затраты и постоянное совершенствование системы специализированной помощи через реализацию приоритетных направлений в национальных программах здравоохранения. Важно отметить, что основными задачами ведения больных детей с СД 1 типа являются ранняя диагностика, снижение частоты осложнений, социальная и психологическая поддержка, сохранение качества жизни (рекомендации ВОЗ и IDF, 1989) [15,16].

Литературные научные данные убедительно свидетельствуют, что одно из ключевых позиций в системе фосфорно-кальциевого гомеостаза и кальций-регулирующих механизмов принадлежит костной ткани, причём процессы ремоделирования-деминерализации кости тесно связаны с обменом кальция. Костный метаболизм определяется двумя антагонистическими процессами: образованием остеобластами молодой костной ткани и деградацией (резорбцией) остеокластами зрелой костной ткани. Количество новообразованной костной ткани в норме эквивалентно количеству разрушенной, а масса кости зависит от баланса между резорбцией и образованием кости. Поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза достигается с помощью многоуровневых физиологических систем, включающих в себя исполнительные и регулирующие структуры, которые, с помощью

нейрогуморальных механизмов, тесно взаимодействуют между собой [17-20].

Внедрение современных биотехнологий при существенном прорыве в области изучения фундаментальных наук, совершенствование диагностических панелей при расширении возможностей клинической лабораторной медицины, а также согласованность в вопросах междисциплинарного подхода, позволили с новых позиций взглянуть на клинко-диагностический параллелизм и взаимозависимость изменений при СД 1 типа у детей между состоянием тканей пародонта и твёрдых тканей зубов с одной стороны, и показателями кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма – с другой. Несмотря на большое число исследований в данном направлении, сведения о состоянии минеральной плотности костной ткани, определяющие костеобразующую (регенераторную) функцию, и фосфорно-кальциевого обмена при СД 1 типа у детей, единичны, и имеют противоречивый характер. Так, согласно данным одних авторов, у детей и подростков, страдающих СД 1 типа, отмечается нормокальциемия и нормофосфатемия, по данным других авторов – гиперкальциемия и гипо-, гиперфосфатемия. Мнения специалистов едины в том, что, в сравнении с результатами денситометрических исследований, лабораторные показатели кальций-фосфорного обмена костной ткани более чувствительны и быстрее реагируют на изменения интенсивности процессов костного формирования (костной резорбции) [21-24].

Опубликованные научные исследования доказывают, что происходящие при СД 1 типа в детском организме морфологические, функциональные сдвиги коррелируют с изменениями кальций-фосфорного обмена, минеральной плотности костной ткани, физико-химическими показателями ротовой жидкости, предопределяя, тем самым, ухудшение стоматологического статуса [25-30]. В этой связи, изучение особенностей состояния костной системы, тканей пародонтального комплекса, в зависимости от тяжести течения, длительности эндокринопатии, степени контроля углеводного обмена, вероятности возникновения и развития осложнений, представляет обоснованный научно-практический интерес. Результаты лабораторных и рентгенологических методов диагностики метаболических нарушений костной ткани у детей с различным стажем СД 1 типа позволят установить направленность и выявить интенсивность реакций костеобразования, темпы развития костных осложнений, состояние защитно-компенсаторных механизмов, подтвердив необходимость принципов подхода к организму, как к целостной системе.

**Цель исследования:** разработка оптимальных методических подходов к ранней диагностике и комплексному лечению сахарного диабета 1 типа у детей путём создания алгоритма оценки метаболизма костной системы по результатам исследо-

ваний кальций-фосфорного обмена, кальций регулирующих гормонов и минеральной плотности костной ткани.

### Материалы и методы

Исследования с участием детей соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, которые разработаны в соответствии со следующими международными и российскими нормативно-правовыми актами: Хельсинская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками LXIV Генеральной Ассамблеи WMA (2013г.); ст. 24 Конституции РФ; «Правила клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003); этические стандарты Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований (ГОСТ Р 52379-2005). На проведение всех видов исследований получены добровольные информированные согласия родителей (опекунов).

При выполнении работы проведено общеклиническое, лабораторное, рентгенологическое обследование 114 детей, страдающих СД 1 типа, в возрасте от 7 до 12 лет, которые находились на лечении в эндокринологических отделениях ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая Клиническая Больница» г. Краснодара и ГБУЗ МЗ СК «Детская Городская Клиническая Больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя. Длительность эндокринопатии у детей с диагнозом «СД 1 типа» составляла от восьми месяцев до десяти лет. Дети с СД 1 типа госпитализированы в стационар в декомпенсаторной фазе, и не имели сопутствующей патологии (врожденной, аутоиммунной, инфекционной), которая могла бы затруднить интерпретацию результатов. Диагноз «СД 1 типа» был установлен по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы; анализ мочи), а также общеклинических обследований в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Для установления степени метаболической компенсации углеводного обмена определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), а по секреции С-пептида – остаточную функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. С учетом длительности эндокринопатии, все больные дети разделены на три группы: 1-я группа – стаж СД 1 типа до 1 года ( $n=33$ ; 28,9%); 2-я группа – продолжительность СД 1 типа от 1 года до 5 лет ( $n=39$ ; 34,2%); 3-я группа – стаж СД 1 типа от 5 до 10 лет ( $n=42$ ; 36,9%). В группу сравнения включено 35 «здоровых – I группа здоровья» и «практически здоровых – II группа здоровья» детей (Ю.Е. Вельтищев, 1994) этой возрастной категории. Диагноз поставлен врачом-педиатром по результатам лабораторных исследований и общеклинического статуса.

Для денситометрического измерения минеральной плотности костной ткани применён метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в боковой и фронтальной проекции поясничного отдела позвоночника с морфометрическим анализом. Исследования проводились денситометром «Lunar iDXA» («General Electric Healthcare») с использованием кадмиум-цинк-теллуридовой детекторной матрицы и технологии «узкоугольного веерного пучка сканирования с дальнейшей прямой оцифровкой изображения высокого разрешения». Программное обеспечение enCORE™ GE Lunar осуществлялось на базе Windows XP Professional и включало специальную педиатрическую программу с установленными нормативными показателями по возрасту и полу, позволяющую проводить достоверную оценку количественных изменений в костной системе детского организма.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA – dual energy X-ray absorptiometry) в педиатрии является «золотым стандартом» исследования минеральной плотности костной ткани. Среди преимуществ метода DXA выделяются следующие: неинвазивность; сочетание возможности исследования осевого и периферического скелета; чувствительность; специфичность; небольшая ошибка при воспроизводимости результатов на оборудовании различных фирм-производителей (DMS, HOLOGIC, NORLAND, LUNAR); минимальная радиационная нагрузка; прецизионность проводимых измерений; быстрота исследований. Минеральная плотности кости, определяющая прочность костной ткани, характеризуется уровнем метаболизма, архитектурой, степенью минерализации (уровень  $Ca^{2+}$  в норме составляет не менее 35%) и качественными показателями (костная масса). При рентгеновском сканировании костной системы проведена оценка следующих параметров:

– *Area* ( $cm^2$ ) – площадь проекции сканируемого участка;

– *BMC*, *Bone Mineral Content* (g) – количество минерализованной ткани (граммы);

– *BMD*, *Bone Mineral Density* ( $g/cm^2$ ) – проекционная минеральная костная плотность, т.е. объём минерализованной костной ткани на единицу сканируемой поверхности ( $BMD = BMC/Area$ ;  $g/cm^2$ ).

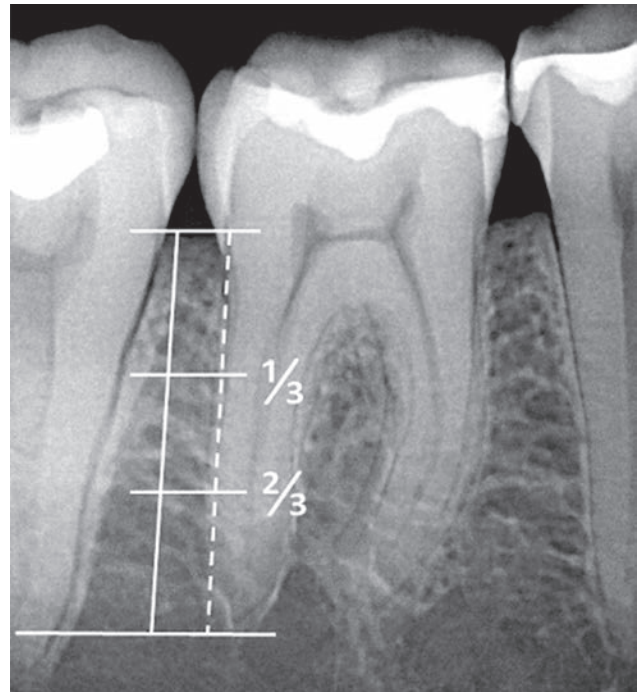
Оценка минеральной плотности костной ткани (содержание гидроксиапатита на единицу поверхности кости) с использованием метода DXA представляет собой интегральное измерение кортикальной и трабекулярной кости, а результат денситометрических измерений выражается в виде показателя стандартного отклонения по отношению к нормативной величине. В соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry), в педиатрическом DXA-протоколе BMD оценивается с применением Z-score (Z-критерия), являющегося величиной стандартного отклонения фактической минеральной плотно-

сти кости по отношению к средневозрастной норме, а термины «остеопения», «остеопороз» при анализе результатов DXA применяться не должны. В работе нами были использованы разработанные, согласно рекомендаций Международного общества по клинической денситометрии, оценочные критерии минеральной плотности костной ткани (BMD, BMC) по результатам DXA у детского населения с использованием Z-score: величины Z-критерия менее одного стандартного отклонения ( $> -1SD$ ) характеризуются как «нормальная минеральная плотность»; показатели Z-критерия от одного ( $-1SD$ ) до двух ( $-2SD$ ) стандартных отклонений определяются как «в пределах ожидаемой средневозрастной нормы»; параметры Z-критерия менее двух стандартных отклонений ( $< -2SD$ ) описываются как «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы» или «ниже ожидаемой нормы по возрасту». Результаты исследования минеральной плотности костной ткани позвоночника соотношались с референсной базой данных денситометра «Lunar iDXA» и отечественными нормативами (Щеплягина Л.А. с соавт., 2004).

Ортопантомография (ОПГ) челюстных костей проводилась на цифровом ортопантомографе «ORTHOPHOS XG 3 DS» («SIRONA Dental Systems», Германия). При анализе ОПГ оценивали высоту, форму и состояние кортикальной пластинки альвеолярного отростка и межальвеолярных перегородок, степень расширения периодонтальной щели, степень резорбции костной ткани тела челюстей и межальвеолярных перегородок. Степень резорбции тела челюсти и межальвеолярных перегородок характеризовали с использованием следующих признаков: избыточная прозрачность костного вещества, утончение костных трабекул, утончение кортикального слоя, локальное разрежение, перестройка фиброзно-волоконной структуры костного вещества. С помощью *индекса Fuchs* (количественного показателя снижения высоты альвеолярной кости) устанавливали степень резорбции межальвеолярных перегородок относительно длины корня зуба (рис. 1). Коды оценки *индекса Fuchs*: 0 – отсутствие зуба, вызванное патологией пародонта, или зуб вне костной ткани; 1 – резорбция кости более  $\frac{2}{3}$  длины корня; 2 – резорбция кости до  $\frac{2}{3}$  длины корня; 3 – резорбция кости до  $\frac{1}{3}$  длины корня; 4 – отсутствие резорбции альвеолярного отростка. Формула для расчета:

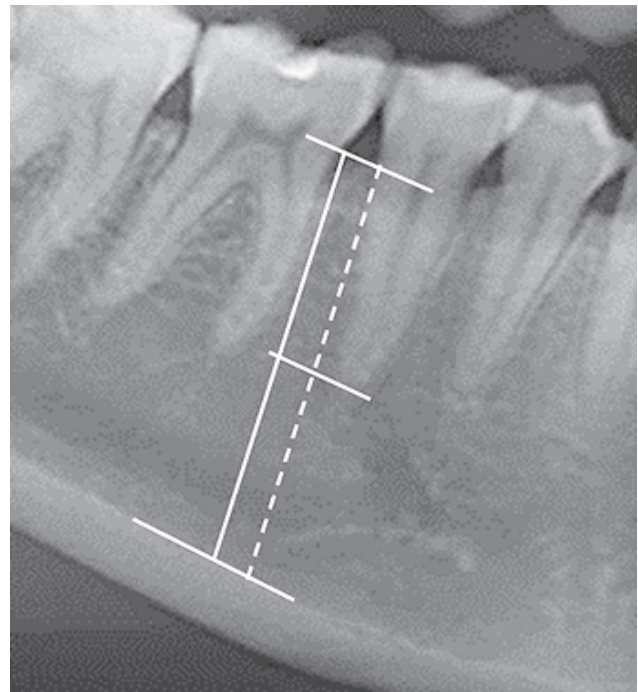
$$\text{Индекс Fuchs} = \frac{(n \times 0) + (n \times 1) + (n \times 2) + (n \times 3) + (n \times 4)}{\text{количество зубов}}$$

Оценочная шкала: 0 баллов – резорбция костной ткани межальвеолярной перегородки достигает верхушки корня зуба; 0,25 баллов – резорбция кости более  $\frac{2}{3}$  длины корня; 0,5 баллов – резорбция кости от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{2}{3}$  длины корня; 0,7 баллов – резорбция кости до  $\frac{1}{3}$  длины корня; 1 балл – отсутствие убыли костной ткани межальвеолярных перегородок.



**Рис. 1.** Метод количественного определения степени резорбции межальвеолярных перегородок относительно длины корня (индекс Фукса).

**Fig. 1.** The method of quantitative determination of the resorption degree of interalveolar septums relative to the length of the root (Fuchs index).



**Рис. 2.** Метод количественного определения степени деструкции костной ткани альвеолярной части относительно длины корня (рентгенологический индекс).

**Fig. 2.** The method of quantitative determination of the degree of bone tissue destruction of the alveolar part relative to the root length (X-ray index).

С помощью рентгенологического индекса (X-ray index) определяли степень деструкции костной ткани альвеолярной части по отношению к общей длине корня зуба (рис. 2). Расчёт величин и

их отношений произведён при помощи компьютерной программы AutoCAD Architecture (версия 2018, формат 2D).

У всех пациентов в сыворотке крови с помощью анализатора COBAS 6000 «Hoffmann – LaRoche Diagnostics» (ФРГ, Австрия, США, Швейцария, Дания, Япония) для биохимического и иммунохимического анализа с использованием коммерческих тест-наборов определяли уровень неорганического фосфора, кальция (общего, ионизированного), активность костного изофермента щелочной фосфатазы (ЩФ). Содержание сывороточного иммунореактивного паратгормона (ПТГ), остеокальцина, кальцитонина, 25-гидроксивитамина D устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на иммуноферментном планшетном анализаторе «Statfax» 4200 («Awareness Technology» (США). Показатели костной резорбции оценивали по уровню в сыворотке крови продукта деградации спиральных белков коллагена I типа С-концевых телопептидов (СТх, Beta-Cross laps) с использованием диагностических тест-систем «Serum CrossLapsTMElisa» (96 каталожный номер AC-02F1, «IDS», Англия). Статистическую обработку проводили на основе методов вариационной статистики с помощью прикладного пакета программ StatPlusV25 на уровне значимости 0,05. При описании количественных признаков применяли среднюю величину (M), и стандартную ошибку средней (m). При оценке различий категориальных переменных в группах использовали точный метод Фишера или  $\chi^2$ . Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, методами дисперсионного анализа (критерий t-критерий Стьюдента), корреляционного анализа (парные коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена), а также методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни и Вилкоксона).

### Результаты и обсуждение

Рентгенологическая индексная оценка состояния альвеолярной кости у детей исследуемых групп представлена в таблице 1.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что с увеличением длительности СД 1 типа у детей отмечается статистически достоверное снижение высоты межальвеолярных перегородок, сочетающееся с повышением степени резорбции костной ткани (рис. 3). Так, у детей со стажем эндокринопатии до года (индекс Fuchs по группе  $0,87 \pm 0,06$ ; X-ray index –  $0,03 \pm 0,01$ ) и от 1 года до 5 лет (индекс Fuchs по группе  $0,75 \pm 0,07$ ; X-ray index –  $0,08 \pm 0,01$ ) зафиксировано равномерное, незначительное, генерализованное снижение высоты межальвеолярных перегородок (менее  $\frac{1}{3}$  длины корня), сочетающееся с ранней степенью резорбции (3-8%) костной ткани). У детей со ста-

жем СД 1 типа от 5 до 10 лет (индекс Fuchs по группе  $0,68 \pm 0,08$ ; X-ray index –  $1,14 \pm 0,02$ ) установлена равномерная генерализованная убыль высоты межальвеолярных перегородок (в пределах  $\frac{1}{3}$  длины корня) при начальной степени резорбции (14%) костной ткани). Систематизируя данные рентгенографии челюстных костей, можно утверждать, что усиление процессов резорбции костной ткани наиболее выражено у детей со стажем СД 1 типа более 5 лет, протекающее на фоне недостаточного метаболического контроля, причём степень убыли альвеолярной кости верхней челюсти превышает аналогичные данные для нижней челюсти во всех группах детей с эндокринопатией. Анализ качественных показателей состояния костной ткани, по данным ОПГ, у детей третьей группы свидетельствует о генерализованном характере воспалительно-деструктивных изменений, проявляющихся в равномерном снижении высоты (в пределах  $\frac{1}{3}$  длины корня) межальвеолярных перегородок; расширении периодонтальной щели; уменьшении плотности и нарушении микроархитектоники костной ткани тела челюстей (увеличенная прозрачность костного вещества, истончение костных трабекул, фиброзно-волоконистая перестройка).

Ухудшение пародонтологического статуса у детей с диагнозом «СД I типа» на фоне длительной хронической гипергликемии приводит к дезорганизации морфологической структуры пародонта. Снижение степени компенсации эндокринной патологии при увеличении стажа СД 1 типа у детей сочетается с усилением процессов резорбции и ремоделирования костной ткани, прогрессирующим процессом протеолитической деградации, коррелирующим с неконтролируемым разрушением межклеточного матрикса, что проявляется в нарушении барьерной, защитной, амортизирующей, трофической и пластической функций тканей пародонтального комплекса. Специалистами установлено, что к одному из наиболее распространённых осложнений со стороны костной ткани при сахарном диабете относится снижение минеральной плотности. В связи с тем, что жалобы, связанные с уменьшением костной плотности у детского населения с СД 1 типа, полностью отсутствуют или сложно конкретизируются, определение данного параметра является значимым критерием в диагностике эндокринопатии и оценке темпов развития костных осложнений (табл. 2, рис. 4).

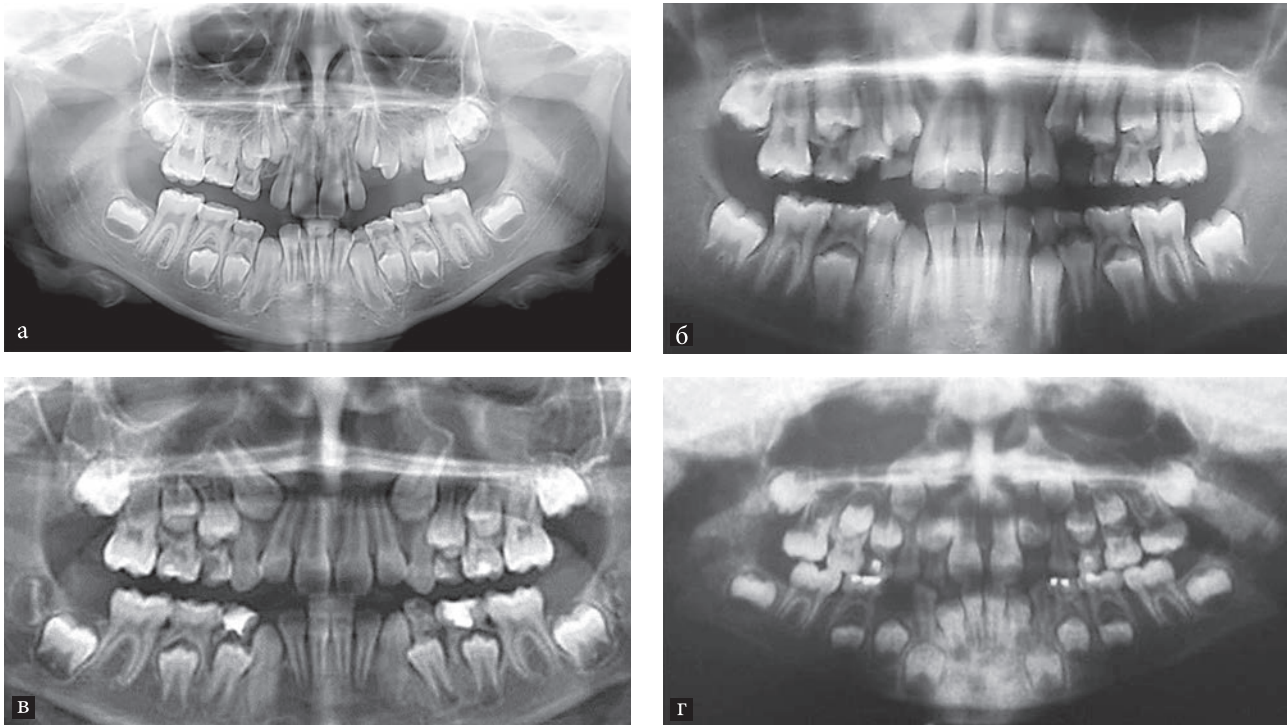
Результаты исследований минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника методом рентгеновской абсорбциометрии позволили установить следующую структуру состояния костной ткани: пациенты первой группы – «возрастная норма» 29 (87,9%) детей, «в пределах ожидаемой возрастной нормы» – 4 (12,1%) ребёнка; пациенты второй группы – «возрастная норма» 13 (33,3%) человек, «в пределах ожидаемой возрастной нормы» – 17 (43,6%) чело-

### Рентгенологическая индексная оценка состояния альвеолярной кости у детей исследуемых групп, (M±m), (баллы)

X-ray index evaluation of the condition of the alveolar bone in children of the studied groups, (M±m), (points)

Объект исследования	Группы исследований			
	Группа сравнения, n=35	Первая группа, n=33	Вторая группа, n=39	Третья группа, n=42
<b>Индекс Fuchs</b>				
Верхняя челюсть	1,0	0,83±0,03*	0,72±0,02*	0,64±0,05*
Нижняя челюсть	1,0	0,92±0,04*	0,79±0,05*	0,71±0,04*
Усреднённый показатель	1,0	0,87±0,06*	0,75±0,07*	0,68±0,08*
<b>Рентгенологический индекс</b>				
Верхняя челюсть	0,0	0,02±0,01*	0,06±0,01*	1,13±0,02*
Нижняя челюсть	0,0	0,05±0,01*	0,11±0,02*	1,16±0,01*
Усреднённый показатель	0,0	0,03±0,01*	0,08±0,01*	1,14±0,02*

**Примечание:** \* – p≤0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).



**Рис. 3.** Рентгенологическая характеристика состояния костной ткани челюстей у детей исследуемых групп: а – здоровые дети; б – дети со стажем СД 1 типа менее года; в – дети со стажем СД 1 типа от 1 года до 5 лет; г – дети со стажем СД 1 типа от 5 до 10 лет.

**Fig. 3.** X-ray characterization of the state of the bone tissue of the jaws in children of the studied groups: а – healthy children; б – children with experience of type 1 diabetes mellitus of less than a year; в – children with the experience of type 1 diabetes mellitus from 1 to 5 years; г – children with experience of type 1 diabetes mellitus from 5 to 10 years.

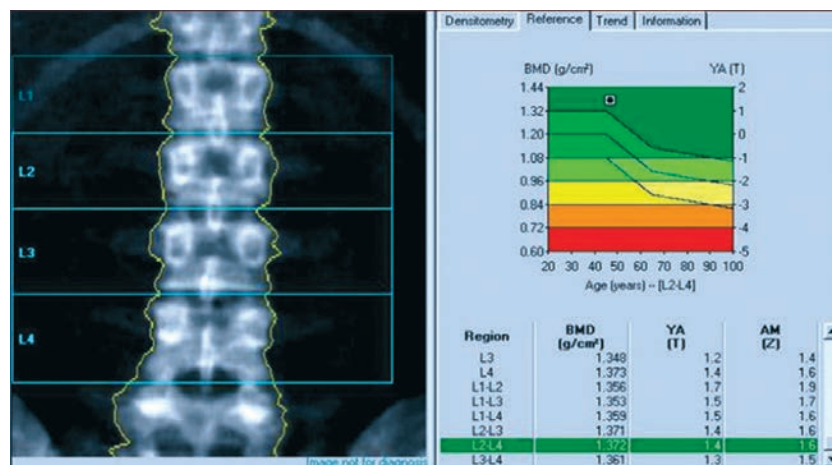
век; «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы» – 9 (23,1%) человек; пациенты третьей группы – «в пределах ожидаемой возрастной нормы» – 24 (57,1%) ребёнка; «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы» – 18 (42,9%) детей. В рекомендациях, принятых Международным обществом по клинической денситометрии (ISCD, 2005), описано, что у детей (подростков) увеличение костной массы обусловлено, в основном,

выраженной минерализацией костей на фоне возрастного увеличения размерных параметров скелета растущего организма. В связи с этим, полученные значения *BMD* целесообразно соотносить с костным возрастом, длиной тела или соотносить с референсными нормативами, позволяющими математически рассчитать *Z-score* соответственно возрасту и длины тела. С целью интерпретации денситометрических показателей костей скелета у детей (подростков) необходимо применять ре-

**Показатели минеральной плотности костной ткани  
поясничного отдела позвоночника у детей исследуемых групп  
по результатам рентгеновской абсорбциометрии**

Indicators of mineral density of bone tissue of the lumbar spine in children of the studied groups by the results of X-ray absorptiometry

Показатель Z-критерия	Группы исследований							
	Группа сравнения, n=35		Первая группа, n=33		Вторая группа, n=39		Третья группа, n=42	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Норма (Z-score > -1SD)	35	100,0	29	87,9	13	33,3	-	-
Z-score от -1SD до -2SD	-	-	4	12,1	17	43,6	24	57,1
Z-score < -2SD	-	-	-	-	9	23,1	18	42,9



**Рис. 4.** Исследование минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника (L1-L4) в прямой проекции на денситометре «Lunar iDXA» («General Electric Healthcare»).

**Fig. 4.** A study of bone mineral density of the lumbar spine (L1-L4) in a direct projection on a densitometer "Lunar iDXA" ("General Electric Healthcare").

гиональные (популяционные) базы (нормативы), рассчитанные при большой выборке обследуемых и специфичные для данного географического региона (популяции). Доказано, что значительное влияние на прирост массы костной ткани оказывают возраст, пол, этническая и расовая принадлежность, генетика, гормональный фон, уровень здоровья и физической активности, характер питания, рост и т.д. В нашем исследовании использована педиатрическая референтная база, которая включена в программное обеспечение денситометра «Lunar iDXA». Систематизация полученных результатов позволяет утверждать, что с увеличением стажа СД 1 типа у детей отмечается существенное уменьшение минеральной плотности кости (Z-score < -1SD), а в структуре костной ткани преобладают критерии «в пределах ожидаемой возрастной нормы» и «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы». Статистически значимое уменьшение минеральной плотности кости у детского населения со стажем СД 1 типа свыше пяти лет, по нашему мнению, свидетельствует об абсолютной инсулиновой недостаточности β-клеток поджелудочной железы

и раннем дебюте эндокринной патологии на этапе роста и развития костной ткани, являясь толчком в формировании остеопенического синдрома.

Состояние кальций-фосфорного обмена и параметры кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у детей исследуемых групп представлены в таблице 3.

Результаты исследований сывороточных показателей фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с СД 1 типа выявили статистически значимую разнонаправленную динамику изменений с учётом стажа эндокринопатии. С увеличением продолжительности СД 1 типа в сыворотке крови отмечается снижение показателей общего ( $Ca_{общий}$ ) и ионизированного кальция ( $Ca^{2+}$ ) ниже референсных величин при нормальном уровне неорганического фосфора (P), находящегося в пределах физиологических значений. При увеличении стажа СД 1 типа отмечается прирост соотношений  $Ca_{общий}/P$  и  $Ca^{2+}/P$ , однако зависимость  $Ca_{общий}/P$  варьирует в референсных интервалах, а  $Ca^{2+}/P$  – выходит за нормативные величины, коррелируя с выраженностью метаболических нарушений. Полученные результаты согласуются с данными



специалистов о том, что при снижении минеральной плотности костной ткани у детей с СД 1 типа отмечается компенсаторное повышение интенсивности костеобразования, что подтверждается прогрессирующим снижением уровня  $Ca^{2+}$  в крови. Волнообразные колебания уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в пределах нормативных величин свидетельствуют, что на ранних стадиях эндокринопатии скорость ремоделирования костной ткани возрастает. На поздних стадиях развития СД 1 типа зафиксировано снижение активности ЩФ, являющейся маркером формирования костной ткани и параметром оценки состояния костного метаболизма, что указывает на сокращение интенсивности костеобразования и постепенного превалирования в организме процессов костной резорбции.

Регулирование процессов ремоделирования костной ткани является чрезвычайно сложными и многоуровневыми, а к наиболее значимым факторам регуляции относятся *паратгормон*, *остеокальцин* и *кальцитонин*. У детей со стажем СД 1 типа до года уровень *паратгормона* и *кальцитонина* практически не отличается от показателей здоровых детей, что доказывает сохранность механизмов гормональной регуляции на ранних стадиях эндокринопатии. Резкий подъем уровня *паратгормона* у детей со стажем СД 1 типа от 1 года до 5 лет целесообразно рассматривать в качестве компенсаторного гиперпаратиреоза, способствующего поддержанию в крови адекватного содержания кальция путём торможения экскреции кальция с мочой и стимуляции активности остеокластов. Кроме того, наряду с дефицитом инсулина и гипокальциемией, увеличение продукции *паратгормона* является одним из ключевых факторов патогенеза диабетической остеопении. Существенное снижение содержания *паратгормона* у детей со стажем СД 1 типа старше 5 лет до референсных величин, указывает на недостаточную ответную реакцию кальций-регулирующего гормона на гипокальциемию. Уровень *кальцитонина*, являющегося функциональным антагонистом *паратгормона*, у детей со стажем СД 1 типа от 1 года до 5 лет находится в пределах физиологических значений. Резкий подъем уровня *кальцитонина* у детей со

стажем СД 1 типа старше 5 лет необходимо рассматривать, с одной стороны, как компенсаторную реакцию, направленную на снижение резорбции костной ткани, с другой – как суммарный результат дискоординации механизмов, обеспечивающих процессы костного ремоделирования.

Выраженный прирост содержания *остеокальцина* (биохимического маркера костеобразования) у детей со стажем СД 1 типа до года и от 1 года до 5 лет, по нашему мнению, указывает на усиление метаболической активности остеобластов и одонтобластов, стимулирование процессов минерализации костной ткани, потенцирование гистоморфометрической перестройки и скорости образования «молодой» кости. Значительное уменьшение уровня *остеокальцина*, как прогностического индикатора усиления остеопороза и деминерализации у детей с продолжительностью эндокринопатии более 5 лет, свидетельствует о пониженном костеобразовании, преобладании костной резорбции в условиях дефицита образования «незрелой» кости, нарушении процессов оссификации (окостенения, формирования костной ткани). Уменьшение содержания *25 гидроксивитамина D* у детей с СД 1 типа при увеличении стажа эндокринопатии в пределах референсных интервалов, подтверждает наличие «напряжений» в механизмах, обеспечивающих поддержание кальций-фосфорного и костного метаболизма. Снижение уровня *25 гидроксивитамина D* до минимальных пороговых величин потенцирует нарушение процессов всасывания кальция в кишечнике, увеличивая, тем самым, уровень паратгормона (вторичный гиперпаратиреоз) и активность остеокластов.

С нашей точки зрения, основным патогенетическим механизмом в развитии диабетической остеопатии и нарушении метаболизма костной ткани при СД 1 типа является инсулиновая недостаточность. Доказано, что инсулин стимулирует рост клеток в различных тканях, транспорт аминокислот, биосинтез белка, оказывает прямой стимулирующий эффект на синтез гиалуроната и коллагена, а также анаболическое действие на процессы метаболизма костной ткани. Кроме того, инсулин участвует в процессе дифференцировки

Таблица 4 / Table 4

### Уровень С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови у детей исследуемых групп, (M±m), (нг/мл)

The level of the C-terminal telopeptide of type I collagen in the blood serum of children in the studied groups, (M±m), (ng/ml)

Референсные интервалы	Группы исследований			
	Группа сравнения, (n=35)	Первая группа, (n=33)	Вторая группа, (n=39)	Третья группа, (n=42)
0,101 – 0,580	0,106±0,03	0,187±0,026*	0,266±0,049*	0,127±0,014 *

**Примечание:** \* –  $p \leq 0,05$  статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

### Состояние кальций-фосфорного обмена и параметры кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у детей исследуемых групп, (M±m)

The state of calcium-phosphorus metabolism and parameters of calcium-regulating hormones in blood serum in children of the studied groups, (M±m)

Показатели, единицы измерений	Референсные интервалы	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=35)	Первая группа (n=33)	Вторая группа (n=39)	Третья группа (n=42)
Са общий, ммоль/л	2,12-2,55	2,39±0,03	2,30±0,04*	2,21±0,02*	2,01±0,03*
Са ионизированный, ммоль/л	1,12-1,32	1,23±0,02	1,17±0,02*	1,06±0,01*	0,98±0,02*
P неорганический, ммоль/л	1,12-2,05	1,76±0,05	1,82±0,02*	1,68±0,04*	1,88±0,03*
Соотношение Са общий/P	1/0,5-1/1,2	1/0,7	1/0,8	1/0,8	1/0,9
Соотношение Са <sup>2+</sup> /P	1/1,10-1/1,50	1/1,43	1/1,56	1/1,58	1/1,92
Общая щелочная фосфатаза, ЕД/л	145,0-560,0	391,64±13,41	556,13±17,43*	302,75±9,81*	188,42±15,67*
Кальцитонин, пг/мл	0,0-10,0	5,37±0,29	6,98±0,34*	3,63±0,47*	22,18±1,66*
Остеокальцин, нг/мл	2,80-41,00	30,38±2,96	104,51±7,26*	136,26±11,84*	24,27±1,68*
Паратгормон, пг/мл	11,00-65,00	28,23±4,06	37,84±1,43*	69,07±3,51*	18,14±0,16*
25 ОН витамин D, нмоль/л	27,70-107,00	47,63±1,84	35,06±2,38*	38,19±1,27*	29,34±1,91*

**Примечание.** \* – p<0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

остеобластов, пролонгирует всасывание кальция и аминокислот в кишечнике, усиливает их включение в костную ткань. Абсолютный дефицит инсулина при СД 1 типа угнетает активность остеобластов, сокращает выработку остеобластами коллагена, необходимого для формирования костного матрикса и его минерализации, потенцирует метаболический ацидоз, который повышает активность остеокластов. Результаты биохимических исследований маркеров костного метаболизма у детей со стажем СД 1 типа старше 5 лет выявили, с одной стороны, разобщение процессов костного ремоделирования в сторону замедления костного метаболизма, с другой – преобладание процессов резорбции при снижении интенсивности костного формирования. Комплекс установленных метаболических нарушений при длительном течении эндокринопатии у детей можно отнести к раннему проявлению поражения костной ткани. Уровень С-концевого тепепептида коллагена I типа, как маркера деградации коллагена I типа и дезорганизации внеклеточного матрикса, в сыворотке крови у детей исследуемых групп представлен в таблице 4.

Прогрессивное нарастание уровня С-концевого тепепептида коллагена I типа, коррелирующее с повышением содержания остеокальцина у детей со стажем СД 1 типа до года и от 1 года до 5 лет, с нашей точки зрения, свидетельствует об акти-

вазии механизмов костного ремоделирования с преобладанием резорбции костной ткани, усилении процессов деградации интерстициального коллагена I типа по мере нарастания клинических проявлений эндокринопатии и структурно-функциональных деструктивных изменений инсулинпродуцирующих β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Существенное уменьшение уровня С-концевого тепепептида коллагена I типа, сопровождающееся понижением содержания остеокальцина у детей с длительностью эндокринопатии более 5 лет, указывает на развитие необратимых дегенеративно-дистрофических изменений в β-островковых клетках поджелудочной железы, снижение во внеклеточном матриксе активных процессов деструкции, сокращение скорости костного обмена, преобладании резорбтивных процессов над процессами костеобразования, а также дефиците формирования «молодой» костной ткани, сочетающимся с нарушением процессов окостенения (оссификации).

#### Заключение

Результаты оценки состояния кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у детей на ранних стадиях развития СД 1 типа, в сравнении со здоровыми детьми, выявили увеличение градиентов соотношения Саобщий/P и Са<sup>2+</sup>/P, активности щелочной

фосфатазы, уровня кальцитонина, остеокальцина, паратгормона, С-концевого телопептида коллагена I типа при снижении содержания кальция (общего, ионизированного) и 25 гидроксивитамина D, что свидетельствует об увеличении скорости ремоделирования костной ткани, коррелирующее с повышением интенсивности костного формирования. На поздних стадиях развития эндокринопатии установлено дальнейшее повышение градиентов соотношения Саобщий/P и Са<sup>2+</sup>/P, уровня кальцитонина при снижении содержания кальция (общего, ионизированного), активности щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратгормона и 25 гидроксивитамина D, С-концевого телопептида коллагена I типа, что указывает на замедление процессов костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции над процессами костеобразования. Уровень показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов на различных стадиях развития эндокринопатии целесообразно учитывать при выборе вариантов патогенетической терапии.

Полученная динамика изменений кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов, при увеличении длительности СД 1 типа у детей, позволяет получить приблизительную картину. Это обусловлено тем, что содержание исследуемых биохимических показателей в организме устанавливается функциональным состоянием почек, всасывающей функцией кишечника, уровнем других биологически активных веществ, а также прочими факторами, комплексное воздействие которых требует проведения дополнительных исследований. При этом депрессия костного метаболизма у детей с продолжительно протекающим СД 1 типа очевидна и бесспорна.

Дети с диабетическим поражением костной ткани челюстных костей, имеющие неудовлетворительные показатели компенсации диабета, специфически реагируют на нарушения инкреторной функции поджелудочной железы. Обусловленная инсулиновой недостаточностью специфика (отсутствие продромального периода, чрезвычайно раннее развитие, скачкообразный характер) поражения тканей пародонта у детей с диагнозом «СД 1 типа» на ранних стадиях развития эндокринопатии проявляется несоответствием объективных клинических симптомов результатам рентгенологических исследований.

У детей, страдающих СД 1 типа, при увеличении длительности эндокринопатии зафиксировано существенное уменьшение минеральной плотности кости ( $Z\text{-score} < -1SD$ ), с преобладанием в структуре костной ткани критериев «в пределах ожидаемой возрастной нормы» и «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы». Статистически значимое снижение минеральной плотности кости у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет свидетельствует об абсолютной инсулиновой недостаточности  $\beta$ -клеток

поджелудочной железы, раннем дебюте эндокринопатии на этапе роста и развития костной ткани, являясь толчком в формировании остеопенического синдрома.

С увеличением стажа и утяжелением степени компенсации СД 1 типа у детей отмечается существенное ухудшение пародонтологического статуса, что обусловлено гормональными сдвигами, расстройствами водно-солевого обмена (электролитного баланса), а также метаболическими нарушениями. Доказано, что при прогрессировании эндокринопатии статистически достоверно уменьшается рентгенологическая плотность, нарушается микроархитектоника костной ткани тела челюстей (увеличение прозрачности костного вещества, истончение костных трабекул, фибрино-волоконная перестройка), усиливаются процессы резорбции костной ткани, снижается высота межальвеолярных перегородок, увеличивается ширина периодонтальной щели.

У детей с диагнозом «СД 1 типа» на поздних стадиях развития эндокринопатии отмечается нарушение метаболизма костной ткани, характеризующееся низким уровнем костного обмена, снижением активности процессов костной резорбции и костеобразования, изменением структуры внеклеточного матрикса, обусловленного нарушением сбалансированного равновесия между процессами синтеза и деградации его белков с развитием необратимых дистрофических изменений в костной ткани. Увеличение продолжительности СД 1 типа, сочетающееся с неудовлетворительным метаболическим контролем, повышает риск развития не только диабетической остеопении, но и других специфических диабетических осложнений.

Для разработки мер профилактики и коррекции нарушений процессов оссификации у детей с СД 1 типа необходимо учитывать методы исследования минерализации скелета и закономерности возрастной физиологии аккумуляции костной массы. Детям с СД 1 типа с целью оценки состояния костной ткани, мониторинга возрастного развития скелета и степени его минерализации, установления индивидуального риска переломов, а также динамического наблюдения за эффективностью лечебно-профилактических мероприятий, целесообразно проводить не только денситометрическое обследование в поясничном отделе позвоночника, но и ортопантомографию.

В рамках первичной профилактики диабетической остеопении всем детям с СД 1 типа, входящим в группу «пациенты с повышенным риском развития остеопороза», необходимо сбалансированное питание с высоким содержанием белков и витаминов, назначение витаминов группы D и его активных метаболитов (остеоксин, остеогенон, кальций-D3-Никомед), обеспечивающих всасывание кальция и фосфора из продуктов питания в тонком кишечнике, а также легкоусвояемых препаратов кальция.

Внедрение алгоритма оценки метаболизма костной ткани, основанного на современных высокотехнологичных лабораторно-рентгенологических методах диагностики состояния костно-мышечной системы, в практическое здравоохранение позволит выявлять патологические изменения на ранних этапах, когда проведение комплексных лечебно-профилактических мероприятий принесёт наибольший эффект и повысит качество жизни детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология: Учебник*. М.: Медицина. 2000; 632 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. *Endokrinologiya: Uchebnik*. M.: Meditsina. 2000; 632 p. (In Russ.)].
2. Быков И.М., Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А., Костюкова Н.Ю., Сторожук А.П., Илджев Д.М. Уровень провоспалительных саливарных цитокинов у детей с аутоиммунным сахарным диабетом в различные фазы компенсации эндокринопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(4): 39-48. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-4-39-48. [Bykov I.M., Ivchenko L.G., Domenyuk D.A., Kostyukova N.Y., Storozhuk A.P., Ilijev D.M. Salivary the level of proinflammatory cytokines in children with autoimmune diabetes mellitus in different phases of compensation endocrinopathy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(4): 39-48. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-39-48.
3. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017; Том XVI; 4(63): 14-19. [Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Clinical and diagnostic significance of the activity of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors in assessing the condition of periodontal tissues in children with type 1 diabetes mellitus. Part I. *Children's dentistry and prevention*. 2017; Vol. XVI; 4 (63): 14-19. (In Russ., English abstract)].
4. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Клиническая оценка костной массы у детей. *Научно-практическая ревматология*. 2005; 1: 79-84. [Shcheplyagina L.A., Moiseeva T.Yu., Kruglova I.V. Clinical assessment of bone mass in children. *Scientific and practical rheumatology*. 2005; 1: 79-84. (In Russ., English abstract)].
5. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Использование показателей реактивности буккального эпителия в качестве маркеров морфофункциональных нарушений у пациентов с зубочелюстной патологией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; (4): 23-32. DOI:10.25207/1608-6228-2016-4-23-32. [Vedeshina E.G., Domenyuk D.A. Buccal epithelium reactivity indicators as markers of morphological and functional impairment in patients with dentoalveolar pathology. *Kubanskij nsuchnyj medicinskij vestnik*. 2016; (4): 23-32. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2016-4-23-32.
6. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г., Ведешина Э.Г. Диагностическое и прогностическое значение кристаллических структур ротовой жидкости у детей с аномалиями окклюзии. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017; Том XXI; 2(61): 9-16. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Ivchenko L.G., Vedeshina E.G. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie kristallicheskih struktur rotovoj zhidkosti u detej s anomaliyami okklyuzii. *Children's dentistry and prevention*. 2017; Том XXI; 2(61): 9-16. (In Russ.)].
7. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть I). *Институт стоматологии*. 2016; 71(2): 74-77. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Improved methods for diagnosing dentoalveolar abnormalities based on functional shifts in oral homeostasis (Part I). *The Dental Institute*. 2016; 71(2): 74-77. (In Russ., English abstract)].
8. Kemmis K. Diabetes and osteoporotic fractures. *Diabetes Educator*. 2005; Vol. 31; 2: 187-196.
9. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21(9): 1414-1431.
10. Дедов И.И., Кураев Т.К., Петеркова В.А. *Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 272 с. [Dedov I.I., Kurayev T.K., Peterkova V.A. *Sakharnyy diabet u detey i podrostkov: Rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media. 2013; 272 p. (In Russ.)].
11. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005; 271 с. [Benevolenskaya L.I., Lesnyak O.M. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lecheniye: Klinicheskiye rekomendatsii*. M.: GEOTAR-Media. 2005; 271 p. (In Russ.)].
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство*. М.: Медицина. 2002; 752 с. [Balabolkin M.I., Klebanova Ye.M., Kreminskaya V.M. *Differentsial'naya diagnostika i lecheniye endokrinnykh zabolevaniy: Rukovodstvo*. M.: Meditsina. 2002; 752 p. (In Russ.)].
13. Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А. Диагностика иммунометаболических расстройств у детей с сахарным диабетом I типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1(2): 73-82. DOI:10.25207/1608-6228-2017-2-73-82. [Ivchenko L.G., Domenyuk D.A. Diagnosis of immunometabolic disorders in children with type I diabetes mellitus. *Kubanskij nsuchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 1(2): 73-82. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2017-2-73-82.
14. Diane L. Chau, Steven V. Edelman. Osteoporosis and diabetes. *Clin. Diabetes*, 2002; Vol. 20; 3: 153-157.
15. Kostolanska J., Jakus V., Barak L. Glycation and lipid peroxidation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with and without diabetic complications. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009; 22(7): 635-643.
16. Kemink S.A. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest*, 2000; 23(5): 295-303.
17. Быков И.М., Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А., Костюкова Н.Ю., Сторожук А.П., Илджев Д.М. Особенности свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; (4): 27-38. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-4-27-38. [Bykov I.M., Ivchenko L.G., Domenyuk D.A., Kostyukova N.Y., Storozhuk A.P., Ilijev D.M. Features of free radical

oxidation and antioxidant protection in children with sugar diabetes of the first type. *Kubanskij nsuchnyj medicinskij vestnik*. 2017; (4): 27-38. (In Russ., English abstract). DOI: DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-4-27-38.

18. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Клинико-диагностическое значение активности матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018; Том XVII; 1(64): 37-46. [Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Clinical and diagnostic significance of the activity of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors in assessing the condition of periodontal tissues in children with type 1 diabetes mellitus. Part II. *Children's dentistry and prevention*. 2018; Vol. XVII; 1(64): 37-46. (In Russ., English abstract)].

19. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I. *Пародонтология*. 2017; Том XXII; 2(83): 53-60. [Gilmiyarova F.N., Davydov B.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Influence of severity of type I diabetes mellitus in children on dental status and immunological, biochemical parameters of blood serum and oral fluid. Part I. *Periodontology*. 2017; Vol. XXII; 2(83): 53-60. (In Russ., English abstract)].

20. Alexopoulou O. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients. *Diabetes Metab*, 2006; Vol. 32; 5: 453-458.

21. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Оптимизация диагностики сахарного диабета I типа у детей по результатам цитоморфологических исследований буккального эпителия и процессов окислительного стресса в ротовой полости. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017; Том XVI; 3(62): 9-18. [Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Optimization of diagnostics of type I diabetes in children according to the results of cytomorphological studies of buccal epithelium and processes of oxidative stress in the oral cavity. *Children's dentistry and prevention*. 2017; Vol. XVI; 3(62): 9-18. (In Russ., English abstract)].

22. Gunczker P. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001; Vol. 14: 525-528.

23. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости.

Часть II. *Пародонтология*. 2017; Том XXII; 3(84): 36-41. [Gilmiyarova F.N., Davydov B.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Influence of severity of type I diabetes mellitus in children on dental status and immunological, biochemical parameters of blood serum and oral fluid. Part II. *Periodontology*. 2017; Vol. XXII; 3(84): 36-41. (In Russ., English abstract)].

24. Доменюк Д.А., Ф.Н. Гильмиярова, Н.И. Быкова. *Метаболические и микробиологические особенности биотопов полости рта у детей с зубочелюстной патологией*. Ставрополь: СтГМУ, 2017. 312 с. [Domenyuk D.A., F.N. Gilmiyarova, N.I. Bykova. *Metabolicheskiye i mikrobiologicheskiye osobennosti biotopov polosti rta u detey s zubochohelyustnoy patologiyey*. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ., 2017. 312 p. (In Russ.)].

25. Karslieva A.G., Domenyuk D.A., Zelensky V.A. Mixed saliva trace element composition in children with dentoalveolar anomalies through apparatus-involved treatment. *Archiv EuroMedica*, 2014; 4(1): 29-35.

26. Доменюк Д.А., Базиков И.А., Гевандова М.Г., Дмитриенко С.В. *Микроэкология полости рта детей с врожденным несращением нёба*. Ставрополь: СтГМУ, 2016. 160 с. [Domenyuk D.A., Bazikov I.A., Gevandova M.G., Dmitrienko S.V. *Mikroekologiya polosti rta detey s vrozhdonnym nesrashcheniyem noba*. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ., 2016. 160 p. (In Russ.)].

27. Некрасова М.Р., Суплотова Л.А. Предикторы развития остеопении при сахарном диабете 1 типа. *Сахарный диабет*. 2006; 1: 58-61. [Nekrasova M.R., Suplotova L.A. Prediktory razvitiya osteopenia pri saharom diabete 1 tipa Saharnij diabet. *Diabetes*. 2006; 1: 58-61. (In Russ.)].

28. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть II). *Институт стоматологии*. 2016; 72(3): 58-60. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Improved methods for diagnosing dentoalveolar abnormalities based on functional shifts in oral homeostasis (Part II). *The Dental Institute*. 2016; 72(3): 58-60. (In Russ., English abstract)].

29. Roe T.F., Mora S., Costin G. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism*, 1991; 40: 967-971.

30. Бельх О.А., Кочеткова Е.А. Состояние кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа. *Остеопороз и остеопатии*. 2005; 1: 12-15. [Belykh O.A., Kochetkova E.A. Condition of bone tissue and calcium – phosphorus exchange in patients with type 1 diabetes mellitus. *Osteoporosis and osteopathy*. 2005; 1: 12-15. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 14.05.2018

Принята в печать / Accepted 09.08.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

**Контактная информация:** Доменюк Дмитрий Анатольевич; тел.: 8(918) 870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

**Corresponding author:** Dmitry A. Domenyuk; tel.: 8(918) 870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru; 310, Mira str., Stavropol, Russia, 355017.