

ГИРШ
ЯНА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
И НАРУШЕНИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург
2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа»

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Олехнович Владимир Мечиславович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Санникова Наталья Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор
Жаков Ярослав Игоревич
доктор медицинских наук, профессор
Малиевский Олег Артурович

Ведущая организация:
ГУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, г. Москва

Защита диссертации состоится «**29**» **июня 2006 г.** в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования
«Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа»

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет относится к одной из важнейших медико-социальных проблем современной медицины (Дедов И.И., 2002). Среди тяжелых хронических заболеваний детского возраста СД I типа занимает третье ранговое место. Из года в год возрастает число детей, заболевших диабетом в младших возрастных группах. Современные технологии лечения диабета позволили в настоящее время значительно увеличить продолжительность жизни больных. В этой связи особую актуальность приобрела проблема раннего появления осложнений диабета со стороны всех органов и систем, которые определяют качество жизни и прогноз у этой категории пациентов (Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., 2002). Возникновение заболевания в детском возрасте приводит к тому, что уже к пубертатному периоду 68% подростков имеют множественные сосудистые осложнения (Касаткина Э.П., 1999). Потеря костных минеральных компонентов и дальнейшие костные изменения признаны хроническими осложнениями СД, ведущими к ограничению объема движений в суставах, повышенному риску переломов, развитию в дальнейшем синдрома диабетической стопы, что многократно повышает экономические затраты на наблюдение и лечение этих пациентов (Мкртумян А.М., 2000; Гурьева И.В., 2001; Pascual J., 1998; Valerio G., 2004).

Связь костных поражений у больных СД с основным заболеванием подтверждается исследованиями, проведенными в популяции детей, страдающих диабетом (Доль С.Э., 2002; Valerio G., 2002; Chau D.L., 2003). Выявлены дистрофические изменения в трубчатых и плоских костях, отмечается отставание костного возраста, нарушение оссификации костей и остеопороз (Ремизов О.В., 1999; Kemink S.A., 2000; Murray J.A., 2005). Тем не менее полный спектр костных изменений, встречающийся у детей при СД I типа, не определен. Отсутствие систематизированных знаний по факторам риска и патогенезу костных поражений у детей при диабете не позволяет выработать достоверные и информативные алгоритмы диагностики этого осложнения, определяющие проведение профилактических и лечебных мероприятий.

Сведения о патогенетических аспектах костной патологии при диабете в детской возрастной группе носят фрагментарный характер и не позволяют создать целостную картину этого осложнения. При недостатке инсулина снижается выработка остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации; уменьшается стимуляция остеобластов, опосредо-

ванная через инсулиноподобные и другие факторы роста (Кисаури А.Г., 1992; Мкртумян А.М., 2000; Brown E.S., 2004). На сегодняшний день доказано, что сама гипергликемия способствует образованию большого количества гликозилированных продуктов, способных значительно усиливать костную резорбцию (Rajaram S., 1997; Dambacher M.A., 2000; Russell-Jones D., 2004). Разноречивы сведения о состоянии кальций-фосфорного обмена при диабете в детском и подростковом возрасте. Во многом это связано с процессами набора костной массы и ростовым скачком в пубертатном периоде на фоне нарушения взаимодействий кальцийрегулирующих и контринсулярных гормонов в организме (Щеплягина Л.А., 2003; Rozadilla A., 2000; Bode B.W., 2002).

Фармакотерапия костных поражений при диабете у детей является сложным вопросом, что связано, с одной стороны, с отсутствием четкой концепции патогенеза, объясняющей многофакторную природу этих изменений, с другой – с недостаточным опытом применения основных групп фармакологических средств для коррекции сниженной минеральной плотности костной ткани в педиатрической практике (Monolagas, S.C., 2000). Наиболее перспективным на настоящий момент является использование патогенетического подхода к коррекции костных изменений, развивающихся при СД 1 типа. Высокая частота развития костных осложнений, их роль в нарушении социальной адаптации детей определяет необходимость выработки ранних диагностических алгоритмов и профилактических мероприятий для предотвращения их дальнейшего прогрессирования и улучшения качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Цель исследования

Установить механизмы формирования, особенности течения и проявления костных осложнений, нарушения кальций-фосфорного обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Задачи исследования

1. Дать характеристику и провести сравнительный анализ заболеваемости СД 1 типа, особенностей течения, развития осложнений у детей и подростков, проживающих на территориях Западной Сибири (север – юг).

2. Установить частоту, клинические варианты костных поражений при СД 1 типа у детей и подростков, их связь с другими осложнениями заболевания, длительностью, степенью компенсации заболевания, уровнем знаний детей, полученных в «Школе диабета».

3. Исследовать механизмы формирования костных осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков. Оценить влияние

полинейропатии на формирование костных осложнений у детей и подростков при сахарном диабете 1 типа.

4. Оценить состояние кальций-фосфорного обмена и процессов костного ремоделирования у детей при сахарном диабете 1 типа.

5. Разработать методы прогнозирования и алгоритм ранней диагностики костных осложнений у детей и подростков при сахарном диабете.

6. Обосновать принципы профилактики и коррекции костных осложнений у детей и подростков при сахарном диабете 1 типа.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ заболеваемости сахарным диабетом 1 типа, особенностей течения, развития осложнений у детей и подростков юга и севера Западной Сибири (Омская область и ХМАО). Показано, что 92,3% детей севера Западной Сибири и 86,2% юга имели неудовлетворительную компенсацию СД, что и определило высокую частоту развития осложнений на указанных территориях: 83,0 и 67,0% соответственно ($U\varphi = 2,8$; $P\varphi = 0,004$).

Впервые в ходе популяционного исследования групп детей с сахарным диабетом 1 типа, проживающих на территориях юга и севера Западной Сибири, установлена частота возникновения костных осложнений, механизмы их формирования, клинические формы, особенности течения, изменения кальций-фосфорного обмена, разработаны схемы профилактики и коррекции костных осложнений.

Выявлены ведущие факторы риска костных поражений при СД у детей: диабетическая периферическая полинейропатия ($ДК = +4,3$) и костная деформация стоп ($ДК = +9,4$) на фоне декомпенсации углеводного обмена ($ДК = +2,3$). Доказано, что существует высокая вероятность развития костных осложнений у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа ($AR = 76\%$, $p < 0,001$).

Впервые установлена связь частоты развития, сроков появлений, клинических форм и особенностей течения костных поражений со временем манифестации диабета, длительностью заболевания, пубертатным периодом, другими осложнениями диабета, эффективностью контроля углеводного обмена, особенностями питания, физической активностью пациентов, качеством их знаний в рамках программы «Школы сахарного диабета». Установлена зависимость качества знаний детей по заболеванию от частоты и тяжести развития у них костных осложнений.

Выделен симптомокомплекс диабетической остеопатии, включающий ограничение подвижности суставов, костную деформацию стоп, снижение костной минеральной плотности у детей и подростков.

Проведена оценка костных поражений в динамике течения заболевания.

Установлены изменения кальций-фосфорного обмена, направленность процессов костного ремоделирования и их гормональная регуляция у детей с СД 1 типа.

Разработаны методы прогнозирования и алгоритм ранней диагностики костных осложнений у детей при сахарном диабете 1 типа.

Доказана эффективность использования α -липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии как предиктора формирования костных осложнений при диабете.

Разработан перечень показаний, определена длительность курсов использования комбинированного препарата кальция и витамина D₃ в комплексе профилактических и лечебных мероприятий у детей с СД 1 типа и доказана его эффективность.

Разработана многоуровневая схема профилактики (первичной, вторичной) и коррекции костных осложнений у детей и подростков с СД 1 типа на основе определения факторов риска развития костных осложнений и балльной оценки состояния костной системы.

Практическая значимость исследования

Разработан качественно новый подход к диагностике костных осложнений при сахарном диабете у детей, с определением тактики ведения этих пациентов как врачами-эндокринологами, так и педиатрами при проведении диспансеризации детей с СД 1 типа.

Динамическая оценка показателей кальций-фосфорного обмена, маркеров костного ремоделирования и гормонов, регулирующих эти процессы, определяет тяжесть и темпы формирования костных осложнений при сахарном диабете в детской возрастной группе.

Использование ультразвуковой сонометрии и электромиографии у детей и подростков с СД 1 типа позволяет выявлять группы риска детей по развитию диабетической остеопатии с целью проведения корригирующих мероприятий на этапах формирования костной патологии для предупреждения дальнейшего прогрессирования этого осложнения.

Доказана эффективность обучения детей в «Школе диабета» для профилактики развития осложнений сахарного диабета. Расширен курс теоретических и практических знаний по развитию, течению и профилактике костных осложнений у детей и подростков.

Научно обоснована целесообразность многоуровневой схемы профилактики как наиболее эффективной в плане развития диабетической остеопатии у детей и подростков.

Применение препаратов кальция и витамина D₃ для профилактики и лечения костных осложнений СД повышает костную минеральную плотность, снижает риск развития синдрома диабетической остеопатии у детей, а при его наличии способствует обратному развитию.

Доказана эффективность использования α-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии как одного из ведущих звеньев в формировании костных осложнений при диабете.

Внедрение разработанной программы ранней диагностики с последующим проведением многоуровневой схемы профилактики и коррекции костных осложнений при сахарном диабете I типа на региональном уровне улучшает качество лечебно-профилактической помощи детям с этим заболеванием.

Внедрение результатов исследования

В практическую работу детских эндокринологов Городского эндокринологического диспансера и Областной детской клинической больницы г. Омска, соматического отделения детского стационара Муниципальной городской больницы, эндокринологического отделения Центральной районной больницы г. Сургута, детских эндокринологов и педиатров лечебных учреждений Ханты-Мансийского автономного округа внедрены:

- скрининговая диагностическая таблица и этапный алгоритм диагностики поражений костной системы у детей и подростков с сахарным диабетом I типа;
- динамическая оценка показателей кальций-фосфорного обмена, маркеров костного ремоделирования, регулирующих гормонов для определения выраженности и темпов развития костных осложнений у детей с СД;
- ультразвуковая денситометрия и электромиография для выявления доклинических форм остеопении и полинейропатии с проведением коррекции на этапах формирования костной патологии с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования и даже обратного развития этих осложнений;
- патогенетический подход к профилактике и лечению костных осложнений сахарного диабета I типа у детей и подростков.

Основные положения работы включены: в лекционный курс и тематику практических занятий для студентов III курса медицинского факультета по патологической физиологии, для студентов на курсах детских болезней и эндокринологии, слушателей отделения постдипломного образования медицинского факультета Сургутского государственного университета, для студентов III, V курсов педиатрического факультета Омской государственной медицинской академии.

Материалы диссертационного исследования включены в методические рекомендации Комитета здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа для эндокринологов и педиатров «Поражение костной ткани при сахарном диабете у детей и подростков (вопросы диагностики и профилактики)» (Ханты-Мансийск-Сургут, 2005).

Результаты научного исследования представлены в учебных пособиях для студентов, ординаторов, врачей-интернов, слушателей факультета постдипломного образования: «Основы лечебного питания у детей» (Омск, 2003); «Вопросы детской эндокринологии» (Омск, 2003; рекомендовано к изданию УМО по медицинскому образованию МЗ РФ, № 98, от 21.03.03); «Остеопороз у детей и подростков» (Сургут, 2005; рекомендовано к изданию УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию МЗ РФ, № 110, от 17.02.05).

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования изложены в 33 публикациях, из них 7 – в журналах, рекомендованных ВАК для изложения основных положений диссертации, а также представлены в докладах на VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2001), IX съезде педиатров России (Москва, 2001), II конференции молодых ученых России с международным участием (Москва, 2001), научно-практической конференции ОмГМА «Фундаментальные науки – практике здравоохранения» (Омск, 2001), Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2002), I Всероссийском конгрессе по остеопорозу (Москва, 2003), Международной конференции «Медикобиологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере» (Сургут, 2004), межрегионарной конференции «Проблемы остеопороза на Севере» (Сургут, 2005), международной научно-практической конференции, посвященной 20-летию Акмолинской областной детской больницы (Кокшетау, Республика Казахстан, 2005), межрегионарной конференции по актуальным вопросам детской эндокринологии (Омск, 2005), межрегиональной VII ежегодной конференции «Современные технологии в медицине» (Нягань, 2005).

Апробация работы состоялась на заседании научного проблемного совета медицинского факультета ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа» 25 ноября 2005 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 382 страницах компьютерного текста (без списка литературы, приложений – на 338 стр.). Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания объемов и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований (главы 3–6), обсуждения результатов (глава 7), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 51 таблицей, 43 рисунками, 3 клиническими примерами. Библиография включает 359 источников, из них 148 отечественных и 211 зарубежных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенности заболеваемости СД 1 типа, состояние углеводного обмена, частота, структура осложнений у детей и подростков на изучаемых территориях Западной Сибири (север – юг) связаны с популяционными, медико-организационными и климатогеографическими факторами регионов.

2. При СД 1 типа формируется синдром диабетической остеопатии, который характеризуется высокой частотой встречаемости, многообразием клинических форм, сочетанием с другими осложнениями диабета. Наиболее характерными вариантами костной патологии у детей являются: ограничение подвижности суставов, снижение костной плотности и костные деформации стоп. Факторы риска диабетической остеопатии: манифестация диабета в возрасте до 5 лет, длительная декомпенсация заболевания, наличие других осложнений, среди которых встречаются периферическая полинейропатия и диабетическая нефропатия, костные деформации стоп, дефицит массы тела, задержка полового развития, низкая осведомленность пациентов о своем заболевании.

3. Особенностью кальций-фосфорного обмена у детей при СД 1 типа является диссоциация процессов костного ремоделирования, проявляющаяся повышенной костной резорбцией на фоне низких темпов костеобразования. Разработанные и верифицированные скрининговые диагностические таблицы определяют вероятность развития костных осложнений у детей с СД 1 типа с определением алгоритма диагностики, профилактики и терапии.

4. Использование комбинированных препаратов кальция и витамина D₃ в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при СД 1 типа позволяет снизить степень риска и темпы развития костных осложнений, нарушения кальций-фосфорного обмена, а также способствует торможению процессов костной резорбции, активации реакций костеобразования, увеличению костной минеральной плотности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнена в двух регионах Западной Сибири (юг – север): на базе медицинского факультета ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа» (ректор – д.м.н., профессор Г.И. Назин; декан – д.м.н., профессор Л.В. Коваленко) на кафедре педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор В.М. Олехнович) и на базе Омской государственной медицинской академии (ректор – д.м.н., профессор А.И. Новиков) на кафедре детских болезней № 1 (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Л.А. Кривцова).

Дизайн представлен четырьмя последовательными этапами работы (рис. 1):

- 1-й этап – популяционное исследование диспансерной группы детей с СД 1 типа, проживающих на указанных территориях (1999–2004 гг.), для оценки распространенности, особенностей течения, клинических осложнений в сравнительном аспекте с использованием данных отчетной документации Главного управления здравоохранения Омской области, Комитета по здравоохранению г. Сургута и диабетологических регистров городов;

- 2-й этап – сравнительное ретроспективное, проспективное обследование 388 детей с СД 1 типа юга и севера Западной Сибири для диагностики осложнений диабета с отбором больных с костными осложнениями;

- 3-й этап – обследование детей с костными осложнениями для определения частоты развития, сроков появления, клинических форм и особенностей течения;

- 4-й этап – определение методов прогнозирования, алгоритма ранней диагностики костных осложнений при СД 1 типа у детей, разработка многоуровневой концепции профилактики и коррекции с оценкой эффективности внедрения.

Диагноз СД 1 типа выставлен на основании диагностических критериев ВОЗ, 1999 г. Обследование проходило с использованием общепринятых клинических и лабораторных методов для больных СД (Национальные стандарты оказания помощи больным СД. М., 2003) с расширенной программой диагностики костной патологии. Разработана и осуществлена компьютерная форма мониторинга детей и подростков с СД 1 типа. Со 2-го этапа дети включались в исследование по факту обращения в стационар или поликлинику при условии обязательного информированного согласия родителей.



Рис. 1. Дизайн исследования

Уровень теоретических и практических знаний детей с СД оценивался методом анкетирования (98 детей). Анализировалась связь уровня знаний детей (балльная оценка), полученных в «Школе диабета», с особенностями течения заболевания, развитием костных осложнений.

Выявление костных деформаций стоп проводилось по шкале деформационного счета с балльной оценкой (Комелягина Е.Ю., 1998). Продольное плоскостопие диагностировали по Фридлянду путем расчета подометрического индекса. Болевой синдром оценивали по 4-балльной шкале (Рожинская Л.Я., 2000). Ограничение подвижности суставов кистей рук определяли сложением ладонных поверхностей кистей при поднятых локтях, образующих прямую линию, с оценкой плотности смыкания суставных поверхностей. Измерение подвижности всех групп суставов и позвоночника проводили в соответствии с системой F.F. Cave, S.M. Roberts (1956). При осмотре стоп определяли наличие гиперкератозов, потертостей, вросших ногтей, сухости, трещин кожи. Для документирования поражения кистей и стоп применяли снятие отпечатков с использованием классификации Бринка – Штаркмана.

Для диагностики периферической сенсомоторной полинейропатии жалобы анализировали с помощью шкал TSS (Total Symptoms Score – общий симптоматический счет, по D. Ziegler) и HCC (нейропатического симптоматического счета) (Сивоус Г.И., 2002; Young M.J., 1993; Kempler Ed.P., 2002). Объективные симптомы нейропатии определяли по диагностической шкале NIS в модификации (Центра диабетической стопы г. Москвы, 1988 г.) для нижних конечностей NIS_{LL} (Neuropathy Impairment Score of lower limbs – объективный невропатический счет). Критерием ДПН считался НДС > 5 баллов (Neurodiab при EASD). Физическое развитие оценивали с использованием центильных таблиц, справочного пособия Шабалова Н.П. (1996), рассчитывали ИМТ и SDS роста. Половое созревание оценивали по классификации Tanner J.M., в модификации Л.Н. Скородок и О.М. Савченко (1984).

Материалом для лабораторных исследований служили сыворотка крови, моча 388 пациентов с СД и 38 детей контрольной группы. В стационаре проводили общеклинические исследования, гликемический профиль, определяли ацетон, диастазу, сахар мочи. При длительности СД более трех лет, у подростков более одного года, двукратно определяли микроальбуминурию в суточной моче (анализатор «Spektrum», Abbott, Германия). Гликированный гемоглобин в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе «Humalyzer-2000» с использованием наборов фирмы «Human» (Германия).

Оценка состояния кальций-фосфорного обмена включала определение общего кальция; неорганического фосфора в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Humalyzer-2000» наборами «Human» (Германия); ионизированного кальция (Ca^{2+}) жидкостно-мембранными электродами на газоанализаторе «CIBA-CORNING». Функция костеобразования оценивалась по уровню щелочной фосфатазы наборами «Diasom» фирмы «Human», Германия (Ермакова И.П., 2001). Костную резорбцию определяли с помощью С-терминального тепопептида коллагена I типа в сыворотке крови (СТх, бета-CrossLaps) радиоиммунометрическим методом наборами «Orion Diagnostica» (Финляндия), экскреции оксипролина в моче (Гапузов В.В., 1990), экскреции кальция по отношению к креатинину по формуле $U\text{Ca}/C\text{кр}$, где $U\text{Ca}$ – концентрация кальция в порции мочи натошак, C – клиренс креатинина на анализаторе «Spectrum» (Abbott, США).

Гормональные исследования выполнены в отделе биохимии Центральной научно-исследовательской лаборатории г. Омска (зав. – д.м.н., Т.И. Долгих; зав. отд. – д.м.н., профессор В.Е. Высокогорский). Уровни паратгормона, кальцитонина и интактного остеокальцина определяли радиоиммунным методом на анализаторе «Roche Elecsys-1010» наборами «Cis Bio International» (Франция): детям контрольной группы – однократно и 80 детям с костными изменениями – четырехкратно на этапах наблюдения. Этим же детям определяли уровни гормонов ЩЖ, половые гормоны иммуноферментным методом реактивами «Алкор-Био» (г. Санкт-Петербург). При отклонениях от возрастных нормативов уровни гормонов определяли повторно после лечения. Всего взято 438 проб крови и выполнено 1839 исследований.

Объем инструментальных исследований включал в себя ЭКГ ($n = 428$), кардиоинтервалографию ($n = 143$) на электрокардиографах «Аксион» (ЭКГ 1Т-04) и «Fucuda FX-326 V», УЗ-исследование органов брюшной полости и малого таза на аппарате «Alloka-2000». Допплерография почек, доплер-ЭхоКГ при помощи УЗ-сканера «Aloka» SSD-870 выполнены 219 детям. 119 детям проводилось УЗИ ЩЖ. 187 – РВГ-исследования в покое и после функциональных проб. 63 детям выполнена ЭМГ на электронейромиографе-01-МБН (Россия). Лазерная доплеровская флоуметрия капилляров кожи кистей и стоп, биомикроскопии сосудов конъюнктивы на щелевой лампе проведены в контрольной и исследуемых группах (61 человек).

Исследования минеральной плотности дистального отдела лучевой кости проводились 42 детям на УЗ-приборе «Omnisense-7000» исходно и после лечения (Sunlight Medical Ltd., Израиль). 24 подросткам МПК исследовали УЗ-сонометрией пяточной кости на костном денситометре «Expert» (Lunar, США), с оценкой по Z-критерию, согласно

рекомендациям ВОЗ, 1994 г. (Насонов Е.Л., 1998; Беневоленская Л.И., 2003; Щеплягина Л.А., 2003), и учетом референтной базы прибора. Проведена оценка эффективности использования препарата кальция и витамина D₃ («Кальций-Д₃ Никомед») у 42 детей с диабетической остеопатией после лечения, через 3 и 6 месяцев после окончания терапии и α -липоевой кислоты («Берлитион») в лечении ДПН ($n = 56$) как одного из звеньев в формировании костных осложнений при СД с использованием показателей снижения абсолютного риска (САР), относительного риска (COP, %), эффективности лечения (ПЭЛ) (Власов В.В., 1998, 2001), отношения шансов (OR), атрибутивного риска (AR) (Кельмансон И.А., 2002).

Статистическую обработку материала осуществляли согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных. Для исследования достоверности различий доли встречающегося явления в двух различных совокупностях использован метод углового преобразования Фишера с определением двустороннего критерия. Достоверность различий в средних тенденциях в независимых выборках внутригруппового анализа определялась критерием U Вилкоксона – Манна – Уитни. Теснота и направленность взаимосвязи между изучаемыми параметрами отражена корреляционно-регрессионным анализом с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка параметрических критериев проводилась путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (δ), ошибки средней (m), t-критерия Стьюдента. Предварительно осуществлялась проверка соответствия каждой совокупности чисел критерию нормальности распределения путем определения коэффициентов асимметрии (A) и эксцесса (E), в случае эксцессивных и асимметричных распределений проводилось преобразование данных при помощи функции гиперболического тангенса.

Характеристика непрерывных переменных: в случае нормального распределения центральное значение признака в выборке представлено в виде среднего (M); характеристика рассеяния в виде 95% доверительного интервала (95% ДИ); в случае отсутствия нормального распределения центральное значение в выборке представлено медианой (Me); характеристика рассеяния – верхним (UQ) и нижним (LQ) квантилями. Сравнение показателей до и после лечения проводилось с использованием t-критерия для зависимых выборок (в случае нормальных распределений признаков) и непараметрического критерия Вилконсона для парных величин (в случае отсутствия нормального распределения). С целью клинического прогнозирования поражений костной ткани у детей с СД 1 типа использована последовательная диагностическая

процедура с определением ДК и информативности признаков ($J(x_j)$) по формуле Кульбака с определением чувствительности, специфичности клинических симптомов и лабораторных показателей. Для уточнения этиологической роли, оценки эффективности лечебно-профилактических воздействий использовались методы эпидемиологической статистики: относительный риск (OR), отношение шансов (OR), атрибутивный риск (AR) и процент атрибутивного риска (И.А. Кельмансон, 2002).

Обработка данных осуществлялась с использованием компьютерной программы «Excel» на персональном компьютере AMD, Athlon-2000 MHz, статистический пакет STATISTICA (версии 6,0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-эпидемиологические особенности СД I типа и его осложнений у детей и подростков Западной Сибири

В соответствии с задачами настоящего научного исследования, анализу подвергнуты эпидемиологические особенности СД I типа у детей, проживающих на разных территориях Западной Сибири. Заболеваемость СД на юге Западной Сибири составила 10,1 на 100 тыс. детского населения в год (средний показатель за 3 года). На севере Западной Сибири – 5,6 случая. Данный показатель в 2 раза ниже, по сравнению с югом Западной Сибири, его можно считать относительно низким для областей России, что связано с влиянием генетических факторов и этнической принадлежностью населения, проживающего на изучаемой территории. Максимальный подъем заболеваемости соответствовал препубертатному и пубертатному периодам и на юге, и на севере Западной Сибири.

Оценка состояния компенсации детей с СД проведена с помощью интегрального показателя состояния углеводного обмена – уровня гликированного гемоглобина. На юге Западной Сибири 68,3% детей имели состояние субкомпенсации при уровне $HbA_{1c} < 7,0\%$. 17,9% детей находились в декомпенсированном состоянии ($HbA_{1c} > 7,0\%$). 13,8% детей показали результаты, соответствующие оптимальным значениям гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} < 6,5\%$). На севере Западной Сибири только 7,7% детей имели показатели углеводного обмена, соответствующие оптимальным значениям компенсированного СД. 60,8% детей находились в состоянии декомпенсации, и у 31,5% пациентов определялась фаза субкомпенсации. Проведенный анализ углеводного обмена показал, что 92,3% детей и подростков, проживающих на севере Западной Сибири, и 86,2% детского населения юга имели неудовлетворительную компенсацию СД, что и определило высокую час-

тоту развития осложнений на указанных территориях: 83,0 и 67,0% соответственно ($U\phi = 2,8$; $P\phi = 0,004$). Структура осложнений СД у детей, проживающих на разных территориях Западной Сибири, не различалась ($p > 0,05$), тем не менее отмечена более высокая частота встречаемости всех видов осложнений диабета и их сочетаний на севере Западной Сибири (рис. 2). Достоверно чаще у детей на севере Сибири встречались: диабетическая нефропатия – 36,9 и 8,1% ($p < 0,001$), костные осложнения – 49,7 и 31,7% ($p < 0,01$), гепатопатия – 21,6 и 6,6% ($p < 0,001$). Выше была распространенность и диабетической полинейропатии – 52,6% по сравнению с 42,6% ($p > 0,05$).

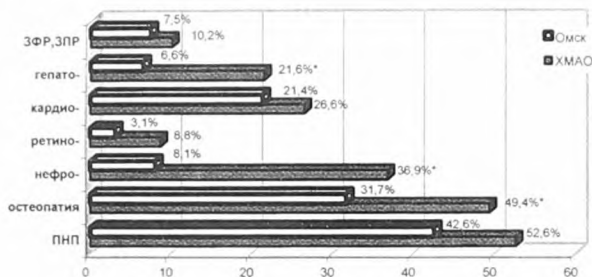


Рис. 2. Сравнительная структура осложнений СД на юге и севере Западной Сибири (в %)

С учетом того, что территории, приравненные к Крайнему Северу, характеризуются комплексом неблагоприятных природно-климатических, антропогенных и социальных факторов, формируется выраженное напряжение систем растущего организма, которое в условиях течения хронического заболевания определяет развитие и прогрессирование осложнений. Недостаточная физическая активность детей в условиях длительной зимы (до 9 месяцев) и низких температур (до -55°), минимальный уровень инсоляции, полигиповитаминоз в течение всего года, качество питьевой воды и воздуха городов, построенных на заболоченных территориях, усугубляют приобретенные нарушения и способствуют формированию новых. В большей степени указанные факторы определяют развитие костных осложнений у детей с СД.

С другой стороны, достижение и поддержание компенсации СД возможно только у хорошо обученных пациентов. В группах детей с СД без осложнений и с множественными осложнениями определены различия в качестве знаний: 82 и 48% соответственно ($P\phi < 0,001$), что

является определяющим в профилактике осложнений. Сравнительный анализ качества знаний детей, проживающих на различных территориях Западной Сибири, в группах с рекордно низким уровнем знаний (38,2%) показал достоверные различия. Качество теоретических и практических знаний составило 43,1% у детей, проживающих на Юге, и 27,7% – на севере ($P < 0,05$), что во многом определило и разницу в частоте осложнений. На большую частоту развития осложнений диабета у детей, проживающих на территории ХМАО, помимо климатогеографических условий, влияют и медико-организационные факторы, способствующие более раннему и быстрому развитию осложнений СД 1 типа.

Особенности костных изменений при СД 1 типа у детей

Все дети, включенные в исследование, были разделены на группы в зависимости от наличия осложнений. Проведен отбор больных с костной патологией для оценки основных механизмов костных изменений, их клинических вариантов, особенностей кальций-фосфорного обмена. Спектр выявленных клинических нарушений 388 больных СД 1 типа и 38 детей контрольной группы представлен в табл. 1.

Выделен симптомокомплекс диабетической остеопатии, включающий ограничение подвижности суставов, костную деформацию стоп, снижение костной минеральной плотности у детей и подростков при СД 1 типа. Ограничение подвижности суставов кистей рук – хайропатия – встречалось в 19,3% случаев, с преобладанием поражения I (49%) и II степеней (32%) по классификации Бринка – Штаркмана. В 84% случаев выявляли поражение метакарпальнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов пятых пальцев кистей рук с кожными изменениями с развитием склеродермоподобного синдрома. Частота хайропатии при СД имела прямую связь с длительностью заболевания: с длительностью диабета до 5 лет выявлялась у 2,7% детей, от 5 до 10 лет – у 21,9%, с увеличением после 10 лет болезни до 48,3% ($r = +0,82$; $p < 0,001$). Наряду с хайропатией, диагностировали ОПС локтевых суставов (2,6%), шейного отдела позвоночника (2,8%), стоп (5,4%) и I-го пальца стопы (6,8%). Длительность СД у детей с костными осложнениями составила $7,1 \pm 2,3$ года, возраст $11,2 \pm 3,4$ года.

Большой интерес представляли клинические варианты костных деформаций стоп (в 58% случаев). Несмотря на то что деформации стоп широко распространены среди здоровых лиц: в контрольной группе составили 17% ($P < 0,001$), в группе впервые выявленного СД – 19% ($P < 0,001$), у больных диабетом они требуют повышенного внимания, поскольку в присутствии периферической полинейропатии многократно повышается риск развития синдрома диабетической стопы (Гурьева И.В., 2003). Визуальный осмор стоп позволяет быстро и эффективно выявить основные варианты костной патологии. Деформации стоп у большинст-

ва больных СД были представлены плоскостопием (18,1%) с подометрическим индексом по Фридлянду в исследуемой группе $23,0 \pm 3,4$, в то время как в контрольной он составил $30,0 \pm 2,7$ ($P_{\Phi} > 0,05$).

Таблица 1

Сравнительный анализ частоты встречаемости костных поражений у детей с СД с осложнениями, без осложнений и контрольной группы

Клинические нарушения	Группа СД с осложнениями, $n = 348$		Группа СД без осложнений, $n = 40$				Контрольная группа, $n = 38$		
	Абс.	%	Абс.	%	U_p , P_{Φ_1}/P_{Φ_2}		Абс.	%	U_p , P_{Φ_1}/P_{Φ_2}
Снижение костной плотности	98	28,2	4	10,0	2,8; 0,002/0,005		2	7,2	3,3; 0,001
ОПС стоп	19	5,4	—	—	2,8; 0,002/0,005		—	—	2,7; 0,003/0,006
ОД 1-го пальца стопы	24	6,8	—	—	3,1; 0,001		—	—	3,0; 0,001/0,002
ОПС кистей рук – хайропатия	67	19,3	1	2,5	3,4; 0,001		1	3,5	3,1; 0,001
ОПС шейного отдела позвоночника	10	2,8	1	2,5	0,1; >0,1/0,92		1	3,5	0,2; 0,014/0,027
ОПС локтевых суставов	9	2,6	—	—	1,93; 0,028/0,057		—	—	0,07; >1,0/0,95
Поражения мягких тканей вокруг суставов	52	14,9	3	7,5	1,4; 0,081/0,16		—	—	4,6; 0,001
Диабетическая стопа	2	0,6	—	—	0,9; >0,1/>1,0		—	—	0,9; >0,1/>1,0
Вывихи	64	18,3	4	10,0	1,4; 0,081/0,16		3	7,8	1,8; 0,036/0,072
Патологические переломы	23	6,6	2	5,0	0,4; >0,1/0,69		2	5,2	0,4; >0,1/0,69
Гиперкератозы	31	8,9	3	7,5	0,3; >0,1/0,76		2	5,2	0,85; >0,1/0,065
Отставание «костного» возраста	29	8,3	1	2,5	1,6; 0,055/0,12		—	—	3,4; 0,001
Гипермобильность суставов	84	24,1	4	10,0	2,25; 0,012/0,024		4	10,5	2,2; 0,013/0,028
Hallus valgus	25	7,1	2	5,0	0,5; >0,1/>1,0		1	2,6	1,3; 0,002/0,02
Плоскостопие	63	18,1	6	15,0	0,5; >0,1/>1,0		4	10,0	1,3; 0,002/0,02
Деформации пальцев стопы	11	3,1	—	—	2,0; 0,022/0,045		—	—	2,0; 0,097/0,045

Примечание: U_p – аргумент нормального распределения; P_{Φ_1} – для одностороннего критерия; P_{Φ_2} – для двустороннего критерия.

Вальгусная деформация стоп диагностирована у 7,1% исследуемой группы, в сравнении с 2,6% детей в контрольной ($P_f < 0,05$) и 5,0% в группе СД без осложнений. Следует учитывать наследственную предрасположенность к деформациям стоп и сроки появления этих деформаций у членов семьи.

В 6 раз чаще, чем в группах сравнения, у детей с СД и костными поражениями встречались гиперкератозы (8,9%). Наиболее характерными областями поражения были проекции головок плюсневых костей (2–5) (31,0%), область головки 1-й плюсневой кости (28,0%), верхушки 2-го и 3-го пальцев (24,0%), тыл межфаланговых суставов 2-го и 3-го пальцев (16,0%) – зоны повышенной биомеханической нагрузки. В зависимости от коэффициента ортопедической патологии стоп (Комедягина Е.Ю., 1998) подростки были распределены следующим образом: из 58,0% детей с патологией стоп 1 балл имели 58,1% детей, 2 балла – 38,1% и 3 балла – 7,2% подростков. При измерении угла дорсифлексии в 1-м плюснефаланговом суставе сокращение угла тыльного сгибания первого пальца стопы менее 40° диагностировано у 6,8% подростков. ОП голеностопного сустава – у 5,4% детей основной группы (см. табл. 1), при отсутствии таких изменений в контрольной и группе с впервые выявленным СД ($P_f < 0,05$). Гипермобильность суставов (24,1%), большая вытопка стопы, костно-хрящевые дисплазии, мышечная гипотония способствуют развитию костных осложнений при диабете. В 8,3% случаев диагностировали задержку костного возраста по отношению к паспортному. 9,0% детей с началом заболевания до 3–5 лет имели максимальную задержку роста ($SDS < -2,0$). При манифестации СД в возрасте старше 10 лет у детей не отмечалась достоверная задержка ростовых показателей, несмотря на наличие костных поражений.

При СД 1 типа происходит прогрессивное снижение костной массы с изменением ее архитектоники, следствием чего являются переломы (Чечурин Р.Е., 1999; Мкртумян А.М., 2000; Leidig-Bruckner G., 2001; Inzerillo A.M., 2004; Parada-Turska J., 2005). Снижение костной плотности достоверно чаще выявлялось у подростков исследуемой группы – 28,2%, в сравнении с 7,2% в группе контроля и 10,0% в группе детей без осложнений СД ($P_f < 0,001$). Клинические проявления и жалобы детей при этом были неспецифичны: астенические жалобы, болевой синдром в спине (26% детей).

Учитывая, что снижение МПК длительное время протекает бессимптомно, ключевыми в диагностике снижения костной плотности были инструментальные методы исследования. Проведена оценка МПК методом УЗ-сонометрии 42 детям в дистальной отделе лучевой кости и 24 подросткам в пяточной кости. По данным обследования, у 85,8%

детей, составляющих группу пациентов с СД и костными изменениями, было отмечено снижение МПК. В 31,0% случаев было диагностировано снижение минеральной плотности, соответствующее $Z = -1$ (рис. 3). 33,3% подростков показали снижение минеральной плотности при $Z < -1,0$ – $-2,0$ и 21,4% детей имели значимые отклонения МПК от возрастных нормативов ($Z < -2,0$). При СД 1 типа с множественными осложнениями, среди которых выделены костные поражения, снижение МПК диагностировали в 2,2 раза чаще, чем у лиц контрольной группы аналогичного возраста и пола. При анализе МПК в группе диабета была выявлена достоверная отрицательная корреляция Z -критерия с длительностью заболевания ($r = -0,3$; $p < 0,05$), выраженностью костных изменений у детей ($r = -0,47$; $p < 0,01$), положительная корреляция Z -критерия со степенью компенсации диабета ($r = +0,76$; $p < 0,001$). Не определялась зависимость МПК от дозы инсулина и выраженностью других осложнений диабета.

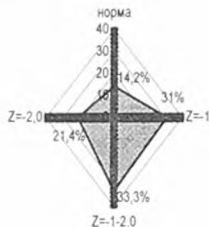


Рис. 3. Изменение МПК у детей с диабетом и костными изменениями

По результатам клинического, рентгенологического и денситометрического методов исследования костной системы у подростков с СД выделены три степени диабетической остеопатии (Мкртумян А.М., 2000; Pascual J., 1998). Диабетическая остеопатия 1-й степени диагностирована у 36% детей без характерных клинически симптомов, рентгенологических изменений, при проведении денситометрического исследования. 45% подростков составили группу с диабетической остеопатией 2-й степени. При многообразии симптомов их объединили в две группы: симптомы, сопровождающие гипокальциемию (судороги, парестезии, боли в мышцах) и симптомы поражения кости (боли в костях, нарушение осанки, переломы в анамнезе). Рентгенологическое исследование определяло признаки умеренного снижения МПК стоп и кистей.

Z-критерий = $-1,0$ от нормы по возрасту и полу. 19% детей были отнесены в группу диабетической остеопатии 3-й степени, с костно-суставными деформациями (гиперкератозы, натоптыши, плоскостопие, вальгусная деформация, ОПС пальцев стоп и кистей). При рентгенологическом исследовании кистей выявили утолщения мягких тканей в области межфаланговых суставов, остеопороз костных структур. Денситометрическое исследование показало снижение МПК ($Z < -1,0$). Таким образом, у детей с СД 1 типа диагностированы все три стадии диабетической остеопатии. Первые костные изменения при СД развиваются не в осевом, а в периферическом скелете. В этой связи на первый план выходят клинические проявления патологии кистей рук и стоп. Рентгенологические изменения выявлены у 19% детей, что определяет необходимость использования более ранних диагностических маркеров снижения МПК.

В 91% случаев дети с СД и костными проявлениями имели другие осложнения диабета. В 74% случаев костные осложнения сочетались с периферической полинейропатией, в 51% случаев – с диабетической нефропатией. Сочетание сниженной костной плотности с другими костными изменениями (ОПС, патология стоп) встречалось в 89% случаев.

Проведение популяционного анализа частоты костных осложнений у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на изучаемых территориях Западной Сибири позволило рассчитать показатели ассоциации между изучаемым воздействием (сахарный диабет 1 типа) и эффектом (костные осложнения). Показатель относительного риска (RR) свидетельствовал, что риск развития костных осложнений в группе детей и подростков с СД 1 типа в 4,3 раза выше [95% ДИ 0,63–11,23], чем в группе детей без этого заболевания. Отношение шансов (OR) составило 7,3 к 1 [95% ДИ 0,83–27,17]. Показатель атрибутивного риска (AR) определил, что риск развития костных осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа составляет 76% ($p < 0,001$).

Факторы риска развития костных осложнений у детей с СД 1 типа

Определение механизмов формирования и факторов риска развития костных поражений у детей с СД 1 типа имело первоочередное значение для нашего исследования. Больные диабетом с костными нарушениями – пациенты с неудовлетворительным гликемическим контролем (Rosenstock J., 2004). Уровень гликированного гемоглобина в группе детей со сниженной МПК составил $10,2 \pm 2,7\%$, что достоверно различалось с группой сравнения ($HbA1c = 6,9\%$) и контрольной группой ($HbA1c = 5,8\%$; $p < 0,05$).

Установлена связь костных поражений с диабетической полинейропатией: с увеличением тяжести ДПН – I, 2а, 2б стадии – возрастала степень выраженности синдрома ОПС от I до IV ($r = +0,47$; $p < 0,01$). Полинейропатия выявлена у 47,0% детей и подростков, включенных в исследование с субклиническими (1А – 32,4% и 1Б – 44,6%) и начальной клинической (2А – 23,2%) стадиями. Тяжесть ДПН определялась длительностью диабета ($r = +0,321$; $p < 0,01$) и уровнем гликированного гемоглобина ($r = +0,631$; $p < 0,01$). Использование шкал субъективной оценки TSS и HCC жалоб пациентов, ассоциированных с полинейропатией, показало достижение диагностического порога у 37,0% детей и подростков. Нарушение температурной чувствительности диагностировано в 91,0% случаев, тактильной – у 67,0% детей, болевой – у 54,0% подростков, вибрационной – в 43,0% случаев. При исследовании ахиллова рефлекса выявлены нарушения в 19,0% случаев с одной стороны и в 7,0% случаев с двух сторон. При оценке всех видов чувствительности у детей в 27,0% случаев диагностированы двухсторонние нарушения чувствительности.

Диагноз ДПН был выставлен 53 детям из 63 обследованных при проведении ЭМГ (84,0%). Изменение показателей со стороны верхних конечностей было получено у 12,6% больных, нижних конечностей – у 92,3%. В большей степени страдали чувствительные порции *n. tibialis* и *n. suralis* со снижением амплитуды ПД-нерва (44,0%), скорости распространения возбуждения (в 51,0% случаев) и увеличением терминальной латентности (38,0%), что отражает процессы сегментарной демиелинизации. При стимуляции моторного нерва снижалась амплитуда М-ответа в 31,0% случаев. Корреляционно-регрессионный анализ шкалы NIS_{LL} и показателей ЭМГ определил обратную корреляцию ($r = -0,31$; $p < 0,05$) баллов.

Интенсивность кровообращения в нижних конечностях, по данным РВГ в покое, в группах 1А и 1Б соответствовала нижней границе здоровых детей, во 2А группе была ниже контрольных значений на 12–29% ($p < 0,05$). На фоне физической нагрузки максимальное снижение кровотока (на 31%; $p < 0,05$) в нижних конечностях за счет дисбаланса сосудистого тонуса зарегистрировано во 2А группе. В 1Б группе изменения были умеренно выражены с ухудшением кровообращения в голених и стопах за счет повышенного тонуса сосудов. 1А группа характеризовалась стабильными показателями, однако в 11% были зафиксированы случаи повышения пульсового давления ($p > 0,05$). Выявлена прямая связь нарушений кровотока в нижних конечностях с тяжестью ДПН ($r = +0,427$; $p < 0,01$) и костными деформациями стоп ($r = +0,381$; $p < 0,05$).

Изучение индекса капиллярного кровотока по результатам доплеровской флоуметрии показало функциональную гетерогенность микроциркуляторного русла пациентов с СД. Выявлены: функции вазоконстрикции (ИКК = $14,7 \pm 1,4$), дилатации (ИКК = $19,7 \pm 2,1$) и реактивный гиперемический ответ (ИКК = $63,7 \pm 3,8$) кистей; функции вазоконстрикции (ИКК = $17,9 \pm 2,4$), дилатации (ИКК = $29,7 \pm 2,6$) и реактивный гиперемический ответ (ИКК = $78,3 \pm 2,5$) стоп. Изменение капиллярного кровотока явились неблагоприятным прогностическим признаком формирования костной патологии (рис. 4).

Все пациенты с СД и костными изменениями были в возрасте $13,3 \pm 2,7$ года. Дебют диабета до 5 лет привел к тому, что 28% детей вступили в пубертатный период на $2,2 \pm 0,7$ года позже, чем в контрольной группе, а 13% детей имели задержку полового развития. Недостаток половых гормонов способствовал недостаточному набору костной массы. ИМТ в группе подростков со сниженной МПК был достоверно ниже контрольной группы. 13% детей имели дефицит массы тела, что является фактором риска низкой МПК (Lindsay R., 1998).

Установленным фактором риска снижения костной плотности является гиподинамия (Беневоленская, Л.И., 2000; Оганов, В.С., 1998). Условия жизни в холодном климате ограничивают физическую активность детей, результатом чего является низкая мышечная масса, изменение осанки, нарастание болевого синдрома, развитие функциональных нарушений. 88% всех детей с СД имели низкую физическую активность как фактор, способствующий недостаточному набору пиковой костной массы (рис. 4). 24 подростка со сниженной МПК были разделены на две группы в зависимости от интенсивности физических нагрузок. В группе детей с минимальной физической активностью ($n = 17$) показатели МПК были в 1,2 раза ниже, чем в группе детей ($n = 7$), имеющих физическую нагрузку. Установлена прямая зависимость физической активности детей и минерального костного обеспечения ($r = 0,37$; $p < 0,05$).

Оценка рациона питания подростков, имеющих сниженную МПК, по данным анкетирования, показала низкое потребление кальцийсодержащих продуктов. При норме потребления кальция 1500 мг в сутки 56% подростков исследуемой группы получали не более 650 мг, 41% детей – 850 мг и только 3% потребляли около 1000 мг кальция в сутки. Обязательным условием адекватной абсорбции кальция является обеспеченность организма витаминами. Проживание на 55–60° северной широты в условиях длительной зимы, с периодом УФ-голодания около 150 дней приводит к ограничению инсоляции, недостаточному поступлению и активности витамина D в организме (рис. 4).

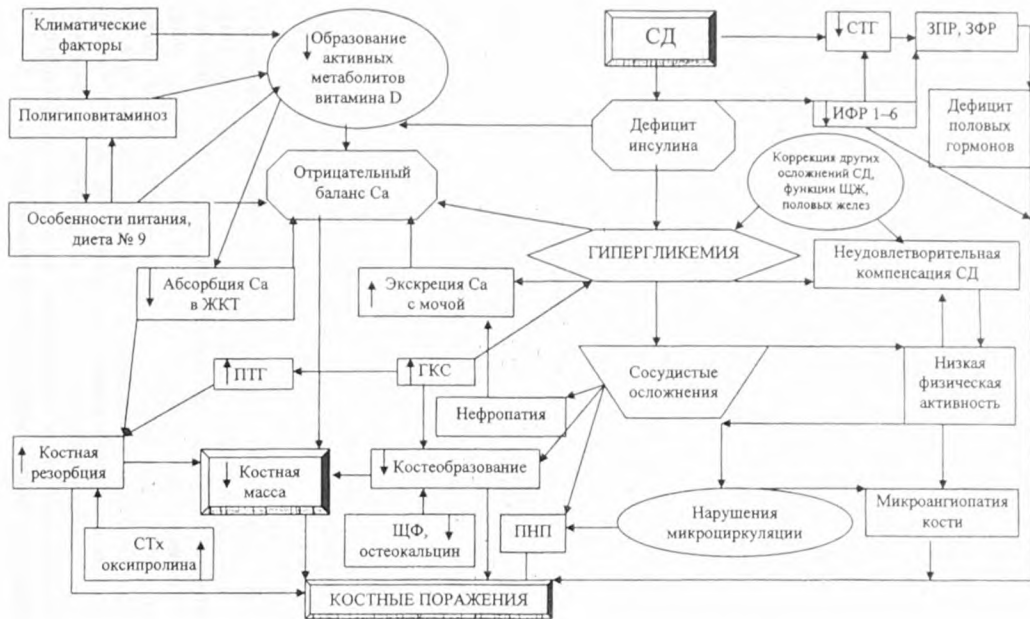


Рис. 4. Механизм костных осложнений при сахарном диабете 1 типа

При изучении факторов риска костных осложнений при СД особое внимание уделено анализу знаний, полученных в «Школе диабета». Качество знаний детей всех групп составило 57,0%. Качество знаний детей, не обучавшихся повторно более года, оказалось значительно ниже, чем у тех, кто прошел цикл перед анкетированием (38,2 и 81,6% соответственно, $P_f < 0,001$).

Данная зависимость установлена на основании корреляционно-регрессионного анализа ($r = +0,31$; $p < 0,05$). Получены достоверные различия в качестве знаний детей с осложнениями СД и детей без осложнений при одинаковой длительности заболевания (48 и 82% соответственно; $P_f < 0,001$). По всей видимости, качество знаний ребенка по заболеванию имеет большое значение для предупреждения развития у него осложнений. Выявлена тесная прямая связь между качеством знаний и числом циклов обучения, позитивным настроем ребенка на обучение ($r = +0,77$ и $r = +0,71$ соответственно; $p < 0,001$). Отрицательная связь установлена между качеством знаний и развитием осложнений СД ($r = -0,37$; $p < 0,01$), отсутствием мотивации к обучению ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Не установлена связь между качеством знаний и длительностью диабета ($r = +0,13$; $p > 0,05$). Таким образом, не длительность болезни, а умение ребенка управлять ею является определяющим для развития осложнений (рис. 5). Детям требуются повторные циклы обучения не реже одного-двух раз в год с практическими занятиями один раз в 6 месяцев.



————— положительная связь; - - - - - отрицательная связь

Рис. 5. Корреляция качества знаний детей и подростков с СД по заболеванию с длительностью болезни, числом обучений в «Школе диабета», наличием осложнений, настроем на обучение

Выделены основные факторы риска развития костной патологии у детей с СД I типа: хроническая декомпенсация; манифестация диабета в возрасте 3–5 лет и длительность более 5 лет; задержка полового развития; низкие показатели физического развития ($\text{ИМТ} < 25$); гиподинамия; недостаток кальция в пище (600 мг в сутки); недостаток инсулина; костные деформации стоп; другие осложнения СД, диабетическая полинейропатия; дисплазия соединительной ткани; низкий уровень знаний детей по своему заболеванию.

Роль маркеров костного ремоделирования в формировании костной патологии при СД I типа у детей и подростков

Весь объем исследований был разделен на несколько составляющих: оценка состояния кальций-фосфорного обмена, определение маркеров костеобразования и костной резорбции, уровень кальцийрегулирующих гормонов. Сравнительный анализ проведен между четырьмя группами пациентов: I группа – дети с СД, сниженной МПК и костными изменениями в различных клинических формах ($n = 68$), II группа – пациенты, имеющие другие диабетические осложнения ($n = 43$), III группа – дети с СД без осложнений ($n = 39$) и контрольная группа детей ($n = 38$).

В группе без осложнений СД (III группа) показатели кальций-фосфорного обмена практически не отличались от контрольной. Наиболее значимые различия были характерны для детей с множественными осложнениями (группы I и II). Средние значения уровня общего кальция в сыворотке крови в основной группе (I) составили $2,13\text{--}2,30$ ммоль/л, что было достоверно ниже этого показателя в группе контроля ($2,50$ ммоль/л; $p < 0,001$) и в группе детей без СД ($2,41$ ммоль/л; $p < 0,001$).

В ходе исследований I группа, представляющая наибольший интерес, оказалась неоднородной по своим показателям, в связи с чем она была разделена на две подгруппы (табл. 2). В результате проведенного анализа состава подгрупп было выяснено, что дети имели различную длительность заболевания, несмотря на общность костных проявлений. В 1-й подгруппе дети имели большую выраженность костных изменений и продолжительность сахарного диабета по сравнению со 2-й подгруппой исследуемой группы ($7,3 \pm 1,1$ и $3,4 \pm 1,2$ года соответственно). У детей этой подгруппы уровни общего и ионизированного кальция были снижены до $2,13 \pm 0,034$ и $0,97 \pm 0,016$ ммоль/л и достоверно отличались от соответствующих значений во всех сравниваемых группах. Во 2-й подгруппе уровни общего ($2,30 \pm 0,018$ ммоль/л) и ионизированного кальция ($1,15 \pm 0,011$ ммоль/л) были достоверно выше по сравнению с 1-й подгруппой этой же группы ($p < 0,001$). Уровень неорганиче-

ского фосфора во всех исследуемых группах не выходил за рамки, определенные нормативными показателями, не являясь диагностически значимым.

Таблица 2

Показатели кальций-фосфорного обмена
и маркеры костного ремоделирования ($M \pm m$)

Показатели	Группы пациентов с СД				
	I гр., $n = 68$		II гр., $n = 43$	III гр., $n = 39$	Конт- роль, $n = 38$
	I подгр., $n = 31$	2 подгр., $n = 37$			
Са общий, 2,2–2,5 ммоль/л	2,03±0,034 *^▲	2,20±0,018 *▲	2,12±0,04 *▲	2,31±0,041	2,43±0,026
Са ионизир., 1,12–1,23 ммоль/л	0,97±0,016 *^+▲	1,15±0,011+	1,1±0,014 *▲	1,19±0,024	1,21±0,026
Р неорг., 1,45–1,78 ммоль/л	1,91±0,051 *^▲	1,6±0,044+▲	1,8±0,037	1,76±0,034	1,6±0,042
Общая ЩФ, 107–500 ЕД/л	292±17,7 *^▲	681±19,5*+	248±18,1 *▲	548±21,06*	378±11,3
Са/Кр мочи, 0,3–0,4 ммоль/ммоль	0,64±0,03 *^+▲	0,39±0,002	0,52±0,05	0,41±0,004	0,37±0,02
Остеокальцин, 15–46 нг/мл	15,4 ±1,09 *^▲	36,3±1,12 *+▲	18,5±1,37 *▲	22,4±1,8	19,9±0,71
Оксипролин мочи, 0 ед.	+4*^+▲	+1*	+2*	0	0
СТх, 0,104–0,582 нг/мл	0,62±0,07*	0,57±0,08*	0,54±0,05*	0,43±0,04*	0,21±0,03
Паратормон, 11–52 пг/мл	17,56±1,21 *+^▲	68,13±2,78 *+^▲	18,6±1,02 *▲	22,7±1,3	26,1±2,30
Кальцитрин, 0–10 пг/мл	12,9±1,04 *+^▲	1,31±0,53 *+▲	10,8±0,87 *▲	5,9±0,36	4,8±0,74

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий с контролем; + $p < 0,05$ – достоверность различий со II группой; ▲ $p < 0,05$ – достоверность различий с III группой; ^ $p < 0,05$ – достоверность различий 1-й и 2-й подгрупп I группы.

В числе маркеров костного метаболизма различают маркеры формирования и резорбции кости. Показательным маркером костеобразования является остеокальцин (Ермакова И.П., 1998; Inzerillo A.M.,

2004). В нашем исследовании средние значения интактного ОК во всех группах не выходили за пределы нормы. Однако обе подгруппы исследуемой группы имели разнонаправленные и достоверные различия с контролем. В 1-й подгруппе уровень остеокальцина крови находился на минимальной границе нормативных показателей — $15,4 \pm 1,09$ нг/мл ($p < 0,001$); 2-я подгруппа характеризовалась высоким значением остеокальцина — $36,3 \pm 1,12$ нг/мл ($p < 0,001$), что свидетельствует об интенсивности реакций костеобразования. Содержание щелочной фосфатазы в исследовании изменялось однонаправленно с остеокальцином. У детей 1-й подгруппы исследуемой группы значения фермента были низкими — $292,0 \pm 17,7$ ЕД/л и достоверно отличались от показателей 2-й подгруппы — $681 \pm 19,5$ ЕД/л ($p < 0,001$). Такими же низкими были значения ЩФ и в группе детей с множественными осложнениями СД ($248,0 \pm 18,1$ ЕД/л), что свидетельствует о снижении активности костного обмена в этих группах. В начальном периоде заболевания возрастает скорость ремоделирования кости на фоне лучшей компенсации диабета и, соответственно, адекватных метаболических процессов. Уменьшение активности ЩФ и уровня ОК может служить индикатором снижения интенсивности костного формирования.

Активность резорбции костной ткани определялась с помощью экскреции Са с мочой по отношению к экскреции креатинина, оксипролина мочи и наиболее информативного маркера — С-терминального телопептида (Долгов В.В., 2000; Olmos J.M., 1994). Установлено, что во всех группах больных значения СТх были достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Самая высокая потеря СТх определялась в 1-й подгруппе исследуемой группы, она практически в 3 раза превышала контрольный уровень ($0,62 \pm 0,07$ и $0,21 \pm 0,03$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Установлена прямая положительная связь уровня СТх в 1-й подгруппе детей с СД и костных изменений и длительности диабета ($r = +0,8$; $p < 0,001$), клинических проявлений костной патологии: ограничение подвижности суставов и патология стоп ($r = +0,68$; $p < 0,01$ и $r = +0,41$; $p < 0,01$ соответственно). Высокий уровень корреляции выявлен у детей с переломами конечностей в анамнезе (7,8%) и уровнем С-терминального телопептида ($r = +0,88$; $p < 0,001$).

В 1-й подгруппе детей были выявлены и самые высокие потери оксипролина ($+4$; $p < 0,001$), что связано с массивной деградацией проколлагеновых пептидов и высвобождением белка в кровоток с последующим выделением с мочой. Экскреция Са с мочой по отношению к экскреции креатинина была увеличена во всех исследуемых группах, с превышением практически в 2 раза контрольных значений в 1-й подгруппе I группы. При СД на фоне гипергликемии и выраженного осмо-

тического диуреза нарушается реабсорбция Са и Р в почечных канальцах с появлением гиперкальциурии и фосфатурии и развитием отрицательного баланса кальция. Установлена положительная корреляция между показателями глюкозурии и кальциурии ($r = +0,28$; $p < 0,05$). Экскреция Са/Кр возрастала с увеличением длительности заболевания ($r = +0,47$; $p < 0,01$). Обращает на себя внимание и тесная зависимость экскреции Са/Кр с выраженностью костных проявлений в основной группе ($r = +0,63$; $p < 0,01$). Таким образом, особенностями костного метаболизма является высокая костная резорбция, возрастающая с ухудшением метаболического контроля диабета.

Регуляция костного ремоделирования определяется множеством факторов. Установлено, что уровень ПТГ в группе детей без осложнений СД (III группа) достоверно не отличался от контрольного, что свидетельствовало об относительно сохранной гормональной регуляции обмена на начальных этапах болезни (см. табл. 2). Что же касается детей с длительно текущим СД, то в I и II группах значения ПТГ имели достоверные отличия от контрольных ($p < 0,001$). У детей 2-й подгруппы, имеющих значения общего и ионизированного Ca^{2+} в пределах нормы, уровень ПТГ был высоким и составил $68,13 \pm 2,78$ пг/мл, что можно рассматривать, как компенсаторный гиперпаратиреоз, определяющий поддержание уровней кальция в сыворотке крови. У детей 1-й подгруппы основной группы концентрация гормона составила $17,56 \pm 1,21$ пг/мл, что было достоверно ниже, чем во 2-й подгруппе детей ($p < 0,001$) при соответственно низком уровне Са и Ca^{2+} сыворотки крови. В данном случае имела место недостаточная ответная реакция ПТГ на гипокальцемию либо фазовое нарушение его секреции. Содержание второго регулирующего гормона кальцитонина во всех исследуемых группах не выходило за пределы контрольных (см. табл. 2) при большом диапазоне колебаний этого показателя. Две подгруппы основной группы характеризовались достоверными межгрупповыми различиями значений КТ ($12,9 \pm 1,04$ и $1,31 \pm 0,53$, соответственно; $p < 0,001$). С увеличением длительности СД и его декомпенсации уровень КТ возрастал. В детской возрастной группе нельзя говорить об односторонних изменениях гормонов сыворотки крови и стабильной гормональной регуляции при диабете.

Установлены связи между лабораторными показателями и минеральной костной плотностью. Получена достоверная прямая положительная корреляция уровня остеокальцина с МПК ($r = +0,34$; $p < 0,05$) и отрицательная МПК со значениями СТх ($r = -0,71$; $p < 0,001$) и экскрецией Са/Кр мочи ($r = -0,41$; $p < 0,01$). Не выявлена связь МПК с уровнем ПТГ ($r = -0,19$; $p = 0,2$). Проведенный анализ свидетельствует о

диссоциации процессов костного ремоделирования в виде низких темпов костеобразования и высокой степени костной резорбции, опосредованных хронической гипергликемией и дисбалансом гормональной регуляции обмена. В начальном периоде диабета возростала скорость ремоделирования кости, в дальнейшем интенсивность костного формирования снижалась, с постепенным преобладанием процессов костной резорбции.

Методы прогнозирования и алгоритм ранней диагностики костных осложнений при СД 1 типа у детей

Для прогнозирования костных осложнений при СД 1 типа у детей и подростков использована последовательная диагностическая процедура. Установлено, что среди всех клинико-анамнестических признаков наиболее информативными (табл. 3) по развитию костных изменений при диабете являются: манифестация заболевания до 5 лет (ДК = +5,0), диабетическая полинейропатия (ДК = +4,3), задержка полового развития (ДК = +6,9) и костные деформации стоп (ДК = +9,4).

Меньшую информативность имели такие признаки, как неудовлетворительная компенсация СД (ДК = +2,3), недостаток кальция в пищевом рационе (ДК = +2,7) и низкая физическая активность (ДК = +2,0). Наибольший прогностический интерес представлял не отдельный фактор риска, а сочетание нескольких факторов, которое ведет к возрастанию их диагностической ценности. Повышение прогностической ценности развития костных изменений у детей с СД достигнуто за счет определения информативности биохимических маркеров костного ремоделирования. Наибольшей информативностью обладали: снижение уровня ионизированного кальция (ДК = +7,7), повышение С-терминального тепептида (ДК = +6,8), повышение выделения оксипролина с мочой (ДК = +6,1) и изменения уровня остеокальцина сыворотки крови (ДК = +5,5). Самым информативным биохимическим маркером костной резорбции, определяющим костные изменения, стал С-терминальный тепептид.

Установлена высокая диагностическая ценность для следующих маркеров: низкий уровень ионизированного кальция (Se = 78%, Sp = 79%, PVP = 86%, PVN = 67%, DE = 79%), высокая экскреция кальция по отношению к креатинину мочи (Se = 72%, Sp = 74%, PVP = 83%, PVN = 60%, DE = 72%), повышение С-терминального тепептида (Se = 89%, Sp = 84%, PVP = 91%, PVN = 83%, DE = 87%).

Таблица 3

Прогнозирование костных осложнений у детей с СД 1 типа

Признак	Наличие/отсутствие	Баллы
1. Неудовлетворительная компенсация СД (HbA1c > 7,5%)	Есть	+2,3
	Нет	-0,31
2. Манифестация диабета в возрасте до 5 лет	Есть	+5,0
	Нет	-4,0
3. Диабетическая полинейропатия	Есть	+4,3
	Нет	-5,8
4. Задержка физического развития	Есть	+3,6
	Нет	-2,9
5. Задержка полового развития	Есть	+6,9
	Нет	-0,6
6. Низкая физическая активность	Есть	+2,0
	Нет	-4,4
7. Костные деформации стоп	Есть	+9,4
	Нет	-3,9
8. Снижение Са ионизир., ммоль/л	Есть	+7,7
	Нет	-4,9
9. Повышение/снижение общей ЩФ, ЕД/л	Есть	+4,4
	Нет	-2,8
10. Повышение экскреции Са/Кр мочи, ммоль/ммоль	Есть	+3,6
	Нет	-2,9
11. Повышение/снижение остеокальцина, нг/мл	Есть	+5,5
	Нет	-1,5
12. Повышение СТх, пг/мл	Есть	+6,8
	Нет	-6,7

По результатам изучения прогностической ценности, информационных характеристик клинико-анамнестических и лабораторных показателей разработана итоговая диагностическая таблица, рекомендуемая для скринингового обследования детей с СД 1 типа с целью установления вероятности развития у них костных изменений (см. табл. 3). При суммировании диагностических коэффициентов и достижении порога (+13) выносится заключение, что с вероятностью 95% у ребенка с диабетом будут иметь место костные осложнения. Порог (-13) определял относительную устойчивость индивидуума к развитию костных изменений на фоне течения СД.

Разработанная балльная оценка прогноза развития костных изменений апробирована у 67 детей с СД 1 типа. Результаты апробации

показали высокую чувствительность ($Se = 87,3\%$), специфичность ($Sp = 81,1\%$), прогностическую ценность положительного ($PVP = 79,8\%$) и отрицательного ($PVN = 91,0\%$) результатов разработанного метода. На основании полученных данных определен этапный диагностический алгоритм костных поражений у детей и подростков с СД 1 типа (рис. 6) с выходом на многоуровневую концепцию профилактических мероприятий.

Лечебно-профилактические подходы к ведению детей с СД 1 типа и костными осложнениями

С целью улучшения качества оказания медицинской помощи детям с сахарным диабетом и профилактики костных осложнений был разработан комплекс мероприятий первичной, вторичной профилактики и терапии.

Первичная профилактика проводится всем детям с СД, вне зависимости от длительности болезни, ее тяжести, осложнений диабета. Все профилактические мероприятия 1-го уровня были разделены на 2 блока: соблюдение общего комплекса мероприятий профилактики снижения костной плотности для детей определенной возрастной группы (адекватное потребление Са и поступление витамина D в организм, регулярные физические упражнения, исключение вредных привычек) и мероприятия, связанные с течением диабета (рис. 7), включающие достижение компенсации, скрининг доклинических стадий осложнений диабета, квалифицированное обучение детей в «Школе диабета» с проведением постоянного самоконтроля заболевания, соблюдением оптимальной диеты и режима физических нагрузок.

Для выделения групп детей, требующих проведения мероприятий вторичной профилактики или терапии диабетической остеопатии, использовалась скрининговая диагностическая таблица. Наличие у ребенка факторов риска развития костных осложнений в сумме (+13) баллов и более требовало проведения УЗ-сонометрии и МПК. При минимальных УЗ-изменениях или их отсутствии рекомендовано проведение мероприятий вторичной профилактически (см. рис. 7). Программа вторичной профилактики базируется на соблюдении рекомендаций первичной профилактики. Дополнительно в комплекс вторичной профилактики включены следующие позиции: потребление кальция с пищей (6–11 лет – не менее 800–1200 мг/сут.; с 12 лет – 1200–1500 мг/сут.); потребление витамина D с пищей и УФО (200–400 МЕ/сут); физические упражнения со специальными физкультурными программами и нагрузкой весом (танцы, бег, ходьба); профилактика падений; образовательные программы для членов семей, имеющих ребенка с СД; назначение комбинированных препаратов кальция и витамина D курсами до 2-х месяцев не менее 2-х раз в год в профилактических дозах.

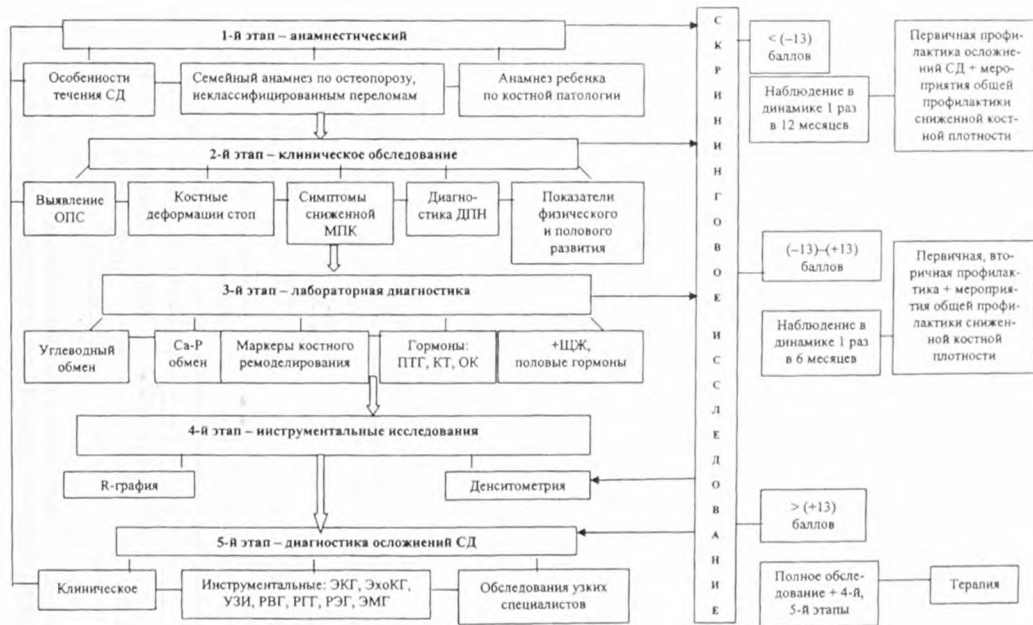


Рис. 6. Этапная диагностика костных осложнений у детей с СД



Рис. 7. Схема лечебной профилактики у детей и подростков с СД I типа и костными осложнениями

Также необходимо устранение факторов, усугубляющих прогрессирование костных осложнений: диагностика диабетической полинейропатии (ЭМГ, РВГ, оценка чувствительности) с лечением α -липоевой кислотой; коррекция нарушений физического и полового развития; оценка функционального состояния щитовидной железы с коррекцией выявленных изменений.

При первичной диагностике сниженной костной плотности проведение денситометрического исследования показано не реже 1 раза в год с определением маркеров костного ремоделирования. На фоне комплекса мероприятий вторичной профилактики рекомендована дополнительная терапия комбинированными препаратами кальция и витамина D₃ курсами до 2-х месяцев не менее 4-х раз в год, в дозах, в 2 раза превышающих профилактические. В комплекс мероприятий включается дополнительное назначение лечебной физкультуры месячными курсами не реже 1 раза в 3 месяца. Представленный комплекс упражнений адаптирован нами и рекомендован к постоянному использованию в домашних условиях для детей с СД 1 типа после обучающего курса. Результатом этой части исследования явилось издание методических рекомендаций «Поражения костной ткани при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков (вопросы диагностики и профилактики)» для врачей-педиатров и детских эндокринологов.

Проведена оценка эффективности парентерального (300 мг в сутки в течение 2-х недель), в дальнейшем перорального (600 мг в сутки в течение 4 недель) курсов лечения α -липоевой кислотой (препарат «Берлитион») у детей с дистальной симметричной сенсорно-моторной ДПН. Получено клинически и статистически значимое восстановление всех видов чувствительности на фоне приема препарата. Тактильная чувствительность в основной группе восстановилась у 46% детей (нарушения 67 и 21,7% до и после лечения; соответственно; $p < 0,001$), в группе сравнения – у 17% (67 и 50,3% соответственно, ($p > 0,05$). Нарушения температурной чувствительности диагностировано у 38,9% детей в сравнении с исходными – 91% ($p < 0,001$), группой без лечения – 67,3% ($p < 0,05$). Снижение болевой чувствительности на фоне лечения выявлялось в 2 раза реже – 54 и 26% до и после лечения ($p < 0,001$), в группе без лечения – 54 и 49% ($p < 0,05$). По данным ЭМГ, отмечалось восстановление чувствительных порций n. tibialis и n. suralis с увеличением скорости распространения возбуждения у 32% детей ($p < 0,001$); снижение амплитуды ПД-нерва на фоне лечения диагностировано у 21% больных (исходные – у 44%; $p < 0,05$). Улучшение состояния периферических нервных волокон необходимо для предупреждения развития костных осложнений у детей с СД и включено в алгоритм профилакти-

ческих и лечебных мероприятий для детей из групп риска. Назначение на следующем этапе препаратов кальция и витамина D₃ этим пациентам показало их более высокую эффективность в сравнении с детьми, которым не была проведена предварительная коррекция диабетической полинейропатии ($r = +0,36$; $p < 0,05$).

Для оценки терапевтического эффекта кальция и витамина D₃ у больных с СД I типа и костными осложнениями проведено сравнительное рандомизированное проспективное исследование пациентов с СД и сниженной МПК в дистальном отделе лучевой кости ($Z < -1,0$). 22 ребенка принимали комбинированный препарат кальция и витамина D₃ («Кальций-D₃ Никомед») в суточной дозе 3 таблетки после еды (1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D₃) в течение 2-х месяцев на фоне адекватной инсулинотерапии. 20 детей составили группу сравнения. Контроль включал оценку степени поражения суставов, общеклинические проявления, исследование кальций-фосфорного обмена, МПК исходно, после окончания терапии, через 3 и 6 месяцев.

После проведенного лечения в основной группе ни один ребенок не отмечал болевой синдром в суставах, прогрессирование ОПС кистей и стоп. В 23% случаев у детей диагностировано расширение двигательной активности в суставах кистей. В группе детей с диабетом до курсового лечения установлено достоверное снижение показателей Са и Са²⁺, уровней щелочной фосфатазы и остеокальцина на фоне повышенного выделения С-терминального телопептида (табл. 4). После терапии в основной группе установлено достоверное увеличение уровней Са и Са²⁺ ($2,38 \pm 0,05$; $1,19 \pm 0,06$; $p < 0,001$) по сравнению с исходными. На фоне приема кальция и витамина D₃ в основной группе отмечался подъем уровня ЩФ (448 ± 19 ЕД/л) с превышением контрольных значений и уровня фермента в группе без лечения практически в 2 раза (284 ± 13 ЕД/л; $p < 0,01$). Уровень остеокальцина после лечения не превысил контрольные значения, но был достоверно выше исходных данных ($8,5 \pm 1,41$ и $11,8 \pm 0,9$ нг/мл соответственно; $p < 0,01$). Уровень основного маркера костной резорбции СТх в основной группе достоверно снизился по сравнению с исходным ($0,54 \pm 0,05$ и $0,37 \pm 0,02$ пг/мл; $p < 0,001$), что свидетельствовало о торможении процессов костной деградациии у детей с диабетом.

После окончания курса лечения проведено повторное исследование МПК. Из 22 детей у 72% подростков наблюдалось увеличение костной плотности с нормализацией Z-критерия. В группе сравнения положительная динамика со стороны МПК была определена только у 13% человек. До проведения лечебных мероприятий препаратом кальция и витамина D₃ среднее значение Z-критерия в дистальном отделе лучевой

кости в основной группе составило $-1,41$ SD $[-1,84; -0,98]$, в группе сравнения $-0,83$ SD $[-1,04; -0,63]$ и в контрольной группе $-0,58$ SD $[-0,89; -0,27]$ ($p < 0,01$). После приема препарата в течение 2-х месяцев в основной группе показатели МПК улучшились (рис. 8) и составили в дистальном отделе лучевой кости $-1,02$ SD $[-1,31; -0,74]$ ($p < 0,01$). В группе детей, не получавших препарат, МПК находилась на уровне $-1,48$ SD $[-1,87; -1,1]$ ($p > 0,05$). Дополнительное использование в комплексном лечении детей с диабетической остеопатией препарата кальция и витамина D₃ на фоне достижения компенсации углеводного обмена способствовало торможению резорбтивных процессов и активации реакций костеобразования.

Таблица 4

**Динамика показателей кальций-фосфорного обмена
и кальций-регулирующих гормонов
в различные сроки после лечения ($M \pm m$)**

Показатели	Исходные данные, $n = 22$	Время после лечения			Группа сравнения $n = 20$
		После терапии	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	
Са общий, 2,2–2,5 ммоль/л	$2,14 \pm 0,018$	$2,38 \pm 0,05$ $p < 0,001+$	$2,35 \pm 0,02$ $p < 0,001+$	$2,20 \pm 0,07$ $p < 0,05*$	$2,3 \pm 0,013$
Са ионизир., 1,12–1,23 ммоль/л	$0,9 \pm 0,08$	$1,19 \pm 0,06$ $p < 0,001+$	$1,2 \pm 0,09$ $p < 0,05+$	$0,91 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,011$
Р неорг., 1,45–1,78 ммоль/л	$1,62 \pm 0,037$	$1,48 \pm 0,024$ $p < 0,001+$ $p < 0,001*$	$1,51 \pm 0,04$ $p < 0,05+$	$1,68 \pm 0,06$ $p < 0,01*$	$1,7 \pm 0,012$
Общая ЩФ, 107–500 ЕД/л	$211 \pm 9,0$	448 ± 19 $p < 0,001+$ $p < 0,001*$	$423 \pm 17,1$ $p < 0,001+$	$323 \pm 13,0$ $p < 0,001+$	284 ± 13
СТх, 0,104–0,582 пг/мл	$0,54 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,02$ $p < 0,001+$ $p < 0,001*$	$0,49 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,1$	$0,53 \pm 0,04$
Остеокальцин, 15–46 нг/мл	$8,5 \pm 1,41$	$11,8 \pm 2,09$ $p < 0,01+$ $p < 0,05*$	$41,2 \pm 1,33$	$7,0 \pm 1,12$	$9,0 \pm 1,03$
Паратгормон, 11–52 пг/мл	$38,3 \pm 8,14$	$31,2 \pm 4,42$	$41,2 \pm 3,52$	$49,17 \pm 1,8$	$35,4 \pm 7,18$
Кальцитонин, 0–10 пг/мл	$2,6 \pm 0,62$	$3,3 \pm 0,84$	$6,5 \pm 0,77$ $p < 0,001+$	$2,8 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,34$

Примечание: $+p < 0,05$ – достоверность различий в основной группе с исходными данными; $*p < 0,05$ – достоверность различий с группой сравнения.

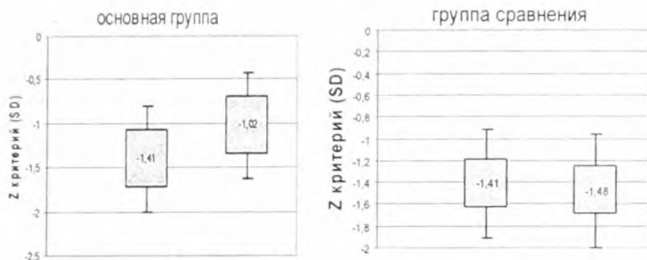


Рис. 8. Показатели МПК в группах до и после лечения (М, SD, дистальный отдел предплечья)

Исследование, проведенное через 3 месяца после окончания терапии, установило отсутствие отрицательной динамики показателей кальций-фосфорного обмена у детей (см. табл. 4). Уровни Ca и Ca^{2+} , активность ЩФ, уровень КТ были достоверно выше значений до лечения. Остальные показатели достоверно не менялись, что свидетельствует о том, что в течение 3-х месяцев после окончания курсового лечения препаратом кальция и витамина D_3 сохранялся достигнутый терапевтический эффект.

Проведенное повторное исследование через 6 месяцев выявило отрицательную динамику показателей (см. табл. 4), значения которых приблизились к исходным данным и даже имели тенденцию к ухудшению в сравнении с результатами до начала лечения. Установлено практически полное отсутствие лечебного эффекта препарата через 6 месяцев после окончания лечения, что требует проведения повторных курсов терапии не реже 1 раза в 6 месяцев. Учитывая, что на фоне приема препарата кальция и витамина D_3 происходит восстановление реакций костеобразования и снижение резорбтивных процессов, можно рассматривать этот препарат как одно из средств в комплексном лечении костных осложнений у детей и подростков с СД 1 типа.

Дополнительное применение комбинированного препарата кальция и витамина D в комплексном лечении детей с костными осложнениями способствовало снижению показателей абсолютного ($\text{CAP} = 11$) и относительного риска ($\text{RR} = 0,32$) развития диабетической остеопатии у детей с СД, показало высокую эффективность лечения (45%), что свидетельствовало о возможности обратного развития сниженной костной плотности на фоне терапии.

ВЫВОДЫ

1. Для юга и севера Западной Сибири характерны различия заболеваемости детей и подростков СД 1 типа (соответственно 10,1 и 5,6 случаев на 100 тыс. детского населения за 2002-2004 гг.), что связано с популяционными, климатогеографическими и медико-организационными особенностями регионов. 92,3% детей, проживающих на севере Западной Сибири, и 86,2% детского населения юга имеют неудовлетворительную компенсацию диабета, что и определяет высокую частоту осложнений на указанных территориях – 83 и 67% соответственно ($U\phi = 2,8$; $P\phi = 0,004$).

2. Частота костных осложнений сахарного диабета 1 типа увеличилась за последние 5 лет с 11,4 до 32,6%, занимая третье место в структуре всех осложнений СД ($AR = 76\%$, $p < 0,001$, $RR = 4,3$ [95% ДИ 0,63–11,23], $OR = 7,3$ [95% ДИ 0,83–27,17]). Выделен симптомакомплекс диабетической остеопатии, включающий ограничение подвижности суставов, костную деформацию стоп, снижение костной минеральной плотности у детей и подростков при СД 1 типа.

3. Выявлена зависимость развития костных осложнений от степени компенсации СД ($r = -0,54$; $p < 0,05$), длительности заболевания ($r = +0,82$; $p < 0,001$), уровня знаний и навыков, полученных детьми в «Школе диабета» ($r = -0,49$; $p < 0,05$). Диабетическая полинейропатия является одним из звеньев в патогенезе костных поражений при диабете, определяя время появления, особенности развития и тяжесть костных изменений.

4. Особенностью костного метаболизма при СД 1 типа является диссоциация процессов костного ремоделирования в виде низких темпов костеобразования и высокой степени костной резорбции, опосредованных хронической декомпенсацией диабета и дисбалансом гормональной регуляции обмена.

5. Установлены клиничко-анамнестические и лабораторные факторы риска раннего развития костных осложнений у детей и подростков с СД 1 типа: длительная декомпенсация диабета ($DK = +2,3$), манифестация заболевания до 5 лет ($DK = +5,0$), задержка физического и полового развития ($DK = +6,9$), диабетическая полинейропатия ($DK = +4,3$), костные деформации стоп ($DK = +9,4$), снижение уровня ионизированного кальция ($DK = +7,1$), изменение уровня остеокальцина ($DK = +5,5$), повышение уровня С-терминального телопептида ($DK = +6,8$).

6. Проведение ультразвуковой сонометрии детям, имеющим клиничко-анамнестические факторы риска развития костных осложнений, позволяет с высокой степенью достоверности ($DE = 87\%$, $p < 0,01$) диагностировать снижение минеральной костной плотности. Рентгеноло-

гическое исследование костных структур служит дополнительным методом диагностики костных поражений и показано детям с клиническими проявлениями костной патологии.

7. Включение в комплекс терапии СД α -липоевой кислоты позволяет улучшить нервно-мышечную проводимость, по данным электромиографического исследования; способствует восстановлению всех видов чувствительности и ахилловых рефлексов, что уменьшает риск развития костных осложнений у детей и подростков.

8. Дополнительное использование препаратов кальция и витамина D₃ в комплексе профилактических и лечебных мероприятий у детей с СД I типа позволяет снизить степень риска и темпы развития костных осложнений, способствует торможению процессов костной резорбции, активации реакций костеобразования, увеличению минеральной костной плотности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования диабетической остеопатии при СД I типа рекомендуется использовать скрининговую диагностическую таблицу и этапный алгоритм диагностики поражений костной системы. Длительность сахарного диабета I типа 3 года и более, возраст от 6 до 15 лет и наличие осложнений диабета являются критериями включения детей в исследование с помощью прогностической таблицы.

2. При сравнительной оценке основных показателей развития и течения сахарного диабета I типа у детей и подростков, проживающих на различных территориях, необходимо учитывать популяционные, медико-организационные и территориально-климатические особенности региона, влияющие на состояние углеводного обмена.

3. Обучение детей и подростков в «Школе диабета» является рациональной формой получения и совершенствования знаний и умений ребенка в вопросах профилактики развития костных осложнений. Оптимальным является прохождение детьми курсового обучения не реже одного раза в год, с повторением практических навыков при каждом поступлении ребенка в стационар.

4. Комплексное исследование диабетической полинейропатии позволяет определить сроки проведения парентерального (300 мг в сутки в течение 2-х недель) и перорального (600 мг в сутки в течение 4 недель) курсов лечения α -липоевой кислотой с целью предотвращения прогрессирования дистрофических изменений в периферической нервной системе в связи с высоким риском развития костных поражений и синдрома диабетической стопы.

5. Динамическая оценка показателей кальций-фосфорного обмена, маркеров костного ремоделирования и гормонов, регулирующих эти процессы, указывает на направленность реакций костеобразования и костной резорбции, что позволяет определить выраженность и темпы развития костных осложнений у детей и подростков.

6. При выявлении факторов риска костных осложнений у детей и подростков с СД 1 типа необходимо исследование минеральной костной плотности методом ультразвуковой сонометрии с целью диагностики диабетической остеопении.

7. Прием комбинированных препаратов кальция и витамина D₃ с профилактической целью является обоснованным у детей с СД 1 типа в пубертатном периоде для адекватного формирования пиковой костной массы.

8. Использование комбинированного препарата кальция и витамина D₃ («Кальций-Д₃ Никомед») в дозах, в 2 раза превышающих профилактические (2 таблетки 2 раза в сутки), в течение 2-х месяцев способствует восстановлению реакций костеобразования и замедлению процессов резорбции у детей с сахарным диабетом. Учитывая недостаточную стойкость лечебного эффекта препарата, необходимо проведение повторных курсов терапии комбинированными препаратами кальция и витамина D₃ детям с диабетической остеопатией не реже одного раза в 6 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гирш, Я. В. Новые подходы в терапии больных сахарным диабетом в фазе декомпенсации / Я. В. Гирш, А. О. Гирш // Патогенез, клиника и терапия экстремальных и терминальных состояний : сб. науч. тр. — Омск : Изд-во ОГМА, 1998. — С. 21.
2. Гирш, Я. В. Использование сулодексида в лечении диабетической нефропатии у детей / Я. В. Гирш, Л. А. Алексюшина, О. А. Шабловская // Омский научный вестник. — 2000. — Вып. 15. — С. 144, 145.
3. Гирш, Я. В. Изменения костной ткани у детей с сахарным диабетом / Я. В. Гирш, О. А. Сальникова // III съезд ревматологов России : сб. мат-лов. — М., 2001. — С. 186.
4. Гирш, Я. В. Использование энтеросорбента полифепана в лечении детей с инсулинзависимым сахарным диабетом / Я. В. Гирш, А. О. Гирш // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины : сб. мат-лов II Рос. конф. молодых ученых России. — М., 2001. — С. 95.
5. Гирш, Я. В. Опыт использования сулодексида в лечении диабетической нефропатии у детей / Я. В. Гирш, Л. А. Кривцова, Л. А. Алексюшина // Человек и лекарство : тез. докл. VIII Рос. нац. конгресса. — М., 2001. — С. 331.
6. Гирш, Я. В. Опыт работы и оценка эффективности обучения детей в «Школе диабета» / Я. В. Гирш, О. А. Сальникова, Л. А. Алексюшина // Современные проблемы педиатрии : мат-лы IX съезда педиатров России. — М., 2001. — С. 143.
7. Особенности поражения костной ткани у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом / О. А. Сальникова, Я. В. Гирш, Л. А. Кривцова, Л. А. Алексюшина // Научно-практическая ревматология. — № 3. — 2001. — С. 380.
8. Оптимизация ведения больных с диабетической гангреной стопы : метод. рекомендации для врачей / В. Т. Долгих, А. О. Гирш, Я. В. Гирш, А. Н. Золотов. — Омск : Изд-во ОГМА, 2001. — 12 с.
9. Предоперационная подготовка больных с синдромом диабетической стопы / В. Т. Долгих, А. О. Гирш, Я. В. Гирш, А. Н. Золотов // Эфферентная терапия. — 2001. — № 2. — С. 62–66.
10. Гирш, Я. В. Диабетическая остеоартропатия у детей / Я. В. Гирш // Мать и дитя в Кузбассе. — 2002. — № 2 (10). — С. 20–22.
11. Гирш, Я. В. Динамический анализ и комплексная оценка качества жизни детей с сахарным диабетом / Я. В. Гирш, Л. А. Алексюшина // Омский научный вестник. — 2002. — Вып. 19. — С. 151, 152.

12. Гирш, Я. В. Патология костной ткани при сахарном диабете у детей / Я. В. Гирш // Омский научный вестник. – 2002. – Вып. 19. – С. 153–155.

13. Гирш, Я. В. Особенности фосфорно-кальциевого обмена при сахарном диабете у детей / Я. В. Гирш // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2003. – № 1 (12). – С. 7, 8.

14. Гирш, Я. В. Патология костной ткани при инсулинзависимом сахарном диабете у детей (обзор литературы) / Я. В. Гирш // *Сибирский медицинский журнал*. – 2003. – № 4. – С. 82–86.

15. Вопросы детской эндокринологии : учеб. пособие по педиатрии (утв. УМО по мед. и фарм. образованию вузов России, № 98, от 21.03.03) / Л. А. Кривцова, Я. В. Гирш. – Омск : Изд-во ОГМА, 2003. – 320 с.

16. Основы лечебного питания у детей : учеб. пособие по педиатрии / Л. А. Кривцова, Л. К. Дорофеева, Я. В. Гирш, О. А. Сальникова. – Омск : Изд-во ОГМА, 2003. – 110 с.

17. Современные аспекты предоперационной подготовки больных с диабетической гангреной стоп : метод. рекомендации для врачей / О. А. Мальков, А. О. Гирш, Я. В. Гирш. – Сургут : Изд-во СурГУ, 2003. – 22 с.

18. Фосфорно-кальциевый обмен при сахарном диабете у детей / Л. А. Кривцова, Я. В. Гирш, А. В. Казакова, В. Е. Высокогорский // *Педиатрия*. – 2004. – № 4. – С. 37–41.

19. Гирш, Я. В. Оценка эффективности использования препарата «Кальций-Д₃ Никомед» при поражении костной ткани у детей с сахарным диабетом 1 типа / Я. В. Гирш // *Педиатрия*. – 2004. – № 5. – С. 78–81.

20. Гирш, Я. В. Социальная значимость и распространенность осложнений сахарного диабета у детей и подростков Среднего Приобья / Я. В. Гирш // *Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере : сб. мат-лов Всерос. науч.-практ. конф., Сургут, 11–13 ноября 2004 г.* – Сургут : Изд-во СурГУ, 2004. – С. 39–42.

21. Гирш, Я. В. Современные подходы в лечении диабетической полинейропатии у детей / Я. В. Гирш // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2004. – № 2 (17). – С. 28, 29.

22. Гирш, Я. В. Социальная значимость костных поражений у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Я. В. Гирш // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2004. – № 3 (18). – С. 16–19.

23. Гирш, Я. В. Социальная значимость поражений костной ткани у детей и подростков с сахарным диабетом / Я. В. Гирш // *Бюллетень национального НИИ общественного здоровья*. – 2005. – № 1. – С. 65–70.

24. Гирш, Я. В. Клиническая характеристика поражений костной ткани у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Я. В. Гирш //

Здоровые дети – здоровое будущее : сб. мат-лов IV междунар. науч.-практ. конф. – Кокчетав, 2005. – С. 84.

25. Гирш, Я. В. Факторы риска развития остеопенического синдрома у детей с сахарным диабетом / Я. В. Гирш // Здоровые дети – здоровое будущее : сб. мат-лов IV междунар. науч.-практ. конф. – Кокчетав, 2005. – С. 85.

26. Гирш, Я. В. Структура осложнений сахарного диабета 1 типа у детей и подростков Среднего Приобья / Я. В. Гирш // Мать и дитя в Кузбассе. – 2005. – № 2 (21). – С. 40–43.

27. Гирш, Я. В. Остеопороз у детей и подростков : учеб. пособие (утв. УМО по мед. и фарм. образованию вузов России, № 110, от 17.02.05) / Я. В. Гирш, В. М. Олехнович, Л. В. Коваленко. – Сургут : Изд-во СурГУ, 2005. – 66 с.

28. Гирш, Я. В. Особенности развития осложнений сахарного диабета 1 типа у детей и подростков, проживающих на территориях, приравненных к Крайнему Северу / Я. В. Гирш // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 6. – С. 48–49.

29. Гирш, Я. В. Остеопенический синдром у детей с сахарным диабетом : сб. тез. / Я. В. Гирш, В. М. Олехнович, Е. В. Попова // Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе : мат-лы II регион. науч.-практ. конф. Приволжского федерального округа, Казань, 22–23 ноября 2005 г. – Казань, 2005. – С. 38.

30. Гирш, Я. В. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии у детей с костными осложнениями : сб. тез. / Я. В. Гирш, В. М. Олехнович, Ю. С. Гайфуллина // Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе : мат-лы II регион. науч.-практ. конф. Приволжского федерального округа, Казань, 22–23 ноября 2005 г. – Казань, 2005. – С. 39.

31. Гирш, Я. В. Диагностика остеопенического синдрома у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Я. В. Гирш // Современные технологии в медицине : сб. мат-лов Межрегион. науч.-практ. конф., Нягань, 8–9 декабря 2005 г. – Нягань, 2005. – С. 38.

32. Гирш, Я. В. Поражения костной ткани при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков (вопросы диагностики и профилактики) : метод. рекомендации для студентов, ординаторов, педиатров и эндокринологов / Я. В. Гирш, В. М. Олехнович, В. В. Мешеряков. – Сургут, 2005. – 48 с.

33. Гирш, Я. В. Диабетическая полинейропатия как одно из основных звеньев в формировании поражений костной ткани у детей с сахарным диабетом 1 типа / Я. В. Гирш // Бюллетень национального НИИ общественного здоровья. – 2006. – № 1. – С. 22–25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АН – автономная нейропатия
ДИ – доверительный интервал
ДК – диагностический коэффициент
ДОАП – диабетическая остеоартропатия
ДПН – диабетическая периферическая полинейропатия
ДСТ – дисплазии соединительной ткани
ДФ – дорсифлексии
ИМТ – индекс массы тела
КТ – кальцитонин
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
НДС – нейропатический дисфункциональный счет
НСС – нейропатический симптоматический счет
ОК – остеокальцин
ОПС – ограничение подвижности суставов
ПТГ – паратиреоидный гормон
РВГ – реовазография
СД – сахарный диабет
СДС – синдром диабетической стопы
СТх – С-терминальный телопептид
УЗ – ультразвуковой
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭМГ – электромиография
AR – атрибутивный риск
BMD – минеральная костная плотность
HBA_{1c} – гликированный гемоглобин
OR – отношение шансов
RR – относительный риск
TSS – общий симптоматический счет

ГИРШ
ЯНА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
И НАРУШЕНИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 26.05.2006 г. Формат 60×84/16.
Печать трафаретная. Усл. печ. л. 2,7. Уч.-изд. л. 2,3.
Тираж 100. Заказ № 55.

Отпечатано в полиграфическом отделе
издательского центра СурГУ.
г. Сургут, ул. Лермонтова, 5. Тел. (3462) 32-33-06.

Сургутский государственный университет
628400, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ,
г. Сургут, ул. Энергетиков, 14.
Тел. (3462) 52-47-00, факс (3462) 52-47-29.