

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.379-008.64:616.71-001.5-021.3

ШЕПЕЛЬКЕВИЧ
Алла Петровна

**ОСТЕОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО
И 2-ГО ТИПОВ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ,
КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2013

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный консультант: Холодова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЧ учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: Чур Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры хирургических болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Сукало Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заместитель Председателя Президиума НАН Беларуси

Данилова Лариса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 20 декабря 2013 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Телефон и.о. ученого секретаря: (029) 7745152; e-mail: ozabrik@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» ноября 2013 г.

И.о. ученого секретаря совета
по защите диссертаций
доктор медицинских наук

З.В. Забаровская

ВВЕДЕНИЕ

Численность пациентов с сахарным диабетом в мире ежегодно увеличивается, что послужило основанием экспертам ВОЗ рассматривать сахарный диабет в качестве эпидемии среди неинфекционных заболеваний [ВОЗ, 2011]. В Республике Беларусь на начало 2013 года зарегистрировано 15 тыс. пациентов с СД 1-го типа, 222 тыс. – с СД 2-го типа. Большое внимание ученых и клиницистов отведено диабетической невропатии, ретинопатии, нефропатии, в то время как, поражения скелета и суставов, во многом обуславливающие потерю трудоспособности, стойку инвалидизацию пациентов при диабете, по-прежнему, остаются малоизученными. Среди мышечно-скелетных синдромов, связанных с сахарным диабетом, выделяют остеопению, остеопороз, остеоартроз, остеоартропатию стоп, хайропатию, остеолиз костей предплюсны [V.M. Duarte et al., 2005; L.C. Hofbauer et al., 2007; M. Janghorbani et al., 2007; S.A. Brown, J.L. Sharpless, 2004].

Прогнозируемое увеличение доли лиц старше 50 лет к 2025 году приведет к увеличению распространенности ОП практически в 2 раза и колоссальным затратам на лечение остеопоротических переломов. Экспертами Национальной Федерации Остеопороза США рассчитано, что ежегодные затраты на лечение остеопоротических переломов составляют 17 миллиардов долларов [NOF, 2007]. Увеличение риска переломов шейки бедра у пациентов с СД 1-го типа продемонстрировано в многочисленных эпидемиологических исследованиях [К.К. Nicodemus, A.R. Folsom, 2001; В.С. Taylor et al., 2004; J. Miao et al., 2005; A.V. Schwartz, D.E. Sellmeyer, 2007; M. Janghorbani et al., 2007], однако неоднозначны данные о повышении риска переломов позвоночника при СД 1-го типа [R.Q. Ivers et al., 2001; L.C. Diane, S.V. Edelman, 2002; К. Kemmis, D. Stuber, 2005]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии низкой костной массы более чем у 50% пациентов с СД 1-го типа [P.M.M. Campos et al., 2000; P.J. Lopez-Ibarra et al., 2001; D.J. Hadjidakis et al., 2006; L.D. Mastrandrea et al., 2008; E.J. Hamilton et al., 2009]. В то же время имеются работы, свидетельствующие об отсутствии достоверных различий показателей костной плотности у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с общепопуляционными [G. Hampson et al., 1998; С.М. Ingberg et al., 2004; К.К. Danielson et al., 2009; G. Masse et al., 2010]. Ряд исследований, включавших женщин с СД 2-го типа, свидетельствуют о повышении риска переломов шейки бедра в целом и двукратном повышением – у женщин в менопаузе [К.К. Nicodemus, A.R. Folsom, 2001; К.К. Ottenbacher

et al., 2002; B.C. Taylor et al., 2004], одновременно отмечено увеличение тренда риска переломов позвоночника, предплечья, костей голени и стопы [P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde, 2005; H. Dobnig et al., 2006; M. Janghorbani et al., 2007]. Однако результаты других исследований свидетельствуют о повышении МПК в области позвоночника у женщин и мужчин с СД 2 типа, и сопоставимыми с контролем показателями риска переломов [H.E. Meyer, A. Tverdal, J.A. Falch, 1993; D.E. Bonds et al., 2006].

Диабетическая остеоартропатия стоп является одним из наиболее тяжелых проявлений синдрома диабетической стопы, сопровождающихся анатомическим разрушением костно-связочного аппарата и потерей функции стопы [International Consensus on the Diabetic Foot, 2000]. Медико-социальная значимость ДОАП обусловлена стойкой потерей трудоспособности, тяжелой инвалидизацией, а также постампутационной летальностью пациентов. До настоящего времени данные о частоте встречаемости ДОАП широко варьируют (от 1% в общей популяции, до 29% при невропатической форме СДС), преимущественно в результате использования различным методологических подходов [R.G. Frykberg et al., 2000; O.B. Удовиченко, М.Б. Анциферов, 2002; N.L. Petrova, M.E. Edmonds, 2008]. Кроме того, отсутствуют доказательные данные о предикторах развития остеоартропатии стоп, патофизиологических механизмах формирования данного осложнения в зависимости от типа диабета, противоречивы сведения о целесообразности проведения фармакотерапии в составе комплексного лечения.

Наряду с возрастающим интересом к проблеме остеопатий при сахарном диабете до настоящего времени отсутствуют доказательные сведения о факторах риска остеопатий, остаются предметом дискуссии особенности фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма, состояние количественных и качественных показателей осевого и периферического скелета; кроме того, противоречивы данные о целесообразности назначения и методах профилактики развития и прогрессирования остеопатий при сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Приведенные выше сведения обуславливают необходимость проведения комплексного научного исследования с целью выделения предикторов остеопатий при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, ДОАП стоп, разработки методов ранней диагностики и профилактики остеопатий с целью предотвращения их развития и прогрессирования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Постановление Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2006–2010 годы» от 17.05.2005 г., № 512). Работа выполнялась в рамках финансируемых целевым назначением крупных научных программ и тем:

– государственная комплексная программа фундаментальных, ориентированных фундаментальных и прикладных исследований «Современные клеточные и молекулярно-генетические технологии в здравоохранении, новые подходы регуляции, коррекции (реабилитации) и профилактики патологических состояний у человека» на 2006–2010 гг. научно-исследовательская работа «Изучение молекулярных маркеров прогрессирования гломерулопатий, факторов риска, особенностей диагностики и коррекции диабетических остеопатий для оптимизации их диагностики и лечения» утверждена Государственным Центром регистрации НИРиОКР (№ регистрации 20081615 от 23.07.2008 г.);

– фонд фундаментальных исследований Академии наук Республики Беларусь договор № Б10-020 от 1 мая 2010 г. «Изучение генетических предикторов остеопороза при СД 1 типа» утверждена Государственным Центром регистрации НИР и ОКР (№ регистрации 20102640 от 12.10.10 г.);

– государственная программа научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина» задание № 1.2.15 «Изучение фенотипических и генетических предикторов диабетической остеопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа» утверждена Государственным Центром регистрации НИР и ОКР (№ регистрации 20111219 от 07.06.2011 г.);

– научно-исследовательская работа «Заболевания костно-мышечной системы: оптимизация методов ранней диагностики и лечебно-профилактических мероприятий», выполняемая на 1-й кафедре внутренних болезней в период с 2008 по 2011 гг., утверждена Государственным Центром регистрации НИР и ОКР (№ регистрации 2008359 от 12.03.2008 г.).

Тема диссертации соответствует приоритетному профилактическому направлению социальнозначимых заболеваний у лиц трудоспособного возраста, определенному Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы.

Выполнение диссертационной работы начато в 2001 г. Тема работы утверждена Советом университета государственного учреждения «Белорусский государственный медицинский университет» 13 марта 2009 г., протокол № 3.

Цель исследования: на основании оценки патофизиологических механизмов костного метаболизма, изучения клинических особенностей развития остеопатий при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, разработать комплексную программу оптимальных диагностических технологий и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение прогрессии патологии.

Для реализации поставленной цели определены **задачи:**

1. Оценить состояние количественных и качественных показателей костной прочности осевого, периферического скелета и установить факторы риска низкой МПК у пациентов с СД 1-го типа.

2. Определить патогенетические механизмы формирования остеопатии на основании изучения дисгликемии, острых и хронических осложнений диабета, оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена, кальцийрегулирующих гормонов (паратиреоидный гормон, витамин Д), маркеров костного ремоделирования (ЩФ, остеокальцин, СТХ, остеопротегерин, RANKL) у пациентов с СД 1-го типа.

3. Оценить эффективность комплексной программы профилактики (немедикаментозные мероприятия, применение карбоната кальция 500 мг/сут. и холекальциферола 400 МЕ/сут.) остеопатии у пациентов с СД 1-го типа молодого возраста.

4. Провести дифференцированную оценку состояния количественных и качественных показателей костной прочности осевого, периферического скелета и установить факторы риска низкой МПК у пациентов с СД 2-го типа.

5. Определить патогенетические механизмы формирования остеопатии на основании изучения дисгликемии, острых и хронических осложнений диабета, оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена, кальцийрегулирующих гормонов (паратиреоидный гормон, витамин Д), маркеров костного ремоделирования (ЩФ, остеокальцин, СТХ, остеопротегерин, RANKL) у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от пола и возраста.

6. Оценить эффективность комплексного лечения остеопороза (алендроновая кислота 70 мг в сочетании с карбонатом кальция 1000 мг/сут. и холекальциферолом 800 МЕ/сут.) у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа и женщин без нарушений углеводного обмена в течение 12 месяцев.

7. Оценить состояние количественных и качественных показателей костной прочности осевого, периферического скелета и установить предикторы ДОАП стоп у пациентов с СД 1-го и СД 2-го типов.

8. Оценить эффективность комплексного лечения (иммобилизация пораженной конечности, карбонат кальция 1000 мг/сут, холекальциферол 800 МЕ/сут, алендроновая кислота 70 мг/нед. в течение 6 месяцев) острой стадии ДОАП у пациентов с СД 1-го и 2-го типов в течение 6 месяцев.

Объект исследования: 1014 пациентов с СД 1-го и СД 2-го типов (501 с СД 1-го типа, 451 с СД 2-го типа, 62 с ДОАП стоп), 411 лиц контрольных групп; 291 пациент групп сравнения; анкеты, медицинская документация; аутопсийный материал первого поясничного позвонка у пациентов с СД 1-го и 2-го типов и соответствующих групп контроля (n=48).

Предмет исследования: факторы риска и механизмы развития остеопатий при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, клинические проявления, состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма, качественные и количественные параметры костной прочности осевого и периферического скелета.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У пациентов с СД 1-го типа низкая минеральная плотности кости осевого скелета выявлена в 20% случаев, с преимущественным снижением минеральной плотности кости в области шейки бедра, что свидетельствует о специфичности потерь костной плотности кортикальной костной ткани. Патогенетические особенности формирования остеопатии при СД 1-го типа определяются наличием повышенного уровня паратиреоидного гормона на фоне гипокальциемии и дефицита витамина Д, ассоциированных со снижением процессов костеобразования и повышением костной резорбции, а также несогласованностью процессов костного ремоделирования, с преимущественным повышением костной резорбции.

2. На основании установления и стратификации наиболее значимых факторов риска нМПК у пациентов с СД 1-го типа – рСКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м²; ЩФ менее 98 МЕ/л; HbA1c более 7,5%; наличие хронических осложнений диабета (пролиферативной

ретинопатии, невропатии); протезирование зубов; содержание остеокальцина менее 13 нг/мл; содержание ОPG более 5,9 пмоль/л; низкая физическая активность (менее 420 мин в неделю); возраст манифестации СД 1-го типа менее 18 лет – разработана модель для прогнозирования степени риска развития низкой МПК у пациентов с СД 1-го типа.

3. Комплексная профилактика потерь костной плотности (немедикаментозные мероприятия, применение карбоната кальция 500 мг и холекальциферола 400 МЕ в сутки в течение 12 месяцев) у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа и значениями Z-критерия менее -1,5 приводит к повышению МПК в области позвоночника, содержания ионизированного кальция и снижению активности костной резорбции. Использование немедикаментозных методов профилактики не обеспечивает предотвращение потерь МПК осевого скелета у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа.

4. Снижение минеральной плотности кости осевого скелета у женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте до 50 лет с СД 2-го типа установлено в 35,3% с преимущественным снижением в области шейки бедра; у мужчин старше 50 лет – в 56,7% преимущественно в области позвоночника; у постменопаузальных женщин – в 49,1% преимущественно в области шейки бедра. Патогенетическими особенностями формирования остеопатии у пациентов с СД 2-го типа (мужчины старше 50 лет и постменопаузальные женщины) является несогласованность процессов костного ремоделирования с преимущественным снижением костеобразования на фоне дефицита витамина Д и повышения уровня паратиреоидного гормона.

5. Установлены и стратифицированы наиболее значимые факторы риска нМПК при СД 2-го типа в зависимости от пола и возраста: *для женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте менее 50 лет*: физическая активность менее 420 мин в неделю; длительность СД 2-го типа 5 и более лет; наличие переломов у родственников первой линии родства; уровень HbA1c более 7,5%; *для мужчин в возрасте старше 50 лет*: уровень HbA1c более 7,9%; снижение роста; длительность СД 2-го типа 5 и более лет; наличие ретинопатии и невропатии; *для постменопаузальных женщин*: снижение роста; уровень HbA1c 7,9% и более; наличие невропатии и ретинопатии; низкая физическая активность менее 210 мин в неделю; длительность СД 2-го типа 5 и более лет; менопауза более 5 лет; наличие переломов в анамнезе или у родственников первой линии родства. Разработаны модели для прогнозирования развития низкой МПК для мужчин старше 50 лет и постменопаузальных женщин.

6. Комплексное лечение остеопороза (нефармакологические методы, карбонат кальция 1000 мг/сут, холекальциферол 800 МЕ/сут, алендроновая кислота 70 мг в неделю в течение 12 месяцев) приводит к менее выраженному повышению МПК в области позвоночника (3,05% (0,55–4,7) vs 5,1% (4,2–7,2); $U=129,5$; $p=0,001$) и меньшему количеству пациенток с положительной динамикой МПК (54,2% vs 84,0 %; $\chi^2=6,7$, $p=0,03$) среди постменопаузальных женщин с СД 2-го типа, чем у женщин без диабета.

7. У пациентов с острой стадией ДОАП стоп установлена высокая доля лиц с низкой МПК осевого скелета – 52,5% (остеопения – 37,7%; остеопороз – 14,8%), с преимущественным снижением в области шейки бедра. Выявлено снижение костной прочности пяточной кости пораженной стопы по данным количественной ультразвуковой денситометрии, что может быть использовано для комплексной диагностики ДОАП. Вероятность развития ДОАП у пациентов с НДС более 10 баллов при СД 1-го типа увеличивается с длительностью диабета, при сочетании с ретинопатией 2 и 3 стадии, снижении МПК в области шейки бедра; при СД 2-го типа – с длительностью диабета, по мере увеличения ИМТ, снижения МПК в области шейки бедра. Разработаны модели для прогнозирования развития ДОАП стоп при СД 1-го и 2-го типов.

8. Комплексное лечение острой стадии ДОАП (иммобилизация пораженной конечности, карбонат кальция 1000 мг/сут, холекальциферол 800 МЕ/сут, алендроновая кислота 70 мг/нед. в течение 6 месяцев) приводит к более выраженным темпам снижения клинической симптоматики (кожной температуры: (36,8 (36,55–36,9) vs 36,95 (36,85–37,0) $^{\circ}\text{C}$; $U=30,5$; $p=0,014$), активности процессов костной резорбции (СТХ: 0,42 (0,31–0,54) vs 0,62 (0,4–0,73) нг/мл; $U=37,0$; $p=0,04$), повышению параметров КУЗ пяточной кости пораженной стопы (SOS: (1516,0 (1513,0–1523,0) vs 1504,0 (1500,0–1509,0) м/с; $U=1,0$; $p<0,001$) и STF: 64,0 (64,0–72,0) vs 60 (59,0–62,0); $U=19,0$; $p=0,02$) по сравнению с группой, не получавших алендроновую кислоту.

Личный вклад соискателя

Научным консультантом предложено направление темы диссертации. Автором лично выделена проблема, определена идея исследования и сформулированы основные гипотезы, а также поставлены цели и задачи, обозначены этапы работы и их дизайн. Соискателем лично проанализированы: распространенность низкой костной массы при сахарном диабете 1-го и 2-го типов в различных регионах мира, основные

методы ранней диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при СД 1-го и 2-го типа, ДОАП стоп, изучены факторы риска и патогенез развития остеопатий при сахарном диабете [1, 2, 5, 8–10, 12, 13, 15, 17–23, 25–27, 37–40, 90–93]. Лично осуществлен набор и ведение пациентов с СД 1-го и 2-го типа, ДОАП стоп, анализ эффективности и безопасности лечебно-профилактических мероприятий в рамках проспективных исследований. Как консультант кабинета остеопороза (ГУ «Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации»), УЗ «Городской эндокринологический диспансер» г. Минска, руководитель «Центра метаболических остеопатий и остеопороза» (ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения») автор приняла участие в практическом воплощении концепции реорганизации оказания помощи пациентам с эндокринными остеопатиями [1, 88–93]. При выполнении разделов работы, связанных с оценкой полученных результатов, автором лично стратифицированы факторы риска развития остеопатий у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, ДОАП стоп [1, 13, 15, 17–22, 25–27, 35–41, 46–49, 51, 53, 54, 61, 72, 73, 78, 90–93]. Для выявления факторов риска остеопатий у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, ДОАП стоп и совершенствования раннего выявления, профилактики нарушений костного метаболизма автор приняла основное участие в разработке четырех (4) инструкций на метод, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь [88–91], патента на изобретение [93]. Соискателем проведены: формирование компьютерных баз данных, статистический анализ, интерпретация полученных результатов, оформление диссертационной работы. Суммарное доленое участие соискателя в публикациях — 90%, в патенте — 100%, в инструкциях по применению — 90%; медицинском пособии для врачей — 90%.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования, включенные в диссертацию, докладывались на XI съезде врачей-терапевтов Республики Беларусь (Минск, 2006 г.); XII съезде врачей-терапевтов Республики Беларусь (Гродно, 2012); республиканских конференциях: посвященной 85-летию УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2006); «Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии» (Гомель, 2008); научно-практической конференции (Витебск, 2008); заседании Белорусской ассоциации эндокринологов «Патогенетические и лечебно-диагностические аспекты остеопороза» (Минск, 2008); «Современные технологии ведения пациентов с

нарушением обмена веществ» (Гомель, 2009); «Современные аспекты лечения остеопороза» (Минск, 2009); «Современные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (Минск, 2009); посвященной 25-летию УЗ «10-я городская клиническая больница» (Минск, 2010); «Школа диабета: диагностика и лечение хронических осложнений сахарного диабета» (Минск, 2011); «Школа ревматолога» (Минск, 2011); посвященной 90-летию учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2011); «Актуальные проблемы эндокринной хирургии» (Гомель, 2012); «Эндокринные аспекты репродуктивного здоровья» (Минск, 2012); региональных семинарах: «Синдром диабетической стопы» (Минская область, 2002 года); «Остеопороз при наиболее распространенных эндокринопатиях» (Гомель, 2003); «Современные подходы к диагностике и лечению эндокринных остеопатий» (Брест, 2006); «Остеопороз и медицина, основанная на доказательствах» (Брест, 2007); «Роль бисфосфонатов в лечении остеопороза» (Могилев, 2007); «Синдром гиперкортицизма» (Витебск, 2008); «Особенности диагностики и лечения остеопороза при заболеваниях эндокринной системы» (Витебск, 2010); обществах эндокринологов г. Минска: «Современные подходы в диагностике и лечении остеопороза» (2003); «Современные методы лечения остеоартропатии Шарко» (2010); «Современные методы диагностики и лечения заболеваний щитовидной и паращитовидных желез» (2012); научных конференциях Белорусского государственного медицинского университета (2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011); международных мероприятиях: Всемирном конгрессе по остеопорозу (Лиссабон, Португалия, 2002); 6-м Европейском конгрессе по эндокринологии (Лион, Франция, 2003); ежегодных Европейских конгрессах по изучению сахарного диабета (Гетебург, Швеция, 2005; Глазго, Великобритания, 2006); «Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение» (Евпатория, Украина, 2006 г.); V Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2006); II Всеукраинской школе с международным участием (Черкассы, Украина, 2007); 34-й Европейском симпозиуме по изучению кальцифицированных тканей (Копенгаген, Дания, 2007); III Российском конгрессе по остеопорозу (Екатеринбург, Россия, 2008); 8-м Европейском конгрессе по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (Стамбул, Турция, 2008); 35-м Европейском симпозиуме по изучению кальцифицированных тканей (Барселона, Испания, 2008); Центрально-европейском диабетологическом конгрессе (Пловдив, Болгария, 2008); 9-м Европейском конгрессе по клиническим и экономическим аспектам

остеопороза и остеоартроза (Афины, Греция, 2009); 36-м Европейском симпозиуме по изучению кальцифицированных тканей (Вена, Австрия, 2009); 20-м Всемирном диабетологическом конгрессе (Монреаль, Канада, 2009); IV Российском конгрессе по остеопорозу (Москва, Россия, 2010); объединенном Всемирном и 10-м Европейском конгрессе по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (Флоренция, Италия, 2010); 11-м Европейском конгрессе по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (Валенсия, Испания, 2011); 13-м Европейском конгрессе по эндокринологии (Роттердам, Голландия, 2011); 4-й Международной конференции по современным технологиям в лечении диабета (Лондон, Великобритания, 2011); 1-м Азиатско-тихоокеанском конгрессе по диабету, ожирению и гипертензии (Шанхай, Китай, 2011); 35-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации тиреологов (Краков, Польша, 2011); 12-м Европейском конгрессе по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (Бордо, Франция, 2012); объединенном 15-м Международном и 14-м Европейском конгрессе эндокринологов (Флоренция, Италия, 2012); VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, Россия, 2012); 13-м Европейском конгрессе по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (Рим, Италия, 2013).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 93 научные работы, в том числе 1 монография объемом 11,5 авторских листа, 39 статей в рецензируемых научных журналах (22,8 авторских листа), 46 тезисов докладов (1,8 авторских листа). Без соавторов опубликовано 19 научных работ (20,5 авторских листа), из них 1 монография (11,5 авторских листа), 18 статей в рецензируемых научных журналах (9,0 авторских листов).

Соискатель является автором одного (1) патента, четырех (4) инструкций по применению, одного (1) медицинского пособия для врачей, одной (1) компьютерной программы. Результаты исследования отражены в 3 отчетах о НИР. Имеются 30 актов внедрения в учреждения здравоохранения Республики Беларусь методик диагностики, ведения, лечения пациентов с СД 1-го и 2-го типов, диабетической остеоартропатии стоп.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части работы, в которую входят аналитический обзор научной

литературы, главы с изложением клинической характеристики обследуемых пациентов и описанием методов исследования, а также основных результатов исследования, изложенных в 3 главах, заключение, библиографического списка использованных источников и списка публикаций соискателя. Диссертация изложена на 264 страницах компьютерного текста, включает 172 таблицы, 41 рисунок. Библиографический список литературы содержит 290 научных работ (19 страниц), 93 работы автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ») на базе отделения эндокринологии и кабинета остеопороза ГУ «Республиканская больница медицинской реабилитации» (2001–2007 гг.); отделения эндокринологии УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Городской эндокринологический диспансер» г. Минска (2001–2012 гг.); ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (2005–2012 гг.).

Дизайн исследования и краткая характеристика пациентов:

1. Одномоментное исследование количественных показателей прочности костной ткани осевого скелета, патофизиологических механизмов развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа было проведено в группе пациентов с СД 1-го типа (n=291). Исследование проводилось в сравнении с пациентами соответствующих групп контроля (n=151).

2. Одномоментное исследование количественных и качественных показателей прочности костной ткани осевого и периферического скелета, предикторов и патофизиологических механизмов развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа было проведено в группе пациентов с СД 1-го типа (n=210). Исследование проводилось в сравнении с пациентами соответствующих групп контроля (n=77).

3. Одномоментное сравнительное исследование статических гистоморфометрических показателей костной ткани по данным аутопсии у пациентов с СД 1-го типа (n=10). Исследование проводилось в сравнении с данными аутопсийного материала пациентов соответствующей группы контроля (n=10).

4. Проспективное сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности использования комплексной программы

профилактики развития нМПК проведено в двух подгруппах пациентов с СД 1-го типа, сформированных на основании различных моделей профилактики: а) использование только нефармакологических методов (n= 28); б) сочетание нефармакологических методов с применением карбоната кальция 500 мг и холекальциферола 400 МЕ (n=27).

5. Одномоментное исследование количественных и качественных показателей прочности костной ткани осевого и периферического скелета, предикторов и патофизиологических механизмов развития нМПК у пациентов с СД 2-го типа было проведено в группе пациентов с СД 2-го типа (n=451). Исследование проводилось в сравнении с пациентами соответствующих групп контроля (n=183).

6. Одномоментное сравнительное исследование статических гистоморфометрических показателей костной ткани по данным аутопсии у пациентов с СД 2-го типа (n=19). Исследование проводилось в сравнении с данными аутопсийного материала пациентов соответствующей группы контроля (n=9) и группы сравнения (n=9).

7. Проспективное сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности комплексного лечения остеопороза (нефармакологические методы, карбонат кальция 1000 мг/сут, холекальциферол 800 МЕ/сут, алендроновая кислота 70 мг в неделю в течение 12 месяцев) у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа (n=24) проводилось в сравнении с группой женщин с постменопаузальным остеопорозом (n=25) без нарушений углеводного обмена.

8. Одномоментное исследование предикторов и патофизиологических механизмов развития ДОАП у пациентов с СД 1-го типа и ДОАП стоп было проведено в группе пациентов с ДОАП (n=30). Исследование проводилось в сравнении с группой пациентов с СД 1-го типа без ДОАП стоп (n=299).

9. Одномоментное исследование предикторов и патофизиологических механизмов развития ДОАП у пациентов с СД 2-го типа и ДОАП стоп было проведено в группе пациентов с ДОАП (n=32). Исследование проводилось в сравнении с группой пациентов с СД 2-го типа без ДОАП стоп (n=258).

10. Проспективное сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности комплексного лечения острой стадии ДОАП проведено в двух подгруппах пациентов с ДОАП стоп, сформированных на основании различных моделей лечения: а) комплексное лечение, включающее иммобилизацию в сочетании с карбонатом кальция 1000 мг/сут и холекальциферолом 800 МЕ/сут (n=12); б) комплексное лечение, включающее иммобилизацию в сочетании с карбонатом кальция

1000 мг/сут, холекальциферолом 800 МЕ/сут и алендроновой кислотой 70 мг в неделю (n=12).

Методы исследования

Определение HbA_{1c} (HbA_{1c}) проводилось в цельной венозной крови методом ВЖЭХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) на автоматическом анализаторе гемоглобинов Д-10 фирмы «Bio-Rad», США с использованием реагентов «D-10 Hemoglobin Testing System» фирмы «Bio-Rad» – референтный интервал 4,0–6,0%.

Для оценки скорости костного метаболизма в сыворотке крови определялись уровни маркеров костеобразования и костной резорбции: N-MID остеокальцин, β-СТх (β-КроссЛапс) методом иммуноферментного электрохемилюминисцентного анализа на иммуноферментной системе MODULAR E 170 производства «Roche Diagnostics» с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия). Исследование паратиреоидного гормона в сыворотки крови проводилось на иммуноферментном автоматизированном анализаторе AXSYM производства «Abbot» с применением реагентов «Abbot» (США).

Уровни остеопротегерина, кальцидиола (25(OH)D), инсулиноподобного фактора роста, адипонектина, свободного тестостерона, С-пептида в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США). Уровни RANKL (sRANKL) в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «BIOMEDICA» (Австрия).

Исследование содержания половых гормонов (эстрадиол, тестостерон, прогестерон, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон) проводилось в сыворотке крови на 5–7 день менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, у женщин в постменопаузе и у мужчин в любой день методом радиоиммунологического анализа с использованием гамма-счетчика GAMMA 5500 counting system производства «BECKMAN» (США) с использованием реагентов УП «ХОП ИБОХ» НАН Беларуси (Республика Беларусь).

У пациентов с СД 1-го типа (группа 1), пациентов с СД 2-го типа, а также соответствующих групп контроля состояние МПК оценивалось на основании ДРА осевого скелета на денситометре «PRODIGY LUNAR» фирмы General Electric Medical Systems(США). Проводилось

исследование МПК (г/см^2); Z-критерия, T-критерия в области поясничного отдела позвоночника (L_I-L_{IV}), и проксимального отдела бедра, включающего следующие регионы: шейка бедра, область Варда, область большого вертела, проксимальный отдел бедра. Также исследовалось состояние МПК (г/см^2) костей кистей обеих рук. У пациентов с СД 1-го типа (группа 2), пациентов с ДОАП стоп, соответствующих групп контроля и групп сравнения состояние МПК оценивалось методом двойной рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета на денситометре «Sophos L-XRA» (Франция) в области позвоночника ($L_{II}-L_{IV}$) и шейки бедра. Исследовались показатели МПК (г/см^2); Z-критерий; T-критерий.

Количественная ультразвуковая сонометрия пяточной кости обеих стоп проводилась в Городском центре профилактики остеопороза на базе УЗ «1-ая городская клиническая больница» г. Минска. С целью оценки структурно-функционального состояния пяточной кости был использован прибор «Achilles InSight» («General Electric Medical Systems», Lunar, США). Оценивались следующие параметры: скорость ультразвука – SOS, м/с; широкополостное ослабление ультразвука – BUA, децибел/МГц; индекс жесткости – STF (Stiffnes Index).

Забор аутопсийного материала (участки костной ткани размером $1,0 \times 1,0 \times 1,0$ см) для гистоморфометрического исследования костной ткани тела первого поясничного позвонка (L_I), осуществлялся на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Морфометрическое исследование проводилось на программно-аппаратном комплексе «Биоскан» с определением следующих параметров: объем губчатой кости (TbV); толщина трабекул (TbTh) – количество трабекул (TbN); сепарация трабекул (TbSp).

Определение кожной температуры проводилось инфракрасным термометром (BD-1100, «Bremed», Италия) над областью максимальной деформации на пораженной и непораженной стопе.

Другие лабораторные (общий и биохимический анализы крови) и инструментальные (оценка состояния периферической чувствительности, диабетического автономного счета, рентгенография) исследования проводились по стандартным методикам.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов производили с помощью программных пакетов Exel for Windows (1997–2003), Statistica 7.0 «StatSoft Inc.» (USA). В качестве порогового уровня статистической значимости принимали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка состояния количественных и качественных характеристик прочности костной ткани у пациентов с СД 1-го типа. По результатам исследования, включавшего 210 пациентов с СД 1-го типа, отмечено достоверное снижение МПК в сравнении с контрольной группой в области позвоночника, проксимального отдела бедра и общего минерального компонента. Низкая костная масса выявлена у 20% обследованных пациентов с СД 1-го типа. Установлено наличие нМПК в области ШБ ($F=0,02$; $p=0,008$), ПОБ ($F=0,003$; $p=0,002$), в любой обследованной области осевого скелета ($\chi^2=6,03$; $p=0,01$) у достоверно большего количества лиц с СД 1-го типа, чем в контрольной группе. С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высок риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа в области ПОБ – ОШ=6,74 (95% ДИ 6,00–7,57) и ШБ – ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88–6,28), в тоже время не выявлено повышение риска развития нМПК в области позвоночника (12,4%; в контрольной группе – 6,5%, $\chi^2=2,03$; $p=0,2$). Результаты гистоморфометрического исследования образцов аутопсийного материала костной ткани первого поясничного позвонка у пациентов с СД 1-го типа подтверждают наличие изменений качественных параметров костной ткани (снижение объема губчатой кости (10,9 (9,9–12,4) vs. 15,25 (12,1–18,4)%, $U=19,5$; $p=0,021$) и толщины трабекул (46,25 (41,4–50,1) vs. 50,7 (45,3–59,2) мкм, $U=22,5$; $p=0,038$).

Оценка состояния показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с СД 1-го типа. Среди обследованных пациентов с СД 1 типа отмечено достоверное снижение уровней общего и ионизированного кальция, а также количества пациентов с низкими значениями указанных параметров. Гипокальциемия выявлена у 50,6% пациентов с СД 1-го типа. У пациентов с СД 1-го типа повышенные значения ПТГ выявлены в 55,3%, тогда как в контрольной группе – в 8% ($\chi^2=29,95$; $p<0,001$). У пациентов с СД 1-го типа выявлены достоверно более низкие значения содержания кальцидиола в сыворотке крови ($47,23\pm 22,35$ (19,78–25,68) vs $78,19\pm 23,94$ (20,26–29,25) нмоль/л; $p<0,001$), кроме того отмечено достоверно ($\chi^2=23,9$; $p<0,001$) большее количество лиц со сниженными менее 50 нмоль/л значениями витамина Д – 55,7% – в сравнении с контрольной группой – 11,9%.

Показатели костного метаболизма у пациентов с СД 1-го типа. Результаты исследования по оценке содержания маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой, свидетельствуют о наличии патологических

изменений процессов костного метаболизма в виде снижения костеобразования (ЩФ (120,5 (98,0–151,0) vs. 145,0 (136,0–152,0) МЕ/л; $U=778,5$; $p<0,001$); остеокальцин (13,19 (10,21–18,3) vs. 21,4 (19,1–24,9) нг/мл, $U=935,0$; $p<0,001$) и повышения костной резорбции (СТх ($0,4\pm 0,25$ (0,22–0,29) vs. $0,25\pm 0,1$ (0,08–0,13) пг/мл, $p<0,001$)); а также несогласованности изменений процессов костного ремоделирования у пациентов с СД 1-го типа (53,1% vs 19,9%, $\chi^2=14,0$; $p=0,001$) с преимущественным изменением показателей костной резорбции. Полученные нами данные по оценке уровней цитокинов системы OPG/RANKL/RANK у пациентов с СД 1-го типа и группы контроля свидетельствуют о наличии достоверного повышения уровня OPG ($4,44\pm 1,44$ vs $2,86\pm 1,25$ пмоль/л; $p<0,001$) и снижения RANKL/OPG ($0,04\pm 0,02$ vs $0,06\pm 0,03$; $p<0,001$) у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой; в тоже время не выявлено статистически значимых различий в содержании RANKL между пациентами с СД 1-го типа и группой контроля.

Факторы риска и некоторые патофизиологические механизмы формирования нМПК у пациентов с СД 1-го типа

С учетом результатов, полученных исследователями данной проблемы, у обследованных пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой проанализированы общепопуляционные и ассоциированные с сахарным диабетом факторы риска развития нМПК (таблица 1).

Таблица 1 – Общепопуляционные и ассоциированные с сахарным диабетом факторы риска нМПК у пациентов с СД 1-го типа

Признак	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
Ассоциированные с СД 1-го типа				
рСКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м ²	26,0	<0,001	7,34	4,52–11,9
НвА1с более 7,5%	19,1	<0,001	6,68	2,97–15,01
Наличие пролиферативной ретинопатии	19,9	0,001	4,4	2,59–7,46
Наличие невропатии	3,9	0,049	4,0	1,02–15,68
Возраст манифестации СД 1-го типа менее 18 лет	5,2	0,026	2,23	1,26–3,95
Ассоциированные с ОП				
ЩФ менее 98 МЕ/л	50,4	0,003	7,15	4,75–10,78
Протезирование зубов	10,2	0,003	3,9	2,26–6,74
Остеокальцин менее 13 нг/мл	8,5	0,004	3,83	1,96–7,48
Уровень OPG более 5,9 пмоль/л	10,7	0,04	3,05	1,83–5,09
Низкая физическая активность менее 420 мин в неделю	6,98	0,012	2,49	1,45–4,26

Оценка эффективности комплексной профилактики костных потерь у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа. С целью оценки эффективности комплексной программы профилактики костных потерь пациенты с СД 1-го типа (n=55), в ходе стратификационной рандомизации выделено 2 подгруппы: I подгруппа (28 пациентов), II подгруппа (27 пациентов), сопоставимые по возрасту, полу, длительности заболевания, состоянию МПК осевого скелета. Результаты проведенного проспективного сравнительного клинического исследования свидетельствуют об эффективности комплексной профилактики потерь костной плотности (включавшей немедикаментозные мероприятия и применение карбонат кальция 500 мг и холекальциферола 400 МЕ в сутки в течение 12 месяцев) у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа и значениями Z-критерия менее -1,5 на основании: а) повышения МПК в области позвоночника (0,97 (0,91–1,01) vs 1,0 (0,97–1,1) г/см²; W=3,5; p<0,001), а также наличия более высоких показателей МПК (Z-критерий) в области позвоночника через 12 месяцев наблюдения у пациентов, получавших комплексную профилактику (1,0 (0,97–1,1) vs 0,97 (0,94–1,02) г/см²; U=258,0; p=0,043), в сравнении с пациентами, выполнявшими только немедикаментозные методы; б) повышения содержания ионизированного кальция (1,01 (0,97–1,04) vs 1,1 (1,1–1,12) ммоль/л; W=3,5; p<0,001), снижения содержания маркера костной резорбции β -СТх (562,24 (523,32–586,54) vs 536,96 (517,74–566,52) нг/мл; W=19,0; p<0,001). В то же время отмечена недостаточная эффективность немедикаментозных методов профилактики для предотвращения потерь костной плотности у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа.

Оценка состояния количественных и качественных характеристик прочности костной ткани у пациентов с СД 2-го типа. У мужчин с СД 2-го типа старше 50 лет нМПК выявлена у достоверно ($\chi^2=8,2$; p=0,006) большего количества – 56,72% – в сравнении с контрольной группой – у 28,57%; у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа остеопороз выявлен у достоверно (F=0,02; p=0,02) большего количества женщин с диабетом – 10,22% – в сравнении с контрольной группой – у 2,8%; в то же время не выявлено достоверных различий между количеством пациенток с диабетом и нМПК в сравнении с контрольной группой (49,08% vs 39,25%; $\chi^2=2,98$; p=0,09); установлено снижение количественных и качественных параметров костной прочности периферического скелета у постменопаузальных женщин с диабетом в сравнении с контрольной группой. Результаты гистоморфометрической оценки аутопсийного материала первого поясничного позвонка пациентов с СД 2-го свидетельствуют о наличии качественных и количественных

изменений как в кортикальном, так и в трабекулярном костном веществе (достоверное снижение толщины трабекул (45,9 (39,7–52,3) vs 54,1 (47,9–57,7), $U=36,0$, $p=0,014$) и увеличение их сепарации (572,9 (489,0–757,4) vs 448,6 (403,7–603,7), $U=45,5$, $p=0,048$).

Оценка состояния показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у пациентов с СД 2-го типа. У мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа установлено достоверное снижение уровня ЩФ и кальцидиола 48,6 (31,6–58,2) vs 74,4 (55,6–86,2) нмоль/л; $U=117,0$; $p=0,001$); повышение ПТГ выявлено в 64,3%, в контрольной группе – в 10,5% ($F=0,3$; $p<0,001$). У постменопаузальных женщин с СД 2-го типа отмечено достоверное снижение уровней ЩФ, кальцидиола (45,28±16,36 (14,11–19,47) vs 60,07±16,58 (13,92–20,51) нмоль/л; $p<0,001$); повышение ПТГ – в 74,3%, в контрольной группе – в 25,7% ($\chi^2=30,21$; $p<0,001$). У мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа отмечено достоверное снижение остеокальцина 11,86 (9,88–15,46) vs 25,32 (19,57–26,75) нг/мл; $U=40,0$; $p<0,001$) и ЩФ (71,21±20,7 (16,36–28,17) vs 89,47±19,49 (14,73–28,82); $p=0,004$); повышение β -СТх (0,28 (0,14–0,34) vs 0,16 (0,12–0,21) пг/мл; $p=0,04$). У постменопаузальных женщин с СД 2-го типа отмечено достоверное снижение ЩФ (58,89±11,16 (12,18–16,92) vs 75,68±15,03 (12,95–17,91), $p<0,001$) и остеокальцина (15,9±4,92 (4,37–5,63) vs 17,93±3,85 (3,26–4,7) нг/мл; $p<0,001$); повышение β -СТх (0,25 (0,18–0,47) vs 0,24 (0,16–0,41); $U=1430,5$; $p=0,03$). У мужчин с СД 2-го типа старше 50 лет выявлено достоверное повышение OPG (6,51 (6,01–7,0) vs 4,31 (3,81–5,13) пмоль/л; $U=24,5$; $p<0,001$) и снижение RANKL/OPG (0,02 (0,01–0,02) vs 0,02 (0,02–0,03); $U=175,0$; $p=0,04$). У постменопаузальных женщин с СД 2-го типа выявлено достоверное повышение OPG (6,17±1,44 (1,26–1,67) vs 4,3±1,15 (0,95–1,44) пмоль/л; $p<0,001$) и снижение RANKL/OPG (0,01 (0,01–0,02) vs 0,01 (0,01–0,03); $U=1560,5$; $p=0,04$) в сравнении с контрольной группой.

Факторы риска и некоторые патофизиологические механизмы формирования нМПК у пациентов с СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа в сравнении с контрольными группами проанализированы общепопуляционные и ассоциированные с сахарным диабетом факторы риска развития нМПК (таблицы 2, 3).

Таблица 2 – ОШ развития низкой костной массы у мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа

Признаки	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
Ассоциированные с СД 2-го типа				
Длительность СД 2-го типа 5 лет и более, годы	6,6	0,037	6,86	1,95–24,05
НвА1с 7,9% и более	9,1	0,004	6,0	2,51–14,33
Наличие ретинопатии	8,6	<0,001	5,25	1,93–14,27
Наличие невропатии	5,5	0,03	3,76	1,9–7,46
Ассоциированные с ОП				
Снижение роста, см	7,3	0,008	5,06	3,47–7,38
Низкая физическая активность, 300 мин и менее в неделю	16,2	0,029	4,08	2,8–5,93

Таблица 3 – ОШ развития низкой костной массы у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа

Признаки	χ^2	p	ОШ	ДИ
Ассоциированные с СД 2-го типа				
Наличие ретинопатии	38,8	<0,001	6,43	3,89–10,63
НвА1с 7,9 % и более	33,2	<0,001	6,08	5,7–8,53
Наличие невропатии	41,4	<0,001	5,2	3,98–6,79
Длительность СД более 6 лет	15,6	0,001	3,23	2,16–4,81
Ассоциированные с ОП				
Снижение роста	75,3	<0,001	10,95	7,41–16,18
Низкая физическая активность 210 мин/нед. и менее	63,8	<0,001	5,4	3,38–8,65
Длительность менопаузы более 6 лет	17,4	0,001	2,8	1,83–4,3
Переломы у родственников	8,4	0,004	2,75	2,15–3,5
Масса тела менее 69 кг	7,1	0,21	2,41	1,85–3,13
Употребление более 2-х чашек кофе в день	14,2	0,046	2,37	1,78–3,16
Переломы в анамнезе	9,8	0,002	2,26	1,8–2,86
Хирургическая менопауза	4,6	0,039	2,13	1,63–2,78

Оценка эффективности комплексного лечения остеопороза: группы женщин с СД 2-го типа и без нарушений углеводного обмена в период постменопаузы. Для оценки эффективности комплексного терапии остеопороза методом направленного отбора в исследование включено 54 женщины с постменопаузальным ОП (средний возраст которых составил 59,2 года, длительность менопаузы – 10 лет). В ходе стратификационной рандомизации выделено 2 подгруппы: основная подгруппа – 26 пациенток с СД 2-го типа, подгруппа сравнения – 28 пациенток без нарушений углеводного обмена. Результаты проведенного проспективного сравнительного клинического исследования свидетельствуют об эффективности комплексного лечения остеопороза

(нефармакологические методы, карбонат кальция 500 мг, холекальциферол 400 МЕ, алендроновая кислота 70 мг в неделю в течение 12 месяцев) как у пациенток без нарушений углеводного обмена, так и у женщин с СД 2-го типа на основании повышения МПК в области позвоночника на 5,1% (4,2–7,2) и 3,05% (0,55–4,7) соответственно, однако с более выраженной положительной динамикой у женщин без диабета и большим количеством последних с положительной динамикой МПК в области позвоночника 84,0% и 54,2% ($\chi^2=6,7$, $p=0,03$). Кроме того, у женщин без нарушений углеводного обмена в результате лечения установлено повышение МПК в области ШБ на 2,9% (1,9–3,8), ПОБ – на 2,7% (1,4–3,5).

Особенности клинической манифестации ДОАП стоп. У 64,51% (I класс – 17,74%; II класс – 46,77%; III класс – 19,35%; IV класс – 12,9%; V класс – 1,61%) пациентов с ДОАП выявлены I и II анатомические классы, что свидетельствует о наличии высокого риска развития трофических язв. Выявлены наиболее часто встречающиеся триггеры развития ДОАП: длительная нагрузка на нижние конечности (87,1±0,04 на 100 обследованных), наличие травмы в анамнезе (77,42±0,05 на 100 обследованных), ношение тесной обуви (54,84±0,06 на 100 обследованных), наличие трофической язвы стопы (51,61±0,06 на 100 обследованных). Выявлена высокая частота встречаемости низкой костной массы осевого скелета (нМПК – 52,5%; остеопения – 37,7%; остеопороз – 14,8%), преимущественно в области шейки бедра (Т-критерий: -1,3 (-2,1/-0,09) vs -0,54 (-1,8–0,31), $W=442,5$; $p<0,001$). Результаты сравнительного анализа параметров КУЗ пяточной кости свидетельствуют о наличии достоверного снижения показателей SOS (1510,0 (1506,0–1517,0) vs 1551,5 (1535,0–1569,0) м/с; $W=54,5$; $p<0,001$), ВUA (80,0 (75,0–86,0) vs 98,0 (89,0–108,0) децибел/МГц; $W=121,5$; $p<0,001$) и STF (61,0 (58,0–69,0) vs 80,0 (76,0–98,0); $W=107,0$; $p<0,001$) пораженной стопы (у пациентов с острой стадией ДОАП) в сравнении с непораженной стопой.

Оценка эффективности комплексного лечения острой стадии ДОАП стоп. Проведена оценка эффективности применения алендроната 70 мг в составе комплексного лечения острой стадии ДОАП в течение 6 месяцев у 24 пациентов (12 пациентов с СД 1-го типа и 10 пациентов с СД 2-го типа, средний возраст – 47 лет, длительность заболевания – 20 лет). Результаты проведенного проспективного сравнительного клинического исследования свидетельствуют об эффективности комплексного лечения острой стадии ДОАП (включавшей иммобилизацию пораженной конечности в сочетании с препаратом карбоната кальция 1000 мг/сут и холекальциферола 800 МЕ/сут) на основании улучшения

клинической симптоматики (снижение кожной температуры, отека), скорости оседания эритроцитов, увеличения времени затраченной на ходьбу, снижения уровня маркера костной резорбции (СТх), повышения параметров КУЗ пораженной стопы, однако, с достоверно более выраженными темпами снижения клинической симптоматики (кожной температуры (36,8 (36,55–36,9) vs 36,95 (36,85–37,0) С°; U=30,5; p=0,014), активности процессов костной резорбции (0,42 (0,31–0,54) vs 0,62 (0,4–0,73) нг/мл; U=37,0; p=0,04), повышением параметров КУЗ пяточной кости пораженной стопы (SOS (1516,0 (1513,0–1523,0) vs 1504,0 (1500,0–1509,0) м/с; U=1,0; p<0,001) и STF (64,0 (64,0–72,0) vs 60 (59,0–62,0); U=19,0; p=0,02) у пациентов с ДОАП, получающих алендроновую кислоту 70 мг в неделю в составе комбинированного лечения в течение 6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте до 50 лет с СД 1-го типа установлено снижение количественных и качественных показателей костной прочности осевого и периферического скелета. Низкая МПК осевого скелета выявлена в 20% случаев с преимущественным снижением минеральной плотности кости в области шейки бедра, что свидетельствует о специфичности потерь костной плотности кортикальной костной ткани. С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высокий риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа установлен в области ПОБ – ОШ=6,74 (95% ДИ 6,00–7,57) и ШБ – ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88–6,28), в тоже время не выявлено повышение риска развития нМПК в области позвоночника (12,4%; в контрольной группе – 6,5%, $\chi^2=2,03$; p=0,2). Выявлено снижение количественных и качественных показателей костной прочности периферического скелета: МПК в области кистей обеих рук (правая: $0,39\pm 0,05$ (0,05–0,08) г/см² vs $0,46\pm 0,03$ (0,03–0,05) г/см², U=209,5; p<0,001; левая: $0,37\pm 0,05$ (0,05–0,07) г/см² vs $0,43\pm 0,03$ (0,03–0,05) г/см², U=206,5; p<0,001); показателей КУЗ пяточных костей обеих стоп (правая: BUA – 101,0 (91,5–112,5) децибел/МГц vs 132,0 (120,0–128,0) децибел/МГц; U=7,5; p<0,001; STF – 80,5 (69,0–94,0) vs 98,0 (90,0–119,0); U=80,0; p=0,002; SOS – 1547,0 (1523,5–1567,5) м/с vs 1591,0 (1567,0–1605,0) м/с; U=47,0; p=0,001; левая: BUA – 98,0 (92,9–105,0) децибел/МГц vs 128,0 (123,0–127,0) децибел/МГц; U=5,5; p<0,001; STF – 79,0 (75,0–87,0) vs 101,0 (89,0–115,0); U=38,5; p<0,001; SOS – 1543,0 (1530,0–1572,0) м/с vs 1589,0 (1577,0–1606,0) м/с;

U=28,0; p<0,001). Результаты гистоморфометрической оценки аутопсийного материала первого поясничного позвонка пациентов с сахарным диабетом 1-го типа свидетельствуют о наличии качественных и количественных изменений, как в кортикальном, так и в трабекулярном костном веществе (снижение объема губчатой кости (10,9 (9,9–12,4) vs 15,25 (12,1–18,4)%, U=19,5; p=0,021) и толщины трабекул (46,25 (41,4–50,1) vs 50,7 (45,3–59,2) мкм, U =22,5; p=0,038) [1, 4, 7–13, 18, 23, 24, 32, 41, 50–52, 55, 57–59, 62–65, 78, 81, 83, 89, 92].

2. Проведена оценка факторов, являющихся кандидатами на роль патогенетических для остеопатии при СД 1-го типа. Выявлено достоверное снижение уровней общего и ионизированного кальция, а также большее количество пациентов с низкими значениями указанных параметров; гипокальциемия выявлена у 50,6% пациентов с СД 1-го типа; повышенные значения ПТГ выявлены в 55,3%, тогда как в контрольной группе – в 8% ($\chi^2=29,95$; p<0,001). Установлены достоверно более низкие значения содержания кальцидиола в сыворотке крови (47,23±22,35 (19,78–25,68) vs 78,19±23,94 (20,26–29,25); p<0,001), кроме того отмечено достоверно ($\chi^2=23,9$; p<0,001) большее количество лиц со сниженными менее 50 нмоль/л значениями витамина Д – 55,7% в сравнении с контрольной группой – 11,9%. Получены доказательства наличия патологических изменений процессов костного метаболизма в виде снижения костеобразования (ЩФ (120,5 (98,0–151,0) vs 145,0 (136,0–152,0) МЕ/л; U=778,5; p<0,001); остеокальцин (13,19 (10,21–18,3) vs 21,4 (19,1–24,9) нг/мл, U=935,0; p<0,001) и повышения костной резорбции (β -СТх (0,4±0,25 (0,22–0,29) vs 0,25±0,1 (0,08–0,13) пг/мл, p<0,001)); а также несогласованности изменений процессов костного ремоделирования (53,1% vs 19,9%, $\chi^2=14,0$; p=0,001) с преимущественным изменением показателей костной резорбции, что может рассматриваться в качестве одного из механизмов потери костной плотности у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа. Впервые у пациентов с СД 1-го типа, проживающих в Республике Беларусь, проведено исследование цитокинов OPG/RANKL/RANK системы, установлено достоверное повышение OPG (4,44±1,44 vs 2,86±1,25 пмоль/л; p<0,001) и снижение соотношения RANKL/OPG (0,04±0,02 vs 0,06±0,03; p<0,001) в сравнении с контрольной группой; в то же время не выявлено статистически значимых различий в содержании RANKL (0,15±0,06 vs 0,15±0,04; p=0,81) между пациентами с СД 1-го типа и группой контроля. Установлена роль повышенного содержания OPG более 5,9 пмоль/л в качестве фактора риска развития низкой МПК у пациентов с СД 1-го типа [1, 9, 10, 12, 13, 15, 19, 23, 25, 26, 41, 51, 57, 59, 64, 65, 69, 83, 89, 92].

3. Выделены и стратифицированы наиболее значимые из общепопуляционных и ассоциированных с сахарным диабетом факторы риска низкой МПК у пациентов с СД 1-го типа: 1) рСКФ менее 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (ОШ=7,34; 95% ДИ 4,52–11,9); 2) ЩФ менее 98 МЕ/л (ОШ=7,15; 95% ДИ 4,75–10,78); 3) НвА1с более 7,5%; (ОШ=6,68; 95% ДИ 2,97–15,01); 4) наличие пролиферативной ретинопатии; (ОШ=4,4; 95% ДИ 2,59–7,46); 5) наличие невропатии (ОШ=4,0; 95% ДИ 1,02–15,68); 6) протезирование зубов (ОШ=3,9; 95% ДИ 2,26–6,74); 7) остеокальцин менее 13 нг/мл (ОШ=3,38; 95% ДИ 1,96–7,48); 8) уровень ОРГ более 5,9 пмоль/л (ОШ=3,05; 95% ДИ 1,83–5,09); 9) низкая физическая активность (менее 420 мин в неделю) (ОШ=2,49; 95% ДИ 1,45–4,26); 10) возраст манифестации СД 1-го типа менее 18 лет (ОШ=2,23; 95% ДИ 1,26–3,95). На основании наиболее значимых и доступных для определения в клинической практике факторов риска низкой МПК разработана статистическая модель (мощность которой составляет 82,6% при проверке работоспособности модели в практике – 89,6%) для определения степени риска развития низкой МПК у пациентов с СД 1-го типа (женщины репродуктивного возраста, мужчины в возрасте до 50 лет) [1, 21, 22, 54, 61, 72, 78, 89, 91].

4. Доказана эффективность комплексной профилактики потерь костной плотности (включавшей немедикаментозные мероприятия и применение карбоната кальция 500 мг и холекальциферола 400 МЕ в сутки в течение 12 месяцев) у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа и значениями Z-критерия менее -1,5 на основании повышения МПК в области позвоночника (0,97 (0,91–1,01) vs 1,0 (0,97–1,1) г/см²; W=3,5; p<0,001) и наличия более высоких показателей МПК в области позвоночника через 12 месяцев наблюдения у пациентов, получавших комплексную профилактику (1,0 (0,97–1,1) vs 0,97 (0,94–1,02) г/см²; U=258,0; p=0,043) в сравнении с пациентами, выполнявшими только немедикаментозные методы; повышения содержания ионизированного кальция (1,01 (0,97–1,04) vs 1,1 (1,1–1,12) ммоль/л; W=3,5; p<0,001), снижения содержания маркера костной резорбции β -СТХ (562,24 (523,32–586,54) vs 536,96 (517,74–566,52) нг/мл; W=19,0; p<0,001). Использование немедикаментозных методов профилактики не обеспечивает предотвращение потерь МПК осевого скелета у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа. Таким образом, обоснована целесообразность более раннего (при значении Z-критерия менее -1,5) назначения препаратов кальция и витамина Д в сочетании с немедикаментозными методами с целью профилактики потерь костной массы у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа [1, 3, 5, 6, 8, 9, 16].

5. У пациентов с СД 2-го типа с учетом возраста и пола установлены особенности изменения количественных и качественных показателей костной прочности осевого и периферического скелета. У мужчин с СД 2-го типа старше 50 лет низкая костная масса осевого скелета выявлена у достоверно ($\chi^2=8,2$; $p=0,006$) большего количества – 56,72% – в сравнении с контрольной группой – у 28,57%; также установлено достоверно большее количество пациентов с диабетом с остеопенией и остеопорозом в любой из обследованных областей осевого скелета ($\chi^2=9,3$; $p=0,016$) и в области позвоночника ($\chi^2=7,5$; $p=0,02$); с учетом ОШ и 95% ДИ риск развития нМПК у пациентов с диабетом составил – ОШ=3,28 (95% ДИ 2,42–4,43), остеопороза – ОШ=4,81 (95% ДИ 3,7–6,27). Не выявлено достоверных различий показателей МПК костей кисти обеих рук (правая: 0,48 (0,44–0,51) vs 0,45 (0,42–0,55), $U=201,5$; $p=0,71$; левая: 0,45 (0,41–0,48) vs 0,48 (0,39–0,52), $U=194,0$; $p=0,58$); отмечено снижение ВУА правой (114,5 (102,0–119,5) vs 120,0 (115,0–122,0) , $U=194,4$; $p=0,01$) в сравнении с группой контроля. У постменопаузальных женщин с СД 2-го типа остеопороз выявлен у достоверно ($F=0,02$; $p=0,02$) большего количества женщин с диабетом – 10,22% – в сравнении с контрольной группой – у 2,8%; в то же время не выявлено достоверных различий между количеством пациенток с диабетом и низкой минеральной плотностью кости в сравнении с контрольной группой (49,08% vs 39,25%; $\chi^2=2,98$; $p=0,09$); с учетом ОШ и 95% ДИ риск развития ОП у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа составил – ОШ=3,96 (95% ДИ 3,46–4,53); установлена преимущественная потеря костной плотности в области ШБ (Т-критерий: $-0,67\pm 1,08$ (0,98–1,19) vs $-0,89\pm 1,04$ (0,96–1,13); $W=13652,0$; $p<0,008$) по сравнению с областью позвоночника. Получены доказательства о снижении количественных и качественных параметров костной прочности периферического скелета у постменопаузальных женщин с диабетом в сравнении с контрольной группой: МПК в области кистей обеих рук (правая: $0,38\pm 0,05$ (0,04–0,06) г/см² vs $0,46\pm 0,07$ (0,06–0,09) г/см²; $p<0,001$; левая: $0,36\pm 0,05$ (0,04–0,05) г/см² vs $0,45\pm 0,07$ (0,05–0,08) г/см² ; $p<0,001$); показателей КУЗ пяточных костей обеих стоп: (правая: ВУА (107,0 (97,0–117,0) vs 112,5 (107,0–118,0) децибел/МГц, $U=1607,0$; $p=0,002$); STF (81,0 (74,0–97,0) vs 100,0 (97,0–101,5), $U=1253,5$; $p<0,001$); Т-критерий (-1,5 (-2,0/-0,2) vs 0,2 (-0,2/-0,8), $U=1042,5$; $p<0,001$); левая: ВУА (104,0 (93,0–113,0) vs 110,0 (101,0–118,0) децибел/МГц, $U=1681,0$; $p=0,01$); SOS (1543,0 (1519,0–1562,0) vs 1556,0 (1538,0–1576,0) м/с, $U=1728,5$; $p=0,02$); STF (80,0 (68,0–93,0) vs 98,0 (90,0–100,0), $U=1185,0$; $p<0,001$); Т-критерий (-1,6 (-2,5/-0,5) vs 0,0 (-0,8/-0,1), $U=1078,5$; $p<0,001$). Результаты гистоморфометрической

оценки аутопсийного материала первого поясничного позвонка у пациентов с СД 2-го свидетельствуют о наличии качественных и количественных изменений, как в кортикальном, так и в трабекулярном костном веществе (достоверное снижение толщины трабекул (45,9 (39,7–52,3) vs 54,1 (47,9–57,7), $U=36,0$, $p=0,014$) и увеличение их сепарации (572,9 (489,0–757,4) vs 448,6 (403,7–603,7), $U=45,5$, $p=0,048$) [1, 4, 7, 10, 11, 29–31, 33, 34, 56, 60, 66–68, 71, 75, 77, 79, 80, 84, 86, 87, 92].

6. Проведена оценка факторов, являющихся кандидатами на роль патогенетических для остеопатии у пациентов с СД 2-го типа с учетом возраста и пола. У мужчин с СД 2-го типа старше 50 лет с установлены достоверно более низкие значения содержания кальцидиола в сыворотке крови (48,6 (31,6–58,2) нмоль/л vs 74,4 (55,6–86,2) нмоль/л; $U=117,0$; $p=0,001$), кроме того, отмечено достоверно ($F=0,12$; $p=0,02$) большее количество лиц со сниженными менее 50 нмоль/л значениями витамина Д – 50% в сравнении с контрольной группой – 15,8%; а также менее 75 нмоль/л – 85,7% и 52,6% соответственно ($F=0,05$; $p=0,01$); повышенные значения ПТГ выявлены в 64,3%, тогда как в контрольной группе – в 10,5% ($F=0,3$; $p<0,001$); наличие несогласованности изменений процессов костного ремоделирования (46,1% vs 10,5%, $F=0,14$; $p=0,01$) с преимущественным снижением показателей костеобразования (остеокальцин: 11,86 (9,88–15,46) vs 25,32 (19,57–26,75) нг/мл; $U=40,0$; $p<0,001$; ЩФ (71,21±20,7 (16,36–28,17) vs 89,47±19,49 (14,73–28,82); $p=0,004$). Впервые у пациентов с СД 2-го типа, проживающих в Республике Беларусь, проведено исследование цитокинов OPG/RANKL/RANK системы, установлено достоверное повышение OPG (6,51 (6,01–7,0) vs 4,31 (3,81–5,13) пмоль/л; $U=24,5$; $p<0,001$) и снижение соотношения RANKL/OPG (0,02 (0,01–0,02) vs 0,02 (0,02–0,03); $U=175,0$; $p=0,04$); в то же время не выявлено статистически значимых различий соотношения RANKL (0,1 (0,05–0,12) vs 0,09 (0,08–0,1) пмоль/л; $U=248,0$; $p=0,52$). У постменопаузальных женщин с СД 2-го типа выявлены повышенные значения ПТГ в 74,3% случаев, тогда как в контрольной группе – в 25,7% ($\chi^2=30,21$; $p<0,001$); установлены достоверно более низкие значения содержания кальцидиола в сыворотке крови (45,28±16,36 (14,11–19,47) нмоль/л vs 60,07±16,58 (13,92–20,51) нмоль/л; $p<0,001$), кроме того, выявлено достоверно ($F=0,38$; $p<0,001$) большее количество лиц со сниженными менее 50 нмоль/л значениями витамина Д – 67,1% в сравнении с контрольной группой – 5,7%; а также менее 75 нмоль/л – 96,1% и 82,1% соответственно ($F=0,05$; $p=0,01$); получены доказательства о наличии изменений процессов костного ремоделирования со снижением процессов костеобразования (ЩФ (58,89±11,16 (12,18–16,92) vs

75,68±15,03 (12,95–17,91), $p<0,001$) и остеокальцина 15,9±4,92 (4,37–5,63) vs 17,93±3,85 (3,26–4,7) нг/мл; $p<0,001$) и повышением костной резорбции (β -СТх (0,25 (0,18–0,47) vs 0,24 (0,16–0,41); $U=1430,5$; $p=0,03$), кроме того, подтверждено наличие несогласованности изменений процессов костного ремоделирования (54,8% vs 16,7%, $\chi^2=19,3$; $p<0,001$) с преимущественным снижением показателей костеобразования. Впервые у пациентов с СД 2-го типа, проживающих в Республике Беларусь, проведено исследование цитокинов OPG/RANKL/RANK системы, установлено достоверное повышение OPG (6,17±1,44 (1,26–1,67) vs 4,3±1,15 (0,95–1,44) пмоль/л; $p<0,001$) и снижение RANKL/OPG (0,01 (0,01–0,02) vs 0,01 (0,01–0,03); $U=1560,5$; $p=0,04$) в сравнении с контрольной группой; в то же время не выявлено статистически значимых различий соотношения RANKL (0,08 (0,05–0,11) vs 0,06 (0,05–0,1) пмоль/л; $U=1838,0$; $p=0,45$). Патогенетическими особенностями формирования остеопатии у пациентов с СД 2-го типа (мужчины старше 50 лет и постменопаузальные женщины) является несогласованность процессов костного ремоделирования с преимущественным снижением костеобразования на фоне дефицита витамина Д и повышения уровня паратиреоидного гормона [1, 5, 8, 9, 11, 12, 35–37, 70, 76, 82, 85, 92].

7. Впервые у пациентов с СД 2-го типа, проживающих в Республике Беларусь, с учетом возраста и пола установлены и стратифицированы общепопуляционные и ассоциированные с сахарным диабетом факторы риска низкой костной массы:

7.1. для женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте младше 50 лет: 1) низкая физическая активность (менее 420 мин в неделю) (ОШ=9,1; 95% ДИ 2,98–27,81); 2) длительность диабета 5 и более лет (ОШ=8,75; 95% ДИ 2,88–26,57); 3) наличие переломов у родственников первой линии родства (ОШ = 7,75; 95% ДИ 4,15–14,48); 4) уровень кальцидиола менее 50 нмоль/л (ОШ=6,6; 95% ДИ 2,7–16,12); 5) уровень HbA1c более 7,5% (ОШ=6,5; 95% ДИ 1,7–23,87); 6) уровень ПТГ более 65 пг/мл (ОШ=6,19; 95% ДИ 2,07–18,5); 7) наличие ретинопатии (ОШ=5,51; 95% ДИ 1,76–16,03); 8) наличие невропатии (ОШ=4,2; 95% ДИ 1,6–11,0); 9) применение комбинированной сахароснижающей терапии (ОШ=3,67; 95% ДИ 1,6–8,35);

7.2. для мужчин в возрасте старше 50 лет: 1) длительность диабета 5 и более лет (ОШ=6,86; 95% ДИ 1,95–24,05); 2) уровень HbA1c 7,9% и более (ОШ = 6,0; 95% ДИ 1,95–24,05); 3) наличие ретинопатии (ОШ=5,25; 95% ДИ 1,93–14,27); 4) снижение роста (ОШ=5,06; 95% ДИ 3,47–7,38); 5) низкая физическая активность (менее 300 мин в неделю) (ОШ=4,08; 95% ДИ 2,8–5,93); 6) наличие невропатии (ОШ=3,76; 95% ДИ 1,9–7,46);

7.3. для *постменопаузальных женщин*: 1) снижение роста (ОШ=10,95; 95% ДИ 7,41–16,18); 2) наличие ретинопатии (ОШ=6,43; 95% ДИ 3,89–10,63); 3) уровень НВА1с 7,9% и более (ОШ=6,08; 95% ДИ 5,7–8,53); 4) низкая физическая активность (менее 210 мин в неделю) (ОШ=5,4; 95% ДИ 3,38–8,65); 5) наличие невропатии (ОШ=5,2; 95% ДИ 3,98–6,79); 6) длительность диабета 5 и более лет (ОШ=3,23; 95% ДИ 2,16–4,81); 7) длительность менопаузы более 5 лет (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,83–4,3); 8) наличие переломов у родственников первой линии родства (ОШ=2,75; 95% ДИ 2,15–3,5); 9) масса тела менее 69 кг (ОШ=2,41; 95% ДИ 1,85–3,13); употребление более 2 чашек кофе в день (ОШ=2,37; 95% ДИ 1,78–3,16); наличие переломов в анамнезе (ОШ=2,26; 95% ДИ 1,8–2,86); наличие хирургической менопаузы (ОШ=2,13; 95% ДИ 1,63–2,78). На основании наиболее значимых и доступных для определения в клинической практике факторов риска низкой МПК разработаны статистические модели, одна из которых может использоваться у мужчин старше 50 лет, вторая – у постменопаузальных женщин, с целью выявления групп риска, своевременного проведения ранней диагностики и лечебно-профилактических мероприятий [1, 5, 8, 9, 17, 21, 38, 90, 92].

8. Комплексное лечение остеопороза (нефармакологические методы, карбонат кальция 1000 мг/сут, холекальциферол 800 МЕ/сут, алендроновая кислота 70 мг в неделю в течение 12 месяцев) приводит к менее выраженному повышению МПК в области позвоночника (3,05% (0,55–4,7) vs 5,1% (4,2–7,2); $U=129,5$; $p=0,001$) и меньшему количеству пациенток с положительной динамикой МПК (54,2% vs 84,0 %; $\chi^2=6,7$, $p=0,03$) среди постменопаузальных женщин с СД 2-го типа, чем у женщин без диабета [1, 3, 6, 9, 28, 89, 92].

9. У пациентов с ДОАП низкая костная масса осевого скелета выявлена у 52,5% (остеопения – 37,7%; остеопороз – 14,8%) преимущественно в области шейки бедра (Т-критерий: -1,3 (-2,1/-0,09) vs -0,54 (-1,8/-0,31), $W=442,5$; $p<0,001$), что свидетельствует о специфичности потерь костной плотности преимущественно компактного вещества. Установлены достоверно более низкие показатели SOS (1510,0 (1506,0–1517,0) vs 1551,5 (1535,0–1569,0) м/с; $W=54,5$; $p<0,001$), BUA (80,0 (75,0–86,0) vs 98,0 (89,0–108,0) децибел/ МГц; $W=121,5$; $p<0,001$) и STF (61,0 (58,0–69,0) vs 80,0 (76,0–98,0); $W=107,0$; $p<0,001$) пораженной стопы в сравнении с непораженной стопой. Полученные данные подтверждают наличие сниженной прочности костных структур пораженной стопы в сравнении со стопой без острой стадии ДОАП, что может быть использовано в рамках комплексной диагностики ДОАП стоп у пациентов с сахарным диабетом. Вероятность развития ДОАП у

пациентов с НДС более 10 баллов при СД 1-го типа увеличивается с длительностью диабета при сочетании с ретинопатией 2 и 3 стадии, снижении МПК в области шейки бедра; при СД 2-го типа – с длительностью диабета, по мере увеличения ИМТ, снижения МПК в области шейки бедра. Разработаны модели для прогнозирования развития ДОАП стоп при СД 1-го и 2-го типов [2, 20, 39, 40, 43–49, 53, 88, 93].

10. Доказана эффективность комплексного лечения острой стадии ДОАП (иммобилизация пораженной конечности в сочетании с карбонатом кальция 1000 мг/сут и холекальциферолом 800 МЕ/сут в течение 6 месяцев) на основании улучшения клинической симптоматики (снижение кожной температуры, отека), скорости оседания эритроцитов, увеличения времени затраченной на ходьбу, снижения уровня маркера костной резорбции (СТХ), повышения параметров КУЗ пораженной стопы, но с достоверно более выраженными темпами снижения клинической симптоматики (кожной температуры: (36,8 (36,55–36,9) vs 36,95 (36,85–37,0) С°; U=30,5; p=0,014), активности процессов костной резорбции (β -СТх: 0,42 (0,31–0,54) vs 0,62 (0,4–0,73) нг/мл; U=37,0; p=0,04), повышением параметров КУЗ пяточной кости пораженной стопы (SOS: (1516,0 (1513,0–1523,0) vs 1504,0 (1500,0–1509,0) м/с; U=1,0; p<0,001) и STF: 64,0 (64,0–72,0) vs 60 (59,0–62,0); U=19,0; p=0,02) у пациентов с ДОАП, получавших алендроновую кислоту 70 мг в неделю в составе комбинированного лечения в течение 6 месяцев. Полученные данные позволяют рекомендовать назначение алендроновой кислоты 70 мг в неделю в составе комплексного лечения острой стадии ДОАП с целью повышения эффективности и снижения продолжительности лечения [2, 3, 6, 9, 14, 17, 39, 40, 42, 88].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Выявленные высокая частота встречаемости и особенности нарушений костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов позволили разработать раздел по профилактике нарушений костно-мышечной системы и включить его в унифицированную программу обучения пациентов в «Школе диабета».

2. Определение общепопуляционных и ассоциированных с сахарным диабетом факторов риска низкой МПК у пациентов с СД 1-го и 2-го типов и разработанные модели могут быть использованы с целью выявления групп риска, своевременного проведения ранней диагностики и лечебно-профилактических мероприятий.

3. Установленные особенности нарушений костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов целесообразно

учитывать для ранней диагностики, а также дифференциальной диагностики с другими метаболическими остеопатиями.

4. Назначение доказанной комплексной профилактики (немедикаментозные методы, карбонат кальция 500 мг/сут, витамина Д 400 МЕ/сут) потерь костной плотности у пациентов молодого возраста с СД 1-го типа и Z-критерием менее -1,5 позволит снизить риск развития остеопатии.

5. Установленная меньшая эффективность комплексного лечения остеопороза (нефармакологические методы, карбонат кальция 1000 мг/сут, холекальциферол 800 МЕ/сут, алендроновая кислота 70 мг в неделю) у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа в сравнении с пациентками без нарушений углеводного обмена может быть использована для выбора терапии и определения длительности мониторинга лечения.

6. Проведение количественной ультразвуковой денситометрии пяточной кости целесообразно использовать в комплексной диагностике ДОАП стоп у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов.

7. Установленные предикторы и пусковые факторы развития ДОАП необходимо учитывать для выделения групп риска, а также назначения профилактических мероприятий у пациентов с СД 1-го и 2-го типов.

8. Применение алендроновой кислоты 70 мг в неделю в течение 6 месяцев в составе комплексной терапии острой стадии ДОАП позволит повысить эффективность лечения и снизить его продолжительность.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

1. Шепелькевич, А.П. Остеопатии при заболеваниях эндокринной системы: монография / А.П. Шепелькевич. – Минск, 2013. – 268 с.

Статьи в рецензируемых журналах

2. Шепелькевич, А.П. Диабетическая остеоартропатия (остеоартропатия Шарко): современные лечебно-диагностические подходы / А.П. Шепелькевич, Д.И. Ромейко // Здоровоохранение. – 2003. – № 9. – С. 51–56.

3. Шепелькевич, А.П. Современные принципы и возможности антирезорбтивной терапии остеопороза / А.П. Шепелькевич, Т.В. Мохорт // Здоровоохранение. – 2004. – № 1. – С. 37–43.

4. Диагностика остеопении и остеопороза при заболеваниях эндокринной системы / А.П. Шепелькевич, В.И. Масло, С.А. Дубень, Ю.В. Толкачев, С.И. Кавецкий, К.М. Хамко, Е.В. Богомазова, Е.А. Кирейчук, Н.И. Савич // Здоровоохранение. – 2007. – № 1. – С. 56–59.

5. Сорока, Н.Ф. Факторы риска и патогенез остеопороза / Н.Ф. Сорока, А.П. Шепелькевич, З.В. Забаровская // Здоровоохранение. – 2007. – № 5. – С. 20–23.

6. Шепелькевич, А.П. Новый этап в лечении остеопороза: возможность восстановления баланса костного метаболизма в пользу костеобразования / А.П. Шепелькевич, З.В. Забаровская // Медицинские новости. – 2007. – № 9. – С. 30–36.

7. Реальные возможности костной гистоморфометрии / С.Л. Кабак, А.П. Шепелькевич, Ю.И. Рогов, Н.С. Кабак, О.А. Лебедь // Здоровоохранение. – 2007. – № 12. – С. 54–59.

8. Шепелькевич, А.П. Остеопороз – осложнение сахарного диабета, которому уделяется недостаточно внимания / А.П. Шепелькевич, О.В. Жуковская, О.А. Шакуля // Медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 91–95.

9. Шепелькевич, А.П. Роль витамина Д и его активных метаболитов в профилактике и лечении заболеваний, протекающих с нарушением фосфорно-кальциевого обмена / А.П. Шепелькевич, Н.А. Васильева, О.В. Баранова // Здоровоохранение. – 2008. – № 12. – С. 58–64.

10. Шепелькевич, А.П. Проблема остеопороза при заболеваниях эндокринной системы / А.П. Шепелькевич, З.В. Забаровская // Медицинские новости. – 2008. – № 7. – С. 55–60.

11. Морфологические изменения костной ткани при сахарном диабете / С.Л. Кабак, А.П. Шепелькевич, Ю.И. Рогов, Н.С. Кабак, О.А. Лебедь // Медицинская панорама. – 2008. – № 9. – С. 61–65.
12. Шепелькевич, А.П. Современные представления о системе OPG / RANKL / RANK в норме и патологии / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова, О.В. Жуковская // Медицинские новости. – 2009. – № 16. – С. 4–10.
13. Минеральная плотность кости и маркеры костного метаболизма при сахарном диабете 1-го типа / А.П. Шепелькевич, О.В. Жуковская, В.Г. Кравчук, Ю.В. Толкачев // Здоровоохранение. – 2009. – № 6. – С. 4–9.
14. Применение алендроната в комплексной терапии диабетической остеоартропатии стоп / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова, Е.Р. Михневич, И.К. Билодид, Н.М. Лихорад, В.С. Снапков, Ю.В. Толкачев // Медицинские новости. – 2010. – № 10. – С. 90–97.
15. Шепелькевич, А.П. Содержание витамина Д у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / А.П. Шепелькевич // Здоровоохранение. – 2010. – № 9. – С. 8–15.
16. Эффективность комплексной профилактики диабетической остеоартропатии у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова, В.Г. Кравчук, Е.В. Жалейка, Е.В. Богомазова, Ю.В. Толкачев // Медицинские новости. – 2010. – № 12. – С. 78–84.
17. Шепелькевич, А.П. Современные подходы к диагностике диабетической невропатии / А.П. Шепелькевич, И.К. Билодид, В.Л. Лобашова // Лечебное дело. – 2010. – № 5. – С. 57–63.
18. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by classic statistics and artificial neural network analysis / С. Eller-Vainicher, V.V. Zhukouskaya, Y.V. Tolkachev, S.S. Koritko, E. Cairoli, E. Grossi, P. Beck-Peccoz, J. Chiodini, A.P. Shepelkevich // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 10. – P. 2186–2191.
19. Шепелькевич, А.П. Содержание OPG и RANKL у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / А.П. Шепелькевич // Здоровоохранение. – 2011. – № 6. – С. 4–10.
20. Шепелькевич, А.П. Особенности костного метаболизма у пациентов с диабетической остеоартропатией стоп / А.П. Шепелькевич // Здоровоохранение. – 2011. – № 1. – С. 10–18.
21. Генетические предикторы минеральной плотности кости / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова, Н.С. Кабак, С.И. Марчук // Здоровоохранение. – 2012. – № 6. – С. 29–36.

22. Шепелькевич, А.П. Факторы риска низкой костной массы, ассоциированные с сахарным диабетом 1-го типа / А.П. Шепелькевич // Военная медицина. – 2012. – № 4. – С. 50–57.

23. Холодова, Е.А. Система обучения самоконтролю в школах сахарного диабета / Е.А. Холодова, Т.В. Мохорт, А.П. Шепелькевич, М.Г. Русаленко // Здоровоохранение. – 2012. – № 11. – С. 9–12.

24. Шепелькевич, А.П. Состояние количественных и качественных характеристик костной прочности осевого и периферического скелета у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / А.П. Шепелькевич // Медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 108–114.

25. Шепелькевич, А.П. Состояние показателей костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / А.П. Шепелькевич // Военная медицина. – 2012. – № 4. – С. 42–49.

26. Шепелькевич, А.П. Состояние показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / А.П. Шепелькевич // Военная медицина. – 2012. – № 4. – С. 93–102.

27. Шепелькевич, А.П. Факторы риска низкой костной массы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, ассоциированные с остеопорозом в общей популяции / А.П. Шепелькевич // Медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 115–122.

28. Эффективность комплексной терапии постменопаузального остеопороза у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / А.П. Шепелькевич, Е.Г. Реунова, С.С. Корытько, О.В. Водянова, Н.А. Васильева, Н.М. Лихорад // Медицинские новости. – 2012. – № 10. – С. 54–64.

29. Морфологические изменения костной ткани при сахарном диабете 2-го типа / А.П. Шепелькевич, С.Л. Кабак, Ю.И. Рогов, Н.С. Кабак, В.В. Заточная, О.А. Лебедь // Медицина. – 2012. – № 3. – С. 20–27.

30. Шепелькевич, А.П. Состояние минеральной плотности кости осевого скелета у женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте до 50 лет с сахарным диабетом 2-го типа / А.П. Шепелькевич // Медицинская панорама. – 2013. – № 4. – С. 20–22.

31. Шепелькевич, А.П. Дифференцированная оценка количественных и качественных параметров костной прочности периферического скелета у пациентов с СД 2-го типа / А.П. Шепелькевич // Медицинская панорама. – 2013. – № 4. – С. 45–49.

32. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes / V.V. Zhukouskaya, Cristina Eller-Vainicher, Volha V. Vadzianava, Alla P. Shepelkevich, Irina V. Zhurava, Galina G. Korolenko, Elisa Cairoli,

Paolo Beck-Peccoz, Jacopo Chiodini // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, N 1. – P. 1535–1640.

33. Шепелькевич, А.П. Оценка состояния минеральной плотности кости осевого скелета у мужчин старше 50 лет с СД 2-го типа / А.П. Шепелькевич // *Военная медицина*. – 2013. – № 3. – С. 80–84.

34. Шепелькевич, А.П. Оценка состояния минеральной плотности кости осевого скелета у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа / А.П. Шепелькевич // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 3. – С. 122–127.

35. Шепелькевич, А.П. Дифференцированная оценка содержания маркеров костного метаболизма у пациентов с СД 2-го типа / А.П. Шепелькевич // *Медицинский журнал*. – 2013. – №3. – С. 106–112.

36. Шепелькевич, А.П. Содержание остеопротегерина и RANKL у пациентов с СД 2-го типа / А.П. Шепелькевич // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 3. – С. 33–38.

37. Шепелькевич, А.П. Дифференцированная оценка содержания показателей фосфорно-кальциевого обмена и витамина Д у пациентов с СД 2-го типа / А.П. Шепелькевич // *Военная медицина*. – 2013. – № 3. – С. 107–112.

38. Шепелькевич, А.П. Факторы риска низкой костной массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.П. Шепелькевич // *Военная медицина*. – 2013. – № 3. – С. 73–80.

39. Шепелькевич, А.П. Диабетическая остеоартропатия стоп: особенности манифестации и предикторы у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов / А.П. Шепелькевич // *ARS Медика*. – 2013. – № 4. – С. 145–156.

40. Шепелькевич, А.П. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической остеоартропатии стоп / А.П. Шепелькевич // *Медицина*. – 2013. – № 2. – С. 24–31.

Тезисы докладов

41. Shepelkevich, A.P. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in type 1 diabetes mellitus / A.P. Shepelkevich, T.V. Mokhort, J.V. Tolkachev // *Calcified Tissue International*. – 2003. – Vol. 72, N 4. – P. 382.

42. Shepelkevich, A. Acute Charcot neuroarthropathy: treatment with bisphosphonates / A. Shepelkevich, D. Romejko // *Case reports and abstracts. 10th EFES Postgraduate Clinical Endocrinology Course. Riga, Latvia, May 29–31, 2003*.

43. Shepelkevich, A.P. Ultrasound tests in diagnostic of local diabetic osteopenia / A. Shepelkevich // *Calcified Tissue International*. – 2003. – Vol. 72, N 4. – P. 383.

44. Шепелькевич, А.П. Динамика маркеров костного метаболизма у пациентов с хронической формой диабетической остеоартропатии / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова, Д.И. Ромейко // *Диабетическая стопа: материалы Междунар. симпозиума, г. Москва, 1–2 июня 2005 г.* – Москва, 2005. – С. 35.

45. Dynamic of bone turnover metabolism in chronic diabetic Charcot osteoarthropathy during 12 months / A.P. Shepelkevich, D.I. Romeiko, Z.V. Zabarovskaya, J.V. Tolkahev // *Abstract book. European Congress of Endocrinology, Goeteborg, Sweden 3–7 September, 2005.* – P. 93.

46. Шепелькевич, А.П. Факторы риска диабетической остеоартропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа / А.П. Шепелькевич, Д.И. Ромейко // *Материалы XI съезда терапевтов Республики Беларусь, г. Минск, 24–26 мая 2006 г.* – С. 35.

47. Шепелькевич, А.П. Факторы риска диабетической остеоартропатии у пациентов с сахарным диабетом / А.П. Шепелькевич // *Высокие медицинские технологии в эндокринологии: материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов, г. Москва, 30 октября – 2 ноября 2006 г.* – С. 210.

48. Shepelkevich, A.P. Clinical aspects of diabetic osteoarthropathy in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients / A.P. Shepelkevich, D.I. Romeiko // *Endocrine Abstracts. 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies, Glasgow, UK 1–5 April, 2006.* – P4.

49. Предикторы диабетической остеоартропатии при сахарном диабете 1 и 2 типа / Е.А. Холодова, А.П. Шепелькевич, Д.И. Ромейко, Э.В. Руденко, Н.М. Лихорад // *Материалы II Всеукраинской школы с международным участием.* – Киев, 2007. – С. 88–89.

50. Распространенность остеопороза при эндокринных заболеваниях у жителей Беларуси / А.П. Шепелькевич, Ю.В. Толкачев, Н.М. Лихорад, Г.В. Шерстюк // *Материалы II Всеукраинской школы с международным участием.* – Киев, 2007. – С. 89–90.

51. Shepelkevich, A.P. Bone mineral density, bone turnover markers in type 1 diabetic women / A.P. Shepelkevich, E.A. Kholodova, J.V. Tolkahev // *Abstracts. Calcified Tissue International. 34th European Symposium on Calcified Tissues, 5–9 May 2007 Copenhagen, Denmark. Calcified Tissue International.* – 2007. – Vol. 80, Suppl. 1. – P. S171.

52. Гистоморфометрия костной ткани при сахарном диабете / С.К. Кабак, А.П. Шепелькевич, Ю.И. Рогов, Н.С. Кабак, О.А. Лебедь //

Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии: материалы науч.-практ. конф., г. Гомель, 20 марта 2008. – Гомель: РНПЦ РМ иЭЧ, 2008. – С. 82–83.

53. Клинические аспекты диабетической остеоартропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа / Д.И. Ромейко, Е.А. Холодова, А.П. Шепелькевич, Ю.В. Толкачев, О.С. Пенязь // Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии: материалы науч.-практ. конф., г. Гомель, 20 марта 2008. – Гомель: РНПЦ РМ иЭЧ, 2008. – С. 77–79.

54. Жуковская, О.В. Факторы риска диабетической остеоартропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / О.В. Жуковская, А.П. Шепелькевич, З.В. Забаровская // Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии: материалы науч.-практ. конф., г. Гомель, 20 марта 2008. – Гомель: РНПЦ РМ иЭЧ, 2008. – С. 80–81

55. Частота встречаемости остеопении и остеопороза при сахарном диабете 1 типа и сахарном диабете 2 типа / А.П. Шепелькевич, О.Н. Шакуля, Е.А. Федорова, Н.А. Васильева, О.В. Баранова // Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии: материалы науч.-практ. конф., г. Гомель, 20 марта 2008. – Гомель: РНПЦ РМ иЭЧ, 2008. – С. 87–89.

56. Частота встречаемости остеопороза при сахарном диабете 2 типа / А.П. Шепелькевич, Н.С. Кабак, Н.А. Васильева, Н.А. Баранова // Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу, г. Екатеринбург, Россия, 6–8 октября 2008. – Екатеринбург, 2008. – С. 109–110.

57. Shepelkevich, A.P. Bone mineral density and bone turnover markers in type 1 diabetes mellitus / A.P. Shepelkevich, E.V. Rudenko, J.V. Tolkachev // Eighth European Congress on Clinical and Economic Aspects of osteoporosis and Osteoarthritis, 9–12 April 2008, Istanbul, Turkey. Programme and abstracts. Osteoporosis international. – 2008. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. S74.

58. Bone histomorphometry in diabetic patients / A.P. Shepelkevich, J.I. Rogov, N.S. Lebed, N.S. Kabak // Eighth European Congress on Clinical and Economic Aspects of osteoporosis and Osteoarthritis, 9–12 April 2008, Istanbul, Turkey. Programme and abstracts. Osteoporosis international. – 2008. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. S90–S91.

59. Bone mineral density, bone turnover markers in type 1 diabetic men / A.P. Shepelkevich, Z.V. Zabarovskaya, O.V. Zhukovskaya, J.V. Tolkachev // Abstracts. Calcified Tissue International. 35th European Symposium on Calcified Tissues, 24–28 May 2008, Barcelona, Spain. – Calcified Tissue International. – 2008. – Vol. 82, Suppl. 1. – P. S202.

60. Dual energy X-ray absorbiometry assessment of fat mass distribution in type 2 diabetes mellitus / A.P. Shepelkevich, O.A. Shakulya, N.A. Vasilieva, O.V. Baranova // Zentraleuropaischer Diabeteskongress. Internationales Donau-Symposium uber Diabetes mellitus, 19–21 Juni 2008 Plovdiv, Bulgarien. Diabetes Stoffwechsel und Herz (Diabetes, Metabolism, and the Heart). – Abstracts, 2008. – P. 22–23.

61. Предикторы минеральной плотности кости у женщин репродуктивного возраста с диабетической нефропатией / А.П. Шепелькевич, О.В. Жуковская, В.Г. Кравчук, Ю.В. Толкачев // Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Диабет и почки». г. Москва, 17–20 мая, 2009. – С. 77.

62. Zhukouskaya, V. Bone mineral density in type 1 diabetic men and women / V. Zhukouskaya, A. Shepelkevich // Ninth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO 9 - IOF), 18–21 March 2009, Athens, Greece. Osteoporosis International. – 2009. – № 20, Suppl. 1. – P. S37–S38.

63. Bone hystomorphometry in type 1 diabetes mellitus / A. Shepelkevich, N. Martusevich, J. Dydyska, J. Tolkachev // Ninth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO 9 - IOF), 18–21 March 2009, Athens, Greece. Osteoporosis International. – 2009. – № 20, Suppl. 1. – P. S66.

64. Vitamin D level in type 1 diabetic patients / A.P. Shepelkevich, V.V. Zhukouskaya, V.S. Snapkov, N.A. Vasilieva, O.V. Baranova, I.V. Pashkevich // 36th European Symposium on Calcified Tissues, 23–27 May 2009, Vienna, Austria. Bone. – 2009. – № 44, Suppl. 2. – P. S352.

65. Bone mineral density and bone turnover markers in type 1 diabetic patients / A.P. Shepelkevich, V.V. Zhukouskaya, V.L. Lukashevich, V.G. Kravchuk, J.V. Tolkachev // 36th European Symposium on Calcified Tissues, 23–27 May 2009, Vienna, Austria. Bone. – 2009. – № 44, Suppl. 2. – P. S395.

66. Bone mineral density in type 2 diabetic patients / A.P. Shepelkevich, E.G. Reunova, E.V. Rudenko, N.A. Vasilieva, O.V. Baranova // 36th European Symposium on Calcified Tissues, 23–27 May 2009, Vienna, Austria. Bone. – 2009. – № 44, Suppl. 2. – P. S395.

67. Шепелькевич, А.П. Состояние минеральной плотности кости у постменопаузальных женщин и мужчин старше 50 лет с сахарным диабетом 2 типа / А.П. Шепелькевич, Е.Г. Реунова, Н.А. Васильева, О.В. // Клинической фармакологии в Республике Беларусь – 25 лет: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Минск, 2010. – С. 194–196.

68. Реунова, Е.Г. Состояние минеральной плотности кости осевого скелета, маркеров костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Е.Г. Реунова А.П. Шепелькевич, Н.А. Васильева, О.В. // Чернобыльские чтения – 2010: материалы Междунар. науч.-практ. конф., г. Гомель, 15–16 апреля 2010 г. – Гомель: Институт радиологии, 2010. – С. 185–187.

69. Уровень витамина Д у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа / А.П. Шепелькевич, Е.Г. Реунова, О.В. Баранова, Н.А. Васильева // Организация работы городской клинической больницы на современном этапе, 1985–2010: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию УЗ «10-я городская клиническая больница», 27 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 260–261.

70. Шепелькевич, А.П. Уровень остеопротегерина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.П. Шепелькевич, Н.А. Васильева, О.В. Баранова // Сборник тезисов IV Российский конгресса по остеопорозу, 26–29 сентября 2010 г., г. Москва. – 2010. – С. 81.

71. Состояние минеральной плотности кости у постменопаузальных женщин и мужчин старше 50 лет с сахарным диабетом 2 типа / А.П. Шепелькевич, Е.Г. Реунова, Н.В. Васильева, О.В. Баранова // Остеопороз и возраст: тезисы науч.-практ. конф. с междунар. участием, 22–23 апреля 2010 г., г. Ужгород. Проблемы остеологии. – 2010. – № 3, Т. 12. – С. 79.

72. Zhukouskaya, V.V. Predictors of bone mineral density in type 1 diabetic men / V.V. Zhukouskaya, A.P. Shepelkevich, J.V. Tolkachev // 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010), Kyoto, Japan. Endocrine Journal continuation of Endocrinologia Japonica. – 2010. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. S496.

73. Shepelkevich, A. Predictors of bone mineral density in young type 1 diabetic men / A. Shepelkevich, V. Zhukouskaya, J. Tolkachev // IOF World Congress on Osteoporosis & Tenth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, IOF WCO – ECCEO 10, 5–8 May 2010, Florence, Italy. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S324.

74. Osteoprotegerin and RANKL serum levels in young type 1 diabetic patients / A. Shepelkevich, V.V. Zhukouskaya, V. Snapkov, N. Vasilieva, O. Baranova // IOF World Congress on Osteoporosis & Tenth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, IOF WCO – ECCEO 10, 5–8 May 2010, Florence, Italy. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S324.

75. Bone mineral density, bone turnover markers in type 2 diabetic men older 50 years / A. Shepelkevich, E. Reunova, E. Kholodova, O. Baranova, N. Vasilieva // IOF World Congress on Osteoporosis & Tenth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, IOF WCO – ECCEO 10, 5–8 May 2010, Florence, Italy. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S271.

76. Vitamin D level in type 2 diabetic patients / A. Shepelkevich, E. Reunova, O. Baranova, N. Vasilieva, V. Snapkov // IOF World Congress on Osteoporosis & Tenth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, IOF WCO – ECCEO 10, 5–8 May 2010, Florence, Italy. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S270.

77. The prevalence of low bone mass in type 2 diabetic patients / E. Pletneva, A. Shepelkevich, I. Karneeva, O. Vadzyna, N. Vasilieva // ECCEO11-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis, 23–26 March, 2011, Valencia, Spain. – Osteoporosis International. – 2011. – Vol. 22, Suppl. 1. – S. 380.

78. Bone mineral density and its contributing factors in type 1 diabetic patients / V. Zhukouskaya, C. Eller-Vainicher, A. Shepelkevich, Y. Tolkachev, S. Koritko, E. Cairolì, P. Beck-Peccoz, I. Chiodini // 13th European Congress of Endocrinology, 30 April – 4 May, Rotterdam, The Netherlands. Endocrine Abstracts. – 2011. – Vol. 26. – P. 515.

79. Dual energy X-ray absorptiometry assessment of bone mass, fat mass distribution in type 2 diabetes mellitus men / A. Shepelkevich, E. Pletneva, O. Vadzyna, N. Vasilieva // Program and abstract // The 1th Asia Pacific Congress on Controversies in Diabetes, Obesity and Hypertension, 2–5 June, 2011, Shanghai, China. – 2011. – P. 40A.

80. Состояние минеральной плотности кости у мужчин старше 50 лет с сахарным диабетом 2-го типа / А.П. Шепелькевич, Е.Г. Плетнева, О.В. Водянова, Н.А. Васильева // Материалы юбилейной конференции, посвященной 90-летию БГМУ. Медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 157–158.

81. Prevalence of morphometric vertebral fracture and bone quality measured by spinal deformity in type 1 diabetic patients / V. Zhukouskaya, C. Eller-Vainicher, V. Vadziana, I. Zhurava, G. Korolenko, E. Cairolì, P. Beck-Peccoz, A. Shepelkevich & I. Chiodini // 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012), 5–9 May 2012, Florence, Italy. Endocrine Abstracts – 2012. – Vol. 29. – P. P177.

82. Реунова, Е.Г. Недостаточность витамина Д и сахарный диабет 2-го типа / Е.Г. Реунова, А.П. Шепелькевич // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы XII съезда терапевтов Республики Беларусь, 17–18 мая, 2012 г., г. Гродно. – 2012. – С. 234–235.

83. Реунова, Е.Г. Минеральная плотность кости, уровень витамина Д у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // Е.Г. Реунова, А.П. Шепелькевич // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы XII съезда терапевтов Республики Беларусь, 17–18 мая, 2012 г., г. Гродно. – 2012. – С. 235–236.

84. Bone mineral density and distribution of lean soft mass in type 2 diabetic patients / A. Shepelkevich, E. Pletneva, O. Vadzyna, N. Vasilieva // Osteoporosis International. – 2012. – Vol. 23, Suppl. 6. – S. 693.

85. Shepelkevich, A. Osteoprotegerin and RANKL serum levels in type 2 diabetic patients / A. Shepelkevich, V. Lobashova, V. Salko // ECCEO13-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis, 17–20 April, 2013, Rome, Italy. Osteoporosis International. – 2013. – Vol. 24, Suppl. 1. – S. 342.

86. Low BMD in type 2 diabetic patients (premenopausal women and men younger 50 years) / A. Shepelkevich, E. Pletneva, V. Vadzyna, N.A. Vasilieva // ECCEO13-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis, 17–20 April, 2013, Rome, Italy. Osteoporosis International. – 2013. – Vol. 24, Suppl. 1. – S. 352.

87. BMD in type 2 diabetic patients postmenopausal women and men older 50 years / A. Shepelkevich, E. Pletneva, V. Vadzyna, N.A. Vasilieva // ECCEO13-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis, 17–20 April, 2013, Rome, Italy. Osteoporosis International. – 2013. – Vol. 24, Suppl. 1. – S. 354.

Инструкции по применению

88. Ранняя диагностика синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова, И.К. Билодид // Инструкция на метод № 006-0110, утверждена МЗ РБ 12.02.10 г. – Минск, 2010. – 15 с.

89. Метод обучения пациентов с сахарным диабетом самоконтролю и мониторингу заболевания / Е.А. Холодова, А.П. Шепелькевич, Т.В. Мохорт, З.В. Забаровская, И.К. Билодид, М.Г. Русаленко, Е.Г. Плетнева // Инструкция по применению № 087-0911 от 30.09.2011 г. – Минск, 2011. – 52 с.

90. Выявление групп риска по развитию низкой костной массы (остеопении/остеопороза) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.П. Шепелькевич, Е.Г. Плетнева, Н.М. Лихорад, О.В. Водянова,

Н.А. Васильева // Инструкция по применению № 132-1012 от 20.12.2012 г. – 8 с.

91. Алгоритм выявления групп риска по развитию низкой костной массы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова, О.Б. Салко, С.И. Марчук, Н.А. Васильева // Инструкция по применению № 132-1012 от 05.04.2013 г. – 6 с.

Прочие публикации

92. Холодова, Е.А. Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения: практическое руководство для врачей / Е.А. Холодова, А.П. Шепелькевич, З.В. Забаровская. – Минск, 2006. – 88 с.

93. Способ прогнозирования риска развития диабетической остеоартропатии стоп при сахарном диабетом 1-го типа у пациента, относящегося к группе риска: патент 16683 Респ. Беларусь / А.П. Шепелькевич; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет» – № а 20100714; заявл. 11.05.2010 г., опубл. 30.12.2011 г.



РЭЗІЮМЭ

Шэпялькевіч Ала Пятроўна

**Астэапатыі пры цукровым дыябеце 1-га і 2-га тыпаў:
клініка-патагенетычнае абгрунтаванне ранняй дыягностыкі,
комплекснай прафілактыкі і лячэння**

Ключавыя словы: цукровы дыябет 1-га і 2-га тыпаў, дыябетычная астэартрапатыя, фактары рызыкі, дыягностыка, прафілактыка, мінеральная шчыльнасць косткі, касцявыя маркёры, астэапратэгерын, RANKL.

Мэта работы: на падставе ацэнкі патафізіялагічных механізмаў касцявога метабалізму, вывучэння клінічных асаблівасцяў развіцця астэапатыі, абумоўленых цукровым дыябетам 1-га і 2-га тыпаў, распрацаваць комплексную праграму аптымальных дыягнастычных тэхналогій і лячэбна-прафілактычных мерапрыемстваў, накіраваных на папярэджанне прагрэсіі паталогіі.

Аб'ект і метады даследавання: вывучаны якасныя і колькасныя параметры касцявой трываласці восевага і перыферычнага шкілета, фактары рызыкі і патагенетычныя механізмы фарміравання астэапатыі на падставе вывучэння дысглікеміі, вострых і хранічных ускладненняў дыябету, ацэнкі стану фосфарна-кальцыевага абмену, кальцырэгулюючых гармонаў, маркёраў касцявога рэмадалявання пры цукровым дыябеце 1-га і 2-га тыпаў, дыябетычнай астэартрапатыі стоп.

Вынікі: упершыню ўстаноўлена высокая частата сустракальнасці паталагічных змен колькасных і якасных параметраў касцявой трываласці восевага і перыферычнага шкілета пры цукровым дыябеце 1-га і 2-га тыпаў, дыябетычнай астэартрапатыі стоп. Выяўлены і стратыфікаваны найбольш значныя фактары рызыкі і на іх аснове распрацаваны мадэлі для прагназавання развіцця нізкай мінеральнай шчыльнасці косткі для пацыентаў з цукровым дыябетам 1-га і 2-га тыпаў. Устаноўлены прэдыктары і пускавыя фактары развіцця дыябетычнай астэартрапатыі стоп, распрацаваны мадэлі для прагназавання развіцця і своєчасовага выяўлення вострай стадыі дыябетычнай астэартрапатыі стоп. Прапанаваны шляхі павышэння эфектыўнасці лячэбна-прафілактычных мерапрыемстваў, накіраваных на зніжэнне прагрэсіі астэапатыі пры цукровым дыябеце 1-га і 2-га тыпаў, дыябетычнай астэартрапатыі стоп.

Галіна прымянення: эндакрыналогія, рэўматалогія, траўматалогія, лабараторная дыягностыка, агульная ўрачэбная практыка і розныя вобласці ўнутраных хвароб.

РЕЗЮМЕ

Шепелькевич Алла Петровна

**Остеопатии при сахарном диабете 1-го и 2-го типов:
клинико-патогенетическое обоснование ранней диагностики
комплексной профилактики и лечения**

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, диабетическая остеоартропатия, факторы риска, диагностика, профилактика, минеральная плотность кости, костные маркеры, остеопротегерин, RANKL.

Цель работы: на основании оценки патофизиологических механизмов костного метаболизма, изучения клинических особенностей развития остеопатий, обусловленных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, разработать комплексную программу оптимальных диагностических технологий и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение прогрессии патологии.

Объект и методы исследования: изучены качественные и количественные параметры костной прочности осевого и периферического скелета, факторы риска и патогенетические механизмы формирования остеопатий на основании изучения дисгликемии, острых и хронических осложнений диабета, оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена, кальцийрегулирующих гормонов, маркеров костного ремоделирования при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, диабетической остеоартропатии стоп.

Результаты: Впервые установлена высокая частота встречаемости патологических изменений количественных и качественных параметров костной прочности осевого и периферического скелета при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, диабетической остеоартропатии стоп. Выявлены и стратифицированы наиболее значимые факторы риска и на их основе разработаны модели для прогнозирования развития низкой минеральной плотности кости для пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Установлены предикторы и пусковые факторы развития диабетической остеоартропатии стоп, разработаны модели для прогнозирования развития и своевременного выявления острой стадии диабетической остеоартропатии стоп. Предложены пути повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий направленных на снижение прогрессии остеопатий при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, диабетической остеоартропатии стоп.

Область применения: эндокринология, ревматология, травматология, лабораторная диагностика, общая врачебная практика и различные области внутренних болезней.

SUMMARY

Shepelkevich Alla Petrovna

Osteopathy in type 1 and type 2 diabetes: clinical and pathogenetic substantiation of early diagnosis, comprehensive prevention and treatment

Key words: type 1 and type 2 diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy, risk factors, diagnosis, prevention, bone mineral density, bone markers, osteoprotegerin, RANKL.

Aim: to develop a comprehensive program of optimal diagnostic technologies and therapeutic measures aimed at preventing the progression of osteopathy, based on the evaluation of pathophysiological mechanisms of bone metabolism, the study of clinical features of osteopathy caused by type 1 and type 2 diabetes mellitus.

Object and methods: the states of qualitative and quantitative parameters of bone strength of the axial and peripheral skeleton were studied. Risk factors and pathogenetic mechanisms of osteopathy from the study dysglycemia, acute and chronic complications of diabetes, assessment of calcium-phosphorus metabolism, hormones, markers of bone remodeling in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy.

Results: for the first time, the high frequency of pathological changes of quantitative and qualitative parameters of bone strength of the axial and peripheral skeleton have been established in belarusian patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy. It has been identified and stratified the most significant risk factors, based on the model developed for the prediction of low bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. It has been established trigger factors and predictors of diabetic osteoarthropathy. It has been developed models for early diagnostic acute stage of diabetic osteoarthropathy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. The program of the treatment and preventive measures of osteopathy progression in type 1 and type 2 diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy has been developed.

Field of application: endocrinology, rheumatology, traumatology, laboratory diagnostics, general practice and internal medicine.

Подписано в печать 23.10.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,54. Тираж 60 экз. Заказ 652.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.