

Современные методы диагностики поражений костной ткани у детей с сахарным диабетом

Д. А. Доменюк, д.м.н., доцент¹

Б. Н. Давыдов, д.м.н., проф.², член-корр. РАН, засл. деятель науки России

Ф. Н. Гильмиярова, д.м.н., проф.³, засл. деятель науки России

Г. М.-А. Будайчиев, аспирант¹

О. О. Иванюта, студент¹

¹Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

²Кафедра детской стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии ФПДО ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

³Кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Modern diagnostic methods for bone tissue damage in children with diabetes mellitus

D.A. Domenyuk, G. M.-A. Budaichiev, O. O. Ivanyuta, B.N. Davydov, F.N. Gilmiyarova

Stavropol State Medical University, Stavropol; Tver State Medical University, Tver; Samara State Medical University, Samara; Russia

Резюме

Статья посвящена вопросам диагностики состояния костной ткани у детей с различным стажем сахарного диабета первого типа. По результатам денситометрии с автоматическим вычислением Z-критерия дана оценка минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника. Для количественной и качественной характеристики костной ткани челюстных костей применялась ортопантомография и конусно-лучевая компьютерная томография. Состояние минерального и костного обмена изучали на основании лабораторных данных (кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза, кальцитонин, остеокальцин, паратгормон, 25ОН витамина D, β -CrossLaps). Установлено, что на ранних стадиях заболевания отмечается увеличение скорости ремоделирования костной ткани при повышении интенсивности костного формирования. У детей с длительным стажем сахарного диабета первого типа выявлено замедление процессов костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции над процессами костеобразования, а также существенное уменьшение минеральной плотности с преобладанием в структуре костной ткани критериев в пределах ожидаемой возрастной нормы и низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы.

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа, остеоденситометрия, конусно-лучевая компьютерная томография, ортопантомография, костный метаболизм.

Summsry

This article focuses on issues related to bone tissue diagnostics in children with type 1 diabetes (different length of disease history). The results of densitometry with automatic calculation of the Z-criterion, allowed evaluating the bone tissue mineral density in the lumbar spine. The quantitative and qualitative specifics of the jaw bone tissue were based on orthopantomography and cone-beam computed tomography. The mineral and bone metabolism status was studied based on the laboratory-test data (total calcium, ionized calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, calcitonin, osteocalcin, parathyroid hormone, 25OH vitamin D, β -CrossLaps). The earlier stages of the disease were found to feature an increase in the bone tissue remodeling rate along with escalating bone formation intensity. The children with a long history of type 1 diabetes revealed slower bone remodeling with bone resorption dominating over bone formation, as well as a significant decrease in the mineral density with the bone tissue structure demonstrating the dominance of the criteria like within the expected age norm and low mineral density with respect to the average age norm.

Key words: type 1 diabetes, osteodensitometry, cone-beam computed tomography, orthopantomography, bone metabolism.

Результаты эпидемиологических исследований, проведенные International Diabetes Federation (IDF) более чем в 100 странах мира за последние 40 лет, свидетельствуют, что СД (сахарный диабет) первого типа занимает лидирующую позицию среди эндокринной патологии у детей, обладая тенденцией к устойчи-

вому росту заболеваемости. Данные сведения легли в основу принятия нормативно-правовых международных актов, направленных на борьбу с СД I типа в детской популяции (Сент-Винсентская декларация ВОЗ, 1989; Веймарская инициатива, 1997; резолюция ООН, 2007) [30, 34].



Д. А. Доменюк



Б. Н. Давыдов



Ф. Н. Гильмиярова



Г. М.-А. Будайчиев



О. О. Иванюта

К началу 2010 года в мире выявлено 479,6 тысячи детей с СД I типа, причем у 75,8 тысячи детей эндокринная патология диагностирована впервые (данные IDF). По данным национальных регистров, за последние десять лет в мире прирост распространенности СД I типа у детей составил 35,7% (с 59,4 до 80,6 случая на 100 тысяч детей), у подростков — 68,9% (с 108,5 до 183,5 случая на 100 тысяч подростков), при ежегодных темпах прироста порядка 3%. По данным Росстата, к 2017 году в России зарегистрировано 22969 детей и 8758 подростков, страдающих СД I типа. По сведениям Национального регистра РФ (2018), в сравнении с данными 2015 года увеличение показателя распространенности СД I типа в возрастной категории «дети» составило с 70,20 до 86,73 случая на 100 тысяч человек, в категории «подростки» — с 164,10 до 203,29 на 100 тысяч человек [15, 27].

Драматизм проблемы СД I типа в детском возрасте обусловлен вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, латентным характером эндокринопатии с проявлением клинических симптомов уже при полном истощении функциональных возможностей поджелудочной железы, ранним развитием тяжелых специфических осложнений, нарушением полового и физического развития с последующими ограничением трудоспособности и ранней инвалидизацией, сокращением качества и продолжительности жизни, преждевременной летальностью [11, 13, 21, 29, 31]. По данным экспертов ВОЗ (2012), при развитии СД I типа в детском возрасте продолжительность жизни больных в сравнении со среднестатистическими значениями сокращается на 50%, редко превышая 40 лет [3, 16, 26]. Сложность раннего выявления и высокая распространенность СД I типа в детской популяции делают чрезвычайно актуальным решение задач, связанных с ранней диагностикой эндокринопатии [4, 6, 12, 14, 17, 19, 22, 32].

Данные научной литературы свидетельствуют, что костная ткань является ключевым звеном в системе

фосфорно-кальциевого гомеостаза, поддержание которого достигается с помощью многоуровневых физиологических систем, включающих исполнительные и регулирующие структуры, которые с помощью нейрогуморальных механизмов тесно взаимодействуют между собой [1, 2, 5, 7, 9, 18, 20, 23, 28].

Несмотря на большое число исследований, данные о состоянии минеральной плотности костной ткани и фосфорно-кальциевого метаболизма при СД I типа у детей единичны и находятся в стадии накопления материала. Большой научно-практической значимостью обладают сведения о том, что в сравнении с результатами денситометрических исследований лабораторные показатели кальций-фосфорного обмена костной ткани более чувствительны и быстрее реагируют на изменения интенсивности процессов костного формирования (костной резорбции). Доказано, что происходящие при СД I типа в детском организме морфологические, функциональные сдвиги коррелируют с изменениями кальций-фосфорного метаболизма и минеральной плотности костной ткани [8, 10, 24, 25]. Результаты лабораторных и рентгенологических методов диагностики метаболических нарушений костной ткани у детей с различным стажем СД I типа позволят установить направленность и выявить интенсивность реакций костеобразования, состояние защитно-компенсаторных механизмов, вероятность возникновения и развития осложнений, подтвердив необходимость принципов подхода к организму как к целостной системе.

Цель исследования: оптимизация методологических подходов в ранней диагностике сахарного диабета первого типа у детей по результатам оценки кальций-фосфорного метаболизма и минеральной плотности костной ткани.

Материалы и методы исследования

На проведение лабораторно-клинических исследований с участием детей получено заключение комиссии (комитета) по биоэтике. Результаты

этической экспертизы подтвердили соответствие протоколов исследований международным и российским нормативно-правовым документам: Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками LXIV Генеральной Ассамблеи WMA (2013); ст. 24 Конституции РФ; «Правил клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003); этических стандартов Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований (ГОСТ Р 52379–2005); Федерального закона РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (от 21.11.2011). На проведение всех видов исследований и рандомизацию получены информированные добровольные согласия родителей или их законных представителей (попечителей, опекунов).

При выполнении работы проведены лабораторно-клиническое, рентгенологическое обследования 120 детей в возрасте от 7 до 12 лет, страдающих СД I типа, и находящихся на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ МЗ СК «Детская городская клиническая больница имени Г.К. Филиппского» г. Ставрополя в период с 2012 по 2017 год. Диагноз «СД I типа» установлен по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы; анализ мочи), а также общеклинических обследований в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Степень метаболической компенсации углеводного обмена определяли по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), а остаточную функцию β -островковых клеток поджелудочной железы — по секреции С-пептида. Длительность эндокринопатии у детей с диагнозом «СД I типа» составляла от 8 месяцев до 10 лет. С учетом длительности заболевания все больные дети разделены на три группы: I группа — стаж СД I типа до года ($n = 39$; 32,5%); II группа — продолжительность СД I типа от 1 года до 5 лет ($n =$

37; 30,8%); III группа — стаж СД I типа от 5 до 10 лет (n = 44; 36,7%). В группу сравнения включены 35 «здоровых — I группа здоровья» и «практически здоровых — II группа здоровья» детей [Ю.Е. Вельтишев, 1994], сопоставимых по возрасту и полу. Диагноз «здоров» поставлен по результатам заключения врача-педиатра.

Для денситометрического измерения минеральной плотности костной ткани применен метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в боковой и фронтальной проекциях поясничного отдела позвоночника с морфометрическим анализом. Исследования проводились денситометром Lunar iDXA (General Electric Healthcare) с использованием кадмий-цинк-теллуридовой детекторной матрицы и технологии узкоугольного веерного пучка сканирования с дальнейшей прямой оцифровкой изображения высокого разрешения. Программное обеспечение enCORE™ GE Lunar осуществлялось на базе Windows XP Professional и включало специальную педиатрическую программу с установленными нормативными показателями по возрасту и полу, позволяющую проводить достоверную оценку количественных изменений в костной системе детского организма. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA — dual energy X-ray absorptiometry) в педиатрии является «золотым стандартом» исследования минеральной плотности костной ткани. Среди преимуществ метода DXA выделяются следующие: неинвазивность; сочетание возможности исследования осевого и периферического скелета; чувствительность; специфичность; небольшая ошибка при воспроизводимости результатов на оборудовании различных фирм-производителей (DMS, HOLOGIC, NORLAND, LUNAR); минимальная радиационная нагрузка; прецизионность проводимых измерений; быстрота исследований. Минеральная плотности кости, определяющая прочность костной ткани, характеризуется уровнем метаболизма, архитектоникой, степенью минерализации (уровень Ca^{2+} в норме со-

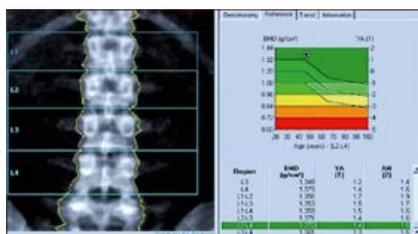


Рисунок 1. Исследование минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника (L1–L4) в прямой проекции на денситометре Lunar iDXA (General Electric Healthcare).

ставляет не менее 35%) и качественными показателями (костная масса). При рентгеновском сканировании костной системы проведена оценка следующих параметров:

- Area (см²) — площадь проекции сканируемого участка;
- BMC, Bone Mineral Content (г) — количество минерализованной ткани (граммы);
- BMD, Bone Mineral Density (г/см²) — проекционная минеральная костная плотность, т.е. объем минерализованной костной ткани на единицу сканируемой поверхности (BMD = BMC/Area; г/см²).

Оценка минеральной плотности костной ткани (содержание гидроксиапатита на единицу поверхности кости) с использованием метода DXA представляет собой интегральное измерение кортикальной и трабекулярной кости, а результат денситометрических измерений выражается в виде показателя стандартного отклонения по отношению к нормативной величине. В соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry) в педиатрическом DXA-протоколе BMD оценивается с применением Z-score (Z-критерия), являющегося величиной стандартного отклонения фактической минеральной плотности кости по отношению к средневозрастной норме, а термины «остеопения», «остеопороз» при анализе результатов DXA применяться не должны. В работе нами были использованы разработанные согласно рекомендаций Международного общества по клинической денситометрии оценочные критерии

минеральной плотности костной ткани (BMD, BMC) по результатам DXA у детского контингента с использованием Z-score: величины Z-критерия менее одного стандартного отклонения ($> -1SD$) характеризуются как «нормальная минеральная плотность»; показатели Z-критерия от одного ($-1SD$) до двух ($-2SD$) стандартных отклонений определяются как «в пределах ожидаемой средневозрастной нормы»; параметры Z-критерия менее двух стандартных отклонений ($< -2SD$) описываются как «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы» или «ниже ожидаемой нормы по возрасту». Результаты исследования минеральной плотности костной ткани позвоночника соизмерялись с референсной базой данных денситометра Lunar iDXA и отечественными нормативами (Л.А. Щеплягина с соавт., 2004) (рис. 1).

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



Рисунок 2. Метод количественного определения степени резорбции межальвеолярных перегородок относительно длины корня (индекс Фукса).



Рисунок 3. Метод количественного определения степени деструкции костной ткани альвеолярной части относительно длины корня (рентгенологический индекс).



Рисунок 4. Метод количественного определения толщины кортикального слоя нижней челюсти в области ментального отверстия (mandibular-cortical index, MCI).

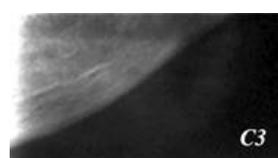
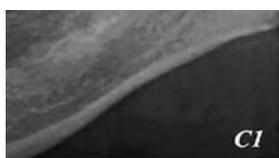


Рисунок 5. Метод качественной оценки типа кортикальной пластинки нижней челюсти.

корня; 4 — отсутствие резорбции альвеолярного отростка. Формула для расчета:

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

Оценочная шкала: 0 баллов — резорбция костной ткани межальвеолярной перегородки достигает верхушки корня зуба; 0,25 балла — резорбция кости более 2/3 длины корня; 0,5 балла — резорбция кости от 1/3 до 2/3 длины корня; 0,7 балла — резорбция кости до 1/3 длины корня; 1 балл — отсутствие убыли костной ткани межальвеолярных перегородок.

С помощью рентгенологического индекса (X-ray index) определяли степень деструкции костной ткани альвеолярной части по отношению к общей длине корня зуба (рис. 3). Расчет величин и их отношений произведен при помощи компьютерной

программы AutoCAD Architecture (версия 2018, формат 2D).

При количественной оценке кортикального слоя нижней челюсти использовали мандибулярно-кортикальный индекс (MCI) по E. Klemetti (1994). Толщину кортикального слоя измеряли с обеих сторон ниже ментального отверстия при помощи лупы с четырехкратным увеличением с нанесенной миллиметровой сеткой (величина деления 0,1 мм) (рис. 4).

Качественную оценку кортикальной пластинки, расположенной ниже ментального отверстия, проводили по методу E. Klemetti (1994) с использованием следующих морфологических типов: C1 — внутренняя граница кортикальной пластинки четкая и ровная; C2 — граница кортикального слоя имеет одиночные полулунные дефекты с расслоением кортикальной пластинки с одной или

двух сторон; C3 — граница нечеткая, неровная, кортикальная пластинка многослойная, порозинная, имеет множество дефектов (рис. 5).

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) выполнена на 21-срезовом цифровом панорамном аппарате PaX-i3D SC с функцией компьютерного томографа и цефалостата FOV с принадлежностями согласно протоколу сканирования для Sim Plant. Обработка, хранение и экспорт рентгеновских изображений проводились с помощью программы Ez Dent-i™, мультипланарная реконструкция и трехмерная (3D) реконструкция — с помощью программного обеспечения томографа для 3D-диагностики Ez 3D-i™, просмотр сохраненных данных с возможностью импорта — с помощью программного обеспечения Viewer™. Толщина томографического среза составила 1 мм, шаг реконструкции — 1 мм, шаг ротации — 1 мм, режим реконструкции BONE (костный) и STDN (стандартный). Определение рентгенологической плотности костной ткани нижней челюсти производили на основании математической реконструкции коэффициентов ослабления, выраженных в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units, HU). Единицы шкалы (денситометрических показателей, англ. Hounsfield units) соответствуют степени ослабления рентгеновского излучения костной тканью. За точку отсчета в шкале Хаунсфилда (0 HU) принята плотность воды. В качестве исследуемых зон выбраны тело нижней челюсти в области второго моляра и угол нижней челюсти (рекомендации S. Ulm, 2009). Толщину кортикальной кости измеряли на уровне ментального отверстия [33, 35] (рис. 6).



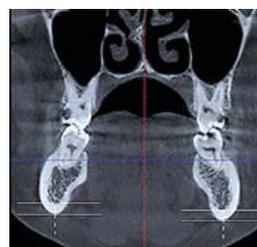
а



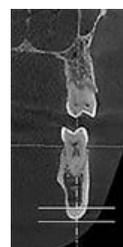
б



в



г



д

Рисунок 6: Конусно-лучевая компьютерная томография в области премоляров (а), угла нижней челюсти (б). Определение толщины кортикального слоя на уровне ментального отверстия (в, г, д).

Таблица 1
Рентгенологическая индексная оценка состояния альвеолярной кости у детей исследуемых групп (M ± m)

Объект исследования	Группы исследований			
	Группа сравнения	I группа	II группа	III группа
Fuchs index (баллы)				
Верхняя челюсть	1,0	0,83 ± 0,03*	0,72 ± 0,02*	0,64 ± 0,05*
Нижняя челюсть	1,0	0,92 ± 0,04*	0,79 ± 0,05*	0,71 ± 0,04*
Усредненный показатель	1,0	0,87 ± 0,06*	0,75 ± 0,07*	0,68 ± 0,08*
Рентгенологический индекс (баллы)				
Верхняя челюсть	0,0	0,02 ± 0,01*	0,06 ± 0,01*	1,13 ± 0,02*
Нижняя челюсть	0,0	0,05 ± 0,01*	0,11 ± 0,02*	1,16 ± 0,01*
Усредненный показатель	0,0	0,03 ± 0,01*	0,08 ± 0,01*	1,14 ± 0,02*
Мандибулярно-кортикальный индекс MCI (мм)				
Нижняя челюсть	3,8 ± 0,3	3,7 ± 0,1*	3,5 ± 0,2*	3,4 ± 0,1*
Частота выявления морфологических типов кортикального слоя (%)				
Нижняя челюсть	C1 – 74,3 C2 – 25,7 C3 – 0,0	C1 – 57,6 C2 – 42,4 C3 – 0,0	C1 – 30,8 C2 – 53,8 C3 – 15,4	C1 – 23,8 C2 – 40,5 C3 – 35,7

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

Таблица 2
Рентгенологическая плотность костной ткани тела нижней челюсти у детей исследуемых групп (M ± m)

Объект исследования	Группы исследований			
	Группа сравнения	I группа	II группа	III группа
Тело нижней челюсти в области 35-го зуба (Hounsfield units, HU)				
Среднее значение (M)	348,1	263,5*	39,2*	-126,7*
Стандартное отклонение (SD)	108,7	102,8*	127,4*	133,8*
Ширина окна	71,0–669,0	37,0–422,0*	-83,0–198,0*	-271,0–23,0*
Угол нижней челюсти (Hounsfield units, HU)				
Среднее значение (M)	736,4	539,1*	156,3*	5,6*
Стандартное отклонение (SD)	149,1	126,3*	71,8*	37,4*
Ширина окна	372,0–1097,0	238,0–794,0*	106,0–429,0*	-46,0–73,0*
Толщина кортикального слоя нижней челюсти (мм)				
	2,8 ± 0,4	2,5 ± 0,1**	2,1 ± 0,2**	1,7 ± 0,3**

Примечание: * — $p \leq 0,001$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения; ** — $p \leq 0,005$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения.

У всех пациентов в сыворотке крови с помощью анализатора cobas 6000 Hoffmann — LaRoche Diagnostics для биохимического и иммунохимического анализа с использованием коммерческих тест-наборов определяли уровень неорганического фосфора, кальция (общего, ионизированного), активность костного изофермента щелочной фосфатазы (ЩФ). Содержание сывороточного иммунореактивного паратгормона (ПТГ), остеокальцина, кальцитонина, 25-гидроксивитамина D устанавливали методом твердофаз-

ного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест». Оптическую плотность проб регистрировали на иммуноферментном планшетном анализаторе Statfax 4200. Показатели костной резорбции оценивали по уровню в сыворотке крови продукта деградации спиральных белков коллагена I типа C-концевых телопептидов (СТх, Beta-Cross laps) с использованием диагностических тест-систем Serum CrossLapsTMElisa (96 каталожный номер AC-02F1, IDS, Англия). Статистическую обработку

проводили на основе методов вариационной статистики с помощью прикладного пакета программ StatPlus 25 на уровне значимости 0,05. При описании количественных признаков применяли среднюю величину (M) и стандартную ошибку средней (m). При оценке различий категориальных переменных в группах использовали точный метод Фишера или χ^2 . Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, дисперсионного анализа (критерий t-критерий Стьюдента), корреляционного анализа (парные



Рисунок 7. Рентгенологическая характеристика состояния костной ткани челюстей у детей исследуемых групп: а) здоровые дети; б) дети со стажем СД I типа менее года; в) дети со стажем СД I типа от 1 года до 5 лет; г) дети со стажем СД I типа от 5 до 10 лет.

коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена), а также методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни и Вилкоксона).

Результаты исследования и обсуждение

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

Рентгенологическая плотность костной ткани тела нижней челюсти у детей исследуемых групп представлена в табл. 2.

Анализ результатов свидетельствует, что с увеличением стажа СД I типа у детей отмечается значительное снижение показателей рентгенологической плотности костной ткани в области угла (тела) нижней челюсти, снижение высоты межальвеолярных перегородок и ширины (толщины) кортикального слоя нижней челюсти, сочетающееся с ростом доли пациентов с незначительно поврежденным (тип С2) или сильно поврежденным (тип С3) кортикальным слоем (рис. 7).

Так, у детей со стажем эндокринопатии до года (индекс Fuchs по группе $0,87 \pm 0,06$; X-ray index — $0,03 \pm 0,01$; MCI — $3,7 \pm 0,1$; X-ray density body of

lower jaw — $263,5 \pm 102,8$ HU; X-ray density angle of lower jaw — $539,1 \pm 126,3$ HU) и от 1 года до 5 лет (индекс Fuchs по группе $0,75 \pm 0,07$; X-ray index — $0,08 \pm 0,01$; MCI — $3,5 \pm 0,2$; X-ray density body of lower jaw — $39,2 \pm 127,4$ HU; X-ray density angle of lower jaw — $156,3 \pm 71,8$ HU) зафиксировано равномерное незначительное генерализованное снижение высоты межальвеолярных перегородок (менее 1/3 длины корня), сочетающееся с ранней степенью резорбции (3–8%) костной ткани. У детей со стажем СД I типа от 5 до 10 лет (индекс Fuchs по группе $0,68 \pm 0,08$; X-ray index — $1,14 \pm 0,02$; MCI — $3,4 \pm 0,1$; X-ray density body of lower jaw — $-126,7 \pm 133,8$ HU; X-ray density angle of lower jaw — $5,6 \pm 37,4$ HU) установлена равномерная генерализованная убыль высоты межальвеолярных перегородок (в пределах 1/3 длины корня) при начальной степени резорбции (14%) костной ткани.

Компьютерные томограммы поперечных сечений костной ткани нижней челюсти здоровых детей позволяют визуализировать целостность трабекулярного пакета, утолщенные кортикальные пластинки (вестибулярные, язычные), наличие взаимосвязанных широких трабекул (рис. 8).

Оценка компьютерных томограмм поперечных сечений костной ткани нижней челюсти детей со стажем СД I типа от 1 года до 5 лет выявила повреждение трабекулярного пакета (свободно лежащие, разрушенные трабекулы), незначительное истончение кортикальных пластинок с вестибулярной и язычной поверхностей (рис. 9).

При изучении компьютерных томограмм поперечных сечений костной ткани нижней челюсти детей со стажем СД I типа от 5 до 10 лет визуализируются следующие нарушения микроархитектуры костной ткани: практически полное разрушение трабекулярного пакета в губчатой кости (свободно лежащие, не связанные между собой утонченные костные трабекулы); значительное истончение кортикальных пластинок с вестибулярной и язычной поверхностей (рис. 10).

Систематизируя данные рентгенографии челюстных костей, можно утверждать, что усиление процессов резорбции костной ткани наиболее выражено у детей со стажем СД I типа более пяти лет, протекающее на фоне недостаточного метаболического контроля, причем степень убыли альвео-



Рисунок 8. 3D-кросс-секция и срез 3D-изображения увеличенной костной ткани в области 36-го зуба у здорового ребенка (1 — нижнечелюстной канал; 2 — кортикальная пластинка; 3 — костные трабекулы).

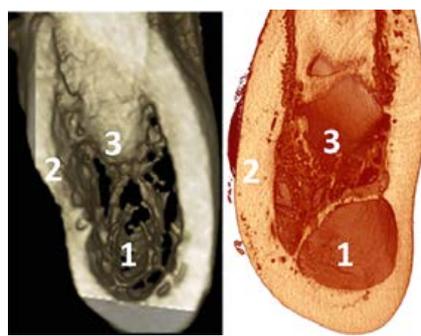


Рисунок 9. 3D-кросс-секция и срез 3D-изображения увеличенной костной ткани в области 36-го зуба у ребенка со стажем СД I типа от 1 года до 5 лет (1 — нижнечелюстной канал; 2 — кортикальная пластинка; 3 — костные трабекулы).

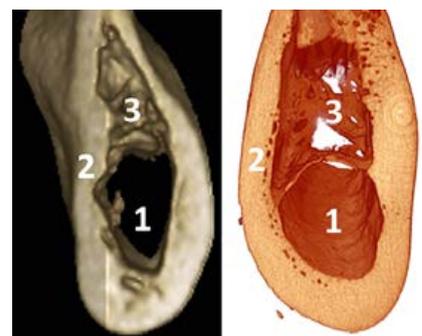


Рисунок 10. 3D-кросс-секция и срез 3D-изображения увеличенной костной ткани в области 36-го зуба у ребенка со стажем СД I типа от 5 до 10 лет (1 — нижнечелюстной канал; 2 — кортикальная пластинка; 3 — костные трабекулы).

Таблица 3
Состояние кальций-фосфорного обмена и параметры кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у детей исследуемых групп (M ± m)

Показатели, единицы измерений	Референсные интервалы	Группы исследований			
		Группа сравнения	I группа	II группа	III группа
Са общий, ммоль/л	2,12–2,55	2,39 ± 0,03	2,30 ± 0,04*	2,21 ± 0,02*	2,01 ± 0,03*
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,12–1,32	1,23 ± 0,02	1,17 ± 0,02*	1,06 ± 0,01*	0,98 ± 0,02*
P, ммоль/л	1,12–2,05	1,76 ± 0,05	1,82 ± 0,02*	1,68 ± 0,04*	1,88 ± 0,03*
Са общий / P	1/0,50–1/1,20	1/0,70	1/0,80	1/0,80	1/0,90
Са ⁺⁺ / P	1/1,10–1/1,50	1/1,43	1/1,56	1/1,58	1/1,92
Общая щелочная фосфатаза, ЕД/л	145,00–560,00	391,64 ± 13,41	556,13 ± 17,43*	302,75 ± 9,81*	188,42 ± 15,67*
Кальцитонин, пг/мл	0,00–10,00	5,37 ± 0,29	6,98 ± 0,34*	3,63 ± 0,47*	22,18 ± 1,66*
Остеокальцин, нг/мл	2,80–41,00	30,38 ± 2,96	104,51 ± 7,26*	136,26 ± 11,84*	24,27 ± 1,68*
Паратгормон, пг/мл	11,00–65,00	28,23 ± 4,06	37,84 ± 1,43*	69,07 ± 3,51*	18,14 ± 0,16*
25ОН витамин D, нмоль/л	27,70–107,00	47,63 ± 1,84	35,06 ± 2,38*	38,19 ± 1,27*	29,34 ± 1,91*

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

лярной кости верхней челюсти превышает аналогичные данные для нижней челюсти во всех исследуемых группах. Анализ качественных показателей состояния костной ткани по данным ОПГ и КЛКТ у детей III группы свидетельствует о генерализованном характере воспалительно-деструктивных изменений, проявляющихся в равномерном снижении высоты (в пределах 1/3 длины корня) межальвеолярных перегородок; расширении периодонтальной щели; уменьшении плотности и нарушении микроархитектоники костной ткани тела челюстей (увеличенная прозрачность костного вещества; истончение костных трабекул; фиброзно-волоконистая перестройка; нечеткость, порозиюность, многослойность кортикальной пластинки на всем протяжении; крупночешуйчатый рисунок губчатой кости).

Ухудшение пародонтологического статуса у детей с диагнозом «СД I типа» на фоне длительной хронической гипергликемии приводит к дезорганизации морфологической структуры пародонта. Снижение степени компенсации эндокринной патологии при увеличении стажа СД I типа у детей сочетается с усилением процессов резорбции и ремоделирования костной ткани, прогрессирующим процессом протеолитической деградаци, коррелирующим с неконтролируемым разрушением межклеточного матрикса, что проявляется в нарушении ба-

рьерной, защитной, амортизирующей, трофической и пластической функций тканей пародонтального комплекса. Специалистами установлено, что к одному из наиболее распространенных осложнений со стороны костной ткани при сахарном диабете относится снижение минеральной плотности. В связи с тем, что жалобы, связанные с уменьшением костной плотности у детей с СД I типа, полностью отсутствуют или сложно конкретизируются, определение данного параметра является значимым критерием в диагностике эндокринопатии и оценке темпов развития костных осложнений.

Результаты исследований минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника методом DXA позволили установить следующую структуру состояния костной ткани: пациенты I группы — «возрастная норма» 34 (87,2%) ребенка, «в пределах ожидаемой возрастной нормы» — 5 (12,8%) детей; пациенты II группы — «возрастная норма» 13 (35,1%) детей, «в пределах ожидаемой возрастной нормы» — 18 (48,6%) детей, «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы» — 6 (16,3%) человек; пациенты III группы — «в пределах ожидаемой возрастной нормы» — 25 (56,8%) детей, «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы» — 19 (43,2%) детей. В рекомендациях, принятых Между-

народным обществом по клинической денситометрии (ISCD, 2005), описано, что у детей (подростков) увеличение костной массы обусловлено в основном выраженной минерализацией костей на фоне возрастного увеличения размерных параметров скелета растущего организма. В связи с этим полученные значения BMD целесообразно соотносить с костным возрастом, длиной тела или соотносить с референсными нормативами, позволяющими математически рассчитать Z-score соответственно возрасту и длине тела. С целью интерпретации денситометрических показателей костей скелета у детей (подростков) необходимо применять региональные (популяционные) базы (нормативы), рассчитанные при большой выборке обследуемых и специфичные для данного географического региона (популяции). Доказано, что значительное влияние на прирост массы костной ткани оказывают возраст, пол, этническая и расовая принадлежность, генетика, гормональный фон, уровень здоровья и физической активности, характер питания, рост и т.д. В нашем исследовании использована педиатрическая референтная база, которая включена в программное обеспечение денситометра Lunar iDXA. Систематизация полученных результатов позволяет утверждать, что с увеличением стажа СД I типа у детей отмечается существенное уменьше-

ние минеральной плотности кости ($Z\text{-score} \leq 1SD$), а в структуре костной ткани преобладают критерии «в пределах ожидаемой возрастной нормы» и «низкая минеральная плотность относительно средневозрастной нормы». Статистически значимое уменьшение минеральной плотности кости у детей со стажем СД I типа свыше пяти лет, по нашему мнению, свидетельствует об абсолютной инсулиновой недостаточности β -клеток поджелудочной железы и раннем дебюте эндокринной патологии на этапе роста и развития костной ткани, являясь толчком в формировании остеопенического синдрома.

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

Результаты исследований сывороточных показателей фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с СД I типа выявили разнонаправленную динамику изменений с учетом стажа эндокринопатии. С увеличением продолжительности СД I типа в сыворотке крови отмечается снижение показателей общего ($Ca_{\text{общий}}$) и ионизированного кальция (Ca^{2+}) ниже референсных величин при нормальном уровне неорганического фосфора (P), находящегося в пределах физиологических значений. При увеличении стажа СД I типа отмечается прирост соотношений $Ca_{\text{общий}}/P$ и Ca^{2+}/P , однако зависимость $Ca_{\text{общий}}/P$ варьирует в референсных интервалах, а Ca^{2+}/P — выходит за нормативные величины, коррелируя с выраженностью метаболических нарушений. Полученные результаты согласуются с данными специалистов о том, что при снижении минеральной плотности костной ткани у детей с СД I типа отмечается компенсаторное повышение интенсивности костеобразования, что подтверждается прогрессирующим снижением уровня Ca^{2+} в крови. Волнообразные колебания уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в пределах нормативных величин свидетельствуют, что на ранних стадиях эндокринопатии скорость ремоделирования костной ткани возрастает. На поздних стадиях развития СД I типа зафик-

сировано снижение активности ЩФ, являющейся маркером формирования костной ткани и параметром оценки состояния костного метаболизма, что указывает на сокращение интенсивности костеобразования и постепенного превалирования в организме процессов костной резорбции.

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

Выраженный прирост содержания остеокальцина (биохимического маркера костеобразования) у детей

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

С нашей точки зрения, основным патогенетическим механизмом в развитии диабетической остеопатии и нарушении метаболизма костной ткани при СД I типа является инсулиновая недостаточность. Доказано, что инсулин стимулирует рост клеток в различных тканях, транспорт аминокислот, биосинтез белка, оказывает прямой стимулирующий эффект на синтез гиалуроната и коллагена, а также анаболическое действие на процессы метаболизма костной ткани. Кроме того, инсулин участвует в процессе дифференцировки остеобластов, пролонгирует всасывание кальция и аминокислот в кишечнике, усиливает их включение в костную ткань. Абсолютный дефицит инсулина при СД I типа угнетает активность остеобластов, сокращает выработку остеобластами коллагена, необходимого для формирования

Референсные интервалы	Группы исследований			
	Группа сравнения	I группа	II группа	III группа
0,101–0,580	0,106 ± 0,030	0,187 ± 0,026*	0,266 ± 0,049*	0,127 ± 0,014*

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

костного матрикса и его минерализации, потенцирует метаболический ацидоз, который повышает активность остеокластов. Результаты биохимических исследований маркеров костного метаболизма у детей со стажем СД I типа старше пяти лет выявили, с одной стороны, разобщение процессов костного ремоделирования в сторону замедления костного метаболизма, с другой — преобладание процессов резорбции при снижении интенсивности костного формирования. Комплекс установленных метаболических нарушений при длительном течении эндокринопатии у детей можно отнести к раннему проявлению поражения костной ткани.

Уровень С-концевого телопептида коллагена I типа (β -CrossLaps), как маркера деградации коллагена I типа и дезорганизации внеклеточного матрикса, в сыворотке крови у детей исследуемых групп представлен в табл. 4.

Прогрессивное нарастание уровня β -CrossLaps, коррелирующее с повышением содержания остеокальцина у детей со стажем СД I типа до года и от 1 года до 5 лет свидетельствует об активации механизмов костного ремоделирования с преобладанием резорбции, усилении процессов деградации интерстициального коллагена I типа по мере нарастания клинических проявлений эндокринопатии и структурно-функциональных деструктивных изменений инсулин-продуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Существенное уменьшение уровня β -CrossLaps, сопровождающееся понижением содержания остеокальцина у детей с длительностью эндокринной патологии более пяти лет, указывает на развитие необратимых дегенеративно-дистрофических изменений в β -островковых клетках поджелудочной железы, снижение во внеклеточном матриксе активных

процессов деструкции, сокращение скорости костного обмена, преобладание резорбтивных процессов над процессами костеобразования, а также дефицит формирования «молодой» костной ткани, сочетающийся с нарушением процессов окостенения (оссификации).

Выводы

1. В сыворотке крови у детей на ранних стадиях развития СД I типа отмечается увеличение градиентов соотношения $Ca_{\text{общий}}/P$ и Ca^{2+}/P , активности щелочной фосфатазы, уровня кальцитонина, остеокальцина, паратгормона, β -CrossLaps при снижении содержания кальция (общего, ионизированного) и 25-гидроксивитамина D, что свидетельствует об увеличении скорости ремоделирования костной ткани, коррелирующей с повышением интенсивности костного формирования. На поздних стадиях развития эндокринопатии установлено дальнейшее повышение $Ca_{\text{общий}}/P$ и Ca^{2+}/P , уровня кальцитонина при снижении содержания кальция (общего, ионизированного), активности щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратгормона и 25-гидроксивитамина D, β -CrossLaps, что указывает на замедление процессов костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции над процессами костеобразования.
2. У детей, страдающих СД I типа, при увеличении длительности эндокринопатии зафиксировано существенное уменьшение минеральной плотности кости (Z -score $\leq 1SD$) с преобладанием в структуре костной ткани критериев «в пределах ожидаемой возрастной нормы» и «низкая минеральная плотность относи-

тельно средневозрастной нормы». Статистически значимое снижение минеральной плотности кости у детей со стажем СД I типа более пяти лет свидетельствует об абсолютной инсулиновой недостаточности β -клеток поджелудочной железы, раннем дебюте эндокринопатии на этапе роста и развития костной ткани, являясь толчком в формировании остеопенического синдрома.

3. С увеличением стажа СД I типа у детей отмечается существенное ухудшение пародонтологического статуса, что обусловлено гормональными сдвигами, расстройствами водно-солевого обмена, метаболическими нарушениями. Доказано, что при прогрессировании СД I типа у детей уменьшается рентгенологическая плотность костной ткани в области угла (тела) нижней челюсти, снижается высота межальвеолярных перегородок и ширина (толщина) кортикального слоя нижней челюсти, нарушается микроархитектоника костной ткани тела челюстей (увеличение прозрачности костного вещества, истончение костных трабекул, фиброзно-волокнистая перестройка; нечеткость, порозиюность, многослойность кортикальной пластинки на всем протяжении; крупноячеистый рисунок губчатой кости), повышается доля больных детей с незначительно поврежденным (тип С2) или сильно поврежденным (тип С3) кортикальным слоем нижней челюсти.
4. У детей с диагнозом «СД I типа» на поздних стадиях развития эндокринопатии отмечается нарушение метаболизма костной ткани, характеризующееся низким уровнем костного обмена, снижением активности процессов костной

резорбции и костеобразования, изменением структуры внеклеточного матрикса, обусловленного нарушением сбалансированного равновесия между процессами синтеза и деградации белков костной ткани с развитием необратимых дистрофических изменений. Увеличение продолжительности СД I типа, сочетающееся с неудовлетворительным метаболическим контролем, повышает риск развития не только диабетической остеопении, но и других специфических диабетических осложнений.

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Базиков И. А. Полуколичественная оценка кариесогенной микрофлоры у детей с зубочелюстными аномалиями при различной интенсивности морфофункциональных нарушений / И. А. Базиков, В. А. Зеленский, Э. Г. Ведешина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2015. — Т. 10. — № 3 (39). — С. 238–241.
- Базиков И. А. Оценка микробиологического статуса у детей с аномалиями зубочелюстной системы по результатам бактериологических и молекулярно-генетических исследований / И. А. Базиков, В. А. Зеленский, А. Г. Карсиева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2014. — Т. 9. — № 4 (36). — С. 344–348.
- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремлевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
- Быков И. М. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа / И. М. Быков, Л. Г. Ивченко, Н. Ю. Костюкова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2017. — Т. 24. — № 4. — С. 27–38.
- Быков И. М. Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учетом минерализующего потенциала ротовой жидкости и эмалиевой резистентности / И. М. Быков, Ф. Н. Гильмиярова, Д. А. Доменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2018. — Т. 25. — № 4. — С. 22–36.
- Быков И. М. Уровень провоспалительных саливарных цитокинов у детей с аутоиммунным сахарным диабетом в различные фазы компенсации эндокринопатии / И. М. Быков, Л. Г. Ивченко, Н. Ю. Костюкова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2017. — Т. 24. — № 4. — С. 39–48.
- Ведешина Э. Г. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть I) / Э. Г. Ведешина, Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко [и др.] // Институт стоматологии. — 2015. — № 4 (69) — С. — 98–101.
- Ведешина Э. Г. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть II) / Э. Г. Ведешина, Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко [и др.] // Институт стоматологии. — 2016. — № 1 (70) — С. 64–66.
- Ведешина Э. Г. Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть I) / Э. Г. Ведешина, Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко [и др.] // Институт стоматологии. — 2016. — № 2 (71) — С. 74–77.
- Ведешина Э. Г. Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть II) / Э. Г. Ведешина, Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко [и др.] // Институт стоматологии. — 2016. — № 3 (72) — С. 58–61.
- Гильмиярова Ф. Н. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыровотки крови и ротовой жидкости. Часть I / Ф. Н. Гильмиярова, Б. Н. Давыдов, Л. Г. Ивченко [и др.]. // Пародонтология. — 2017. — Том XXII. — № 2 (83). — С. 53–60.
- Гильмиярова Ф. Н. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыровотки крови и ротовой жидкости. Часть II / Ф. Н. Гильмиярова, Б. Н. Давыдов, Л. Г. Ивченко [и др.]. // Пародонтология. — 2017. — Том XXII. — № 3 (84). — С. 36–41.
- Давыдов Б. Н. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I / Б. Н. Давыдов, Ф. Н. Гильмиярова, Л. Г. Ивченко [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2017. — Том XVI. — № 4 (63). — С. 14–19.
- Давыдов Б. Н. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II / Б. Н. Давыдов, Ф. Н. Гильмиярова, Л. Г. Ивченко [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2018. — Том XVII. — № 1 (64). — С. 37–46.
- Дедов И. И., Куряев Т. К., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2013. — 272 с.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — 1072 с.
- Доменюк Д. А. Влияние зубочелюстных аномалий на элементный состав и уровень резистентности смешанной слюны у детей и подростков / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина, С. В. Дмитриенко [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2015. — Том XIV. — № 2 (53). — С. 19–25.
- Доменюк Д. А. Диагностическое и прогностическое значение кристаллических структур ротовой жидкости у детей с аномалиями окклюзии / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2017. — Том XVI. — № 2 (61). — С. 9–16.
- Доменюк Д. А. Диагностическая значимость клинико-функциональных и иммунологических исследований в оценке эффективности комплексной терапии хронического гингивита (Часть I) / Д. А. Доменюк, Ф. Н. Гильмиярова, Л. Г. Ивченко [и др.] // Институт стоматологии. — 2017. — № 1 (74). — С. 46–47.
- Доменюк Д. А. Диагностическая значимость клинико-функциональных и иммунологических исследований в оценке эффективности комплексной терапии хронического гингивита (Часть II) / Д. А. Доменюк, Ф. Н. Гильмиярова, Л. Г. Ивченко [и др.] // Институт стоматологии. — 2017. — № 2 (75). — С. 30–33.
- Доменюк Д. А. Отклонения цитологических и функциональных показателей буккального эпителия у больных с аутоиммунным сахарным диабетом (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Л. Г. Ивченко [и др.] // Институт стоматологии. — 2017. — № 3 (76). — С. 74–77.
- Доменюк Д. А. Отклонения цитологических и функциональных показателей буккального эпителия у больных с аутоиммунным сахарным диабетом (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Л. Г. Ивченко [и др.] // Институт стоматологии. — 2017. — № 4 (77). — С. 30–35.
- Ивченко Л. Г. Диагностика иммунометаболических расстройств у детей с сахарным диабетом I типа / Л. Г. Ивченко, Д. А. Доменюк // Кубанский научный медицинский вестник. — 2017. — № 1 (2). — С. 73–82.
- Ивченко Л. Г. Разработка и обоснование алгоритма оценки метаболизма костной системы у детей с сахарным диабетом первого типа / Л. Г. Ивченко, И. М. Быков, А. А. Басов, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2018. — Т. 25. — № 5. — С. 35–47.
- Метаболические и микробиологические особенности биотопов полости рта у детей с зубочелюстной патологией: монография / Д. А. Доменюк, Ф. Н. Гильмиярова, Н. И. Быкова [и др.]. — Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017. — 312 с.
- Некрасова М. Р., Суплотова Л. А. Прединдикторы развития остеопении при сахарном диабете I типа // Сахарный диабет. — 2006. — 1. — С. 58–61.
- Сунцов Ю. И., Болотская Л. А., Маслова О. В., Казаков И. В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. — 2011. — № 1. — С. 15–18.
- Эндокринология и метаболизм. Т. 2. / Перевод с англ. под ред. Ф. Флеминга, Дж. Д. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена. — М.: Медицина, 1985. — 416 с.
- Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): рук. для врачей в 2 т. / Под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — Т. 2. — 464 с.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diab. Care. — 2011. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. 62–69.
- Cooke D. W. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics / D. W. Cooke, L. Plotnick // Pediatr Rev. — 2008. — Vol. 29 (11). — P. 374–384.
- Craig M. E., Hattersley A., Donaghue K. C. Definition epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents // Pediatric Diabetes. — 2009. — 10 (Suppl. 12). — P. 3–12.
- Domenyuk D., Porfyriadis M., Dmitrienko S. Major telerehengogram indicators in people with various growth types of facial area // Archiv EuroMedica. 2018. — Т. 8. — № 1. — С. 19–24.
- Gordon C. M., Leonard M. B., Zemel B. S. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections // J. Clin. Densitom. — 2014. — 17. — P. 219–224.
- Shkarin V., Domenyuk D., Lepilin A., Fomin I., Dmitrienko S. Odontometric indices fluctuation in people with physiological occlusion // Archiv EuroMedica, 2018. — Т. 8. — № 1. — С. 12–18.

