

Національна академія медичних наук України  
Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора  
М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»

**СИКАЛ Олександр Олександрович**

УДК 616.71–008.817–003.93:616.379–008.64.001.53

**МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНОСТЬ КІСТКИ, РИЗИК ПЕРЕЛОМУ  
ТА РЕПАРАТИВНИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ У РАЗІ ЦУКРОВОГО  
ДІАБЕТУ 2 ТИПУ  
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.21 – травматологія та ортопедія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор  
ХВИСЮК Олександр Миколайович  
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, ректор

Офіційні опоненти: доктор медичних наук  
БЕЦЬ Григорій Вікторович  
Комунальний заклад охорони здоров'я  
«Харківська міська багатoproфільна лікарня №18» Харківської міської Ради  
завідуючий травматологічним відділенням

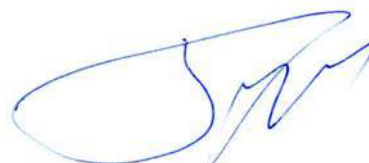
доктор медичних наук, доцент  
КЛИМОВИЦЬКИЙ Федір Володимирович  
Донецький національний медичний університет  
МОЗ України, завідувач кафедри травматології, ортопедії та ВПХ ФПО

Захист відбудеться « 27 » січня 2017 р. об 11.30 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.607.01 Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

Автореферат розісланий « 27 » грудня 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
заслужений діяч науки і техніки України  
доктор медичних наук професор



В.О.Радченко

**Актуальність теми.** Цукровий діабет (ЦД) займає в структурі захворюваності в економічно розвинених країнах одне з провідних місць. У світі 382 млн. людей мають це захворювання. Припускають, що до 2035 р. поширеність ЦД зросте до 592 млн. Із загальної кількості пацієнтів 316 млн. осіб хворіють на ЦД 2 типу, а до 2035 р. передбачається збільшення чисельності пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози до 471 млн. (Jackuliak P., Payer J., 2014).

Висока поширеність дає змогу охарактеризувати ЦД як інфекційну пандемію (Дедова И.И., Шестакова М.В., 2011; Zimmet P.Z., 2011). Доведено, що за умов ЦД страждає структура і метаболізм кісткової тканини, тому важливим напрямом досліджень є вивчення її змін у хворих на ЦД 2 типу та механізмів, які призводять до порушення структури і метаболізму кістки.

Завдяки широкому впровадженню в клінічну практику методу кісткової денситометрії можлива рання діагностика остеопенії та остеопорозу. Однак у хворих на ЦД 2 типу в різних популяціях показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) можуть бути підвищеними, зниженими або нормальними (Hadzibegovic I. et al., 2008; Al-Zaabi K., Badr H.E., 2008; Farr J.N., 2016). Актуальним напрямом досліджень є вивчення МЩКТ у жителів України, хворих на ЦД 2 типу. Парадоксально, що ризик низькоенергетичних переломів у ділянці стегнової, променевої та плечової кісток, компресійних переломів тіл хребців підвищений не лише в пацієнтів зі зниженими показниками МЩКТ, а й із підвищеними або нормальними, про що свідчать епідеміологічні дослідження та клінічні спостереження (Spinasant S., 2015; Starup-Linde J., et al., 2016; Schwartz A.V. et al., 2016).

У зв'язку з цим необхідні дослідження з оцінювання ризику перелому в жителів України, хворих на ЦД 2 типу. Новим інструментом для оцінювання ризику перелому є розроблені алгоритми FRAX, QFracture, Garvan тощо, серед яких FRAX рекомендований ВООЗ для широко впровадження в клінічну практику.

На фоні підвищеного ризику перелому у хворих на ЦД 2 типу актуальним є вивчення регенерації кістки, яка перебігає за умов структурно-метаболических порушень кісткової тканини (Botolin S., 2007; Carnevalea V. et al., 2014; Farr J.N., Khosla S., 2016). У клінічних дослідженнях встановлено, що в пацієнтів із ЦД частка уповільненої консолідації відламків, незрощень, несправжніх суглобів порівняно зі здоровими особами сягає від 8 до 32 % (Vibbo C., 2001; Sadighi C., 2015).

Суперечливі дані представлені про особливості організації та ремоделювання кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу.

Усе викладене свідчить, що аналіз МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу жителів України, ризику перелому, вивчення структурно-метаболических змін в організації кістки й особливостей репаративного остеогенезу за цих умов є актуальним напрямом досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України

(«Клітинно-молекулярні механізми запалення, асоційованого із вторинним остеопорозом та іншими хронічними захворюваннями», держреєстрація № 0114U000523. У межах теми автор дослідив і проаналізував мінеральну щільність кісткової тканини і ризик переломів у хворих на цукровий діабет 2 типу, провів експериментальні дослідження і представив аналіз результатів впливу цукрового діабету 2 типу на стадійно-часові показники регенерації кістки).

**Мета роботи:** оцінити мінеральну щільність кісткової тканини, ризик переломів у хворих на цукровий діабет 2 типу та вивчити в експерименті особливості репаративного остеогенезу на підставі оцінювання структурно-метаболических показників кісткової тканини.

**Завдання дослідження:**

1. Провести на підставі даних наукової літератури аналіз ризику переломів у хворих на цукровий діабет 2 типу з оцінюванням структурно-функціональних порушень кісткової тканини, виявити особливості регенерації кістки, визначити сучасні тенденції розвитку напряду й обґрунтувати перспективність дослідження

2. Вивчити мінеральну щільність кісткової тканини в жінок із цукровим діабетом 2 типу.

3. Оцінити абсолютний ризик перелому в пацієток із цукровим діабетом 2 типу, використовуючи різні моделі алгоритмів FRAX і QFractureScore.

4. Вивчити метаболічні показники у тварин із модельованим цукровим діабетом 2 типу і травматичним ушкодженням кістки.

5. Оцінити мінеральну щільність кісткової тканини сегментів скелета в щурів, а також міцнісні якості кістки у тварин із модельованим цукровим діабетом 2 типу і травматичним ушкодженням кістки.

6. Дослідити особливості організації кісткової тканини і стадійно-часові показники репаративного остеогенезу у тварин із модельованим цукровим діабетом 2 типу.

*Об'єкт дослідження* – структурно-функціональний стан кісткової тканини, ризик переломів і регенерація кістки на фоні цукрового діабету 2 типу.

*Предмет дослідження* – показники мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, метод FRAX и QFractureScore в оцінюванні ризику перелому; маркери метаболізму, морфологія репаративного остеогенезу, мінеральна щільність кісткової тканини і міцність кістки на фоні модельованого у тварин цукрового діабету 2 типу.

*Методи дослідження:* рентгенівська абсорбціометрія (кістковий денситометр «Explorer QDR W») для визначення мінеральної щільності кісткової тканини в різних ділянках скелета); алгоритми FRAX і QFractureScore для оцінювання абсолютного ризику перелому; експериментальні – моделювання цукрового діабету 2 типу і травматичного ушкодження кістки у тварин; морфологічні – для аналізу структурної організації кістки та стадійно-часових особливостей репаративного остеогенезу; біохімічні – для вивчення кісткового метаболізму і стану організму тварин; біомеханічні – для

дослідження міцності кісткової тканини; статистичні – для верифікації одержаних результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в жінок із цукровим діабетом 2 типу, які проживають в Україні, разом із нормальними показниками мінеральної щільності кісткової тканини в 48,8 % виявлено її зниження, відповідне остеопенії та остеопорозу. Доведена достовірна позитивна кореляція в жінок із цукровим діабетом 2 типу між показниками індексу маси тіла і мінеральної щільності кісткової тканини в поперековому відділі хребта і шийці стегнової кістки, але не в дистальному відділі кісток передпліччя.

Уперше з використанням алгоритмів FRAX і QFractureScore встановлено, що ризик перелому в жінок із цукровим діабетом 2 типу високий у тілах хребців, променевої, плечовій і стегнової кістках (FRAX\_Total), а також у ділянці шийки стегнової кістки (FRAX\_Hip). Показники ризику перелому перевищують популяційні. У пацієток із цукровим діабетом 2 типу з нормальними показниками мінеральної щільності кісткової тканини на 38,7 % підвищено ризик клінічно значущих переломів (FRAX\_Total), а в проксимальному відділі стегнової кістки (FRAX\_Hip) – на 73,14 % порівняно з контрольною групою.

Уперше на підставі комплексного дослідження встановлено, що у тварин із модельованим цукровим діабетом 2 типу на фоні гіперглікемії порушений ліпідний обмін, ушкоджена паренхіматозна структура печінки та нирок, порушені метаболічні показники сполучної тканини і знижена міцність кістки. Доведено, що у тварин із цукровим діабетом 2 типу порушено ремоделювання кістки – знижено кісткоутворення і підвищені процеси резорбції. Виявлено порушення органічного матриксу кістки – формування великих вогнищ із колагеном III типу, незрілих волокон, виконаних колагеном I типу, що призводить до порушення якості кістки і зниження її міцності. Підвищено екскрецію оксипроліну з сечею, що свідчить про катаболізм колагену. У тварин із цукровим діабетом 2 типу кількість порожніх лакун у кортексі та кісткових трабекулах стегнової кістки підвищена, знижена щільність остеобластів на поверхні кісткових трабекул, збільшена кількість остеокластів.

Уперше на підставі дослідження метаболічних і морфологічних показників репаративного остеогенезу у тварин, який перебігає на фоні цукрового діабету 2 типу і зниження мінеральної щільності кісткової тканини, виявлені основні ланки порушення якості кістки, що призводить до уповільнення регенерації. Передумови до порушення репаративного остеогенезу закладаються на ранній стадії: встановлено зниження проліферації і диференціації остеобластів, ангиогенезу, уповільнення формування тканиноспецифічних структур регенерату. На пізніх стадіях зафіксований низький рівень мінералізації. Виявлено порушення органічного матриксу кістки – зниження рефракції сульфатованих глікозаміногліканів, колагену I типу та формування осередків із колагеном III типу. Підвищення екскреції оксипроліну і кальцію з сечею також відображає порушення органічного і мінерального матриксу регенерату.

**Практичне значення одержаних результатів.** Хворі на цукровий діабет 2

типу мають високий ризик розвитку остеопенії і остеопору, у зв'язку з цим у схему обстеження пацієнтів необхідно включити дослідження мінеральної щільності кісткової тканини і оцінювання ризику клінічно значущих переломів, оскільки встановлено, що пацієнти з нормальними показниками мінеральної щільності кісткової тканини можуть мати підвищений ризик перелому. Виявлені в процесі дослідження метаболічні та морфологічні ланки порушення репаративного остеогенезу, що призводять до порушення якості кісткової тканини, необхідно враховувати в післяопераційному веденні пацієнтів, у яких стався перелом, з метою профілактики порушень репаративного остеогенезу.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» та учбовий процес кафедри травматології та ортопедії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» Міністерства освіти та науки України.

**Особистий внесок здобувача.** Представлені в роботі результати є особистим внеском автора в досліджувану проблему. Тема роботи і завдання сформульовані спільно з керівником. Автором проаналізовано наукову літературу з проблеми, дані мінеральної щільності кісткової тканини в 127 пацієнток із цукровим діабетом 2 типу. Оцінено ризик перелому в 96 пацієнток.

Наукові дослідження виконані в Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України» згідно з договором про спільне наукове дослідження: експериментальні з моделювання ЦД у щурів – у лабораторії експериментального моделювання за консультативної допомоги к.б.н. Малишкіної С.В.; гістологічні з вивчення структурної організації кісткової тканини і перебігу репаративного остеогенезу – в лабораторії морфології сполучної тканини за консультативної допомоги д.б.н., професора Дєдух Н.В; біохімічні з оцінювання метаболічних показників у білих лабораторних щурів в умовах моделювання ЦД 2 типу та травматичного ушкодження – у відділі лабораторної діагностики та імунології за консультативної допомоги к.б.н. Леонтєвої Ф.С.; біомеханічні – в лабораторії біомеханіки за консультативної допомоги наукового співробітника Карпінського М.Ю. Участь співавторів відображено в спільних наукових публікаціях.

Автором проведені, проаналізовані та узагальнені результати експериментальних досліджень із моделювання у тварин ЦД 2 типу та травматичного ушкодження кістки. Він виконав статистичну обробку цифрових показників, обґрунтував і сформулював висновки дослідження.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичній конференції молодих учених ХМАПО (Харків, 2013), засіданні товариства ортопедів-травматологів (Харків, 2014), VIII Міжнародній школі-семінарі «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Яремче, 2015), конференції молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної ортопедії і травматології» (Чернігів, 2015).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, у тому

числі 5 статей у наукових фахових виданнях, 2 роботи в матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 171 сторінці машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів, 7 розділів власних досліджень, аналізу результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертаційна робота містить 30 рисунків, 31 таблицю та 184 посилання на інформаційні джерела, з них кирилицею – 44, латиницею – 144.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи.** Представлена робота містить розділи клінічного та експериментального досліджень.

*Клінічний розділ.* На кістковому денситометрі «Explorer QDR W» у 127 пацієнток із ЦД 2 типу та 130 здорових жінок досліджені три сегменти скелета – поперековий відділ хребта, проксимальний відділ стегнової кістки і дистальний відділ передпліччя. Вираженість демінералізації кісткової тканини оцінювали з використанням діагностичних критеріїв, розроблених ВООЗ, на основі вимірювання МЦКТ і значення Т- і Z-критеріїв (-1 SD або вище – клінічна норма, від -1 до -2,5 SD – остеопенія, від -2,5 SD і нижче – остеопороз, від -2,5 SD і нижче з переломом – виражений остеопороз).

Проведено анкетування 96 пацієнток із використанням опитувальників FRAX і QFractureScore для прогнозування 10-річного абсолютного ризику перелому ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX) і [www.qfracture.org/released](http://www.qfracture.org/released)). Алгоритми розроблені фахівцями в галузі остеопорозу і рекомендовані ВООЗ для практичного застосування. У них включені фактори, які порушують якість кістки і спричиняють ризик низькоенергетичного перелому (падіння з висоти зросту): вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), статус куріння, зловживання алкоголем, попередні переломи, соматична й ендокринна патологія, регулярне вживання стероїдних препаратів, падіння, перелом шийки стегнової кістки в батьків тощо.

*Експериментальні дослідження* виконані на 61 білому лабораторному щурі в чотирьох серіях: I – інтактні тварини; II – тварини з модельованим ЦД 2 типу; III – тварини з метадіафізарним дефектом; IV – з метадіафізарним дефектом на фоні ЦД 2 типу.

ЦД 2 типу відтворювали згідно з моделлю S. Islam та H. Choi (2007). Для цього 41 щуру інтраперитонеально вводили нікотинамід (230 мг/кг) із подальшим внутрішньочеревинним введенням 65 мг/кг стрептозотоцину («Sigma», США). Попереднє введення нікотинаміду знижує шкідливу дію цитотоксину і діє цитопротективно на острівці Лангенгарса підшлункової залози (Спасов А.А., 2011; Грицюк М.И. и соавт., 2014). В умовах модельованого ЦД 2 типу в дистальному метафізі стегнової кістки виконували травматичне ушкодження у вигляді транскортикального дефекту.

Тварини перебували під постійним наглядом. Під час спостереження загинули 6 щурів. Через 28 днів 5 тварин вивели з експерименту для

підтвердження розвитку ЦД (оцінювали метаболічні зміни в організмі) і вивчення структури кісткової тканини (за об'єкт обрано стегнову кістку).

Експерименти на щурах проведено з дотриманням вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) та Закону України щодо гуманного ставлення до піддослідних тварин (№ 3447–IV, 2006).

*Гістологічні дослідження.* Стан компактної і губчастої кісткової тканини досліджували з використанням методів гістології відповідно до рекомендацій П.А. Ревел (1993). Для аналізу компонентів матриксу кісткової тканини проводили поляризаційно-оптичні дослідження під мікроскопом Olympus BX53: колагену I і III типів після реакції з сиріусом червоним (Junqueira LC, et al., 1978; Li X.J. et al., 2002), сульфатованих глікозаміногліканів (ГАГ) – із толуїдиновим синім за рН 2,5 (Керн М. та ін., 1985). Для визначення площ новоутворених тканин (%) у регенераті виконано морфометричне дослідження за методом Автанділова Г.Г. (1990).

Дослідження метаболічних показників організму щурів і стану кісткової тканини проводили на 28-у добу після моделювання ЦД 2 типу, а також після моделювання травматичного ушкодження на фоні ЦД 2 типу: на (28 + 3), (28 + 7) та (28 + 28) добу. Біомеханічні дослідження проведені на 28-у добу після моделювання патології і відтворення дефекту. Контролем служили інтактні й щури з травматичним ушкодженням без ЦД 2 типу.

*Біохімічні дослідження.* У сироватці крові щурів визначали: глюкозу ферментативним методом; загальний білок і альбумін, використовуючи біуретову реакцію; глікопротеїни за Штейнбергом-Доценком; хондроїтин-сульфати за Nemeth-Csoka в модифікації Л.І. Слуцького; активність лужної фосфатази кінетичним методом; кальцій – спектрофотометрично; холестерол за методом Ілька; активність аланін і аспартатамінотрансферази – дінітрофенілгідразинним методом Райтмана-Френкеля; сечовину – за реакцією з діацетилмонооксимом; сечову кислоту і тригліцериди – спектрофотометрично, креатинін за реакцією Яффі (метод Поппера) (Камишніков В.С., 2003; Тимошенко О.П. и др., 2003). У сечі щурів досліджували екскрецію оксипроліну за методом П.М. Шараєва (1981) і кальцію. У всіх тварин досліджували на кістковому денситометрі «Explorer QDR W» (Hologic) МЩКТ ( $\text{г/см}^2$ ) стегнових кісток і поперекового відділу хребта.

*Біомеханічні дослідження.* Для оцінювання стегнових кісток щурів після моделювання ЦД 2 типу, а також за умов травматичного ушкодження на спеціальному стенді для біомеханічних випробувань досліджені міцнісні властивості на осьове навантаження порівняно з контрольними тваринами.

*Статистичний аналіз* цифрових показників виконано з використанням програм «IBM SPSS Statistics 20» і «Microsoft Office Exel 2003».

### **Результати досліджень**

*Мінеральна щільність кістки в жінок із ЦД 2 типу.* Середній вік жінок із ЦД 2 типу був ( $63,5 \pm 0,84$ ) року, ІМТ – ( $32,5 \pm 0,50$ )  $\text{кг/м}^2$ , контрольної групи – ( $64,1 \pm 0,75$ ) року, ІМТ – ( $31,2 \pm 0,5$ )  $\text{кг/м}^2$ . Виявлено, що жінки хворіли на ожиріння. У жінок із ЦД 2 типу за показником МЩКТ поперекового відділу



хребта норма виявлена у 65 (51,2 %), остеопенія – у 44 (34,6 %), остеопороз – у 18 (14,2 %). У контрольній групі 67 (51,5 %) жінок мали нормальні показники МЩКТ, остеопенія зафіксована в 30 (23,1 %), остеопороз – у 33 (25,4 %). Остеопороз у пацієток із ЦД 2 типу виявляли рідше, ніж в популяції. Отримані нами дані про остеопороз у жінок за умов ЦД 2 типу віком ( $63,8 \pm 0,77$ ) років співпадають із результатами досліджень В.В. Поворознюка (2014). За даними автора, у віковій групі 60-69 років остеопороз зафіксований у 25 %.

Низькі показники МЩКТ у жінок з остеопенією відмічені в зоні шийки стегнової кістки (Т-критерій -1,74), які були меншими порівняно з поперековим відділом хребта (Т-критерій -1,34;  $p < 0,05$ ) і дистальним відділом передпліччя (Т-критерій -1,10,  $p < 0,001$ ).

У жінок із ЦД 2 типу та остеопорозом найнижчі показники МЩКТ зафіксовані в зоні дистального відділу передпліччя – Т-критерій -3,30. За показником Т-критерію МЩКТ на рівні передпліччя була достовірно зниженою порівняно з поперековим відділом хребта (Т-критерій -3,01,  $p < 0,05$ ) і шийкою стегнової кістки (Т-критерій  $-2,28 \pm 0,14$ ,  $p < 0,01$ ). У жінок з остеопорозом на відміну від осіб із нормальними показниками МЩКТ або остеопенією виявлені нормальні показники ІМТ.

Визначено достовірну позитивну кореляцію між показниками ІМТ і МЩКТ у поперековому відділі хребта ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,01$ ) і шийці стегнової кістки ( $r = 0,34$ ,  $P < 0,02$ ), але не в дистальному відділі кісток передпліччя.

Отримані нами результати обстеження жінок, хворих на ЦД 2 типу, популяції України підтверджують дані літератури, що більшість жінок із ЦД 2 типу мають підвищені показники МЩКТ, проте ризик переломів у них високий. У зв'язку з цим разом із вивченням МЩКТ необхідно враховувати й інші фактори, які впливають на якість кістки. На сьогодні розроблені алгоритми, в яких враховані клінічно значущі фактори ризику перелому.

*Оцінювання ризику низькоенергетичного перелому в пацієток із ЦД 2 типу на підставі використання алгоритмів FRAX і QFractureScores.* У результаті опитування 96 пацієнтів із ЦД 2 типу складені анкети, які враховують фактори ризику і супутню патологію, що дають певний внесок у виникнення низькоенергетичного перелому. Найчастіше пацієнти повідомляли про попередні переломи, які відбулися внаслідок падіння з висоти зросту (47,9 %), падіння без перелому (43,8 %), захворювання шлунково-кишкового тракту (31,3 %) і ендокринну патологію (38,5 %). У жінок із нормальною і надлишковою масою тіла кількість переломів (за 5 років) становила 50 і 46,9 % відповідно. Загалом, практично кожна друга жінка з ЦД 2 типу мала перелом. Достовірних відмінностей зв'язку ІМТ і перелому не виявлено. У пацієток переважали переломи шийки стегнової кістки, довгих кісток і зони стопи. Частота інших факторів ризику (паління, вживання алкоголю, ревматоїдний артрит, кардіопатологія, вживання кортикостероїдів, хронічні захворювання печінки й онкологія) була значно нижчою.

У пацієнтів із ЦД 2 типу в процесі порівняння МЩКТ із частотою переломів достовірна кореляція виявлена не лише в жінок зі зниженою МЩКТ (остеопенія і остеопороз), а й з нормальною ( $r = 0,36$ ;  $r = 0,29$ ;  $r = 0,28$ ).

За результатами багатосторонніх досліджень, проведених В.В. Поворознюком і співавт. (2014), за пріоритетну модель для оцінювання ризику низькоенергетичних переломів у жінок України в постменопаузальному періоді обрана модель FRAX, розроблена для австрійської популяції. Ми вперше в Україні використали алгоритм FRAX для аналізу ризику перелому в 96 жінок із ЦД 2 типу різних вікових груп (від 40 до 79 років). Встановлено, що ризик перелому FRAX\_Total (сумарно: променева, плечова і стегнова кістки, тіла хребців) становив від 2,9 до 16 %, FRAX\_Hip (перелом проксимального відділу стегнової кістки) від 0,3 до 6,5 % відповідно.

Особливістю жінок, хворих на ЦД 2 типу, виявився підвищений ризик перелому не лише в разі остеопенії та остеопорозу, а й за нормальних показників МЩКТ. У контрольній групі жінок показник FRAX\_Total був ( $5,22 \pm 0,34$ ), FRAX\_Hip ( $0,76 \pm 0,12$ ). У пацієток із ЦД 2 типу з нормальними показниками МЩКТ ризик переломів (FRAX\_Total) підвищено на 38,7 %, у проксимальному відділі стегнової кістки (FRAX\_Hip) – на 73,14 % порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ).

Навіть за схожого віку пацієнтів із ЦД 2 типу показники ризику перелому розрізнялися в жінок із нормальною МЩКТ, остеопенією або остеопорозом (табл. 1), що представлено в клінічних прикладах і вказує на значущість виявлених факторів, які впливають на кісткову тканину.

Таблиця 1

Прогнозування 10-річного ризику перелому в пацієток із ЦД 2 типу з використанням алгоритму FRAX

ID пацієнта*	Вік	Т-критерій, SD	Прогноз 10-річного ризику перелому	
			FRAX_Total, %	FRAX_Hip, %
5072	50	-1,2	3,2	0,2
5630	50	-1,4	6,6	0,8
7601	56	-2,4	4,3	0,4
7198	56	-2,2	12,0	1,0
8805	64	0,1	27,0	5,1
8823	64	-0,5	5,2	0,7
5573	75	-2,9	11,0	3,6
6352	75	-2,7	24,0	12,0

Примітка. \* – ідентифікація пацієток за даними бази кісткового денситометра.

Відмічено, що в жінок із нормальними показниками МЩКТ ризик перелому може бути вищим, ніж у пацієток з остеопорозом, незважаючи на старший вік жінок з нормальними показниками. За умов остеопенії в жінок однакового віку ризик переломів відрізнявся у 2 і 2,9 раза, що свідчить про значний вплив наявних у цих пацієток факторів ризику.

З використанням алгоритмів FRAX і Fracture Scores у жінок із ЦД 2 типу отриманий високий кореляційний зв'язок. На підставі ROC-аналізу показано, що застосовані алгоритми є специфічними і чутливими, тобто дають можливість не лише оцінити 10-річний абсолютний ризик перелому, а й визначити стратегію призначення антиостеопорозного лікування, що особливо важливо за відсутності кісткових денситометрів. За результатами використання алгоритмів виявлено, що високий відсоток жінок із ЦД 2 типу потребує антиостеопорозної терапії, яка може бути розпочата без обстеження на кісткових денситометрах за їх відсутності. Однак моніторинг ефективності лікування в подальшому неможливий без оцінювання показників МЦКТ на кістковому денситометрі.

*Експериментальні дослідження.* Доповненням до вивчення МЦКТ у хворих на ЦД 2 типу стало оцінювання якості кістки в умовах моделювання цієї патології на щурах. На фоні введення стрептозотоцину і нікотинаміду на 28-у добу в сироватці крові щурів виявлено підвищений у 3,6 раза рівень глюкози порівняно з інтактними тваринами, тобто спостерігали гіперглікемію, що свідчить про розвиток у тварин ЦД 2 типу (Islam S., Choi H., 2007; Грицюк М.І. і співавт., 2014). На фоні підвищення рівня глюкози зафіксовано збільшення активності печінкових ферментів: аланіламініотрансферази і аспаратаміно-трансферази, що відображує розвиток у тварин цитолітичного синдрому, який характеризує руйнування гепатоцитів і проявляється діабетичною гепатопатією. Про порушення біосинтетичної функції печінки щурів свідчить також зниження в 1,5 раза рівня сечовини і в 1,37 раза показника сечової кислоти. Визначено підвищення в сироватці крові в 1,8 раза рівня холестеролу і в 1,48 раза показника тригліцеридів, що обумовлено порушеннями ліпідного обміну внаслідок глікозилювання за умов тривалої гіперглікемії. Зафіксовано також підвищення в сироватці крові показників, які характеризують порушення сполучної тканини – в 1,3 раза рівня лужної фосфатази, в 1,3 раза хондроїтинсульфатів.

Наступним етапом дослідження було вивчення МЦКТ у тварин із ЦД 2 типу. У поперековому відділі хребта зафіксовано зниження показника в 1,15 раза, у стегновій кістці – в 1,16 раза, що свідчить про демінералізацію скелета щурів.

У процесі дослідження міцності стегнових кісток щурів на осьове навантаження у тварин із ЦД 2 виявлено її зниження в 1,3 раза порівняно з контролем.

Під час гістологічного дослідження зафіксовано порушення організації компактної і губчастої кісткової тканин в умовах розвитку ЦД 2 типу: ширина кортексу виявилася на 11,8 % меншою, ніж у контрольних тварин; щільність остеонів була низькою, вони мали розширений центральний канал, нерівномірне асиметричне розташування кісткових пластинок і низьку щільність остеоцитів. У кортексі виявляли тріщини і щілини, які відокремлювали остеони від вставних пластинок або інших остеонів. Відмічено уламкові структури остеонів як показник порушення компенсаторних механізмів кістки під час навантаження тваринами кінцівки в умовах ЦД 2

типу. У товщі кортексу і на його ендостальній поверхні виявлені резорбційні порожнини, які зливалися на ділянках, не заповнені остеобластами. Остеоцити розташовувалися в розширених лакунах. Підвищено щільність клітин з пікнотичними або фрагментованими ядрами, що свідчить про початкові прояви апоптозу. Щільність остеобластів на ендостальній поверхні кортексу у тварин із ЦД була зниженою порівняно з аналогічними ділянками контрольних тварин.

Зафіксовано порушення організації трабекулярної сітки та кісткових трабекул у метафізах стегнової кістки щурів за умов ЦД 2 типу. У контрольних тварин кісткові трабекули формували дрібнопетлясту сітку, з'єднувалися з кортексом і містили колаген I типу. У щурів із ЦД 2 типу кісткові трабекули з нерівними контурами у великопетлястій сітці втрачали зв'язок одна з одною. Їх інтеграція з кортексом була порушеною, зафіксовані лише поодинокі контакти. Крайова поверхня кісткових трабекул на значних територіях не була вкрита остеобластами або відмічали остеобласти сплющеної форми, що характерно для неактивних клітин. У матриксі кісткових трабекул разом із колагеном I типу містився колаген III типу. На території кісткових трабекул порушена інтеграція в структурі «колагенові волокна – ГАГ», що призводило до розшарування пучків колагенових волокон.

Встановлено, що площа кісткових трабекул у тварин із ЦД 2 типу була зниженою на 19,6 %, їх ширина – на 18,3 % порівняно з контрольними щурами. У дослідній серії кількість резорбційних порожнин, заповнених остеобластами або макрофагами, знижена на 75,2 %, щільність остеокластів підвищена в 1,7 раза порівняно з показниками контрольних тварин. Це призводить до негативного ремоделювання, тобто переважання резорбції над кісткоутворенням.

*Результати дослідження регенерації кістки в щурів із модельованим ЦД 2 типу.* На 3-ю добу в дефекті стегнової кістки виявлені залишки кров'яного згустку, фібрин, скупчення еритроцитів і клітини різних диферонів, склад яких відрізнявся у тварин дослідної та контрольної груп. У щурів із ЦД 2 типу кількість нейтрофілів у зоні дефекту була підвищеною на 175,7 %, що свідчить про затримку перебудови кров'яного згустку. Також зафіксовано зниження на 41,3 % лімфоцитів і на 73,7 % макрофагів. У регенератах контрольної групи тварин на відміну від дослідних відмічені остеобласти. Судини синусоїдного типу у тварин із ЦД 2 типу мали широкі просвіти, щільність їх порівняно з контролем була низькою, що свідчить про зниження ангиогенезу.

Уповільнення репаративного остеогенезу у тварин із ЦД 2 типу зафіксовано і на наступні терміни дослідження. На 7-у добу в регенераті переважала фіброретикулярна тканина, яка містила клітини фібробластичного і остеобластичного диферонів. Щільність остеобластів була низькою. У прилеглій до дефекту губчастій кістці розташовувалися окремі витягнуті кісткові трабекули, які проникали у фіброретикулярну тканину, де відмічали поодинокі кровоносні судини.

У тварин контрольної групи регенерат був представлений губчастою кістковою тканиною, трабекули якої формували дрібнопетлясту сітку, і невеликими вогнищами фіброретикулярної тканини.

У процесі поляризаційно-оптичного дослідження регенерату тварин із ЦД

2 типу відзначена слабка рефракція колагену I і III типів порівняно з контрольними тваринами. У зоні формування фіброретикулярної тканини рефракцію ГАГ не виявляли.

Через 28 діб після травми у тварин із ЦД 2 типу в регенераті спостерігали великі поля фіброретикулярної тканини і незрілі кісткові трабекули. Виявлена рефракція колагену III типу в центральних відділах регенерату, що свідчить про наявність грубоволокнистої кісткової тканини. Регенерат представлений в основному незрілим колагеном I типу, який дає в поляризованому світлі рефракцію жовтого кольору. У регенераті рефракція ГАГ була нерівномірною на ділянках, а в центральних відділах – відсутньою.

Відмінності визначені й за результатами вимірювання площ тканин. Зокрема, площа фіброретикулярної тканини у тварин із ЦД 2 типу була на 342,1 % більшою, ніж у регенератах контрольних щурів. Фіброретикулярна тканина в ділянці дефекту на цей термін спостереження свідчить про незавершеність репаративного остеогенезу. Відносна площа грубоволокнистої кісткової тканини в дефектах тварин дослідної групи була на 59,1 % більшою, а пластинчастої – на 53,2 % меншою, ніж у контрольній.

У результаті проведеного дослідження доведено, що порушення якості кістки в пацієнтів із ЦД 2 типу вимагає всебічного підходу ортопеда-травматолога до прогнозування ризику перелому й адекватної патогенетичної терапії в умовах перелому.

## ВИСНОВКИ

1. Інформаційно-аналітичні дослідження, проведені на підставі даних літератури, довели актуальність проблеми вивчення структурно-функціонального стану скелета у хворих на цукровий діабет 2 типу. Важливими напрямками досліджень є визначення МЩКТ, прогнозування ризику перелому, виявлення особливостей репаративного остеогенезу. Підходи до цієї проблеми можуть включати як клінічні аспекти досліджень, так і експериментальні, що дають можливість оцінити якість кістки і специфіку регенерації в умовах моделювання ЦД 2 типу.

2. Під час обстеження 127 жінок із ЦД 2 типу, які проживають в Україні, у 51,9 % виявлено нормальну МЩКТ, у 34,6 % – остеопенію, у 14,2 % – остеопороз. У жінок із ЦД 2 типу та остеопорозом виражені порушення відмічені в дистальному відділі передпліччя порівняно з жінками із нормальними показниками МЩКТ або з остеопенією. У жінок із ЦД 2 типу встановлена позитивна кореляція між показниками ІМТ і МЩКТ у поперековому відділі хребта і шийці стегнової кістки, але не в дистальному відділі кісток передпліччя.

3. Із використанням алгоритму FRAX оцінений абсолютний 10-річний ризик переломів (тіл хребців, дистального відділу кісток передпліччя та плечової кістки, окремо – шийки стегнової кістки) у пацієток із ЦД 2 типу. Встановлено, що ризик переломів FRAX\_Total підвищувався з віком від 2,9 % (40-49 років) до 16 % (70-79 років). У пацієток із ЦД 2 типу з нормальними показниками МЩКТ сумарний ризик переломів (FRAX\_Total) підвищений на

38,7 %, а FRAX\_Hip – на 73,14 % порівняно з контрольною групою. На підставі ROC-аналізу доведено, що алгоритми FRAX і QFractureScore мають високу чутливість і специфічність для призначення антиостеопоротичного лікування в жінок із ЦД 2 типу.

4. У тварин із ЦД 2 типу виявлено на фоні гіперглікемії розвиток діабетичної гепатопатії, жирової дистрофії та ураження сполучної тканини. За умов моделювання кісткового дефекту рівень хондроїтинсульфатів підвищився в 1,3; 1,4 та 1,2 раза, лужної фосфатази – у 2,6; 3,5 та 3,9 раза, екскреція оксипроліну – в 1,46; 1,52 та 1,53 раза, кальцію – в 1,46; 1,52 та 1,53 раза на термінах дослідження (3, 7 та 28 діб) порівняно з контролем, що вказує на затримку регенерації.

5. У поперековому відділі хребта тварин із ЦД 2 типу МЩКТ знижена на 17,5 %, у стегновій кістці – на 14,3 %. У тварин із ЦД 2 типу міцність стегнових кісток на осьове навантаження була зниженою: без дефекту в 1,3 раза, з кістковим дефектом у 2,1 раза порівняно з показниками контрольних тварин.

6. В умовах розвитку гіперглікемії у тварин із ЦД 2 типу порушена структура компактної і губчастої кісткової тканин. У кортексі знижена щільність остеонів і порушена їх організація: розширені центральні канали, наявні уламкові структури. У матриксі знижена рефракція колагену I типу, відмічені великі осередки з колагеном III типу. У губчастій кістковій тканині порушена організація трабекулярної сітки, знижена щільність остеобластів, що покривають кісткові трабекули, підвищена щільність лакун без остеоцитів. Ремоделювання компактної та губчастої кісткової тканин порушено – знижено кісткоутворення і підвищена резорбція.

7. В умовах травматичного ушкодження кістки у тварин із ЦД 2 типу уповільнення регенерації на ранніх стадіях пов'язано зі зниженням проліферації і диференціації клітин, ангиогенезу, формуванням тканиноспецифічних структур; на пізніх стадіях – зі зниженням кісткоутворення, мінералізації, порушенням органічного матриксу кістки (I і III типів колагену, глікозаміногліканів), а також підвищенням екскреції оксипроліну і кальцію.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворі на ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку остеопенії і остеопорозу (48,8 %). У зв'язку з цим у схему обстеження необхідно включити дослідження МЩКТ, спрямоване на виявлення групи ризику пацієнтів за цим показником.

2. Додатково під час обстеження пацієнтів із ЦД 2 типу з нормальною або зниженою МЩКТ необхідно на підставі даних анамнезу розрахувати індивідуальний абсолютний 10-річний ризик ймовірності низькоенергетичного перелому, використовуючи сучасні алгоритми FRAX або QFractuteScore, перевагою яких є комбінація клінічно значущих чинників ризику. Алгоритм FRAX можна використовувати із застосуванням показників МЩКТ або без урахування цього показника. За відсутності кісткового денситометра на підставі алгоритмів можна вибрати відповідну тактику ведення пацієнтів із ЦД

2 типу з призначенням антиостеопорозної терапії.

3. Порушення якості кісткової тканини необхідно враховувати в післяопераційному веденні пацієнтів із ЦД 2 типу з переломом для профілактики порушень репаративного остеогенезу.

### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хвисяк А.Н. Оценка риска перелома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Хвисяк, **А.А. Сыкал**, В.А. Бабалян, А.В. Кальченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 2 (599). – С. 126-132.

Особистий внесок автора полягає в проведенні інформаційного пошуку, виявленні релевантної літератури щодо ризику перелому в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та її науковому аналізі.

2. **Сыкал А.А.** Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных сахарным диабетом II типа (обзор литературы) / **А.А. Сыкал** // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 3 (600). – С. 126-132.

3. Дедух Н.В. Регенерация кости при сахарном диабете 2 типа (экспериментальное исследование) / Н.В. Дедух, **А.А. Сыкал** // Проблемы остеологии. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 12-18.

Особистий внесок автора полягає в проведенні експериментального дослідження на тваринах та аналізі отриманих результатів.

4. **Сикал О.О.** Метаболічні показники організму щурів з модельованим цукровим діабетом 2 типу та травмою кістки / **О.О. Сикал**, Ф.С. Леонтьєва // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 4, Т. 1 (124). – С. 139-141.

Особистий внесок автора полягає в проведенні експериментального дослідження на тваринах та трактуванні отриманих результатів.

5. **Сыкал А.А.** Морфология костной ткани у животных с сахарным диабетом 2 типа / **А.А. Сыкал**, Н.В. Дедух // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 4, Т. 2 (125). – С. 301-305.

Автором виконано експериментальне дослідження та проведено аналіз результатів морфологічного дослідження.

6. **Сыкал А.А.** Минеральная плотность кости у женщин с сахарным диабетом 2 типа / **А.А. Сыкал**: материалы III Междунар. научно-практ. конференции [«Актуальные направления научных исследований: от теории к практике»] (Чебоксары, 29 января 2015 г.). – Чебоксары, 2015. – С. 60-63.

7. **Сыкал А.А.** Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных сахарным диабетом 2 типа / **А.А. Сыкал**: збірник наукових праць конференції молодих вчених [«Актуальні проблеми сучасної ортопедії та травматології»] (Чернігів, 2015) / Національна академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». – Чернігів, 2015. – С. 87-89.

## АНОТАЦІЯ

**Сикал О.О. Мінеральна щільність кістки, ризик перелому та репаративний остеогенез у разі цукрового діабету 2 типу (експериментально-клінічне дослідження).** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – травматологія та ортопедія. – Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», Харків, 2017.

У дисертації представлені дані щодо стану кісткової тканини та оцінювання ризику переломів у жінок, хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Результати клінічного дослідження доповнені експериментальними, проведеними на тваринах.

У жінок із ЦД 2 типу за показником мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта нормальні показники виявлено в 65 (51,2 %), остеопенію – в 44 (34,6 %), остеопороз – у 18 (14,2 %). У 51,5 % жінок контрольної групи зафіксовані нормальні показники МЩКТ, у 23,1% – остеопенія, у 25,4% – остеопороз. Доведена позитивна кореляція між показниками індексу маси тіла і МЩКТ поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки. Із використанням алгоритмів FRAX і QFractureScore виявлено в жінок із ЦД 2 типу з нормальними значеннями МЩКТ підвищений ризик переломів (FRAX\_Total) на 38,7 %, у проксимальному відділі стегнової кістки (FRAX\_Hip) – на 73,14 % порівняно з контрольною групою. Біохімічні дослідження показників організму та морфологічний аналіз компактної та губчастої кісткової тканини виявили в умовах ЦД 2 типу зниження темпів кісткоутворення та посилення процесу резорбції, а також порушення структури кісткової тканини. Визначено порушення регенерації на ранній та пізніх стадіях.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, мінеральна щільність кісткової тканини, FRAX, QFractureScore, переломи, щури з модельованим цукровим діабетом 2 типу, морфологія кістки, метаболічні показники, регенерація.



## АННОТАЦИЯ

**Сыкал А.А. Минеральная плотность кости, риск перелома и репаративный остеогенез при сахарном диабете 2 типа (экспериментально-клиническое исследование).** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – травматология и ортопедия. – Государственное учреждение «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М.И. Ситенко Национальной академии медицинских наук Украины». Харьков, 2017.

В диссертации представлены данные структурно-функционального состояния костной ткани и оценки риска переломов у женщин, больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Данные клинического исследования дополнены экспериментальными, включающими оценку минеральной плотности костной ткани (МПКТ), прочностных качеств и структурной организации кости у животных с моделированным СД 2 типа. Изучены особенности регенерации в условиях нарушения качества кости. По показателю МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин с СД 2 типа нормальные значения выявлены у 65 (51,2 %), остеопения – у 44 (34,6%), остеопороз – у 18 (14,2 %). У 51,5 % женщин контрольной группы зарегистрированы нормальные показатели МПКТ, у 23,1 % – остеопения, у 25,4 % – остеопороз. Остеопороз у женщин с СД 2 типа выявляется реже, чем в общей популяции. Доказана достоверная положительная корреляция у женщин с СД 2 типа между показателями индекса массы тела МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, но не дистального отдела костей предплечья.

Впервые с использованием алгоритмов FRAX и QFractureScore у женщин с СД 2 типа установлен высокий риск клинически значимых переломов (суммарно: тел позвонков, лучевой, плечевой и бедренной костей), а также переломов в области проксимального отдела бедренной кости. Риск перелома FRAX\_Total (суммарно лучевая, плечевая, переломы тел позвонков) составил от 2,9 до 16 %, FRAX\_Hip (проксимального отдела бедренной кости) – от 0,3 до 6,5 %.

Повышенный риск перелома зафиксирован не только у пациенток с остеопенией и остеопорозом, но и с нормальными показателями МПКТ. У пациенток с СД 2 типа с нормальными показателями МПКТ риск переломов (FRAX\_Total) повышен на 38,7 %, в проксимальном отделе бедренной кости (FRAX\_Hip) – на 73,14 % по сравнению с контрольной группой здоровых женщин ( $p < 0,001$ ).

В результате ROC-анализа показано, что использованные алгоритмы FRAX и QFractureScore являются специфичными и чувствительными, то есть дают возможность не только оценить 10-летний абсолютный риск перелома, но и определить стратегию антиостеопорозного лечения, что особенно важно в отсутствии костных денситометров.

На основе биохимических исследований у животных с моделированным СД 2 типа на фоне гипергликемии выявлено нарушение липидного обмена, паренхиматозной структуры печени и почек, метаболических показателей соединительной ткани и снижение прочностных характеристик кости, то есть получена модель адекватная патологии человека.

У животных с СД 2 типа в поясничном отделе позвоночника МПКТ снижена на 17,5 %, в бедренной кости – на 14,3 %. Прочность бедренных костей на осевую нагрузку у животных с СД 2 типа без дефекта была снижена в 1,3 раза, а с костным дефектом – в 2,1 раза по сравнению с показателями контрольных животных.

Данные морфологического исследования компактной и губчатой костной ткани на фоне с СД 2 типа свидетельствуют о снижении темпов костеобразования и усилении процесса резорбции. При СД 2 типа нарушена структура и формирование остеонов. Обнаружены обломочные структуры остеонов как показатель нарушения компенсаторных механизмов кости при нагрузке. Выявлено нарушение органического матрикса кости – формирование обширных очагов с коллагеном III типа, незрелых волокон с коллагеном I типа.

У животных с СД 2 типа обнаружено замедление регенерации кости. На ранней стадии повышена плотность нейтрофилов и лимфоцитов, снижена пролиферация и дифференцировка фибробластов и остеобластов, ангиогенез, замедлено формирование тканеспецифических структур регенерата. На поздней стадии формируются обширные поля фиброретикулярной ткани с коллагеном III типа, снижена рефракция коллагена I типа и сульфатированных гликозаминогликанов, костеобразование.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, минеральная плотность костной ткани, FRAX, QFractureScore, переломы, крысы с моделированным сахарным диабетом 2 типа, морфология кости, показатели метаболизма, регенерация.

## SUMMARY

**Sykal A.A. Bone mineral density, risk fractures and reparative osteogenesis at type 2 diabetes mellitus (experimental and clinical research).** – The manuscript.

Thesis for the scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.21 – Traumatology and Orthopedics. – SI «Sytenko Institute of Spine and Joints Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, 2017.

The thesis presents data on the state of bone and assessment of fracture risk in women with diabetes mellitus type 2. The results of the clinical studies supplemented by experimental, conducted on animals.

Normal levels of bone mineral density (BMD) in lumbar spine were detected in 65 (51.2 %) women, osteopenia in 44 (34.6 %), osteoporosis in 18 (14.2 %) women with type 2 diabetes mellitus. In the control group 51.5 % of women had normal BMD, osteopenia – 23.1 %, osteoporosis – 25.4 %. The positive correlation was fixed between body mass index and BMD in women with type 2 diabetes mellitus in the lumbar spine and femoral neck, but not the distal forearm. Using FRAX algorithm and QFractureScore found in women with type 2 diabetes with normal BMD values increased risk of fractures (FRAX\_Total) to 38.7% in the proximal femur (FRAX\_Hip) – at 73.14% compared to the control group. Biochemical indicators of research organism and morphological analysis of compact and spongy bone found in terms of type 2 diabetes reduce the rate of bone resorption and increased process and violation of the structure of bone tissue. Detected violations of regeneration in the early and late stages.

**Key words:** 2 type diabetes mellitus, bone mineral density, FRAX, QFractureScore, fracture, rats with modeling 2 type diabetes mellitus, bone morphology, metabolic index, repair.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ІМТ – індекс маси тіла

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

ЦД – цукровий діабет

FRAX – Fracture Risk Assessment Tool

FRAX\_Total – сумарно переломи променевої, плечової та стегнової кісток, тіл хребців

FRAX\_Hip – перелом у ділянці проксимального відділу стегнової кістки

T-критерій – стандартне відхилення показника від піку кісткової маси

Z-критерій – стандартне відхилення показника від відповідної вікової групи