

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМОГО ОСТЕОПОРОЗА У ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

РОЗА ЮРЬЕВНА ИЛЬИНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-917-255-43-87, e-mail: ilroza@yandex.ru

ЛЮБОВЬ РУСТЕМОВНА МУХАМЕДЖАНОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет» Минздрава России, Чебоксары, Россия, тел. 8-965-597-11-64, e-mail: lr71@bk.ru

Реферат. Цель исследования — оценка плотности костной ткани у психически больных различными методиками. *Материал и методы.* Обследовано 104 пациента психиатрической больницы методом ультразвуковой денситометрии и определены биохимические маркеры костного метаболизма. *Результаты исследования.* Остеопороз был выявлен у 25%, остеопения — у 33,7% пациентов, что в 1,5 раза больше, чем в контрольной группе психически здоровых пациентов того же возраста. Выявлена высокая распространенность остеопороза у психически больных в возрасте до 50 лет, что не соответствует распространенности данной патологии среди лиц того же возраста и пола без психической патологии. У пациентов с выявленным остеопорозом уровень тартрат-резистентной кислой фосфатазы, sRANKL и пиридинолина в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с пациентами с нормальной плотностью костной ткани. *Заключение.* В исследовании продемонстрирована диагностическая информативность и сопоставимость обеих методик и рекомендовано их использование для диагностики остеопороза и остеопении.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, психически больные, ультразвуковая денситометрия, биохимические маркеры костного метаболизма.

DIAGNOSTIC METHODS OF SISTEMIC OSTEOPOROSIS IN PSYCHIATRIC PATIENTS

ROZA YU. ILJINA, candidate of medical sciences, assistant of maxillofacial surgery and surgical stomatology department of SBEI HPE «Kazan State Medical Academy», Kazan, Russia, tel. 8-917-255-43-87, ilroza@yandex.ru

LUBOV R. MUKHAMEDZHANOVA, doctor of medical science of stomatological diseases and new technology department of FSBEI HPE «Chuvash State University», Cheboksary, Russia, tel. 8-965-597-11-64, e-mail: lr71@bk.ru

Abstract. *Aim.* To examine the bone density in psychiatric patients by two various methods. *Materials and methods.* 104 psychiatric patients undergone ultrasound and biochemical markers of bone metabolism. *Results.* Osteoporosis found in 25% cases and osteopenia at 33,7%. This is 1,5 exceed the level of healthy people at the same age and it's not corresponded the prevalence of osteoporosis in average population. Assessment of bone resorbition biochemical markers confirmed efficiency of ultrasound attenuation. Patients with osteoporosis had high blood levels of pyridinoline, tartrat-resistant acidic phosphatase and sRANKL in comparison patients with normal bone density. *Conclusion.* In this research accuracy and comparability of both methods demonstrated and using them for diagnostic of osteoporosis and osteopenia recommended.

Key words: osteoporosis, osteopenia, psychiatric patients, ultrasound attenuation, biochemical bone markers.

Одним из факторов, индуцирующих развитие остеопороза у психически больных, является длительный прием психотропных препаратов, которые увеличивают уровень пролактина в крови. Если гиперпролактинемия присутствует в течение длительного периода (несколько лет), то наступают более тяжелые осложнения — остеопения и остеопороз [12]. Во многих контролируемых исследованиях, проведенных зарубежными исследователями, доказано снижение минеральной плотности костной ткани у мужчин, страдающих шизофренией и длительно принимавших психотропные препараты [7, 9, 11]. Однако в отечественной литературе нами не найдено данных об изучении распространенности остеопороза у психически больных.

В настоящее время Российской ассоциацией по остеопорозу рекомендуется для диагностики заболевания использовать нескольких различных методик. Для оценки ранних метаболических нарушений применяются биохимические методы, которые позволяют охарактеризовать активность процессов формирования и резорбции костного матрикса [1].

Одним из наиболее информативных и достаточно часто применяемых в исследованиях маркеров резорбции костной ткани является метод определения тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ). ТРКФ активно экспрессируется остеокластами в фазе формирования гофрированной каймы базального поллюса; высвобождаются лизосомальные ферменты, осуществляющие лизис кости [2].

Более чувствительными сывороточными маркерами резорбции костной ткани, которым посвящены наибольшее количество исследований, являются пиридинолин и sRANKL. sRANKL представляет собой растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного фактора транскрипции каппа-Б, принадлежащий к семейству фактора некроза опухоли. sRANKL — биохимический маркер резорбции костной ткани, увеличение его уровня в сыворотке крови свидетельствует об активных процессах резорбции [4]. Пиридинолин образуется при распаде коллагена I типа, который составляет более 90% органического матрикса кости [5]. В настоящее время данные методы широко используются в научных исследованиях, что свидетельствует о высокой инфор-

мативности определения пиридинолина и sRANKL для оценки костной резорбции при остеопорозе. Однако в доступной нам литературе мы не обнаружили сведений об изменениях биохимических маркеров у психически больных и взаимосвязи с другими методиками диагностики остеопороза.

В течение последних десятилетий было разработано много методов, позволяющих с высокой точностью измерять костную массу и плотность в различных отделах скелета. Метод эхоостеометрии определяет как скорость распространения ультразвука, так и широкополное ультразвуковое затухание. Эти измерения согласуются с данными, полученными при определении степени минерализации кости [10]. В одном из исследований определяли скорость распространения ультразвуковой волны в костях позвоночного столба у большой группы женщин разного возраста. При этом показатели минеральной плотности костной ткани коррелировали с данными, полученными методом двухфотонной абсорбциометрии у женщин с остеопорозом [6].

Определение плотности костной ткани у психически больных проводилось в основном зарубежными исследователями. Так, ультразвуковая денситометрия выявила низкую плотность костной ткани во всех возрастных группах больных шизофренией по сравнению с группой сравнения. При этом 89% всех обследованных пациентов имели гиперпролактинемия и нормальный уровень витамина D [8]. Результаты другого исследования плотности костной ткани у психически больных мужчин свидетельствуют о достоверном снижении степени снижения плотности костной ткани у мужчин и женщин с шизофренией выявлены достоверные гендерные различия.

Таким образом, по данным литературы, ультразвуковую денситометрию целесообразно использовать при скрининговых исследованиях для постановки предварительного диагноза. Метод имеет ряд преимуществ перед другими методами, такие, например, как отсутствие риска радиационного воздействия, неинвазивность, достаточно низкая себестоимость. Однако метод является менее точным по сравнению с фотонной абсорбциометрией [6]. Исследование биохимических маркеров остеопороза позволяет обнаружить не только предикторные признаки заболевания, но и контролировать эффективность антирезорбтивной/антиостеопоретической терапии. Отметим, что широкое применение лабораторной диагностики остеопороза останавливает относительно высокая себестоимость метода.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности остеопороза и остеопении у психически больных с использованием методов определения биохимических сывороточных маркеров остеопороза и ультразвуковой денситометрии с оценкой сопоставимости и точности обеих методик.

Материал и методы. Для реализации цели исследования в РКПБ им. В.М. Бехтерева (Казань) были обследованы 104 пациента (66 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 42 до 75 лет [(56,8±6,9) года], более 3 лет принимавших психотропные средства (хлорпромазин, тиоридазин, галоперидол, клозапин, рисперидон, оланзапин и др.). Большую часть группы [75% (78 чел.)] составили пациенты с параноидной шизофренией, 11,5% (12 чел.) — с эпилепсией, осложненной органическим

изменением личности; 13,5% (14 чел.) — пациенты с хронической депрессией и депрессивными расстройствами. Группу сравнения составили 28 психически здоровых добровольцев (17 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 40 до 68 лет [(52,16±7,23) года] без психической патологии, не принимавших лекарственных средства, способных оказать влияние на метаболизм костной ткани.

Для определения в сыворотке крови биохимических маркеров метаболизма костной ткани у больных утром (натощак) из локтевой вены проводился сбор 5 мл крови. Определение ТРКФ проводилось с использованием набора реактивов ООО «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург). Для определения в сыворотке крови sRANKL и пиридинолина использовались иммуноферментные наборы ЗАО «БиоХим-Мак». Все анализы проведены на базе биохимической лаборатории ГАУЗ РКПБ им. акад. В.Н. Бехтерева (Казань).

Минеральную плотность костей периферического скелета определяли методом ультразвуковой остеоденситометрии с помощью системы Sunlight Omnisense TM 7000 S. Скорость распространения ультразвуковых волн определяли на дистальной трети лучевой кости, проксимальной фаланге III пальца руки, середине тела большеберцовой кости. Этот критерий позволяет оценивать плотность костей скелета в виде показателей T или Z. Показатель T отображает отношение значения скорости распространения ультразвуковых волн к данным, полученным для здоровых молодых взрослых.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS-14.0 для Windows с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и их обсуждение. После проведения ультразвуковой денситометрии диагноз «остеопороз» был поставлен 26 обследованным пациентам (25% всех обследованных больных). При этом T-показатель был меньше 2,5 стандартного отклонения, а среднее значение соответствовало 3,71±0,88. Женщины с остеопорозом оказались значительно больше, чем мужчины (53,8%), хотя считается, что распространенность остеопороза и его клинические проявления более выражены у женщин, особенно в климактерическом и постклимактерическом периодах. В контрольной группе остеопороз был выявлен у 5 человек (17,9%), из них 4 женщины, возраст которых составил (53,8±4,15) года. У всех них более 5 лет наблюдалась менопауза на фоне признаков декомпенсации эндокринной системы. Средний возраст женщин, проходивших лечение в психиатрическом стационаре, достоверно не отличался от такового в группе сравнения и составил (54,3±3,21) года.

Диагноз «остеопения» был поставлен 35 больным (33,7%), т.е. T-показатель регистрировался в пределах с 1,5 до 2,5 стандартного отклонения (табл. 1).

Причем остеопения выявлялась достоверно чаще у мужчин (57,1%), чем у женщин ($p<0,05$). Это объясняется старшим возрастом обследованных мужчин в группе — (63,4±6,19) года и (54,7±5,21) года у женщин ($p<0,05$). В группе сравнения остеопения была выявлена у 4 человек (14,3%), что достоверно ниже, чем в группе психически больных ($p<0,001$). Обращает на себя внимание факт выраженного снижения плотности кости у психически больных при сопоставлении

Значения Т-показателя у психически больных в зависимости от исследуемых параметров (M±m)

Параметры исследования	Кол-во человек, <i>n</i>	Нормальная костная ткань	Остеопения	Остеопороз
Пол:				
женщины	46	0,56±0,063	1,41±0,28	3,76±0,87
мужчины	58	0,67±0,053*	1,12±0,44*	3,64±0,95
Возраст:				
40—50 лет	35	0,62±0,071	1,77±0,45	2,92±0,86
51—60 лет	42	0,88±0,12*	1,93±0,56*	3,19±1,06*
старше 60 лет	27	—	1,82±0,53	3,68±0,91**

Примечание. Достоверность статистических различий между подгруппами исследования: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Различия между группами больных по плотности костной ткани все достоверны. Остальные различия статистически недостоверны.

не только с группой сравнения, но и с литературными данными. По данным большинства авторов, средний возраст наступления сенильного остеопороза составляет 70—75 лет у мужчин и 65—70 лет у женщин [3]. Средний же возраст психически больных с остеопорозом составил (62,5±6,94) года, с остеопенией — (61,1±5,3) года (см. табл. 1). Возможно, длительный прием психотропных препаратов, имеющих остеопорозиндуцирующий эффект, сниженная инсоляция, однообразная и бедная эссенциальными составляющими диета, отсутствие физических нагрузок, вредные привычки и низкий индекс массы тела — факторы, способствующие развитию системного остеопороза у психически больных.

У психически больных, также как и в группе сравнения, снижение МПКТ зависело от возраста (см. табл. 1). В старшей возрастной группе (более 60 лет) отсутствовали пациенты с нормальной костной тканью, в ней же было большее число пациентов с остеопенией и остеопорозом — 27 чел. (38% всех больных с данной патологией). В средней возрастной группе 28,2% пациентов имели сниженную костную массу, а в группе пациентов от 40 до 50 лет — 19,8%. Относительно молодые пациенты с выявленным остеопорозом имели хронические заболевания, общая длительность периода госпитализации превышала 5 лет и соответственно имелся длительный стаж приема психотропных препаратов. В группе сравнения добровольцы в данном возрастном диапазоне имели нормальную плотность костной ткани.

С целью подтверждения диагноза остеопороза и остеопении у психически больных были проанализированы уровни сывороточных маркеров резорбции костной ткани (табл. 2).

Проведенный анализ данных показал, что у психически больных наблюдается преобладание процессов резорбции в костной ткани. Уровень тартрат-резистентной кислой фосфатазы был повышен у

психически больных в 1,5 раза при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,001$). Данный маркер считается достаточно специфичным для распада костной ткани, поэтому можно говорить о преобладании процессов резорбции над ее формированием. Повышенные уровни пиридинолина и sRANKL также свидетельствуют об этом. Уровень пиридинолина был выше в 2,4 раза у психически больных по сравнению с группой психически здоровых добровольцев ($p < 0,001$), что свидетельствует об активной резорбции костной ткани и выраженном остеопорозе. Уровень sRANKL был также выше в 1,8 раза у психически больных по сравнению с группой психически здоровых ($p < 0,05$).

Уровень ТРКФ при снижении костной плотности повышался у пациентов с остеопенией в 1,4 раза (по сравнению с больными с нормальной костной массой), у пациентов с остеопорозом — в 1,6 раза (см. табл. 2). Уровни пиридинолина и sRANKL также повышались. sRANKL у больных с остеопенией увеличивался в 1,2 раза, при остеопорозе — в 1,8 раза. Пиридинолин при остеопении повышался в 1,6 раза, при остеопорозе — в 2,8 раза. Пиридинолин считается более чувствительным и специфичным маркером костной резорбции; у больных с остеопорозом позвоночника уровень пиридинолина коррелирует с интенсивностью обменных процессов костной ткани [13]. sRANKL — малоизученный маркер метаболизма кости, но его чувствительность в нашем исследовании оказалась достаточно высокой.

При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная положительная зависимость между Т-показателем ультразвуковой денситометрии и биохимическими маркерами резорбции костной ткани. Сильная корреляционная связь с Т-показателем ($r=0,912$) обнаружена у пиридинолина, тартрат-резистентной кислой фосфатазы ($r=0,824$) и sRANKL ($r=0,811$).

В настоящей работе предпринята попытка сопоставления двух методов оценки состояния костной ткани

Таблица 2

Биохимические критерии оценки состояния костной ткани у психически больных с диагностированным остеопорозом и остеопенией методом ультразвуковой денситометрии

Группа наблюдений/показатели	Нормальная костная ткань, <i>n</i> =43	Остеопения, <i>n</i> =35	Остеопороз, <i>n</i> =26
ТРКФ, Ед.	54,18±6,25	76,25±8,15*	84,18±15,44*
sRANKL, нмоль/л	0,28±0,10	0,35±0,09*	0,50±0,13*
Пиридинолин, пмоль/л	1,42±0,08	2,22±0,10*	3,92±0,09**

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; статистическая достоверность различий между группами больных с различной плотностью костной ткани. Остальные различия статистически недостоверны.

у психически больных. Хотя не проводились другие методы исследования, рекомендованные для диагностики остеопороза (гистоморфометрия костной ткани, рентгенологическая абсорбционная денситометрия), можно утверждать о наличии остеопороза у психически больных. Проведенное исследование свидетельствует о выраженном резорбтивном процессе в костной ткани у данной категории больных. Корреляционная связь биохимических маркеров с Т-критерием ультразвуковой денситометрии подтверждает наше предположение о достаточной эффективности и сопоставимости результатов данных методов.

В целом ультразвуковая денситометрия является перспективным методом исследования костной ткани. Она удобна при использовании при масштабных скрининговых исследованиях благодаря портативности аппаратов, высокой скорости исследования, отсутствию лучевых нагрузок. Однако, по мнению некоторых авторов, для использования ультразвуковой денситометрии в диагностике остеопороза и оценке риска переломов костей необходимо проводить многочисленные исследования в популяции и определять пороговый показатель для данного метода отдельно для каждого вида аппарата [2]. Одним из недостатков ультразвуковой денситометрии является отсутствие возможности изучения структуры костной ткани, ее минеральной плотности, т.е. качественные показатели в различных отделах периферического скелета. Данный метод не позволяет определить вид остеопороза [3]. Поэтому при определении остеопороза или остеопении методом ультразвуковой денситометрии нужно рекомендовать пациенту дополнительное обследование при помощи методов с доказанной эффективностью (рентгеновская абсорбциометрия).

В настоящее время биохимические методы исследования больше применимы для оценки динамики лечения остеопороза и составления прогноза у конкретного пациента. Возможно не совсем целесообразно использовать данные методы при проведении широких скрининговых исследований, однако в сочетании с другими методами диагностики последние являются, несомненно, перспективными.

Таким образом, предлагаемые нами методы исследования адекватно отражают состояние костного метаболизма и могут быть применены с целью первичной диагностики остеопороза у пациентов с нарушением психики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонов, Е.Л.* Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма / Е.Л. Насонов // Клиническая медицина. — 1998. — № 5. — С.20—25.
2. *Рожинская, Л.Я.* Системный остеопороз: практическое руководство для врачей / Л.Я. Рожинская. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Мокеев, 2000. — С.95—108.
3. *Риггз Лоренс, Б.* Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Б. Риггз Лоренс, Л.Дж. Мелтон; под общ. ред. проф. Е.А. Лепарского. — М.: Бином, 2000. — 560 с.
4. *Delmas, P.D.* Utility of biochemical markers in osteoporosis / P.D. Delmas // Osteoporosis; eds. R. Marcus [et al.]. — New York, 1996. — P.1075—1088.
5. *Eriksen, E.F.* New markers of bone metabolism: clinical use in bone disease / E.F. Eriksen, K. Brixen, P. Charles // Europ. J. of Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P.251—263.
6. *Heaney, R.P.* Osteoporotic bone fragility: detection by ultrasound transmission velocity/ R.P. Heaney // JAMA. — 1989. — № 261. — P.2986—2990.
7. *Hummer, M.P.* Osteoporosis in patients with schizophrenia / M.P. Hummer, W. Malik, M.D. Rudolf // American J. of Psychiatry. — 2005. — № 162. — P.162—167.
8. *Kishimoto, T.* Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral in male patients with schizophrenia / T. Kishimoto // J. Clin. Psychiatry. — 2008. — № 69(3). — P.385—391.
9. *Lean, M.* Schizophrenia and osteoporosis / M. Lean, G. Smedt // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2004. — № 19(1). — P.31—35.
10. *Massic, A.* Screening for osteoporosis: comparison between dual energy x-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women / A. Massic // Osteoporosis Int. — 1993. — № 3. — P.107—110.
11. *Meyer, J.M.* Bone mineral density in male schizophrenia patients: a review / J.M. Meyer, D. Lehman // Ann. Clin. Psychiatry. — 2006. — № 18(1). — P.43—48.
12. *O'Keane, V.* Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia/ V. O'Keane //Psychopharmacol. — 2008. — № 22. — P.70—75.
13. *Roux, J.P.* Automated interactive measurement of resorption cavities in transiliac bone biopsies and correlation with deoxypyridinoline / J.P. Roux, M.E. Arlot, E. Gineyts // Bone. — 1995. — Vol. 17. — P.153—156.

REFERENCES

1. *Nasonov, E.L.* Problemy osteoporoz: izuchenie biohimicheskikh markerov kostnogo metabolizma [Problem of osteoporosis: research biochemical markers of bone metabolism] / E.L. Nasonov // Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]. — 1998. — № 5. — S.20—25.
2. *Rozhinskaya, L.Ya.* Sistemnyi osteoporoz: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei [Sistemic osteoporosis: practical guidance] / L.Ya. Rozhinskaya. — 2-e izd., pererab. i dop. — M.: Mokeev, 2000. — S.95—108.
3. *Riggz Lorens, B.* Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika, lechenie [Osteoporosis. Etiology, diagnosis, treatment] / B. Riggz Lorens, L.Dzh. Melton; pod obsch. red. prof. E.A. Leparskogo. — M.: Binom, 2000. — 560 s.
4. *Delmas, P.D.* Utility of biochemical markers in osteoporosis / P.D. Delmas // Osteoporosis; eds. R. Marcus [et al.]. — New York, 1996. — P.1075—1088.
5. *Eriksen, E.F.* New markers of bone metabolism: clinical use in bone disease / E.F. Eriksen, K. Brixen, P. Charles // Europ. J. of Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P.251—263.
6. *Heaney, R.P.* Osteoporotic bone fragility: detection by ultrasound transmission velocity/ R.P. Heaney // JAMA. — 1989. — № 261. — P.2986—2990.
7. *Hummer, M.P.* Osteoporosis in patients with schizophrenia / M.P. Hummer, W. Malik, M.D. Rudolf // American J. of Psychiatry. — 2005. — № 162. — P.162—167.
8. *Kishimoto, T.* Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral in male patients with schizophrenia / T. Kishimoto // J. Clin. Psychiatry. — 2008. — № 69(3). — P.385—391.
9. *Lean, M.* Schizophrenia and osteoporosis / M. Lean, G. Smedt // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2004. — № 19(1). — P.31—35.
10. *Massic, A.* Screening for osteoporosis: comparison between dual energy x-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women / A. Massic // Osteoporosis Int. — 1993. — № 3. — P.107—110.
11. *Meyer, J.M.* Bone mineral density in male schizophrenia patients: a review / J.M. Meyer, D. Lehman // Ann. Clin. Psychiatry. — 2006. — № 18(1). — P.43—48.
12. *O'Keane, V.* Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia/ V. O'Keane //Psychopharmacol. — 2008. — № 22. — P.70—75.
13. *Roux, J.P.* Automated interactive measurement of resorption cavities in transiliac bone biopsies and correlation with deoxypyridinoline / J.P. Roux, M.E. Arlot, E. Gineyts // Bone. — 1995. — Vol. 17. — P.153—156.

Поступила 13.05.2014