



УДК 616.89-052:616-001-06

Изменение биохимических маркеров метаболизма костной ткани на фоне лекарственного остеопороза у психически больных

Р.Ю. ИЛЬИНА, Л.Р. МУХАМЕДЖАНОВА, Е.В. УРАКОВА

Казанская государственная медицинская академия
Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Ильина Роза Юрьевна

ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии
и хирургической стоматологии

420127, г. Казань, ул. Максимова, д. 1а, кв. 25
тел. 8-917-255-43-87, e-mail: ilroza@yandex.ru

В статье отражены результаты исследования биохимических маркеров метаболизма костной ткани у психически больных. Обнаружено увеличение маркеров резорбции костной ткани в зависимости от длительности лечения и дозы принимаемого нейролептика. Сильная корреляция со средней суточной дозой обнаружена у пиридинолина, тартратрезистентной кислой фосфатазой и sRANKL. Средняя связь выявлена у оксипролина, слабая отрицательная связь — у щелочной фосфатазы.

Данные биохимические тесты рекомендовано применять для комплексной оценки метаболизма костной ткани и диагностики остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, биохимические маркеры, психически больные, нейролептики.

Change of biochemical markers of bone tissue metabolism on the background of medicine osteoporosis in mental patients

R.YU. ILINA, L.R. MUKHAMEDZHANOVA, E.V. URAKOVA

Kazan State Medical Academy
Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary
Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

This article shows the research results of biochemical markers of bone tissue metabolism in mental patients. An increase in markers of bone resorption depending on the duration of treatment and the dose of neuroleptic drugs was found. A strong correlation with the mean daily dose was found in pyridinoline, tartrate-resistant acid phosphatase and sRANKL. An average correlation was found in hydroxyproline and a weak negative correlation - in alkaline phosphatase.

This biochemical tests are recommended for complex assessment of bone tissue metabolism and osteoporosis diagnostic.

Key words: osteoporosis, biochemical markers, mental patients, neuroleptics.

Одним из возможных последствий длительного лечения антипсихотическими препаратами является остеопороз. В контролируемых исследованиях выявлено снижение плотности костной ткани у мужчин, страдающих шизофренией и длительно лечившихся психотропными препаратами [1-3]. Но отсутствие четкой доказательной базы о связи между приемом нейролептиков, увеличивающих уровень пролактина в крови, и развитием остеопороза объясняет, почему ВОЗ не включает

в список препаратов с доказанным побочным эффектом в виде остеопороза психотропные средства наряду с глюкокортикоидами, солями лития, антиконвульсантами, тироксином и половыми гормонами [4].

Данному побочному эффекту уделяется незаслуженно мало внимания по сравнению, например, с метаболическим синдромом. Известно, что гиперпролактинемия увеличивает риск переломов и данный факт требует повышенного внимания, т.к. остеопоритические



переломы увеличивают смертность и летальность среди психических больных [3, 5, 6].

Для изучения остеопороза и других заболеваний костей скелета активно используются биохимические методы, которые позволяют характеризовать активность процессов формирования и резорбции костного матрикса [7]. В настоящее время для оценки костного метаболизма используют одновременно несколько методик, которые позволяют выявить как резорбтивную, так и синтетическую функцию компонентов костного матрикса.

Долгое время для оценки формирования костной ткани использовалась методика определения щелочной фосфатазы в сыворотке крови как биохимический маркер активности остеобластов. Известно, что щелочная фосфатаза ассоциирована с мембраной остеобласта и принимает участие во внеклеточном разрушении пирофосфата — белкового ингибитора отложения фосфата кальция [8]. Однако щелочная фосфатаза присутствует не только в костях, но и в других тканях и ее активность определяется двумя изоферментами — костной и печеночной щелочной фосфатазой [9]. Поэтому при оценке активности процесса остеопороза и эффективности его лечения определение общей активности щелочной фосфатазы имеет низкую чувствительность.

Из маркеров резорбции костной ткани применяют методы определения оксипролина в моче и тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) [10]. Оксипролин образуется при распаде коллагена и в виде белково-связанной фракции экскретируется в мочу [11]. Но поскольку почти половина коллагена в организме человека содержится и в других тканях, до 40% оксипролина в моче может быть не костного происхождения [12]. Кроме того, следует принимать во внимание сложность проведения анализа, требующая суточного сбора мочи. ТРКФ вырабатывают остеокласты в тот момент, когда прикрепляются своим щетинистым краем к костной поверхности и освобождают лизосомальные ферменты, растворяющие кость [13]. Метод считается достаточно информативным и широко используется в настоящее время.

Более чувствительными маркерами резорбции костной ткани, которым посвящены наибольшее количество исследований, являются пиридинолин и sRANKL в сыворотке крови. sRANKL — растворимый лиганд рецептора активатора ядерного фактора транскрипции каппа-В, принадлежащий к семейству фактора некроза опухоли. Это основной фактор, стимулирующий образование зрелых остеокластов, необходимый для их выживания, вырабатывается остеобластами и активированными Т-лимфоцитами. Таким образом, sRANKL — биохимический маркер резорбции костной ткани, его увеличение в крови свидетельствует о процессах активной резорбции [14]. Пиридинолин образуется при распаде коллагена I типа, который составляет более 90% органического матрикса кости [15]. В настоящее время данные методы широко используются в научных исследованиях, что свидетельствует о высокой информативности определения пиридинолина и sRANKL для оценки костной резорбции при остеопорозе. Однако в доступной нам литературе мы не обнаружили сведений об изменении биохимических маркеров у психически больных, на фоне приема психотропных препаратов.

Цель исследования: изучить биохимические маркеры остеопороза у психически больных в зависимости от длительности лечения психотропными средствами и дозой принимаемого нейролептика.

Были обследованы 46 психически больных с различной психиатрической патологией в возрасте от 24 до 77 лет (средний возраст — $49,6 \pm 12,3$ года), которые по длительности заболевания разделены на две группы: 1-я

группа — с длительностью госпитализации менее 5 лет (25 чел.) и 2-я группа — более 5 лет (21 чел.). В обеих группах соотношение мужчин и женщин составило практически 1:1.

В качестве контрольной группы в челюстно-лицевом отделении РКБ МЗ РТ обследованы 32 психически здоровых добровольца (17 мужчин и 15 женщин), не имеющих свежих переломов и других заболеваний костной ткани. Средний возраст обследованных составил $46,5 \pm 9,6$ года, у добровольцев отсутствовала сопутствующая тяжелая соматическая патология, в анамнезе не имелось приема психотропных препаратов и других остеопороз-индуцирующих лекарственных средств.

Определение суточной нейролептической нагрузки больных проводилось по хлорпромазиновому (аминазиновому) эквиваленту. Согласно ему эффективность всех нейролептиков практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивидуальной мощностью антипсихотического действия препарата. В этой связи все нейролептики считаются взаимозаменяемыми (100 мг хлорпромазина = 1 у.е. аминазинового эквивалента (внутрь) [16, 17]. После расчета суммарной нейролептической нагрузки больные, принимавшие нейролептики, по количеству принимаемых препаратов были разделены на 2 группы: 1-я группа — с дозой нейролептика менее 200 у.е. (20 чел.) и 2-я группа — более 200 у.е. (26 чел.).

Для определения в сыворотке крови оксипролина, щелочной фосфатазы и ТРКФ у больных утром натощак из локтевой вены проводился забор 5 мл крови из локтевой вены. Определение свободного оксипролина крови проводился согласно методике I. Bergmann, R. Loxley (1963) в модификации А.А. Крель и Л.Н. Фурцевой (1968). Определение щелочной фосфатазы проводилось по методу Бодановского с использованием набора реактивов предприятия «ЭКОлаб» (г. Электрогорск), определение ТРКФ — с использованием набора реактивов ООО «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург). Для определения в сыворотке крови sRANKL и пиридинолина у пациентов были проведены заборы 2 мл крови из локтевой вены, с использованием иммуноферментных наборов ЗАО «БиохимМак». Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента корреляционного критерия Пирсона.

Проведенный анализ полученных результатов выявил грубые изменения в метаболизме костной ткани у психически больных. Так, у психически больных в 1,4 раза увеличено количество оксипролина в крови, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Коллаген содержит около 13% оксипролина. Он образуется в результате витамин С-зависимого гидроксирования из пролина благодаря образованию водородных связей. В процессе распада коллагена оксипролин высвобождается в кровотоке в виде как свободного олигопептида, так и в полипептидной форме, поскольку не может повторно использоваться для синтеза этого белка. Поэтому значительная часть эндогенного оксипролина, находящегося в биологических жидкостях, является продуктом распада различных форм коллагена. Повышение в сыворотке крови значений оксипролина может быть при заболеваниях печени, особенно на фоне хронического алкоголизма [18]. Практически 60% психически больных страдают алкогольной зависимостью, и выявленные результаты могут свидетельствовать не только о распаде костной ткани, но и о хроническом гепатите.

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза также была увеличена у психически больных в 1,5 раза. Данный маркер считается достаточно специфичным для распада костной ткани, поэтому можно говорить о преобладании процессов резорбции над ее формированием. Увеличенные значения пиридинолина и sRANKL также свидетельствуют об



этом. Пиридинолин был увеличен в 2,4 раза у психически больных, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), что свидетельствует об активной резорбции костной ткани и свидетельствует о выраженном остеопорозе. sRANKL был также увеличен в 1,8 раза у психически больных по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Маркеры формирования костной ткани у психически больных, наоборот, были достоверно снижены. Так, щелочная фосфатаза в 2,3 раза у психически больных была снижена, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Но общая активность щелочной фосфатазы в сыворотке увеличивается с возрастом и ее уровень слабо коррелирует с показателями формирования костной ткани по данным гистоморфометрии [19]. Полагают, что умеренное увеличение щелочной фосфатазы связано с нарушением минерализации и воздействием некоторых лекарственных препаратов, увеличивающих образование печеночных изоферментов. Таким образом, использование только щелочной фосфатазы в качестве маркера костного метаболизма неинформативно, но в совокупности с остальными показателями подтверждает общую картину поражения костной ткани у психически больных.

С увеличением длительности психического заболевания показатели резорбции костной ткани достоверно увеличивались, а формирования, соответственно, уменьшались (табл. 1). Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами обнаружено не было, хотя большинство обследованных женщин были постклимактерического возраста, постменопаузальный остеопороз особого влияния на исследуемые параметры не оказал.

Количество оксипролина сыворотки у больных с длительностью заболевания менее 5 лет был увеличен в 1,4 раза, при длительности болезни более 5 лет — в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой. Возможно, это связано с увеличением и возраста самих пациентов и снижению компенсаторных способностей печени. Психически больные даже вне стационара продолжают принимать психотропные средства. Их длительный прием приводит к нарушению баланса в костной ткани и усилению процессов резорбции. Так, ТРКФ с возрастанием длительности заболевания также увеличивалась (табл. 1). У пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет — в 1,4 раза, более 5 лет — в 1,6 раза. Пиридинолин и sRANKL также возрастали: sRANKL в 1-й группе увеличивался в 1,2 раза, во 2-й — 1,8 раза. Пиридинолин в 1-й группе — в 1,6 раза,

во 2-й группе — в 2,8 раза. Пиридинолин считается более чувствительным и специфичным маркером костной резорбции, у больных с остеопорозом позвоночника уровень пиридинолина коррелирует с обменом костной ткани [20]. sRANKL — малоизученный маркер метаболизма кости, но его чувствительность в нашем исследовании оказалась достаточно высокой.

О преобладании процессов резорбции над формированием костной ткани свидетельствовало и снижение активности щелочной фосфатазы. У больных с длительностью процесса менее 5 лет ЩФ была снижена в 3,4 раза. Значения биохимического маркера между группами психически больных по стажу заболевания достоверно не отличались (табл. 1).

Возможная связь между дозой пролактин-увеличивающих нейролептиков и маркерами костного метаболизма, подтвердилась данными нашего исследования (табл. 2).

В литературе представлены сведения о наибольшем влиянии на пролактинемии таких нейролептиков как амисульпид (89%), пролонгированного действия рисперидон в виде внутримышечных инъекций (67%) и депонированные препараты [21]. У обследованных нами пациентов широко использовались депо-формы нейролептиков, одновременно назначались 2-3 препарата. Данные нашего исследования подтвердили роль нейролептиков в развитии резорбции костной ткани. Так, оксипролин был увеличен в 1,3 раза, при возрастании дозы нейролептика его значение увеличилось в 1,5 раза. Аналогичные изменения зарегистрированы и с другими биохимическими маркерами: ТРКФ, пиридинолин и sRANKL также возрастали с увеличением дозовой нагрузки, а щелочная фосфатаза, соответственно, уменьшалась (табл. 2). Данная закономерность отражена в связи между маркерами остеопороза и дозой нейролептика. Сильная корреляция со средней суточной дозой ($r=0,912$) обнаружена у пиридинолина, тартратрезистентной кислой фосфатазой ($r=0,824$) и sRANKL ($r=0,811$). Средняя корреляция выявлена у оксипролина ($r=0,731$) и слабая отрицательная связь — у щелочной фосфатазы ($r=-0,324$).

В настоящей работе проведена попытка разработать комплекс биохимических критериев, позволяющих оценить особенности процессов ремодуляции кости у психически больных. Без проведения других методов исследования, рекомендованных для диагностики остеопороза (гистомор-

Таблица 1.

Биохимические критерии оценки состояния костной ткани в контрольной группе и у психически больных, в зависимости от стажа заболевания

Группы наблюдений/ показатели	Контрольная группа		Психически больные с длительностью заболевания	
	n=32	n=25	менее 5 лет	более 5 лет
			p ²	n=21
Оксипролин/мг	5,42±0,98	7,31±2,15**	p<0,05	9,54±3,98*
Щелочная фосфатаза/Ед.	3,84±0,78	1,12±0,12*	p>0,05	1,48±0,21*
ТРКФ/Ед.	54,18±6,25	76,25±8,15**	p<0,05	84,18±15,44**
sRANKL/нмоль/л	0,280±0,101	0,348±0,098*	p<0,05	0,501±0,134
Пиридинолин/ пмоль/л	1,422±0,086	2,221±0,102**	p<0,001	3,921±0,091*

Примечание: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$ — статистическая достоверность различий между группами психически больных и контрольной;

p² — статистическая достоверность различий между группами психически больных по длительности заболевания



Таблица 2.

Биохимические критерии оценки состояния костной ткани в контрольной группе и у психически больных, в зависимости от дозы нейролептика

Группы наблюдений/ показатели	Контрольная группа N=32	Психически больные с дозой принимаемого нейролептика		
		менее 200 у.е. n=20	p^2	более 200 у.е. n=26
Оксипролин/мг	5,42±0,98	6,91±2,16**	p<0,05	8,21±3,58*
Щелочная фосфатаза/ Ед.	3,84±0,78	1,48±0,21**	p>0,05	1,18±0,31**
ТРКФ/Ед.	54,18±6,25	84,18±15,44**	p<0,05	110,35±10,29*
sRANKL/нмоль/л	0,280±0,101	0,315±0,134	p<0,05	0,457±0,112*
Пиридинолин/ пмоль/л	1,422±0,086	1,85±0,092	p>0,05	2,16±0,077*

Примечание: * — $p<0,001$; ** — $p<0,05$ — статистическая достоверность различий между группами психически больных и контрольной;

p^2 — статистическая достоверность различий между группами психически больных по дозе принимаемого нейролептика

фометрия костной ткани, рентгенологическая абсорбционная денситометрия) мы не можем утверждать о наличии остеопороза у психически больных. Но проведенное исследование свидетельствует о выраженном резорбтивном процессе в костной ткани у данной категории больных. Корреляция биохимических маркеров с дозой нейролептика подтверждает наше предположение о лекарственно-индуцированном остеопорозе. Данное утверждение косвенно подтверждается нашими предыдущими исследова-

ниями распространенности остеопоритических переломов у психически больных [22]. Оно выявило высокую частоту переломов у больных среднего возраста (53,7±11,6 года), когда сенильный остеопороз еще не развивается.

Таким образом, изученные биохимические критерии адекватно отражают состояние костного метаболизма и могут быть применены не только с целью диагностики, но и оценки эффективности проводимой антиостеопоретической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hummer M., P. Malik, W. Rudolf, M.D. and at al. Osteoporosis in patients with schizophrenia // American J of Psychiatry. — 2005. — № 162. — P. 162-167.
2. Lean M., Smedt G. Schizophrenia and osteoporosis // Int Clin Psychopharmacol. — 2004. — Vol. 19, № 1. — P. 31-5.
3. Meyer J.M., Lehman D. Bone mineral density in male schizophrenia patients: a review // Ann Clin Psychiatry. — 2006. — Vol. 18, № 1. — P. 43-8.
4. World Health Organization Study Group (1994) Assessment of Fracture Risk and its Application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series no. 843, P. 1-12. Geneva: WHO.
5. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // Drugs. — 2004. — Vol. 64. — P. 2291-314.
6. Oades R.D., Rao M.L., Bender S., Sartory G., Muller B.W. Neuropsychological and conditioned blocking performance in patients with schizophrenia: assessment of the contribution of neuroleptic dose, serum levels and dopamine D2-receptor occupancy // Behav. Pharmacol. — 2000. — Vol. 11. — № 3-4. — P. 317-30.
7. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма // Журнал «Клиническая медицина». — 1998. — № 5. — С. 20-25.
8. Calvo M.S., Eyre D.R., Gundberg C.M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover // Endocrine Rev. — 1996. — Vol. 17, № 4. — P. 333-363.
9. Moss D. Alkaline phosphatase isoenzymes // Clin. Chem. — 1982. — Vol. 28. — P. 2007-2016.
10. Марченкова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы // Российский стоматологический журнал. — 2000. — №3. — с.26-30.
11. Delmas P., Garnero P. Biological markers of bone turnover in osteoporosis // In «Osteoporosis», eds J. Stevenson and R. Lindsay. — Chapman & Hall Medical, London. — 1998. — P. 117-136.
12. Krane S., Kanrorowitz F.G., Byrne M. et al. Urinary excretion of hy-

droxylysine and its glycosides as an index of collagen degradation // J. Clin. Invest. — 1977. — Vol. 59. — P. 819-827.

13. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз / Практическое руководство для врачей. — Москва, 2000. — С. 95-108.

14. Delmas P.D., Utility of biochemical markers in osteoporosis / Osteoporosis. — Eds R. Marcus et al. — New York, 1996. — P. 1075-1088.

15. Eriksen E.F., Brixen K., Charles P. New markers of bone metabolism: clinical use in bone disease // Europ. J. of Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 251-263.

16. Stephen Bazire Psychotropic Drug Directory: The professionals pocket handbook & aide memoire. — Quay Books. — 1997. — P. 272.

17. British National Formulary. — 1999. — British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. — P. 766.

18. Prockop O.J., Kivirikko K.I. Hydroxyproline and the metabolism of collagen / Reatise on collagen. — Ed. B.S. Gould. — New York, 1968. — P. 215-246.

19. Podenplant J., Johansen J.S., Thomsen K. et al. Bone turnover in spinal osteoporosis // Ibid. — 1996. — P. 497-503.

20. Roux J.P., Arlot M.E., Gineyts E. Automated interactive measurement of resorption cavities in transiliac bone biopsies and correlation with deoxypridinoline / Bone. — 1995. — Vol. 17. — P. 153-156.

21. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia / Psychopharmacol. — 2008. — Vol. 22. — P. 70-5.

22. Ильина Р.Ю., Мухамеджанова Л.П., Зиганшина Л.Е. и др. Переломы костей у психически больных (ретроспективный анализ историй болезни с 1996 по 2010 г.) // Журнал «Практическая медицина». — Т. 2, № 8 (64). — С. 81-86.

Все анализы проведены в биохимической лаборатории РКПБ им. акад. В.Н. Бехтерева (г. Казань), в связи с чем выражаем благодарность зав. биохимической лабораторией Ибрагимовой Гульфии Галеевны и врачу-лаборанту Ханнановой Альфии Малафуровне.