

УДК: 616.89: 616.71-007.234: 615.275

## ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ НА ФОНЕ ПРИЁМА ДИМЕФОСФОНА

Роза Юрьевна Ильина<sup>1\*</sup>, Ольга Олеговна Пасынкова<sup>2</sup>,  
Любовь Рустемовна Мухамеджанова<sup>3</sup>, Лилия Евгеньевна Зиганшина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн, г. Йошкар-Ола, Россия;

<sup>3</sup>Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия;

<sup>4</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

Поступила 20.04.2016; принята в печать 22.06.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-669

**Цель.** Изучить показатели метаболизма костной ткани у пациентов психиатрической клиники на фоне перорального приёма димефосфона.

**Методы.** Исследования проведены в Республиканской клинической психиатрической больнице им. В.М. Бехтерева (г. Казань). Обследованы 64 пациента (36 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст 56,8±6,9 года) с различными формами психиатрической патологии, на протяжении 3 лет и более принимавших психотропные средства. Определяли маркёры резорбции — дипиридинолин в моче, тартрат-резистентную кислую фосфатазу сыворотки крови, щелочную фосфатазу, а также содержание общего и ионизированного кальция сыворотки крови. Все больные были разделены на две группы: принимавшие в составе комплексной системной терапии димефосфон и не принимавшие его. Средняя продолжительность назначения димефосфона составила 22±4,2 дня, пациенты проходили в среднем 2,6±1,44 курса в течение 6 мес.

**Результаты.** Активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы у психиатрических пациентов оказалась высокой по сравнению с пациентами контрольной группы. Максимальное значение зарегистрировано у больных, не принимавших димефосфон. Активность щелочной фосфатазы была наибольшей у психически здоровых пациентов контрольной группы. У психически больных, принимавших димефосфон, активность щелочной фосфатазы была на 20% ниже по сравнению с контрольной группой. Минимальные значения щелочной фосфатазы были зарегистрированы у пациентов с психической патологией, не принимавших димефосфон. При изучении концентрации общего и ионизированного кальция сыворотки крови достоверных различий между пациентами группы сравнения и психиатрическими пациентами не выявлено.

**Вывод.** Сдвиг процессов ремоделирования костной ткани в сторону её резорбции свидетельствует о высоком риске патологических переломов у психиатрических пациентов и необходимости профилактики остеопороза; выявленные изменения биохимических маркёров остеопороза на фоне приёма димефосфона позволяют рекомендовать его для лечения выявленного остеопороза в условиях психиатрического стационара.

**Ключевые слова:** остеопороз, психиатрические пациенты, димефосфон.

## INDICATORS OF BONE METABOLISM IN PATIENTS OF PSYCHIATRIC CLINIC ON THE BACKGROUND OF DIMEPHOSPHONE INTAKE

R.Yu. Il'ina<sup>1</sup>, O.O. Pasyukova<sup>2</sup>, L.R. Mukhamedzhanova<sup>3</sup>, L.E. Ziganshina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of War Veterans of the Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, Russia;

<sup>3</sup>Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia;

<sup>4</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

**Aim.** To study the indicators of bone metabolism in patients of psychiatric clinics on the background of dimephosphone oral intake.

**Methods.** Research was conducted at the Republican Clinical Psychiatric Hospital named after V.M. Bekhterev (Kazan). 64 patients (36 men and 28 women) aged 45 to 68 years (mean age 56.8±6.9 years) with various forms of mental disorders taking psychotropic drugs for the period of 3 years and over were examined. Resorption markers were determined — D-pyridinoline in urine, serum tartrate-resistant acid phosphatase, alkaline phosphatase, and the content of total and ionized serum calcium. All patients were divided into two groups: those who received dimephosphone in the combined systemic therapy and those who did not. The average duration of the dimephosphone administration was 22±4.2 days, the patients undergone on average 2.6±1.44 courses of treatment during 6 months.

**Results.** The activity of tartrate-resistant acid phosphatase in psychiatric patients was higher compared with those of the control group. The maximum value was registered in patients who were not taking dimephosphone. The alkaline phosphatase activity was the highest in mentally healthy patients of the control group. In psychiatric patients treated with dimephosphone, alkaline phosphatase activity was 20% lower compared with the control group. The minimum values of alkaline phosphatase were registered in patients with mental disorders not taking dimephosphone. When studying the concentration of total and ionized serum calcium there were no significant differences between patients of comparison group and psychiatric patients.

**Conclusion.** Shift in processes of bone remodeling toward its resorption indicates a high risk of pathological fractures in psychiatric patients and the need for osteoporosis prevention; identified changes in biochemical markers of osteoporosis on the background of dimephosphone intake allow to recommend it for the treatment of diagnosed osteoporosis in a psychiatric hospital settings.

**Keywords:** osteoporosis, psychiatric patients, dimephosphone.

Подавляющее большинство пациентов с психической патологией находятся на постоянной терапии психотропными средствами. Известно, что нейролептики и антидепрессанты обладают многочисленными нежелательными побочными эффектами, один из которых — увеличение содержания пролактина в крови [9, 10]. Если гиперпролактинемия присутствует в течение длительного периода (несколько лет), то вероятность наступления более тяжёлых осложнений — остеопении и остеопороза — значительно возрастает [11, 12]. Этому побочному эффекту уделяют незаслуженно мало внимания по сравнению, например, с метаболическим синдромом или двигательными нарушениями.

Известно, что гиперпролактинемия увеличивает риск переломов, что требует повышенного внимания, так как остеопоретические переломы увеличивают летальность пациентов психиатрических клиник [12]. В настоящее время существует большая группа препаратов для фармакологической коррекции выявленного остеопороза, но не все из них могут быть использованы в психиатрическом стационаре. По этой причине наше внимание привлёк отечественный препарат димефосфон, по данным ряда авторов имеющий антирахитические свойства [1, 2].

Димефосфон — оригинальный отечественный препарат, относящийся к классу монофосфонатов. Наличие в его химической структуре Р-С-связи делает его сходным с бисфосфонатами. Димефосфон характеризуется широким спектром биологической активности, отсутствием серьёзных побочных эффектов [1]. Он оказывает антирахитическое, тиреотимоактивирующее действие, повышает уровень кальцитонина, эндогенного кортизола в сыворотке крови, стимулирует процессы регенерации, обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [1, 2, 5].

Антиостеопоретический эффект выявлен в исследованиях отечественных авторов, где продемонстрировано снижение экскреции оксипролина, кальция и неорганического фосфата с мочой на фоне экспериментального остеопороза, вызванного введением преднизолона [1, 2]. При этом нормализуется содержание общего белка, кальция в сыворотке крови, приходит в норму относительная общая плотность трабекул, повышается до контрольного уровня общая численность клеток остеобластной линии, усиливается минерализация остеоида. При постоянной

терапии глюкокортикоидами димефосфон рекомендовано применять в виде 18-дневных курсов лечения в суточной дозе 100 мг/кг массы тела внутрь [2].

При этом димефосфон можно применять в психиатрической практике в качестве препарата, обладающего нейротропной и вазотропной активностью в сочетании с антигипоксическими свойствами [2, 5].

Для оценки ранних метаболических нарушений костной ткани применяют биохимические методы, позволяющие охарактеризовать активность процессов формирования и резорбции костного матрикса [6]. Информативными и достаточно часто применяемыми в исследованиях представляются маркёры метаболизма костной ткани, в частности метод определения активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) сыворотки крови и уровня дезоксипиридинолина мочи (ДПИД), отражающих активность резорбтивных процессов; и сывороточной щелочной фосфатазы, характеризующей активность процессов формирования кости.

В доступной нам литературе мы не обнаружили данных о состоянии костного метаболизма у психиатрических пациентов на фоне приёма димефосфона.

Цель исследования — изучить показатели метаболизма костной ткани у пациентов психиатрического стационара на фоне перорального приёма димефосфона.

Исследования проведены в Республиканской клинической психиатрической больнице им. В.М. Бехтерева (РКПБ). Обследованы 64 пациента (36 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст  $56,8 \pm 6,9$  года) с различными формами психиатрической патологии, на протяжении 3 лет и более принимавших психотропные средства. Из них 75% (48 человек) проходили лечение по поводу параноидной шизофрении, у остальных больных были диагностированы органическое поражение головного мозга сосудистого генеза или олигофрения.

Фармакотерапия этих пациентов включала нейролептики (хлорпромазин, галоперидол; атипичные нейролептики — клозапин, рисперидон, оланзапин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин, сертралин и др.), ноотропные препараты (актовегин, пирацетам и др.).

Все больные были разделены на две группы: принимавшие в составе комплекс-

Значения показателей метаболизма костной ткани у пациентов исследуемой и контрольной групп (среднее и стандартное отклонение)

| Параметры                       | Контрольная группа<br>n=15 | Психиатрические пациенты |       |                           |       | p**   |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------|---------------------------|-------|-------|
|                                 |                            | На терапии димефосфоном  |       | Не принимавшие димефосфон |       |       |
|                                 |                            | n=29                     | p*    | n=35                      | p*    |       |
| ДПИД мочи, ммоль Кр.            | 4,1±1,32                   | 7,1±1,52                 | <0,05 | 9,3±1,24                  | <0,01 | <0,01 |
| ТРКФ, ЕД                        | 52,65±13,28                | 71,8±16,33               | <0,05 | 79,13±6,24                | <0,05 | >0,05 |
| Щелочная фосфатаза, ЕД/л        | 90,43±5,92                 | 73,16±6,25               | <0,05 | 42,81±4,61                | <0,01 | <0,01 |
| Кальций общий, ммоль/л          | 2,1±0,45                   | 2,3±0,68                 | >0,05 | 2,7±0,72                  | >0,05 | >0,05 |
| Кальций ионизированный, ммоль/л | 1,03±0,22                  | 1,09±0,36                | >0,05 | 1,15±0,43                 | >0,05 | >0,05 |

Примечание: \*р для сравнения показателей групп психиатрических пациентов и контрольной; \*\*р для сравнения групп психиатрических пациентов, принимавших и не принимавших димефосфон; ДПИД — уровень дезоксипиридинолина мочи; ТРКФ — тартрат-резистентная кислая фосфатаза.

ной системной терапии димефосфон (первая группа, 29 человек) и не принимавшие димефосфон (вторая группа, 35 человек). Препарат назначали врачи-психиатры курсами длительностью 22±4,2 дня по 1 столовой ложке 3 раза в день. Пациенты проходили в среднем 2,6±1,44 курса в течение 6 мес. Интервалы между курсами составили не менее 2 нед.

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» (протокол № 4/05 от 6 мая 2013 г.).

Контрольную группу составили 15 условно здоровых добровольцев (6 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 44 до 72 лет (средний возраст 55,6±3,7 года).

Об активности процессов ремоделирования кости судили по уровню маркеров резорбции — ДПИД мочи (метод твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа, выражали в ммоль Кр.), активности ТРКФ сыворотки крови (с использованием набора реактивов ООО «Ольвекс Диагностика», Санкт-Петербург, на фотометре «Multiscan EX», Thermo Electron, Германия; выражали в ЕД), а также по уровню маркера формирования кости — активности щелочной фосфатазы сыворотки крови (метод кинетический колориметрический, ЕД/л) на спектрофотометре СФ-46 (ОАО «ЛОМО», Санкт-Петербург), кроме того, определяли содержание общего (метод колориметрии с О-крезолфталеином, выражали в ммоль/л, на биохимическом анализаторе БиАн, ЗАО НПП «ТехноМедика») и ионизированного (с использованием ионоселективных электродов, выражали в ммоль/л) кальция сыворотки крови.

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи програм-

мы «SPSS-14 for Windows» с вычислением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия достоверности t (критерий Стьюдента, Ньюмена–Кейсла). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Значения показателей метаболизма костной ткани у пациентов исследуемой группы и группы сравнения представлены в табл. 1.

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что у психиатрических пациентов уровень ДПИД мочи превышает соответствующий показатель психически здоровых людей (контрольная группа) приблизительно в 2 раза. Максимальный уровень пиридинолурии зарегистрирован у пациентов с психической патологией, не принимавших димефосфон ( $p < 0,01$ ). У психиатрических пациентов, принимавших димефосфон, отмечено более низкое содержание ДПИД в моче, чем у не принимавших димефосфон (на 24%), но также существенно превышавшее контрольные значения (в 1,7 раза выше, чем в группе сравнения). Это может свидетельствовать об интенсивном процессе распада коллагеновой матрицы костной ткани у психиатрических пациентов.

ДПИД содержит перекрёстную пиридиновую связь, присущую зрелому коллагену, за счёт чего не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям. При активном процессе остеокластической резорбции зрелой кости пиридинолин в большом количестве появляется в моче. Снижение уровня пиридинолурии на фоне приёма димефосфона позволяет предполагать, что препарат снижает интенсивность резорбтивных процессов в костной ткани.

Активность ТРКФ у пациентов психиат-

рического стационара оказалась высокой по сравнению с пациентами контрольной группы (см. табл. 1). У психиатрических пациентов показатели ТРКФ сыворотки крови превышают соответствующий показатель у психически здоровых на 40%. Максимальное значение ТРКФ зарегистрировано у пациентов, не принимавших димефосфон, но различия между группами психически больных были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Повышение активности ТРКФ свидетельствует о повышении функций клеток остеокластной линии. ТРКФ активно экспрессируется остеокластами в фазе формирования гофрированной каймы базального полюса, при этом высвобождаются лизосомальные ферменты, осуществляющие лизис ламеллярных структур кости. У пациентов, принимавших димефосфон, активность ТРКФ была незначительно ниже по сравнению с больными, не принимавшими димефосфон (различие не имеет статистической значимости).

Активность щелочной фосфатазы, отражающая процессы синтеза коллагена в костной ткани, была наибольшей у психически здоровых пациентов контрольной группы (см. табл. 1). У пациентов психиатрического стационара, принимавших димефосфон, активность щелочной фосфатазы была на 20% ниже по сравнению с контрольной группой. Минимальные значения щелочной фосфатазы были зарегистрированы у пациентов с психической патологией, не принимавших димефосфон. В данной группе показатели щелочной фосфатазы были на 53% меньше, чем у психически здоровых людей. Низкие значения данного маркера формирования костной ткани, возможно, связаны с угнетением функциональной активности клеток остеобластной линии.

При изучении концентрации общего и ионизированного кальция сыворотки крови (см. табл. 1) достоверных различий между группами сравнения и пациентов психиатрической клиники не выявлено.

Таким образом, при оценке состояния активности метаболических процессов костной ткани у психиатрических пациентов наиболее информативным оказалось определение значений дипиридинолина, щелочной фосфатазы и активности ТРКФ в сыворотке крови.

Выявленные изменения свидетельствуют о преобладании резорбтивных процессов в костной ткани у психиатрических пациентов. Нарушение метаболизма кост-

ной ткани у данной категории больных — результат негативного влияния нескольких факторов. Это длительный приём индуцирующих остеопороз препаратов, диета, бедная эссенциальными веществами, малоподвижный образ жизни, отсутствие инсоляции, сопутствующая патология и ряд других факторов.

Грубые изменения в метаболизме костной ткани в сторону её резорбции приводят к повышению риска патологических переломов у психиатрических пациентов, что требует разработки и внедрения мероприятий, направленных на профилактику остеопороза [11]. Около половины всех травм у психически больных — остеопоретические переломы, связанные с развитием как сенильного, так и лекарственного остеопороза [3].

По данным разных авторов, переломы у психиатрических пациентов встречаются чаще, чем в здоровой популяции [7, 10]. Проведённый нами ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в РКПБ им. В.Н. Бехтерева (г. Казань) в период с 1996 по 2010 гг., также выявил высокую частоту травм и вызванных ими осложнений у психически больных [3].

В разные годы частота случаев травм среди общего количества госпитализированных в психиатрический стационар пациентов варьировала от 1,1 до 2,7% [3]. Наибольшее количество переломов приходилось на возрастную группу 60–64 года, как среди мужчин, так и среди женщин.

Анализ причин переломов у психиатрических пациентов выявил высокую долю падений непосредственно в стационаре — от 35,2 до 62,1% всех диагностированных травм. Длительный приём психотропных препаратов приводил к головокружению, гипостатическим обморокам, вялости и сонливости, двигательным нарушениям. Чаще всего регистрировали переломы шейки бедренной кости (от 21,7 до 71,1%), костей предплечья (от 10,3 до 38,2%) и рёбер [3]. Одна из основных причин возникновения переломов при падении в стационаре — сниженная плотность костной ткани, которая была выявлена в многочисленных исследованиях [3, 7, 8, 13].

## ВЫВОДЫ

1. Выявленные в нашем исследовании снижение активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы, повышение значений щелочной фосфатазы, уменьшение

количества выделяемого с мочой дипиридинолина у больных на фоне приёма димефосфона свидетельствуют о преобладании у них процессов формирования костной ткани над её резорбцией.

2. Мы рекомендуем для лечения выявленного остеопороза в условиях психиатрического стационара димефосфон, так как он хорошо соответствует современным требованиям — не имеет выраженных побочных эффектов, назначается для лечения сосудистых нарушений широкой группе пациентов, выпускается отечественными производителями.

3. Дальнейшие исследования, возможно, позволят рекомендовать включение димефосфона в комплекс лечебных мероприятий не только у пациентов психиатрического стационара, но и у пациентов с доказанным остеопоротическим процессом костной ткани.

*Благодарности:*

*зам. главного врача по медицинской части РКПБ им. В.Н. Бехтерева, к.м.н.*

*Татьяне Владимировне Гурьяновой;*

*доценту кафедры клинической*

*фармакологии ГБОУ ДПО «Казанская*

*государственная медицинская академия»,*

*к.м.н. Александре Вадимовне Кучаевой;*

*зав. лабораторией РКПБ*

*им. В.Н. Бехтерева Гульфии Галеевны*

*Ибрагимовой и врачу-лаборанту*

*Альфие Малафуровне Ханнановой.*

*Работа выполнена в рамках*

*государственной поддержки Казанского*

*(Приволжского) федерального*

*университета.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Валева И.Х., Титаренко А.Ф., Хазиахметова В.Н., Зиганшина Л.Е. Димефосфон проявляет противовоспалительную и антиоксидантную активность на модели хронического аутоиммунного воспаления. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2008; 74 (3): 13–16. [Valeeva I.H., Titarenko A.F., Khaziakhmetova V.N., Ziganshina L.E. Dimephosphon shows anti-inflammatory and anti-oxidative activity on chronic autoimmune inflammation model. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2008; 74 (3): 13–16. (In Russ.)]

2. Зиганшина Л.Е., Бурнашева З.А., Валева И.Х. и др. Сравнительная оценка эффективности димефосфона и ксидифона при моделировании стероидного остеопороза у крыс. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2000; 63 (6): 39–42. [Ziganshina L.E., Burnasheva Z.A., Valeeva I.Kh. et al. A comparative study of the efficacy of dimephosphon and xydiphone in rats with steroidal osteoporosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2000; 63 (6): 39–42. (In Russ.)]

3. Ильина Р.Ю., Зиганшина Л.Е. Анализ осложненных травматических переломов у психически больных. *Практич. мед.* 2013; 2 (1–2 (69)): 59–62. [Ilina R.Yu., Zigashina L.E. Analysis of traumatic fractures complications of mental patients. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; 2 (1–2 (69)): 59–62. (In Russ.)]

4. Ильина Р.Ю., Зиганшина Л.Е., Мухамеджанова Л.Р., Гурьянова Т.В. Переломы костей у психически больных (ретроспективный анализ историй болезни с 1996 по 2010 г.). *Практич. мед.* 2012; 2 (8 (64)): 81–86. [Ilina R.J., Ziganshina L.E., Muchamedshanova L.R., Gurjanova T.V. Fractures of the bones in psychic patients (retrospective analysis of medical records from 1996 to 2010). *Prakticheskaya meditsina.* 2012; 2 (8 (64)): 81–86. (In Russ.)]

5. Малышев В.Г., Федосейкин И.В. *Применение димефосфона в медицине.* М.: Наука. 2008; 84–85. [Malyshev V.G., Fedoseykin I.V. *Primenenie dimefosfona v meditsine.* (Using dimephosphon in medicine.) Moscow: Nauka. 2008; 84–85. (In Russ.)]

6. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма. *Клин. мед.* 1998; (5): 20–25. [Nasonov E.L. Problems of osteoporosis: study of biochemical markers of bone metabolism. *Klinicheskaya meditsina.* 1998; (5): 20–25. (In Russ.)]

7. Abel K.M., Heatlie H.F., Howard L.M., Webb R.T. Sex- and age-specific incidence of fractures in mental illness: a historical, population-based cohort study. *J. Clin. Psychiatry.* 2008; 69 (9): 1398–1403.

8. Hummer M.P., Malik W. Rudolf, Gasser M.D. et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2005; (162): 162–167.

9. Ilina R.J., Pasyukova O., Ziganshina L.E. Predicting and managing adverse reactions of psychotropic drugs. *Intern. J. Risk and Safety in Med.* 2013; (25): 95–103.

10. Meyer J.M., Lehman D. Bone mineral density in male schizophrenia patients: a review. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2006; 18 (1): 43–48.

11. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol.* 2008; (22): 70–76.

12. Perreault S., Dragomir A., Moride Y. et al. Population-based study of the effectiveness of bone-specific drugs in reducing the risk of osteoporotic fracture. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008; 17 (3): 248–259.

13. Takkouche B., Montes-Martinez A., Gill S.S., Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2007; 30 (2): 171–184.