

На правах рукописи

Ильина Роза Юрьевна

**ЗУБОЧЕЛЮСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНОГО
ОСТЕОПОРОЗА В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ И
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Казань - 2025

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Зиганшина Лилия Евгеньевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Воронина Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отдела нейropsychofarmacology Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директор НИИ «Фармакологии живых систем» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Верткин Аркадий Львович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «6» февраля 2026 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 и на сайте организации: <https://kazangmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Остеопороз рассматривают как одно из последствий лечения антипсихотическими препаратами, повышающими концентрацию пролактина в сыворотке крови. Установлено снижение плотности костной ткани у мужчин, страдающих шизофренией и длительно лечившихся психотропными препаратами (Di Filippo L., 2020; Andrade C., 2023). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не включила нейролептики в список препаратов, вызывающих остеопороз в качестве побочного эффекта наряду с глюкокортикоидами, солями лития, антиконвульсантами, тироксином и половыми гормонами, вероятно, в силу недостаточности прямых доказательств связи между приёмом нейролептиков и развитием процессов редификации кости (World Health Organization Study Group, 1994; Клинические рекомендации по остеопорозу, 2020).

Клюквин И.Ю. и соавторы (2005) подтверждают высокую частоту травм среди пациентов с психиатрической патологией с преобладанием среди них низкоэнергетических переломов. Наиболее частыми были переломы костей таза, тел грудных и поясничных позвонков, бедра и костей голени. Отмечены более продолжительные сроки консолидации переломов среди пациентов с психиатрической патологией, что связывали с системным остеопорозом. Проявления вторичного остеопороза в психиатрической клинике требуют изучения. Чем раньше выявлены признаки остеопороза и начата профилактика и лечение, тем ниже риск осложнений в виде патологических переломов и вторичной адентии.

У пациентов психиатрических клиник выявлена высокая заболеваемость тканей пародонта с прогрессирующей резорбцией альвеолярной кости (Abdalla-Aslan R., 2021). Причиной развития воспалительно-деструктивного процесса в пародонте считают сочетанное влияние тяжести и продолжительности основного заболевания, отсутствие гигиенического ухода за ртом и длительную фармакотерапию. Одним из факторов развития хронического генерализованного пародонтита у пациентов психиатрических клиник являются необратимые последствия вторичного остеопороза (М80 – М85 по МКБ-10).

Степень разработанности темы

Кости лицевого скелета также реагируют снижением минеральной плотности с развитием быстро прогрессирующей деструкции пародонта (Арутюнов С.Д., Верткин А.Л., 2009; Атрушкевич В.Г., 2020). В доступной литературе не обнаружено исследований о влиянии психотропных препаратов на состояние костной ткани челюстных костей и связи этих изменений с хроническим генерализованным пародонтитом у пациентов психиатрического стационара. Полагаем, что обозначенный пласт междисциплинарных проблем практически не изучен, имеет много дополнительных актуальных для практикующих специалистов аспектов и требует продолжения научного поиска в этой области.

В литературных источниках отсутствуют исследования о фармакологической коррекции остеопороза, вызванного длительным применением психотропных средств. Полипрагмазия в фармакотерапии психиатрической патологии, сопутствующая патология у пациентов и трудно прогнозируемые нежелательные лекарственные эффекты, требуют взвешенного, индивидуализированного подхода при выборе стратегии лечения остеопороза (Покровский М.В., 2022).

Таким образом, на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов, среди которых поиск эффективных методов фармакотерапии остеопороза у пациентов, принимающих психотропные препараты, профилактика развития у них вторичного остеопороза, что обуславливает необходимость данного исследования.

Цель исследования

Разработка методов фармакологической коррекции вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники на основе анализа связи его проявлений с состоянием зубочелюстной системы.

Задачи исследования

1. Изучить распространённость остеопоротических переломов у лиц, получающих психотропные средства в психиатрическом стационаре, их осложнения и исходы.
2. Определить распространённость вторичного остеопороза среди пациентов, получающих фармакотерапию психотропными средствами, и его связь с состоянием зубочелюстной системы.
3. Выявить факторы риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники в зависимости от суммарной нейролептической нагрузки и вариантов комбинаций психотропных средств.
4. Выявить особенности анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических параметров, указывающих на развитие вторичного остеопороза, у пациентов психиатрического стационара, леченных психотропными средствами.
5. Разработать скрининговый метод оценки риска развития остеопороза у пациентов психиатрического стационара, находящихся на постоянной психофармакотерапии для профилактики.
6. Оценить состояние костной ткани при совместном применении димефосфона с психотропными средствами у пациентов психиатрической клиники.
7. Изучить эффективность лечения и профилактики регионального остеопороза челюстных костей димефосфоном и этидроновой кислотой у пациентов, не принимающих психотропные средства.
8. Изучить в эксперименте влияние галоперидола на костную ткань у крыс и способы фармакологической коррекции побочных эффектов препарата.

Научная новизна

Впервые изучена распространённость вторичного остеопороза с оценкой частоты переломов у пациентов психиатрической клиники на фоне приёма психотропных препаратов. Показана высокая дозовая нагрузка типичных нейролептиков при фармакотерапии пациентов психиатрической клиники, высокая частота полипрагмазии, в том числе использование препаратов, оказывающих деструктивное воздействие на костную ткань (глюкокортикоидов, антиконвульсантов и др.).

Установлена связь между дозой, длительностью применения психотропных препаратов и развитием вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники; определены основные комбинации психотропных лекарственных средств, вызывающих негативные изменения в метаболизме костной ткани.

Изучено остеопоретическое действие расчётных терапевтических доз галоперидола с анализом показателей состояния костной ткани крыс в эксперименте; показан компенсаторный эффект этидроновой кислоты при её одновременном введении с галоперидолом.

Дана оценка эффективности метода ультразвуковой денситометрии для скринингового исследования побочного эффекта психотропной терапии на костную ткань у пациентов психиатрической клиники; показана сопоставимость ультразвуковой денситометрии с клиническими и лабораторными исследованиями маркёров метаболизма костной ткани.

Разработан экспресс-метод определения плотности костной ткани челюстных костей на малых фрагментах, получаемых в процессе экстракции зубов.

Впервые показана клиническая эффективность димефосфона и этидроновой кислоты у пациентов с региональным остеопорозом в рандомизированном, плацебо-контролируемом испытании.

Впервые разработана балльная система оценки риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты изучения распространённости вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники позволят улучшить его раннюю диагностику.

Выявление дозозависимости и полипрагмазии психотропных препаратов с остеопоретическим действием на костную ткань позволит оптимизировать фармакотерапию для минимизации риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники.

Использование разработанного экспресс-метода оценки плотности костной ткани и ультразвуковой денситометрии позволит определить патологические изменения в минерализации костной ткани и начать раннюю профилактику этих нарушений.

Разработан алгоритм диагностики системного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, позволяющий прогнозировать развитие побочных

эффектов психотропных препаратов на костную ткань и своевременно начинать профилактику осложнений.

Разработанная экспериментальная модель галоперидолового остеопороза позволит проводить испытания, изучающие эффективность антирезорбтивных лекарственных средств, оценивать влияние на костную ткань совместного применения лекарственных средств других фармакологических групп с галоперидолом.

Дальнейшее изучение остеопротекторных свойств димефосфона, его положительный эффект на метаболизм костной ткани при совместном применении с психотропными препаратами, позволит применять его у пациентов психиатрических клиник с целью профилактики остеопороза.

Применение малотоксичного димефосфона и этидроновой кислоты на амбулаторном приёме, позволит использовать их в комплексном лечении воспалительно-деструктивных процессов пародонта, удлиняя период ремиссии.

Методология и методы исследования

Настоящая работа основана на анализе результатов ретроспективного, клинического, лабораторного, лучевого, гистоморфометрического и микроэлементного исследований, хирургического и консервативного лечения пациентов с заболеваниями пародонта психиатрического стационара ГАУЗ РКПБ им. В.М. Бехтерева, амбулаторных пациентов клиники «Твой стоматолог». Методом случайной выборки (расчет осуществляли с использованием методики К.А. Отдельновой) были отобраны для участия в наблюдательном (обсервационном) исследовании 200 пациентов психиатрического стационара, в рандомизированном контролируемом испытании 197 амбулаторных пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и 201 амбулаторный пациент с интактным пародонтом.

Проведен 90-дневный эксперимент по моделированию остеопороза у крыс галоперидолом и изучению вариантов его коррекции с помощью димефосфона и этидроновой кислоты.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение высоких доз типичных нейролептиков (галоперидола), совместный приём нейролептиков с антидепрессантами, низкий индекс массы тела являются ключевыми факторами, увеличивающими риск падений и возникновения остеопоротических переломов у пациентов психиатрической клиники.

2. Балльная оценка риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники является эффективной стратегией профилактики патологического процесса в костной ткани. Комплексный анализ показателей маркёров остеопороза в крови, микроэлементного анализа кости, данных ультразвуковой денситометрии и анамнеза позволяет провести прогностическую оценку риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники.

3. Проведение ранней медикаментозной профилактики остеопороза в виде перорального применения димефосфона или этидроновой кислоты удлиняет период ремиссии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

4. Галоперидол в расчётных терапевтических дозах приводит к деструктивным процессам в костной ткани крыс в эксперименте. Этидроновая кислота и димефосфон при совместном введении с галоперидолом позволяют компенсировать отрицательное воздействие нейролептика на костную ткань у крыс.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационного исследования основаны на достаточном числе клинических и экспериментальных наблюдений, современных методах клинических и лабораторных исследований. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, представленным результатом клинического наблюдения, наглядно отражены в приведённых таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием общепринятых методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: XVIII, XX, XXI, XXII международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии», Санкт-Петербург (2015, 2016, 2017, 2022 гг.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Стоматология XXI века», Чебоксары (2015, 2016 гг.); на научно-практической конференции «Утробинские чтения. Стоматология: наука и практика», Казань (2018, 2019, 2022, 2023 гг.); на Российском конгрессе по остеопорозу, Казань (2016 г.); на I Пленуме фармакологов России, Рязань (2025 г.).

Апробация диссертации состоялась 17.02.2025 г. на расширенном заседании сотрудников кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, кафедры терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры ортопедической стоматологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ, кафедры стоматологии детского возраста ГБОУ ВО КГМУ, кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ, кафедры стоматологии и имплантологии, а также кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии и кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 1/17.02.2025).

Публикации по теме диссертации: 23 печатных научных труда в т.ч. 19 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований,

1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 2 патента на изобретение, 1 монография.

Личный вклад автора в проведение исследования. Диссертантом самостоятельно проанализирована актуальность и степень изученности проблемы, определены цель, задачи и методологические подходы, разработан дизайн исследования, самостоятельно проведён сбор первичных данных, проведена выборка пациентов для участия в исследовании, наблюдение за пациентами психиатрического стационара. Автор выполнил статистическую обработку результатов, провёл интерпретацию, обобщение данных, подготовил к печати научные публикации. На защиту вынесены положения, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница» им. В.М. Бехтерева; стоматологического кабинета ГАУСО «Казанский дом-интернат, предназначенный для граждан, имеющих психические расстройства»; ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, а также используются в учебном процессе на кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, кафедре терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии, кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; в учебном процессе кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Объём и структура диссертационного исследования. Диссертация изложена на 253 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 38 рисунками и 34 таблицами. Библиографический указатель включает 90 отечественных и 160 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов и методы исследования. Исследование было проведено в три этапа с использованием различных методов (таблица 1).

Таблица 1 – Этапы исследования

Этапы исследования	Общее число наблюдений	Исследованные параметры
I. Фармако-эпидемиологический	814 историй болезни	пол, возраст, основной и сопутствующий диагнозы, лекарственная терапия, суммарная нейролептическая нагрузка (СНН), локализация перелома, обстоятельства получения травмы, осложнения, индекс массы тела (ИМТ)
II. Клинический	598 пациентов	пародонтальный индекс, индекс кровоточивости Мюллемана-Коуэлла
		sRANKL и пиридинолин в крови, щелочная фосфатаза, тартратрезистентная кислая фосфатаза ¹

¹ Благодарим заведующую биохимической лабораторией ГАУЗ РКПБ Ибрагимову Г.Г. и врача-лаборанта Ханнанову А.М. за помощь в проведении этих исследований

Продолжение таблицы 1

Этапы исследования	Общее число наблюдений	Исследованные параметры
II. Клинический	598 пациентов	микроэлементный статус костной ткани (Ca, Sr, Zn, Cu) ²
		гистоморфометрическое исследование костной ткани и оценка ее плотности ³
		ультразвуковая денситометрия костной ткани лучевой кости
III. Экспериментальный	40 крыс линии <i>Vistar</i>	общий кальций, щелочная фосфатаза крови, оксипролин в моче
		микроэлементный статус костной ткани (Ca, Sr, Zn, Cu)
		гистоморфометрическое исследование костной ткани и оценка ее плотности
		рентгенологическое исследование позвонков в боковой проекции

Статистический анализ включал тест Колмогорова-Смирнова для определения нормальности распределения выборки, для оценки достоверности результатов использовался парный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони (для множественных сравнений), тест Манна-Уитни, тест Фишера и χ^2 , рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена с использованием статистических программ SPSS 11.0 и 10.0.7.

I этап – фармакоэпидемиологический. В Республиканской клинической психиатрической больнице им. В.П. Бехтерева МЗ РТ в период с 1999 по 2010 гг. проведен ретроспективный анализ историй болезни. В статистической базе архива выявлены пациенты с переломами, полученными в период госпитализации в стационаре. Отобрано и изучено 814 историй болезни, данные внесены в разработанную базу данных в формате книги Эксель.

II этап – клинический. Для реализации цели исследования в период с 2009 по 2017 гг. проведено 3 серии клинических исследований, представленных в таблице 2.

1. Наблюдательное (обсервационное) исследование было проведено на базе 2-го и 3-го мужского, 5-го женского, 17-го отделений Республиканской клинической психиатрической больницы им. В.Н. Бехтерева (г. Казань).

Характеристика группы пациентов психиатрической клиники. Всего было обследовано 200 пациентов (95 женщин и 105 мужчин) в возрасте от 35 до 65 лет ($56,2 \pm 6,7$).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Верифицированный врачом-психиатром диагноз психиатрического заболевания;

² Благодарим Валеева В.С. старшего научного сотрудника Академии наук РТ за помощь в проведении этих исследований

³ Благодарим врача-патологоанатома, к.м.н. Дзамукова Р.А. за помощь в проведении этих исследований

2. Длительность применения психотропных препаратов более 5 лет;
3. Возраст пациентов: мужчины в возрасте от 35 до 65 лет, женщины – от 35 до 55 лет;
4. Дееспособность пациентов, согласие на проведение исследования.

Таблица 2 – Серии клинических исследований

Клиническое исследование	Число участников	Сравниваемые лекарственные средства	Описание участников
1. Наблюдательное (обсервационное) когортное исследование	200	Нейролептики, антидепрессанты, димефосфон	Пациенты психиатрической клиники с пародонтитом, принимавшие психотропные препараты
2. Сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание	197	Плацебо, димефосфон, этидроновая кислота	Амбулаторные пациенты с пародонтитом, не принимавшие психотропные препараты
3. Наблюдательное одномоментное исследование стоматологических пациентов для получения контрольных показателей исследуемых параметров	201	-	Амбулаторные пациенты без признаков пародонтита, не принимавшие психотропные препараты

Критерии исключения пациентов из исследования (для исключения альтернативных причин развития остеопороза):

1. Применение глюкокортикоидов или других препаратов с доказанным остеопоретическим действием;
2. Верифицированные диагнозы:
 - глюкокортикоидного остеопороза (M81.4 – лекарственный остеопороз по МКБ-10);
 - менопаузы/ климактерического синдрома (МКБ-10 – N95.1 – менопауза и климактерическое состояние у женщин);
 - постменопаузального остеопороза (M81.0 по МКБ-10);
 - сенильного остеопороза у мужчин и женщин (M81.8 по МКБ-10);
 - полная вторичная адентия зубных рядов у пациентов обоих полов (K08.1 по МКБ-10);
 - тяжелая соматическая патология (недостаточность систем выделения, недостаточность кровообращения, декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелая эндокринная патология (ранняя хирургическая менопауза), осложнения декомпенсированного сахарного диабета, патология щитовидной железы с гиперфункцией);
 - эпилепсии/ эпилептического психоза. Указанному контингенту пациентов противопоказано применение димефосфона;
3. Подтвержденный выписками из истории болезни курс лечения корректорами гиперпролактинемии (бромкриптином, перголидом, парлоделом, каберголином и др., назначаемых с целью купирования

гипогонадизма, аменореи и ожирения у женщин, снижения либидо и потенции у мужчин).

Наблюдаемые пациенты проходили лечение по поводу шизофрении (F20) (118 чел.; 59%); органических психических расстройств, психозов (F09) (N=15; 7,5%); расстройств личности и поведения, обусловленных болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга (F07) (N=45; 22,5%); невротических расстройств (F40-48) (N=22; 11%).

Димефосфон назначали врачи-психиатры в виде 15% раствора 3 раза в день по 1 ст. ложке, курсом от 10 до 14 дней. Через месяц курсы повторяли. В исследование включали пациентов, принимавших не менее 2 курсов лечения димефосфоном. Пациенты принимали нейролептики различных химических групп – типичные нейролептики (хлорпромазин, тиоридазин, галоперидол, флупентиксол и др.); атипичные нейролептики (клозапин, сульпирид, рисперидон, оланзапин и др.), а также антидепрессанты – трициклические антидепрессанты (амитриптилин, азафен и др.); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин и др.). Расчёт суммарной нейролептической нагрузки проводили по хлорпромазиновому (аминазиновому) эквиваленту (Bolea-Alamañac B., 2014; British National Formulary, 2003).

Пациенты (N=200) были разделены для анализа изучаемых параметров по подгруппам:

1. по комбинации психотропных средств
 - a. получающие нейролептики (N=78)
 - b. получающие антидепрессанты (N=56)
 - c. совместное применение нейролептиков с антидепрессантами (N=66)
2. по суммарной нейролептической нагрузке в сутки (кроме группы применения только антидепрессантов)
 - a. ≤ 100 у.е. – N=41
 - b. от 100 до 500 у.е. – N=55
 - c. ≥ 500 у.е. – N=48
3. по лечению димефосфоном в комплексной терапии
 - a. принимавшие димефосфон (N= 95)
 - b. не принимавшие димефосфон (N=105)

2. Сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание проведено на базе стоматологических клиник г. Казани с участием 197 здоровых амбулаторных пациента без психиатрической патологии с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени (K05.3 по МКБ-10) (104 женщины и 93 мужчины; $48,16 \pm 11,74$ лет). Курация пациентов включала диагностическую маршрутизацию, проведение профилактических мероприятий, консервативных, хирургических методов лечения⁴.

Критерии включения пациентов в клиническое испытание:

1. Верифицированный диагноз ХГП средней и тяжелой степени тяжести;

2. Возраст пациентов: мужчины в возрасте от 35 до 65 лет, женщины – от 35 до 55 лет;

3. Согласие пациентов на участие в исследовании: проведение обследования, консервативных и хирургических методов лечения, назначении лекарственных препаратов, проведении диспансерных осмотров через 6, 12 месяцев;

Для исключения альтернативных причин развития остеопороза использованы те же критерии исключения пациентов, что в наблюдательном исследовании (см. выше).

Всех пациентов, удовлетворявших критериям включения, распределили случайным образом на 3 группы в дополнение к комплексной терапии⁴:

- а. димефосфон внутрь (N=63);
- в. этидроновая кислота внутрь (N=78);
- с. плацебо внутрь (N=56).

Использовали таблицы случайных чисел для генерирования кода рандомизации. Сокращения распределения в группы, так же, как и ослепления участников исследования не проводили.

В качестве плацебо у амбулаторных пациентов использовали раствор глюкозы, применяемой для проведения перорального теста на толерантность к глюкозе (столовыми ложками). Димефосфон использовали в виде 15% раствора 3 раза в день по 1 ст. ложке, курсом от 10 до 14 дней. Через месяц курсы повторяли. Этидроновую кислоту применяли в виде коммерчески доступного препарата Ксидифон в дозе 4 мг/кг массы тела за 30 минут до еды в течение одного месяца с последующим 2 месячным перерывом в виде 2% раствора по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Длительность лечения и наблюдения за пациентами трёх сравниваемых групп составила один год. После проведенного курса лечения у пациентов повторно проводили клиническое, лабораторное и лучевое исследования.

3. Наблюдательное одномоментное исследование стоматологических пациентов для получения контрольных показателей исследуемых параметров. В качестве группы сравнения (контроля по отношению к пациентам с ХГП) обследовано 201 здоровых пациента без психиатрической патологии (108 женщин и 93 мужчины), обратившиеся в клиники г. Казани в период с 2009 по 2017 гг. с целью плановой санации полости рта, удаления дистопированных восьмых зубов (N=108) и пациенты челюстно-лицевого отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, госпитализированные в указанный период времени по поводу затрудненного

⁴ Лечение пациентов с ХГП проводили согласно клиническим рекомендациям Стоматологической ассоциации России (утверждены Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления №15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 г.).

прорезывания восьмых зубов, травматических переломов челюстей ($N=93$; $47,83 \pm 11,38$ лет).

Критерии включения пациентов в группу сравнения:

1. Интактный пародонт / признаки хронического катарального гингивита / признаки хронического локализованного пародонтита легкой степени;
2. Возраст пациентов: мужчины в возрасте от 35 до 65 лет, женщины – от 35 до 55 лет;
3. Согласие пациентов на участие в исследовании: проведение обследования, диспансерных осмотров через 6, 12 месяцев.

Критерии исключения пациентов из исследования (см. критерии исключения в группе пациентов психиатрического стационара).

III этап – экспериментальный. На базе ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана»⁵ на крысах породы Vistar был проведен эксперимент. На начало эксперимента возраст животных, включенных в исследование, составлял $3,2 \pm 0,8$ месяца, соотношение по полу приближалось к 1:1. Средний вес крыс на начало эксперимента составлял $189,6 \pm 54,2$ г. После адаптации к клеткам крысы были разделены на четыре группы: 1-я группа – контрольная; 2-я группа – галоперидол; 3-я группа – галоперидол + димефосфон; 4-я группа – галоперидол + этидроновая кислота. В каждой группе было по 10 крыс. Длительность эксперимента - 90 дней.

Галоперидол вводили внутривентрально по схеме: с 1-й по 10-й день в дозе 15 мг/кг в сутки (1 мл 0,15% р-ра галоперидола на 100 г массы крысы), с 10-го по 20-й день – в дозе 10 мг/кг в сутки (1 мл 0,1% р-ра на 100 г массы крысы) и с 20-го по 90 день – в дозе 5 мг/кг (1 мл 0,05% р-ра на 100 г массы крысы). 15% раствор димефосфона разводили дистиллированной водой и вводили крысам 3-й группы перорально через катетер в дозе 208 мг/кг веса один раз в сутки. 20% раствор этидроновой кислоты также разводили дистиллированной водой и вводили крысам 4-й группы перорально в дозе 45 мг/кг веса. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом в соответствии с Международными нормами (Council of the European Communities Directive 86/609/EES). Измеряемые параметры у животных представлены в таблице 1.

Все проведенные клинические и экспериментальные исследования рассмотрены и одобрены Комитетом по Этике ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России от 6.05.2013 г. (Протокол № 4/05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

I. Фармакоэпидемиологическое исследование

За период с 1996 по 2010 гг. травмы были диагностированы у 814 пациентов психиатрической клиники. Остеопоретические переломы выявлены

⁵ Благодарим заведующую кафедрой физиологии и патофизиологии животных – д.б.н., профессора Каримову Руфию Габдельхаевну за помощь в организации эксперимента.

в 412 случаях (50,6%) (переломы шейки бедренной кости, костей предплечья и компрессионные переломы тел позвонков) у пациентов старше 45 лет, получившие травмы в результате падения с высоты собственного роста непосредственно в стационаре (Клинические рекомендации по остеопорозу, 2020).

В разные годы доля остеопоротических переломов варьировала от 22,92% (2003 г.) до 71,05% (1999 г.). Средний возраст пациентов с остеопоротическими переломами составил $65,23 \pm 3,03$ года ($p < 0,01$). В структуре низкоэнергетических переломов в течение всего периода исследования преобладали переломы проксимального отдела бедренной кости – от 71,05% (в 2004 г.) до 21,74% (в 2005 г.). Этот вид переломов преобладал в возрастной группе 65 лет и старше. Переломы бедренной кости в 2 раза чаще встречались у женщин, чем у мужчин (61,3% и 38,7% соответственно, $p < 0,05$). Компрессионные переломы позвоночника и переломы Коллиса стабильно составляли 10,34-38,24% всех остеопоротических переломов. Максимальное число переломов этой локализации было выявлено в группе 65-70 лет, без гендерных различий (48,5% женщины и 56,5% мужчины).

Наибольшее число переломов наблюдали в группах 60-64 года и старше 65 лет, как среди мужчин, так и женщин (таблица 3). У женщин частота переломов была достоверно выше после 60 лет (по сравнению с мужчинами).

Таблица 3 – Число пациентов психиатрической клиники, получивших переломы (по возрастным группам и полу, %)

Возрастные группы	Мужчины	Женщины
16-34	13 (56,52)	10 (43,48)
35-49	16 (55,17)	13 (44,83)
50-54	24 (53,33)	21 (46,67)
55-59	27 (50,94)	26 (49,06)
60-64	44 (36,97)	75 (63,03)*
65 лет и старше	57 (39,86)	86 (60,14) *
Итого:	181	231

Примечание – * - $p < 0,01$.

Доля осложнений переломов в разные годы варьировала, но имела тенденцию к увеличению – от 2,22% в 1998 г. до 13,51% в 2010 году. Число осложнений после перенесенных травм регистрировалось в 1,5 раза больше у пациентов мужского пола. При этом, средний возраст пациентов с осложнениями травм составил $49,3 \pm 11,6$ лет. В структуре осложнений переломов у пациентов преобладали диагнозы - «замедленная консолидация» и «неправильно сросшиеся переломы», которые в совокупности составили 48,6% всех осложнений.

В результате неправильно сросшихся переломов в 44,4% случаев наблюдалось развитие посттравматической деформации, в 16,7% случаев формировался ложный сустав, в 22,2% посттравматическая деформация сопровождалась контрактурой нижних конечностей, а также их укорочением. У 16,7% пациентов с посттравматической деформацией было проведено повторное оперативное вмешательство с целью восстановления анатомии

поврежденного сегмента конечности. Переломы с замедленной консолидацией наблюдали чаще у лиц старшей возрастной группы (более 70 лет), при этом у 76,7% данных пациентов при переломах шейки бедренной кости выявлено несрастание костных фрагментов с формированием ложного сустава.

47,5% всех осложнений регистрировали при переломах костей нижних конечностей – это шейка бедренной кости, а также кости голени, в связи с тем, что травмы этих областей являются наиболее распространенными среди пациентов психиатрической клиники. Кости предплечья – вторая по частоте локализация всех осложнений переломов (18,8%). Переломы пяточной кости и компрессионные переломы позвоночника встречались достаточно часто – 8,7% и 17,4% соответственно. Этот вид переломов связан с попытками суицида (4,69%-21,62% всех травм) и побега, в результате прыжков пациентов с высоты.

Средний возраст всех пациентов, получивших травму, составил $64,2 \pm 8,6$ лет. Причем в группах, принимавших антидепрессанты, число женщин статистически значимо преобладало. ИМТ у пациентов психиатрической клиники, в основном, соответствовал допустимым показателям, так называемому «зеленому коридору» (20-25), но с тенденцией к уменьшению. В группе пациентов, получавших комбинированную психотропную терапию, ИМТ был наименьшим ($19,62 \pm 5,34$). Возможно, это связано с тем, что эта группа пациентов является наиболее тяжелой и имеет длительный стаж госпитализации ($13,25 \pm 5,31$ лет). Самым высоким ИМТ был у пациентов, принимавших антидепрессанты. При этом, основная масса пациентов имела низкий ИМТ (менее 20), была выявлена обратная корреляционная зависимость ИМТ от длительности госпитализации ($r=0,786$; $p<0,05$).

У пациентов на терапии нейролептиками число принимаемых препаратов превышало 5 наименований различных лекарственных средств. 68,5% пациентов одновременно принимали препараты для лечения сопутствующих заболеваний (антиконвульсанты, непрямые антикоагулянты, барбитураты, глюкокортикоидные гормоны и др.). В 78,6% случаев пациенты получали галоперидол, на монотерапии нейролептиками были только 5,7% всех пациентов.

Суммарная нейролептическая нагрузка составляла $358,88 \pm 116,25$ у.е. и была выше при назначении типичных нейролептиков. Максимальная частота переломов шейки бедренной кости наблюдалась у пациентов, получающих одновременно нейролептики и антидепрессанты. Наименьшая частота переломов шейки бедренной кости была выявлена среди пациентов, находящихся на монотерапии антидепрессантами.

II. Клиническое исследование

1. Наблюдательное исследование пациентов психиатрической клиники с пародонтитом, принимавших психотропные препараты

Состояние тканей пародонта

У пациентов психиатрической клиники на фоне проведенного лечения димефосфоном было выявлено достоверное уменьшение ПИ (с $4,71 \pm 0,36$ до $2,56 \pm 0,29$; $p<0,001$), у 34,6% пациентов с тяжелой степенью пародонтита после

лечения отмечали переход в среднюю степень тяжести. Степень кровоточивости десен достоверно снизилась, что свидетельствует о купировании воспаления в тканях пародонта (с $4,96 \pm 0,35$ до $2,17 \pm 0,23$; $p < 0,001$). Улучшения также было отмечено в группе пациентов, не принимавших димефосфон (с $4,16 \pm 0,37$ до $2,34 \pm 0,34$; $p < 0,001$), удаление микробного налета и проведение комплексного лечения позволило добиться ремиссии воспалительного процесса в пародонте.

Маркеры метаболизма костной ткани

Маркёры формирования костной ткани у пациентов психиатрической клиники были достоверно снижены (таблица 4). Так, щелочная фосфатаза у пациентов, получавших высокую дозу нейролептика, была снижена в 1,4 раза по сравнению с пациентами с ХГП ($p < 0,05$) и в 1,3 раза у пациентов, получавших нейролептики и антидепрессанты совместно ($p < 0,05$). У всех пациентов психиатрического стационара, принимавших димефосфон, уровень щелочной фосфатазы был выше в 1,4 раза после лечения: активность щелочной фосфатазы возросла с $124,19 \pm 39,44$ до $109,52 \pm 29,35$ Ед; $p < 0,01$).

Таблица 4 – Результаты биохимического исследования маркёров метаболизма костной ткани пациентов психиатрической клиники и в группах сравнения, в зависимости от дозы психотропных средств и их комбинации

Параметры метаболизма костной ткани	Группы сравнения		Пациенты психиатрической клиники					
	пациенты с интактным пародонтом	пациенты с ХГП	комбинации психотропных средств			доза нейролептика		
			н/л	а/д	н/л + а/д	<100 у.е.	от 100 до 500 у.е.	>500 у.е.
			3	4	5	6	7	8
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$148,84 \pm 11,78$	$135,93 \pm 9,17$	$99,92 \pm 10,12$	$123,28 \pm 8,25$	$106,48 \pm 12,21$	$101,52 \pm 12,34$	$102,44 \pm 11,36$	$96,18 \pm 8,31$
Р	$P_{1-3}, P_{1-5}, P_{1-6}, P_{1-8} < 0,05$; остальные сравнения - $p > 0,05$.							
sRANKL, нмоль/л	$0,180 \pm 0,101$	$0,302 \pm 0,085$	$0,501 \pm 0,134$	$0,348 \pm 0,098$	$0,593 \pm 0,106$	$0,443 \pm 0,081$	$0,541 \pm 0,093$	$0,557 \pm 0,111$
Р	$P_{1-3}, P_{1-5}, P_{1-6}, P_{1-7}, P_{1-8} < 0,01$; $P_{1-2} < 0,05$; остальные сравнения - $p > 0,05$.							
Пиридинолин, пмоль/л	$1,422 \pm 0,36$	$2,621 \pm 0,12$	$3,921 \pm 0,51$	$3,028 \pm 0,77$	$4,305 \pm 0,89$	$3,735 \pm 0,19$	$4,011 \pm 0,97$	$4,16 \pm 0,17$
Р	$P_{1-3}, P_{1-4}, P_{1-5}, P_{1-6}, P_{1-7}, P_{1-8} < 0,01$; $P_{1-2}, P_{2-3}, P_{2-5}, P_{2-7}, P_{2-8} < 0,05$; остальные сравнения - $p > 0,05$							

Уровень тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) у пациентов без психиатрической патологии с ХГП, был ниже в 1,3 раза, по сравнению с пациентами психиатрической клиники на дозе от 100 до 500 у.е. ($2,93 \pm 0,17$ Ед и $1,18 \pm 0,31$ Ед соответственно ($p < 0,01$)), что свидетельствует об усилении

деструкции костной ткани. Только у пациентов, принимавших в составе лечения димефосфон, было статистически значимым снижение уровня ТРКФ (с $1,59 \pm 0,94$ Ед до $2,16 \pm 0,88$ ($p < 0,05$)).

SRANKL был увеличен в 1,6 раз у пациентов психиатрической клиники, по сравнению с пациентами с ХГП (см. таблицу 4), что свидетельствует об активном процессе резорбции костной ткани под влиянием психотропных препаратов. Максимальные значения sRANKL определяли в группе комбинированной психотропной терапии и у пациентов с высокой дозой нейролептика. У пациентов, принимавших и не принимавших димефосфон, наблюдалось уменьшение уровня маркера резорбции в обеих подгруппах, например, на фоне лечения димефосфоном значения sRANKL снизились с $0,573 \pm 0,64$ до $0,457 \pm 0,89$ нмоль/л; $p < 0,05$).

Уровень пиридинолина был увеличен в 2,6 раз у пациентов психиатрической клиники, по сравнению с пациентами с ХГП (см. таблицу 4). Пиридинолин считают более чувствительным и специфичным маркером костной резорбции у пациентов с доказанным остеопорозом тел поясничных позвонков, и коррелирует с обменом костной ткани. У пациентов с ХГП также отмечали увеличение маркеров резорбции костной ткани в 2 раза, по сравнению с контрольной группой. Вновь самые высокие значения отмечали у пациентов, получавших комплексную психофармакотерапию нейролептиками и антидепрессантами, и у пациентов с суммарной нейролептической нагрузкой, превышавшей 500 у.е. хлорпромазинового эквивалента. У пациентов, принимавших и не принимавших димефосфон, после проведенного лечения наблюдали достоверное снижение значения содержания пиридинолина в крови (у пациентов, принимавших димефосфон - с $4,134 \pm 0,69$ до $3,612 \pm 0,64$ пмоль/л; $p < 0,05$).

Статистически значимых различий по полу обнаружено не было, но отмечено увеличение значений sRANKL и пиридинолина в крови в зависимости от возраста пациентов (sRANKL - $r = 0,891$, $p < 0,001$; PYD - $r = 0,608$, $p < 0,01$).

Микроэлементный статус костной ткани

В группе пациентов психиатрической клиники отмечался значительный дисбаланс содержания макро- и микроэлементов в костной ткани (таблица 5). Снижение уровня кальция в костной ткани наблюдали во всех группах пациентов психиатрической клиники, что может свидетельствовать о снижении минеральной плотности костной ткани. Минимальные значения определяли в группе пациентов с суммарной нейролептической нагрузкой от 100 до 500 у.е. и эти значения были в 2,5 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У пациентов психиатрической клиники выявлено увеличение содержания кальция в челюстных костях после лечения димефосфоном (с $11037,54 \pm 259,99$ до $13368,93 \pm 289,28$ мкг/г на 21 % от исходного уровня ($p < 0,05$)), так и у пациентов, не принимавших препарат (с $12116,72 \pm 240,22$ до $13108,17 \pm 153,37$ мкг/г на 8% от исходного уровня ($p < 0,05$)).

Содержание стронция в костной ткани было увеличено в группах пациентов психиатрической клиники в 3,2 раза, по сравнению с контрольной группой, и обратно коррелировало с содержанием кальция ($r = -0,849$ ($p < 0,001$)). У пациентов с суммарной нейролептической нагрузкой более 500 у.е. значения стронция были в 3,6 раз выше, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

У пациентов психиатрической клиники выявлен дефицит цинка и меди в костной ткани, наиболее значительно у пациентов с суммарной нейролептической нагрузкой свыше 500 у.е. хлорпромазинового эквивалента.

Таблица 5 – Микроэлементный профиль костной ткани альвеолярного отростка у пациентов психиатрической клиники и в группах сравнения (мкг/г), в зависимости от дозы психотропных средств и их комбинации

Параметры микроэлементного профиля	Группы сравнения		Пациенты психиатрической клиники					
	пациенты с интактным пародонтом	пациенты с ХГП	комбинации психотропных средств			доза нейролептика		
			н/л	а/д	н/л + а/д	<100 у.е.	от 100 до 500 у.е.	>500 у.е.
			1	2	3	4	5	6
Ca	22940,6 6± 60,25	18434,25 ± 46,38	10875,5 6± 63,81	11021,6 6± 43,58	10345,47 ± 60,31	11084,0 9± 52,16	9235,66 ± 81,06	10775,17 ± 69,33
P	P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ , P ₁₋₈ < 0,01; P ₂₋₃ , P ₂₋₄ , P ₂₋₅ , P ₂₋₆ , P ₂₋₇ , P ₂₋₈ < 0,05; остальные сравнения - p > 0,05.							
Sr	13,68± 0,77	24,22± 2,15	44,19± 8,35	46,93± 9,08	45,43± 8,73	45,33± 7,98	46,93± 9,08	49,44± 7,07
P	P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ , P ₁₋₈ < 0,01; P ₂₋₃ , P ₂₋₄ , P ₂₋₅ , P ₂₋₆ , P ₂₋₇ , P ₂₋₈ < 0,05; остальные сравнения - p > 0,05.							
Zn	161,63± 10,78	130,43± 9,73	103,62± 8,15	107,92± 10,16	96,18± 8,55	104,92± 10,07	109,35± 6,28	98,32± 9,29
P	P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ , P ₁₋₈ < 0,01; P ₂₋₃ , P ₂₋₄ , P ₂₋₅ , P ₂₋₆ , P ₂₋₇ , P ₂₋₈ < 0,05; остальные сравнения - p > 0,05.							
Cu	50,46± 2,31	41,22± 3,16	26,06± 2,46	30,24± 3,75	21,01± 0,16	27,11± 0,13	28,55± 1,72	20,35± 3,44
P	P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ , P ₁₋₈ < 0,01; P ₂₋₃ , P ₂₋₄ , P ₂₋₅ , P ₂₋₆ , P ₂₋₇ , P ₂₋₈ < 0,05; остальные сравнения p > 0,05.							

Содержание цинка было меньше в 1,6 раз, а меди в 2 раза, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), что может быть связано со снижением активности остеобластов костной ткани. Цинк и медь являются кофакторами ферментов, участвующих в синтезе костного матрикса и их дефицит свидетельствует о нарушениях в минерализации костной ткани. У пациентов, принимавших и не принимавших димефосфон, было выявлено достоверное увеличение содержания цинка (с $95,16 \pm 8,26$ до $114,34 \pm 6,55$ мкг/г; $p < 0,05$) и меди в костной ткани (с $21,63 \pm 4,26$ до $36,48 \pm 5,62$ мкг/г; $p < 0,05$).

При анализе результатов исследования микроэлементного состава от возраста и пола пациентов, была обнаружена положительная корреляционная зависимость содержания кальция в кости у женщин в зависимости от возраста – $r=0,844$ ($p<0,001$). Анализ содержания остальных микроэлементов в зависимости от возраста не выявил достоверных изменений.

Гистоморфометрия костной ткани

У пациентов психиатрической клиники, получающих совместно нейролептики и антидепрессанты, площадь межтрабекулярного пространства была увеличена в 1,8 раз, по сравнению с пациентами с ХГП ($p<0,01$) (таблица 6). Минимальное значение выявлено у пациентов, принимавших только антидепрессанты. Увеличение площади межтрабекулярного пространства может свидетельствовать о порозности костной ткани в результате истончения костных балок.

Также у пациентов, получающих комбинированную психотропную терапию, выявлено уменьшение среднего диаметра трабекул в 1,8 раз, по сравнению с контролем, это самое низкое значение в группах пациентов психиатрической клиники ($p<0,001$).

Таблица 6 – Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани пациентов психиатрической клиники и в группах сравнения, в зависимости от дозы психотропных средств и их комбинации

Параметры гистоморфометрии костной ткани	Группы сравнения		Пациенты психиатрической клиники					
	пациенты с интактным пародонтом	пациенты с ХГП	комбинации психотропных средств			доза нейролептика		
			н/л	а/д	н/л + а/д	<100 у.е.	от 100 до 500 у.е.	>500 у.е.
	1	2	3	4	5	6	7	8
Площадь межтрабекулярного пространства (%)	19,88±3,18	24,08±3,71	35,68±5,21	28,13±3,77	44,93±4,95	30,27±6,06	37,39±3,87	40,56±5,22
P	P ₁₋₅ , P ₁₋₈ <0,05; остальные сравнения - p>0,05.							
Число остеокластов на 1мм ³ кости	0,22±0,08	0,36±0,051	0,43±0,048	0,39±0,033	0,52±0,038	0,50±0,027	0,47±0,03	0,51±0,036
P	P ₁₋₃ , P ₁₋₅ , P ₁₋₈ <0,01; P ₁₋₄ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ <0,05; остальные сравнения - p>0,05.							
Костная плотность г/см ³	2,018±0,035	1,569±0,027	1,009±0,017	1,109±0,048	1,059±0,02	1,118±0,039	1,062±0,025	1,011±0,044
P	P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ , P ₁₋₈ <0,05; остальные сравнения - p>0,05.							

Во всех группах пациентов психиатрической клиники отмечалось увеличение удельного числа остеокластов. Максимальное значение вновь зафиксировано у пациентов, получающих комбинированную психотропную

терапию (в 2,4 раза, по сравнению с контролем), а минимальное – у пациентов, принимающих только антидепрессанты. Также максимальные показатели отмечаются в группе пациентов с суммарной нейролептической нагрузкой более 500 у.е. У пациентов в группе димефосфона число остеокластов уменьшилось с $0,52 \pm 0,016$ до $0,41 \pm 0,022$ на 1мм^3 ($p < 0,05$). У пациентов, не принимавших димефосфон, этого снижения не было.

Уменьшение среднего диаметра трабекулы, увеличение площади межтрабекулярного пространства и заполнение его менее плотной фиброзной тканью привело к снижению плотности челюстной кости, что подтверждает исследование (см. таблицу 6). Самое низкое значение костной плотности обнаружено у пациентов, принимающих нейролептики с антидепрессантами и с суммарной нейролептической нагрузкой, превышающей 500 у.е.

При анализе зависимости гистоморфометрических показателей от пола и возраста пациентов, была выявлена положительная корреляционная зависимость среднего диаметра трабекулы от возраста у женщин во всех исследуемых группах – $r = 0,752$ ($p < 0,001$).

Ультразвуковая денситометрия

Ультразвуковая денситометрия лучевой кости выявила повышение костной плотности у пациентов с ХГП без психической патологии, по сравнению с пациентами психиатрической клиники (Z - показатель: $-1,07 \pm 0,09$ SD и $-0,36 \pm 0,13$ соответственно; $p < 0,001$). У пациентов, получавших психотропные препараты, во всех группах сравнения отмечали снижение костной плотности, соответствующее остеопении. Так, минимальные значения выявлены в группе пациентов, получавших нейролептики при суммарной нейролептической нагрузке в 100 - 500 у.е. ($-1,58 \pm 0,36$ SD) и у пациентов на монотерапии антидепрессантами ($-1,48 \pm 0,27$ SD). При анализе корреляционных отношений обнаружены сильная прямая зависимость показателей ультразвуковой денситометрии от тяжести воспалительного процесса (пародонтального индекса с Z - показателем: $r = 0,705$ ($p < 0,001$)), от содержания пиридинолина в костной ткани ($r = 0,815$ ($p < 0,001$)) и значения sRANKL ($r = 0,796$ ($p < 0,001$)). При анализе показателей денситометрии костной ткани в возрастном аспекте ожидаемо выявлено её снижение, как у пациентов психиатрической клиники, так и в группах сравнения. Однако отметим некоторый разрыв в точках снижения костной плотности: если в группе сравнения существенное снижение определялось в возрасте 60-70 лет (Z – показатель: $-1,28 \pm 0,34$ SD), то у пациентов психиатрической клиники снижение прослеживалось уже к 50 годам ($-1,09 \pm 0,27$ SD).

2. Сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание среди пациентов с пародонтитом, не принимавших психотропные препараты

Состояние тканей пародонта. У пациентов с ХГП после проведенного лечения димефосфоном и плацебо достоверно улучшились показатели пародонтальных индексов и индекса кровоточивости десен (рисунки 1, 2).

У 56,5% пациентов, получавших этидроновую кислоту, средняя степень тяжести ХГП перешла в легкую степень. При этом, пародонтальный индекс уменьшился в 3,3 раза, по сравнению со значениями ПИ до начала лечения (с $3,81 \pm 0,24$ до $1,16 \pm 0,15$; $p < 0,001$).

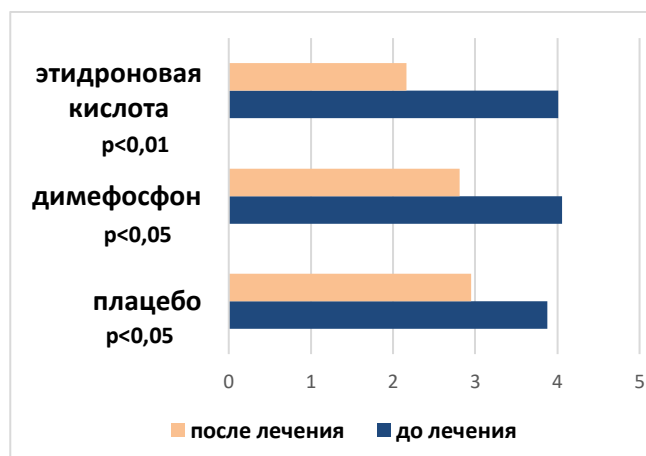


Рисунок 1 – Значения пародонтального индекса у пациентов с ХГП до и после лечения

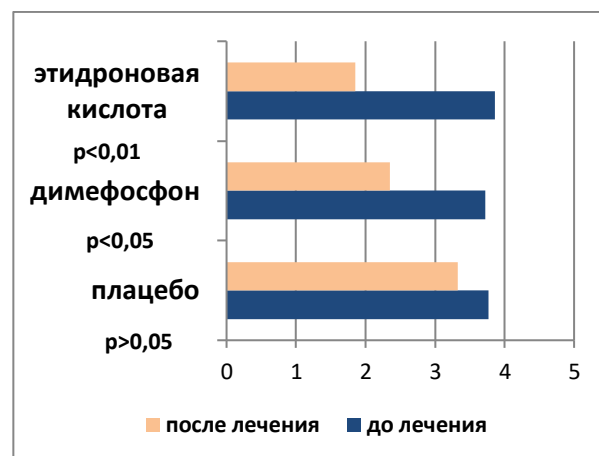


Рисунок 2 – Значения индекса Мюллемана-Коуэлла у пациентов с ХГП до и после лечения

Индекс кровоточивости Мюллемана-Коуэлла уменьшился у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в результате проведенного комплексного лечения, кровоточивость выявлялась точечно при зондировании, пациенты отмечали уменьшение кровотечения при чистке зубов, приеме пищи. Лучшие результаты продемонстрировала этидроновая кислота – индекс кровоточивости снизился с $4,18 \pm 0,31$ до $2,73 \pm 0,35$ ($p < 0,01$), достоверно показатель уменьшился также у пациентов, получавших димефосфон ($3,91 \pm 0,26$ до $2,68 \pm 0,42$ ($p < 0,05$)). У пациентов, получавших плацебо такие улучшения не были выявлены (см. рисунок 2).

Маркеры метаболизма костной ткани

У пациентов с ХГП, принимавших димефосфон, наблюдали увеличение уровня щелочной фосфатазы в 1,4 раза ($p < 0,05$), этидроновую кислоту – в 1,8 раз ($p < 0,01$), но не у пациентов, принимавших плацебо (таблица 7). После проведенного лечения определялось снижение уровня ТРКФ, более выраженное у пациентов с ХГП. Уменьшение значения ТРКФ наблюдали даже у пациентов, принимавших плацебо (с $79,12 \pm 16,25$ до $67,42 \pm 19,33$; $p < 0,01$). У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, получавших димефосфон, наблюдали также снижение ТРКФ (с $86,25 \pm 22,15$ до $66,14 \pm 17,83$ Ед; $p < 0,01$), при лечении этидроновой кислотой – показатели снизились с $85,39 \pm 22,01$ до $61,28 \pm 20,17$ Ед, $p < 0,01$).

Уровень sRANKL в крови также снизился у всех пациентов после проведенного лечения. У пациентов с ХГП значение sRANKL уменьшилось даже в группе, получавшей плацебо в 1,3 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о

важности удаления патогенных микроорганизмов из пародонтальных карманов для купирования воспаления.

Таблица 7 – Результаты биохимического исследования маркеров метаболизма костной ткани пациентов с пародонтитом, не принимавших психотропные препараты, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии

Маркеры метаболизма костной ткани		с интактным пародонтом	Пациенты с ХГП		
			плацебо	димефосфон	этидроновая кислота
			1	2	3
Щелочная фосфатаза, Ед/л	до лечения	113,46± 14,38	124,42± 22,33	104,14± 13,03	93,08± 15,87
		P ₁₋₃ <0,001; остальные сравнения - p>0,05.			
	после лечения	103,78± 11,25	136,12± 27,25	156,25± 20,95*	150,39± 21,01*
		все сравнения - p>0,05.			
		sRANKL, нмоль/л	до лечения	0,187± 0,033	0,482± 0,057
P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ P ₁₋₆ <0,001; P ₄₋₅ , P ₄₋₆ <0,01; остальные сравнения - p>0,05.					
после лечения	0,192± 0,023		0,362± 0,064*	0,424± 0,042*	0,311± 0,066**
	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,001; остальные сравнения - p>0,05.				
Пиридино лин, пмоль/л	до лечения	1,413± 0,31	2,737± 0,19	2,935± 0,34	3,016± 0,29
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₅ , P ₂₋₆ , P ₃₋₅ , P ₃₋₆ <0,01; остальные сравнения - p>0,05.			
	после лечения	1,328± 0,44	2,216± 0,37	1,844± 0,55*	1,519± 0,28**
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,001; остальные сравнения - p>0,05.			

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования до и после лечения: * - p <0,05; ** - p <0,01.

При использовании димефосфона у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом наблюдали снижение значений sRANKL в 1,2 раза (p<0,05), этидроновой кислоты - в 2 раза (p<0,01).

У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом значения пиридинолина в крови снизились на фоне применения димефосфона (в 1,6 раз) и этидроновой кислоты (в 2 раза). Применение в составе комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита димефосфона и этидроновой кислоты восстанавливало процессы регенерации в костной ткани и снижало побочные эффекты психотропной терапии.

Микроэлементный статус

Содержание кальция в костной ткани челюстей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом увеличилось после лечения этидроновой кислотой (в 1,2 раза; p<0,05) и димефосфона (в 1,2 раза; p<0,05), но не у пациентов, получавших плацебо (таблица 8).

В костной ткани у пациентов с ХГП, получавших этидроновую кислоту после проведенного лечения было выявлено снижение содержания стронция

(таблица 8). Увеличение содержания цинка в челюстных костях обнаружили только в группе пациентов, принимавших этидроновую кислоту, в 1,2 раза, по сравнению с пациентами с интактным пародонтом ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Результаты микроэлементного статуса костной ткани пациентов психиатрического стационара и в группах сравнения, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии

Микроэлементный статус костной ткани		с интактным пародонтом	Пациенты с ХГП		
			плацебо	димефосфон	этидроновая кислота
		1	2	3	4
Ca	до лечения	21158,45± 247,94	14839,38± 356,17	14328,83± 267,44	14498,35± 327,48
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4}, P_{2-3}, P_{3-4} < 0,001$; остальные сравнения - $p > 0,05$.			
	после лечения	21069,55± 258,16	15431,27± 315,69	16644,74± 305,38*	17129,44± 364,92*
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4}, P_{2-3}, P_{3-4} < 0,001$; остальные сравнения - $p > 0,05$.			
Sr	до лечения	13,25± 4,48	23,61± 4,49	29,55± 3,80	30,17± 5,21
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4}, P_{2-3}, P_{2-4} < 0,001$; остальные сравнения - $p > 0,05$.			
	после лечения	12,36± 4,95	20,07± 3,26	27,62± 4,18	21,22± 4,73*
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4}, P_{2-3}, P_{2-4} < 0,001$; остальные сравнения - $p > 0,05$.			
Zn	до лечения	160,05± 11,28	141,53± 12,66	135,73± 13,56	131,49± 13,37
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4} < 0,001$; $P_{2-4} < 0,01$; остальные сравнения - $p > 0,05$.			
	после лечения	157,73± 12,39	146,18± 14,61	142,38± 12,48	157,12± 14,57*
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4} < 0,001$; $P_{2-4} < 0,01$; остальные сравнения - $p > 0,05$.			
Cu	до лечения	49,38± 6,12	31,58± 4,26	28,33± 6,72	30,55± 4,16
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4} < 0,001$; остальные сравнения - $p > 0,05$.			
	после лечения	50,12± 6,05	36,41± 5,13	35,84± 5,12	47,07± 4,52*
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4} < 0,001$; остальные сравнения - $p > 0,05$.			

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования до и после лечения: * - $p < 0,05$

Содержание меди в костной ткани достоверно увеличилось в 1,5 раза у пациентов, принимавших этидроновую кислоту ($p < 0,05$) и значение этого элемента приближалось, но не достигало контрольных показателей, что свидетельствует о тенденции к восстановлению баланса микроэлементов костной ткани при включении в состав лечения антирезорбента.

Дополнительное применение димефосфона и этидроновой кислоты привело к положительному эффекту в комплексном лечении пародонтита: появлении стабильной ремиссии воспалительного процесса, восстановлении микроэлементного гомеостаза костной ткани и снижении неблагоприятного воздействия психотропных препаратов на костную ткань.

Гистоморфометрия

Площадь межтрабекулярного пространства достоверно уменьшилась на 30% только у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, принимавших этидроновую кислоту. Уменьшение площади межтрабекулярного пространства свидетельствует об увеличении объёма костной ткани, которое произошло за счёт утолщения костных балок губчатого вещества. Только у пациентов, принимавших этидроновую кислоту, наблюдали увеличение среднего диаметра трабекул - на 18% ($p<0,05$) (рисунок 3).

В группах пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, как у принимающих димефосфон, так и этидроновую кислоту, наблюдалось уменьшение числа остеокластов, что говорит об эффективности проводимой терапии (с $0,43\pm0,072$ до $0,32\pm0,081$ на 1мм^3 ($p<0,05$) и с $0,39\pm0,091$ до $0,24\pm0,078$ на 1мм^3 ($p<0,05$) соответственно).

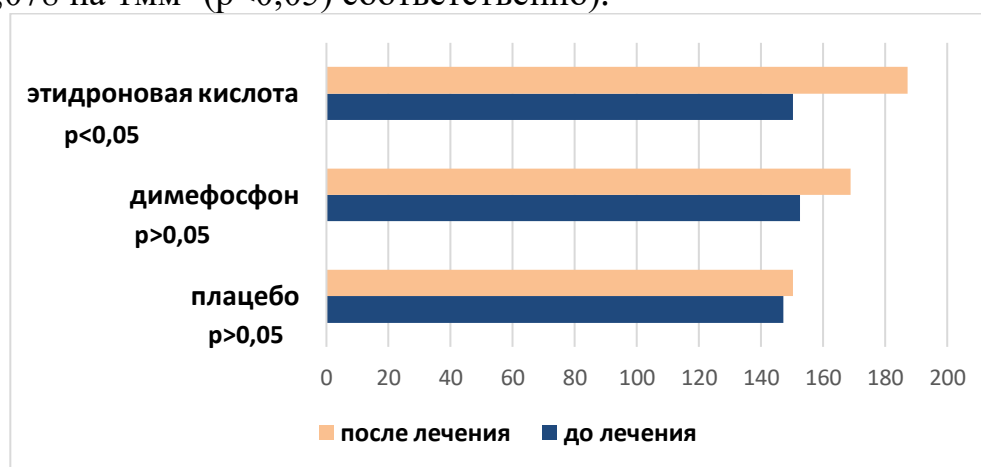


Рисунок 3 - Средний диаметр трабекулы костной ткани альвеолярного отростка у пациентов с ХГП до и после лечения

Уменьшение активности остеокластов и увеличение среднего диаметра трабекулы костной ткани привело к уменьшению площади межтрабекулярного пространства и увеличению костной плотности. Только у пациентов, принимавших этидроновую кислоту, костная плотность была увеличена на 29% ($p<0,01$).

Ультразвуковая денситометрия

Ультразвуковая денситометрия костной ткани лучевой кости выявила повышение костной плотности только у пациентов, принимавших этидроновую кислоту – на 15%, по сравнению с результатами обследованных до лечения ($p<0,05$).

Балльная оценка риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники

С целью выявления группы риска развития вторичного остеопороза среди пациентов психиатрической клиники разработана компьютерная программа для автоматизированного подсчёта числового значения возможных факторов, влияющих на состояние метаболизма костной ткани (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022614338).

В число тестируемых параметров включили: пол, возраст, длительность психиатрического заболевания, сопутствующую патологию, состав лекарственной терапии, суммарную нейрорепаративную нагрузку, наличие вредных привычек, патологические переломы в анамнезе и ряд других факторов риска. Каждому признаку присуждали значение в баллах, в зависимости от уровня доказательности (Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза, 2021 г.). Эти параметры программа обрабатывает и выдает степень риска развития остеопороза - низкий, средний или высокий. В зависимости от степени риска программа предлагает перечень профилактических мероприятий для конкретного пациента, учитывая его индивидуальные особенности.

III. Экспериментальное исследование

Маркеры метаболизма костной ткани

Уровень общего кальция в сыворотке крови достоверно снизился в 2,3 раза у крыс, получавших галоперидол, по сравнению с показателями до эксперимента, что свидетельствует о возникновении дефицита микроэлемента (таблица 9). Одновременное введение димефосфона или этидроновой кислоты с галоперидолом позволило компенсировать возникающий дисбаланс кальция в крови у крыс.

Таблица 9 – Биохимические показатели костного метаболизма в крови подопытных животных до и после эксперимента ($M \pm m$)

Показатель		1 группа контроль	2 группа галоперидол	3 группа галоперидол+ димефосфон	4 группа галоперидол+ этидроновая кислота
Общий Са, ммоль/л	До	3,025±0,41	2,931±0,27	3,027±0,416	2,994±0,225
	После	2,883±0,157	1,301±0,584*■	2,554±0,198	2,913±0,098
Щелочная фосфатаза Ед/л	До	337,12±41,25	331,36±43,12	312,54±52,19	322,26±46,18
	После	341,21±54,92	208,35±77,12** ■	350,61±28,16	363,58±39,29
Окси- пролин, моль/л	До	1,44±0,07	1,62±0,06	1,58±0,07	1,48±0,12
	После	1,35±0,21	2,24±0,29*■	1,42±0,09	1,32±0,09

Примечание – * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; - по сравнению с контролем. ■ - $p < 0,05$ по сравнению с показателями до эксперимента

Активность щелочной фосфатазы была снижена в 1,6 раз в группе животных, которым вводили галоперидол, по сравнению с показателями до начала эксперимента (см. таблицу 9). В группах крыс, которым вводили галоперидол с димефосфоном или галоперидол с этидроновой кислотой,

активность щелочной фосфатазы не изменилась по сравнению с исходным уровнем и не отличалась от показателей контрольной группы.

Увеличение экскреции оксипролина в моче было выявлено у животных, которым вводили только галоперидол, (2-ая группа) на 38%, по сравнению с исходными показателями (до эксперимента) и на 28% по сравнению с контрольной группой. У животных, которым вводили этидроновую кислоту или димефосфон, уровень экскреции оксипролина остался таким же, как и до начала эксперимента (исходный уровень). Таким образом, димефосфон и этидроновая кислота полностью компенсировали побочный эффект галоперидола.

Микроэлементный статус

Минимальные показатели содержания кальция в костях у крыс были в группе животных, которым вводили галоперидол: в 1,5 раза ниже, чем в контрольной группе (таблица 10). У крыс, которым вводили галоперидол с димефосфоном содержание кальция в костях было снижено в 1,3 раза, по сравнению с контрольной группой. Этидроновая кислота оказывала антирезорбтивный эффект, предотвращая дефицит кальция в костях крыс.

Таблица 10 – Показатели микроэлементного статуса костной ткани у подопытных животных после эксперимента ($M \pm m$)

Параметры микроэлементно го состава костной ткани	Контрольная группа	Галоперидол	Галоперидол + димефосфон	Галоперидол + этидроновая кислота
	1	2	3	4
Ca	7538,21± 292,45	5083,42± 257,36	5712,54± 231,55	6561,15± 217,08
	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₄ <0,05; остальные сравнения - p>0,05.			
Sr	6,48± 0,58	8,25± 0,92	7,09± 0,83	6,33± 0,52
	P ₁₋₂ <0,05; P ₂₋₄ <0,05; остальные сравнения - p>0,05.			
Zn	59,62± 5,38	38,18± 3,63	50,41± 4,92	60,59± 2,61
	P ₁₋₂ <0,05; P ₂₋₄ <0,05; остальные сравнения - p>0,05.			
Cu	21,12± 3,82	10,74± 3,15	15,88± 1,38	20,94± 1,53
	P ₁₋₂ <0,05; P ₂₋₄ <0,05; остальные сравнения - p>0,05.			

Содержание стронция в костной ткани у крыс, которым вводили галоперидол, было увеличено в 1,3 раза, по сравнению с контрольной группой (см. таблицу 10). В группах крыс, получавших галоперидол с димефосфоном или этидроновой кислотой, содержание стронция не изменилось, по сравнению с контрольной группой. Совместное с галоперидолом введение димефосфона или этидроновой кислоты препятствовало накоплению стронция в костной ткани.

В группе крыс, которым вводили галоперидол, содержание цинка было снижено в 1,6 раз (содержание меди снижено в 2 раза), по сравнению с контрольной группой. Содержание цинка и меди не изменилось в группах крыс,

которым вводили галоперидол с димефосфоном или с этидроновой кислотой, по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, при моделировании остеопороза галоперидолом установлено снижение содержания в костной ткани кальция, меди, цинка и повышение содержания стронция. Совместное введение с галоперидолом этидроновой кислоты позволило сохранить содержание всех изученных микроэлементов на уровне контрольной группы. При совместном применении димефосфона с галоперидолом также были сохранены показатели содержания стронция, меди и цинка (на уровне контрольной группы), уровень кальция не достиг контрольных значений.

Гистоморфометрия

Введение галоперидола в течение 90 дней привело к уменьшению толщины кортикального слоя в два раза по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,01$) (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели гистоморфометрии костной ткани у подопытных животных экспериментальных групп и контрольной ($M \pm m$)

Группы подопытных животных	Площадь межтрабекулярного пространства (%)	Средний диаметр трабекул (мкм)	Толщина кортикального слоя (мкм)
1. Контрольная группа	19,28 $\pm$ 1,34	58,26 $\pm$ 3,53	77,91 $\pm$ 3,28
2. Галоперидол	38,62 $\pm$ 1,76**	26,92 $\pm$ 4,55**	38,73 $\pm$ 2,08**
3. Галоперидол + димефосфон	30,52 $\pm$ 2,05*	46,21 $\pm$ 3,65	54,96 $\pm$ 3,22*
4. Галоперидол + этидроновая кислота	23,54 $\pm$ 1,77	52,36 $\pm$ 4,16	68,39 $\pm$ 4,52

Примечание – ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$ - статистическая достоверность различий между группами экспериментальных животных и контрольной

У крыс, которым вводили димефосфон при моделировании остеопороза галоперидолом, толщина кортикальной пластинки была в 1,4 раза больше, чем у животных, получавших только галоперидол ($p < 0,05$), но в 1,4 раза меньше, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). На фоне этидроновой кислоты этот показатель не отличался как от контрольных значений, так и от показателей группы димефосфона, что свидетельствует о антирезорбтивном действии обоих фосфонатов.

Средний диаметр трабекул губчатого вещества костной ткани у животных на фоне галоперидола был снижен в 2,2 раза ($p < 0,01$) от контроля. У животных, на фоне введения и димефосфона, и этидроновой кислоты показатель среднего диаметра трабекул не отличался от контрольных значений.

Площадь межтрабекулярного пространства у крыс, которым вводили только галоперидол была в 2 раза больше, чем в контроле ($p < 0,01$). Это демонстрирует признаки остеопороза у крыс при его моделировании

галопериДОлом и сохранении структуры и объема костной ткани у животных при введении фосфонатов, в большей степени – этиДроновой кислоты.

Рентгенологическое изучение скелета крыс

У 30% крыс, которым вводили галопериДОл, на рентгенограммах тел позвонков были выявлены патологические переломы, преимущественно в грудном и поясничном отделах, истончение кортикальной пластинки, местами определялись её точечные дефекты, очаги остеопороза. Трабекулы тел позвонков имели размытые контуры с очагами просветления, на фоне обеднённого трабекулярного рисунка чётко контурировалась кортикальная пластинка («феномен рамки»). В исследуемых группах крыс, которым вводили димефосфон или этиДроновую кислоту, выраженных изменений костной ткани не было выявлено.

Показанное быстрое (в течение 90 дней) развитие резорбции костной ткани под влиянием галопериДОла свидетельствует о его остеопоретическом действии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов психиатрической клиники на фоне длительного применения психотропных препаратов в 51% случаев развиваются низкоэнергетические переломы костей скелета; локализация полученных травм характерна для системного остеопороза (шейка беДренной кости – 42,3%, кости предплечья – 22,6%, компрессионные переломы тел позвонков – 18,02%). У 8,7% этих пациентов, получивших травмы, развились различные осложнения (замедленная консолидация, неправильно сросшиеся переломы и др.).

2. В результате комплексной оценки состояния костной ткани, определяемой биохимическими, гистоморфометрическими и лучевыми методами исследования у 46% пациентов психиатрической клиники на фоне применения психотропных препаратов выявлен остеопороз, у 24% пациентов – остеопения.

3. У пациентов психиатрической клиники с выявленным остеопорозом и остеопенией, постоянно получающих психотропные средства, развивался пародонтит: в 35% случаев средней степени тяжести, в 53% - тяжелой. У пациентов общей сети здравоохранения, не получающих психофармакотерапию (группа сравнения), пародонтит средней степени тяжести определяли в 27% случаев, тяжелой - в 29%. Тяжелые формы пародонтита в 2 раза чаще развивались у пациентов психиатрической клиники с остеопорозом и остеопенией; хронический пародонтит являлся одним из клинических проявлений вторичного остеопороза у пациентов, длительно получающих психотропные препараты.

4. Терапия нейрОлептиками с суммарной нейрОлептической нагрузкой, превышающей 500 у.е., длительностью более 5 лет, сочетание нейрОлептиков с антидепрессантами являются факторами риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники.

5. Региональный остеопороз челюстных костей средней и тяжелой степени, низкоэнергетические переломы в анамнезе, увеличение маркеров

резорбции костной ткани, нарушение её микроархитектоники являются факторами, свидетельствующими о наличии вторичного остеопороза при фармакотерапии психотропными средствами.

6. Разработанная программа для ЭВМ «Оценка риска остеопороза у психически больных» способствует выявлению пациентов группы риска по развитию вторичного остеопороза; чувствительность прогностической модели составила 0,88, специфичность 0,95.

7. У пациентов психиатрической клиники терапия димефосфоном приводила к снижению показателей пародонтальных, гигиенического индексов, уменьшению маркеров резорбции костной ткани в крови и числа остеокластов в 1мм^3 кости, увеличению активности щелочной фосфатазы и содержанию кальция, меди, цинка в костной ткани.

8. Димефосфон и этидроновая кислота у всех пациентов с региональным остеопорозом челюстных костей, не принимавших психотропные препараты, уменьшали повышенные показатели пародонтальных, гигиенического индексов, снижали уровень маркеров резорбции костной ткани в крови и число остеокластов в 1мм^3 кости, увеличивали активность щелочной фосфатазы и содержание кальция в костной ткани. У этих пациентов этидроновая кислота вызывала более выраженное, чем димефосфон, увеличение содержания меди и цинка в костной ткани, среднего диаметра трабекулы, костной плотности по данным ультразвуковой денситометрии, снижая содержание стронция и площадь межтрабекулярного пространства.

9. Внутривенное введение галоперидола крысам в расчётной терапевтической дозе вызывало развитие экспериментального остеопороза, характеризующегося увеличением показателей маркёров резорбции костной ткани, деструкцией структуры кости, выявляемой микроэлементным, гистоморфометрическим и лучевым методами исследования. Димефосфон и этидроновая кислота эффективны для коррекции остеопоретического эффекта галоперидола в эксперименте при большей выраженности защитного действия у этидроновой кислоты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с психиатрической патологией с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени целесообразно рекомендовать проведение двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и анализ на маркеры резорбции костной ткани;

2. При выявленном воспалительно-деструктивном процессе в челюстных костях рекомендуется проведение ультразвуковой денситометрии лучевой кости и определение костной плотности по фрагментам костной ткани челюстей. При значениях Z-показателя ультразвуковой денситометрии менее 1,0 и костной плотности менее $1,0\text{ г/мм}^3$, рекомендуется направить пациента к врачу-эндокринологу с целью проведения более полного обследования костной ткани;

3. Пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом рекомендуется применять в составе комплексной терапии курс лечения

димефосфом или этидроновой кислотой. Этидроновая кислота в дозе 4 - мг/кг массы тела 3 раз в день за 30 минут до еды, по схеме – 1 месяц с последующим 2 месячным перерывом. У пациентов с противопоказаниями к этидроновой кислоте следует назначать димефосфон 15% раствор курсами по 1 ст. ложке 3 раза в день в течение 14 дней, через месяц курс повторять. Продолжительность лечения - 1 год.

4. Для скрининговой оценки степени риска развития вторичного остеопороза рекомендуется проведение автоматизированного анализа истории болезни пациентов с использованием программы для ЭВМ «Оценка риска остеопороза у психически больных». При получении суммарно более 50 баллов, необходимо назначить пациенту соответствующее обследование и медикаментозную терапию.

5. Пациентам психиатрического стационара с выявленным высоким риском развития остеопороза (получивших при суммарной оценке более 50 баллов) необходимо провести коррекцию психотропной терапии – снизить суммарную нейрорепрессивную нагрузку, назначить корректоры гиперпролактинемии; в составе комплексной терапии не назначать нейрорепрессивы с антиконвульсантами, глюкокортикостероидами, антидепрессантами и другими препаратами с доказанным остеопоретическим побочным эффектом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективна разработка персонифицированного подхода к фармакотерапии психической патологии, с учетом возрастных особенностей пациентов, состояния здоровья, в том числе полости рта, и образа жизни. Изучение совместного применения димефосфона с психотропными препаратами, позволит снизить побочный эффект нейрорепрессивов на костную ткань и рекомендовать его широкое применение в психиатрических клиниках. Дальнейшее исследование антирезорбтивного эффекта отечественных препаратов димефосфон и этидроновая кислота, позволит активно использовать их в клинической практике.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ильина Р.Ю. Проблема регионарного остеопороза у психически больных при терапии психотропными средствами/ Р.Ю. Ильина // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – №6. – С.126-129.

2. Переломы костей у психически больных (ретроспективный анализ историй болезни с 1996 по 2010 гг.) / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова, Л.Е. Зиганшина, Т.В. Гурьянова // Практическая медицина. - 2012. – Т. 2, №8(64). - С.81-86.

3. Ильина Р.Ю. Стоматологические аспекты лекарственного остеопороза (монография) / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова, Л.Е. Зиганшина // Казань: Изд. «МеДДок», 2012. – 172 с.

4. Ilina R.Ju. Predicting and managing adverse reactions of psychotropic drugs / R.Ju. Ilina, O.O. Pasyunkova, L.E. Ziganshina // International Journal of Risk and Safety in Medicine. – 2013. - N.25. - P.95-103.

5. Ильина Р.Ю. Анализ взаимосвязи терапии психотропными средствами и распространенности остеопоротических переломов среди психически больных / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова // Вестник Чувашского университета. – 2013. - №3. - С.470-475.

6. Ильина Р.Ю. Оценка эффективности димефосфона в комплексном лечении заболеваний пародонта / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова // Вестник Чувашского университета. – 2013. - №3. - С.476-480.

7. Ильина Р.Ю. Изменение биохимических маркеров метаболизма костной ткани на фоне лекарственного остеопороза у психически больных / Р.Ю. Ильина, Е.В. Уракова, Л.Р. Мухамеджанова // Практическая медицина. – 2013. – Т. 2, №1-2(69). - С. 63-67.

8. Ильина Р.Ю. Анализ осложнений травматических переломов у психически больных / Р.Ю. Ильина, Л.Е. Зиганшина // Практическая медицина. – 2013. – Т. 2, №1-2(69). - С.59-63.

9. Ильина Р.Ю. Оценка плотности костной ткани у психически больных по данным ультразвуковой денситометрии / Р.Ю. Ильина // Фундаментальные исследования – 2014. - № 7 (ч.1) – С. 77-80. - URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34395> (дата обращения: 10.10.2025).

10. Ильина Р.Ю. Методы диагностики системного остеопороза у психически больных / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова // Вестник современной клинической медицины - 2014. — Т. 7, №4. – С. 22-25.

11. Ильина Р.Ю. Минеральный спектр костной ткани очагов одонтогенной инфекции у психически больных на фоне терапии димефосфоном / Р.Ю. Ильина, Л.Е. Зиганшина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. - №3. – С. 25-28.

12. Ильина Р.Ю. Новые методы диагностики снижения костной плотности челюстных костей / Р.Ю. Ильина, Р.А. Дзамуков, Р.В. Лексин // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, №4(89). - С. 50-54.

13. Показатели метаболизма костной ткани у пациентов психиатрической клиники на фоне приема димефосфона / Р.Ю. Ильина, О.О. Пасынкова, Л.Р. Мухамеджанова, Л.Е. Зиганшина // Казанский медицинский журнал. - 2016. – №5 (97). – С.669-674.

14. Патологические изменения в костной ткани у крыс при экспериментальном остеопорозе / Р.Ю. Ильина, Р.Г. Каримова, Л.Р. Мухамеджанова, Л.Е. Зиганшина // Практическая медицина. – 2017. - №8(109). – С.71-75.

15. Ильина Р.Ю. Этидронат натрия в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом: оценка эффективности различных методов / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова //

Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. - №2. – С. 107-111.

16. Ильина Р.Ю. Микроэлементный профиль твёрдых тканей зуба и костной ткани челюстей у пациентов с психиатрической патологией / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова, Л.И. Никитина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. - №5. – С. 156-159.

17. Оценка влияния димефосфона на активность перестроечных процессов в костной ткани в условиях экспериментального остеопороза / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова, Р.А. Дзамуков, Л.Е. Зиганшина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, №1. – С. 22-26.

18. Проявления метаболического синдрома в полости рта у психически больных / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова, Г.М. Ахмедова, Т.В. Гурьянова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. - №15(3). – С. 27-32.

19. Ильина Р.Ю. Галоперидол-индуцированный экспериментальный остеопороз и его коррекция димефосфоном / Р.Ю. Ильина, Л.Е. Зиганшина, Л.Р. Мухамеджанова // Казанский медицинский журнал. – 2024. - №5. – С.718-724.

20. Ильина Р.Ю. Терапия антипсихотическими препаратами и остеопоротические переломы у пациентов психиатрического стационара / Р.Ю. Ильина, Л.Е. Зиганшина, Л.Р. Мухамеджанова // Современные проблемы науки и образования – 2024. – № 6. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33757> (дата обращения: 10.10.2025).

Сведения об имеющихся изобретениях:

1. Патент № 2747125 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 33/84. Способ определения плотности костной ткани в челюстных костях для проведения дентальной имплантации: № 2020124052: заявл. 13.07.2020: опубл. 28.04.2021 / Р.А. Дзамуков, Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова; патентообладатель - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614338 Российская Федерация. Программа для ЭВМ "Оценка риска остеопороза у психически больных": № 2022613561: заявл. 11.03.2022: опубл. 18.03.2022 / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова, А.О. Капрович; патентообладатель - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Патент № 2819512 С1 Российская Федерация, МПК А61В 1/24, А61В 1/247, А61С 19/04. Способ оценки риска развития системного остеопороза при

хроническом генерализированном пародонтите: № 2023100335: заявл. 10.01.2023: опубл. 21.05.2024 / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова; патентообладатель - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Список сокращений:

ГК – глюкокортикоиды

ИМТ – индекс массы тела

КТ – костная ткань

ЛС – лекарственные средства

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ПИ – пародонтальный индекс

ПТГ – паратиреоидный гормон

ТРКФ – тартратрезистентная кислая фосфатаза

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ЩФ – щелочная фосфатаза